

Провоспалительные цитокины, окисленные белки и липиды при алкогольной зависимости

Ветлугина Т.П., Прокопьева В.Д., Епимахова Е.В., Мандель А.И., Бойко А.С.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. 634014, Томск, ул. Алеутская, д. 4

Pro-inflammatory cytokines, oxidized proteins, and lipids in alcohol dependence

Vetlugina T.P., Prokopieva V.D., Epimakhova E.V., Mandel A.I., Boyko A.S.

Mental health Research Institute of the Tomsk National Research Medical Centre of the Russian Academy of Sciences, Aleutskaya str. 4, Tomsk 634014, Russian Federation

Продолжение исследований роли окислительно-го стресса, нейроиммунного дисбаланса и воспаления в формировании алкогольной зависимости представляет научный и практический интерес с целью накопления данных в области изучения патогенеза алкоголизма и для разработки новых более эффективных методов терапии наркологических больных.

Цель. Исследование периферических цитокинов и маркеров окислительного стресса в динамике терапии алкогольной зависимости.

Материалы и методы. Обследованы 60 больных алкоголизмом мужчин в возрасте 30–60 лет ($44,2 \pm 10,3$ лет), поступивших на лечение в клинику НИИ психического здоровья с диагнозом по МКБ-10 «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя (синдром зависимости – F10.21 и синдром отмены – F10.30)», с длительностью заболевания $12,8 \pm 8,6$ лет. Биологические исследования у пациентов были проведены в 2 точках: на 3–5-й день поступления в стационар после алкогольной детоксикации и через 2 недели стандартной антиалкогольной терапии. Контроль – образцы сыворотки и плазмы крови 38 практически здоровых мужчин.

В сыворотке крови концентрацию провоспалительных цитокинов (ИФН γ , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17A и ФНО α) определяли на мультиплексном анализаторе MAGPIX (Luminex, USA) (ЦКП «Медицинская геномика», Томский НИМЦ) с использованием наборов реагентов «MILLIPLEX MAP «Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel» (Merck, Germany). В плазме крови определяли продукты окислительной модификации белков по уровню карбонилированных белков (КБ) с использованием 2,4-динитрофенилгидразина (Panreac, Espana), продукты окислительной модификации липидов – по содержанию ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП) с применением набора реактивов ТБК АГАТ (ООО «Агат-Мед», Россия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS, версия 20.0 для Windows. Описательная статистика представлена медианой (Me) и межквартильным интервалом Me [Q1; Q3]. Для межгруппового сравнения использовали критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Корреляционные взаимосвязи и различия между группами считали значимыми при $p < 0,05$.

Исследование с участием людей одобрено Локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол №115 от 26.11.2018 г., дело 115/1.2018).

Результаты. В сыворотке крови здоровых мужчин концентрация ИФН γ , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17A была низкой, и медианные значения колебались от 0,95 до 2,28 пг/мл; концентрация ИЛ-8 составила 9,16 [5,74; 15,43] пг/мл, ФНО α – 11,38 [8,73; 15,07] пг/мл. У больных алкогольной зависимостью в первой точке исследования установлена высокая концентрация всех провоспалительных цитокинов, и уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем во всех случаях составил $p < 0,001$. Наиболее высокой была концентрация ИФН γ и ИЛ-17, на порядок превышая уровень контроля: значение медианы концентрации ИФН γ – 26,68 и 1,88 пг/мл; ИЛ-17 – 19,55 и 1,45 пг/мл соответственно. Концентрация остальных цитокинов превышала уровень контроля в 2–6 раз. Во второй точке исследования после двухнедельной антиалкогольной терапии цитокиновый профиль не изменился, и концентрация сывороточных цитокинов оставалась высокой.

Этанол, продукты его метаболизма инициируют врожденный иммунный ответ с усилением синтеза цитокинов клетками Купфера, периферическими лимфоцитами, а также активированной микроглией. Сеть цитокинов выполняет ключевую роль в реализации нега-

тивного влияния алкоголя на функции врожденного и адаптивного иммунитета, нейромедиаторные системы в ЦНС; выброс цитокинов нарушает нейроиммунную коммуникацию, способствуя поддержанию хронического воспаления и поведенческих реакций, связанных с алкоголем [1, 2].

В плазме крови больных алкоголизмом в первой точке исследования обнаружено статистически значимое по отношению к контролю повышение уровня карбонилированных белков: 0,40 [0,35; 0,46] и 0,33 [0,27; 0,39] нмоль/мг белка, соответственно, $p < 0,001$; и ТБК-реактивных продуктов: 2,87 [2,39; 3,36] и 2,40 [2,10; 2,90] нмоль/мл, соответственно, $p = 0,02$. Во второй точке отмечена позитивная динамика до уровня контрольных значений ТБК-РП, концентрация КБ оставалась высокой – 0,39 [0,32; 0,44], $p = 0,04$. Это свидетельствует о формировании окислительного стресса у пациентов, развитие которого обусловлено активацией окислительных процессов в результате хронического поступления в организм высоких доз этанола, образования сильнейшего окислителя – ацетальдегида, а также недостатком поступления облигатных антиоксидантов и повышением эндогенной генерации активных форм кислорода, что ведет к срыву механизмов антиоксидантной защиты [3, 4].

В литературе растет количество публикаций о взаимодействии окислительного стресса и иммунной защиты при различных патологиях. Показано, что окислительный стресс при алкоголизме тесно связан с синтезом цитокинов и воспалением. Длительное хроническое воспаление может ускорить нейродегенеративные процессы, влияющие на поведение [5]. Проведенный нами корреляционный анализ выявил статистически значимые прямые взаимосвязи длительности заболева-

ния с уровнями ФНО α ($rs = 0,284$; $p = 0,016$) и ТБК-РП ($rs = 0,387$; $p = 0,014$).

Заключение. Проведенные исследования установили высокую концентрацию периферических провоспалительных цитокинов, карбонилированных белков и ТБК-реактивных продуктов у больных алкоголизмом после антиалкогольной детоксикации. Двухнедельная терапия оказывала позитивное влияние на уровень окисленных липидов, концентрация цитокинов и окисленных белков оставалась высокой. Выявлены положительные корреляции ФНО α и ТБК-реактивных продуктов с длительностью течения заболевания.

Таким образом, получены новые данные об интегративном вкладе факторов воспаления и окислительного стресса в патогенез алкогольной зависимости, которые могут представлять практический интерес для разработки методов терапии больных алкоголизмом, оказывающих сочетанное иммуномодулирующее, противовоспалительное и антиоксидантное действие.

Список литературы

1. Crews F.T., Lawrimore C.J., Walter T.J., Coleman L.G.Jr. The role of neuroimmune signaling in alcoholism. *Neuropharmacology*. 2017; 122: 56–73. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.01.031
2. Kany S., Janicova A., Relja B. Innate Immunity and Alcohol. *J. Clin. Med.* 2019; 8(11): 1981. DOI: 10.3390/jcm8111981
3. Huang M.C., Chen C.H., Peng F.C., Tang S.H., Chen C.C. Alterations in oxidative stress status during early alcohol withdrawal in alcoholic patients. *J. Formos. Med. Assoc.* 2009; 108(7): 560–569. DOI: 10.1016/S0929-6646(09)60374-0
4. Contreras-Zentella M.L., Villalobos-García D., Hernández-Muñoz R. Ethanol Metabolism in the Liver, the Induction of Oxidant Stress, and the Antioxidant Defense System. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11(7): 1258. DOI: 10.3390/antiox1107125
5. González-Reimers E., Santolaria-Fernández F., Martín-González M.C., Fernández-Rodríguez C.M., Quintero-Platt G. Alcoholism: a systemic proinflammatory condition. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(40): 14660–14671. DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14660