

УДК 616.89-008.441.13:612.017.1

Н.Н. Цыбиков, Е.А. Цыбикова

НЕЙРОИММУННЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ АЛКОГОЛЬНОГО ДЕЛИРИЯ

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Росздрава (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В.Говорин)

Резюме: В статье приведены результаты исследования уровня мозгоспецифического белка S-100B и аутоантител к нему классов IgM и IgG, цитокинового профиля в сыворотке крови и ликворе больных с алкогольным делирием. Показана динамика этих показателей на высоте психоза, и после окончания постпсихотической астении. Полученные результаты показали, что при алкогольном делирии происходит дезинтеграция единой функциональной организации иммунной и нейроэндокринной систем, что может явиться существенным звеном патогенеза алкогольного делирия.

Введение. В настоящее время накоплено достаточно большое количество фактов, свидетельствующих в пользу единой функциональной организации иммунной и нейроэндокринной систем [1, 2, 3, 8]. Об этом свидетельствуют результаты исследований, в которых показано, что различные нейромедиаторы способны модифицировать функцию лимфоцитов и моноцитов, а лимфокины и монокины изменяют нейрональную активность [3, 6, 13]. Более того, в последние годы формируется новое направление на стыке нейрофизиологии, иммунологии и эндокринологии – психонейроиммунология [7, 10]. С этих позиций представляется чрезвычайно интересным оценить динамику мозгоспецифического белка S-100B, аутоантител к нему и цитокинового профиля в сыворотке крови и спинномозговой жидкости у больных алкогольным делирием, в патогенезе которого имеет место иммунный механизм [4, 5, 9, 11, 12, 14].

Методы и материалы. Нами было обследовано 40 человек с клиникой типичного алкогольного делирия, шифр по МКБ -10 F10.4. Забор крови для исследования производился дважды: на высоте психотического эпизода и после окончания постпсихотической астении. Больные с острой или тяжелой хронической соматической патологией не были включены в исследование из-за возможности влияния этих факторов на течение делирия и изучаемые показатели. У 6 боль-

ных на высоте психоза проводили спинномозговую пункцию и забирали ликвор с целью определения цитокинов, белка S-100B и аутоантител к нему классов IgG и IgM. Полученные данные сравнивались с результатами исследований у 10 здоровых людей, включенных в контрольную группу, которые не употребляли алкоголь в течение последних шести месяцев. Сыворотку и ликвор до момента исследования хранили в холодильнике при температуре -200 С. В день исследования образцы сыворотки и ликвора размораживали при комнатной температуре. Определение S-100B проводили методом ИФА (реактивы фирмы CanAg, Дания) согласно инструкции ЗАО "Био Хим Мак", Москва. Аутоантитела к белку S-100B в сыворотке и ликворе определяли оригинальным методом. Для решения этой задачи лунки планшетов (фирма "Вектор-Бест" г. Новосибирск) сенсibilизировали белком S-100B (фирма CanAg, Дания). Сенсibilизацию проводили при 40С в течении 12 часов, затем лунки отмывали стандартным способом и повторно сенсibilизировали раствором глицина. Для определения аутоантител в сенсibilизированные лунки вводили забуференную физиологическим раствором сыворотку или ликвор в соотношении 1:200. После 30 минут инкубации при комнатной температуре, лунку отмывали и вводили античеловеческие антитела против IgG и IgM, меченные пероксидазой хрена (фирма "Вектор-Бест" г. Новосибирск). Полученные результаты выражали в единицах оптической плотности (ед.опт.пл.). Определение цитокинов проводили методом ИФА (реактивы фирмы "Вектор-Бест", г. Новосибирск).

Результаты и обсуждение. Согласно данным, представленным в таблице 1, в общей группе больных, на высоте психотического эпизода, наблюдалось повышение концентрации белка S-100B ($p < 0,05$) и аутоантител классов IgM и IgG к белку S-100B ($p < 0,05$) в сыворотке крови относительно значений, определяемых у здоровых лиц. Проникновение такого количества нейроспецифического белка S-100B (маркера повреждения мозга) в кровь, свидетельствует о высокой проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Вслед за этим утрачивается толерантность иммунной системы к антигену мозга, что влечет за собой развитие аутоиммунных реакций. Об этом свидетельствует повышение концентрации аутоантител классов IgM и IgG к белку S-100B в сыворотке крови ($p < 0,05$). Последние могут проникать в мозг через нарушенный ГЭБ и дополнительно повреждать клетки

Таблица 1

Уровень белка S-100B, аутоантител к белку S-100B классов IgM и IgG, цитокинов в норме и при алкогольном делирии в сыворотке крови (M±m).

Показатели	Здоровые (n=10)	Пациенты (n=40)	
		Психоз	После астении
S-100B, нг/л	53,8 ± 5,8	96,18 ± 9,9*	114,3 ± 15,93*
Аутоантитела к S-100B IgM в ед.опт.пл.	0,068 ± 0,006	0,072 ± 0,005*	0,114 ± 0,02**
Аутоантитела к S-100B IgG в ед.опт.пл.	0,065 ± 0,002	0,079 ± 0,007*	0,125 ± 0,02**
IL-1β, пг/мл	1,7 ± 0,66	3,88 ± 0,5*	2,064 ± 0,46
IL-6, пг/мл	1,3 ± 0,3	40,22 ± 8,81*	5,95 ± 0,96**
IL-8, пг/мл	2,47 ± 0,54	17,44 ± 1,76*	10,74 ± 1,54**
IL-4, пг/мл	0,45 ± 0,26	0,79 ± 0,19	0,94 ± 0,33

Примечание. *p < 0,05 по сравнению с группой контроля

**p < 0,05 по сравнению с периодом психотических расстройств

головного мозга. Параллельно в сыворотке крови обследуемых в состоянии алкогольного делирия отмечалось и повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-8) (p < 0,05), в то время как противовоспалительный цитокин IL-4 не претерпел значимых изменений. Выявленный сдвиг, вероятно, свидетельствует о развитии аутоиммунного ответа на появление нейроспецифического антигена - белка S-100B.

После окончания постпсихотической астении происходит еще большее, по сравнению с периодом психотических расстройств, повышение концентрации белка S-100B и аутоантител классов IgM и IgG к нему (p < 0,05), это в свою очередь может свидетельствовать о прогрессивности деструктивных изменений. В этот же период уровень провоспалительных цитокинов снижается, но не достигает значений, зарегистрированных у здоровых лиц. Концентрация IL-6 уменьшается практически в восемь раз (p < 0,05), хотя при этом уровень противовоспалительного цитокина IL-4 практически не изменяется.

Как следует из данных, представленных в таблице 2, в спинномозговой жидкости больных с алкогольным психозом обнаруживается резкий подъем концентрации белка S-100B и аутоантител классов IgM и IgG к данному протеину. Появляются и провоспалительные цитокины - IL-1β, IL-6 и в особенно высоких концентрациях IL-8, в то время как противовоспалительный цитокин IL-

Таблица 2

Уровень белка S-100B, аутоантител к белку S-100B классов IgM и IgG, цитокинов в норме и при алкогольном делирии в спинномозговой жидкости (M±m).

Показатели	Здоровые (n = 6)	Пациенты (n = 6)
S-100B, нг/л	0 - 0,5	519,9±125,5**
Аутоантитела к S-100B IgM в ед.опт.пл.	0,000±0,000	0,053±0,007*
Аутоантитела к S-100B IgG в ед.опт.пл.	0,000±0,000	0,051±0,003*
IL-1β, пг/мл	0,000±0,000	2,4±0,4*
IL-6, пг/мл	0,000±0,000	5,95±0,96*
IL-8, пг/мл	0,000±0,000	80,5±17,24*
IL-4, пг/мл	0,000±0,000	0,000±0,000

Примечание. *p < 0,05 по сравнению с группой контроля

**p < 0,001

4 не определяется.

Таким образом, в спинномозговой жидкости больных алкогольным психозом концентрация белка S-100B практически в пять раз выше, нежели чем в сыворотке крови, что является свидетельством мощного деструктивного процесса в мозге. Белок S-100B из "забарьерного" пространства переходит через поврежденный ГЭБ в кровь. Индукция аутоантител к нейроантигену S-100B возможна, на наш взгляд, двумя путями:

а) классический, то есть белок S-100B выступает в качестве "привилегированного" аутоантигена и индуцирует синтез аутоантител;

б) альтернативный - синтез аутоантител происходит "забарьерно", непосредственно в иммунокомпетентных клетках головного мозга. Отражением этого процесса является появление в ликворе больных алкогольным психозом провоспалительных цитокинов - IL-1β, IL-6, IL-8. Выявленные сдвиги свидетельствуют о повреждении единой функциональной организации иммунной и нейроэндокринной систем, что может явиться существенным звеном патогенеза алкогольного делирия.

ЛИТЕРАТУРА

- Абрамов В.В. Ассиметрия нервной, эндокринной и иммунной систем / В.В. Абрамов, Т.Я. Абрамова. - Новосибирск: "Наука" Сибирская издательская фирма РАН, 1996. - 97 с.
- Абрамов В.В. Интеграция иммунной и нервной сис-

- тем / В.В. Абрамов. - Новосибирск: "Наука" Сибирское отделение, 1991. - 168с.
3. Акмаев И.Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной, иммунной // Успехи физиологических наук. - 1996. - Т. 27, №1. - С. 3 - 21.
 4. Алиев Н.А. Исследование ряда показателей состояния нервной, нейро-эндокринной и иммунной систем при хроническом алкоголизме и их реакция на лечение // Проблемы эндокринологии. - 1991. - №6. - С. 35 - 38.
 5. Земсков А.М. Иммунологические расстройства и их коррекция у больных алкоголизмом в абстинентном состоянии / А.М. Земсков, Д.Н. Алексеева // Журнал теоретической и практической медицины. - 2004. - Т. 2, №1. - С. 19-22.
 6. Иммунная система головного мозга и cerebrospinalной жидкости при нейрохирургической патологии / А.А. Старченко и др. // Иммунология. - 2002. - №4. - С. 250 - 255.
 7. Клиническая психонейроиммунология / В.Я. Семке [и др.]. - Томск: ООО "Изд-во "РАСКО", 2003. - 300с.
 8. Крыжановский Г.Н. Патология нервной регуляции в генезе иммунных расстройств при заболеваниях центральной нервной системы. / Г.Н. Крыжановский, С.В. Магаева // Журнал неврологии и психиатрии. - 1998. - №5. - С. 60-64.
 9. Михайленко С.И. Иммунные нарушения у больных металлогольным делирием и их коррекция // История Сабуровой дачи: Успехи психиатрии, неврологии, нейрохирургии и наркологии. Сборник научных работ Украинского НИИ клинической и экспериментальной неврологии и психиатрии и Харьковской городской клинической психиатрической больницы №15 (Сабуровой дачи) / Под общ. ред. И.И. Кутько, П.Т. Петрюка. - Харьков, 1996. - Т. 3. - С. 512 - 513.
 10. Основные направления психонейроиммунологии / Г.С. Архипов и др. // Иммунология. - 1990. - №5. - С. 7-9.
 11. Плещитый К.Д. Алкоголь и иммунитет, 1997 - 1999 // Алкогольная болезнь. - 2001. - №2. - С. 1 - 7.
 12. Система иммунитета при алкоголизме (состояние отмены с делирием) / Т. П. Ветлугина и др. // Актуальные вопросы психиатрии: материалы VIII научной отчетной сессии НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН (Ред. акад. РАМН В.Я. Семке). -Томск, 1997. - Вып. 8. - С. 93 - 94.
 13. Участие аутоиммунных механизмов в развитии ишемического повреждения головного мозга / Скворцова В.И. и др. // Журнал неврологии и психиатрии. -2005. - №8. - С. 36 - 39.
 14. Urashima S. Immunohistochemical study of hyaluronate receptor (CD44) in alcoholic liver disease // Alcohol. Clin. Exp. Res. - 2000. - Vol. 24. - №4. - P. 34 - 38.