

УРОВЕНЬ МОЗГОСПЕЦИФИЧЕСКОГО БЕЛКА S-100B, АУТОАНТИТЕЛ К НЕМУ И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНЫМ ДЕЛИРИЕМ

Цыбиков Н.Н., Цыбикова Е.А.

Читинская государственная медицинская академия

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 спинномозговой жидкости больных с алкогольным делирием. Полученные результаты свидетельствуют о том, что алкогольный психоз сопровождается деструкцией ткани мозга, развитием аутоиммунных реакций и изменениями со стороны цитокинового статуса, что в конечном итоге может приводить к дезинтеграции иммунной и нейроэндокринной систем.

Ключевые слова: белок S-100, антитела к S-100, цитокины, алкогольный делирий.

Tsybikov N.N., Tsybikova E.A.

LEVELS OF BRAIN-SPECIFIC S-100B PROTEIN, SPECIFIC ANTIBODIES AND CYTOKINE PROFILE IN THE PATIENTS WITH ALCOHOL-INDUCED DELIRIUM STATES

Abstract. Present article deals with our results concerning brain-specific S-100B protein levels, anti-S-100B auto-antibodies of IgM and IgG classes, like as cytokine profiles of blood serum and cerebrospinal fluid in the patients with alcohol-induced delirium state. The results obtained provide an evidence of association between alcoholic psychosis and destruction of brain tissue, development of autoimmune reactions and altered cytokine status, thus, probably, resulting into disintegration of immune and neuroendocrine systems. (*Med. Immunol., 2008, vol. 10, N 1, pp 85-88*)

Введение

Известно, что иммунная и нейроэндокринная системы имеют единую функциональную организацию [1, 2]. Следовательно, при развитии патологических процессов в центральной нервной системе возникает дисрегуляция иммунитета, что в конечном итоге проявляется в форме нейрогенного иммунодефицита. Отдельные его симптомы описаны при ишемическом повреждении головного мозга, шизофрении, черепно-мозговой травме, эпилепсии [5, 6, 10, 12]. С этих позиций

представляется чрезвычайно интересным оценить динамику мозгоспецифического белка S-100B, аутоантител к нему и цитокиновый профиль в сыворотке крови и спинномозговой жидкости у больных алкогольным делирием, в патогенезе которого имеет место иммунный механизм [3, 4, 8, 9, 13].

Материалы и методы

Нами было обследовано 40 человек с клиникой типичного алкогольного делирия. Забор крови для исследования производился дважды: на высоте психотического эпизода и после окончания постпсихотической астении. У 6 больных 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 ре-

Адрес для переписки:

Цыбикова Елена Александровна
672038, г. Чита, ул. Новобульварная, 90, кв. 48.
Тел.: (3022) 35-99-10.
E-mail: narcolog_ah@list.ru

ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ БЕЛКА S-100В, АУТОАНТИТЕЛ К БЕЛКУ S-100В 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-100В, нг/л	53,8±5,8	96,18±9,9*	114,3±15,93*
Аутоантитела к S-100В IgM в ед.опт.пл.	0,068±0,006	0,072±0,005*	0,114±0,02**
Аутоантитела к S-100В 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

Примечания: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля; ** – $p < 0,05$ по сравнению с периодом психотических расстройств.

зультатами 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 -20°C . В день исследования образцы сыворотки и ликвора размораживали при комнатной температуре. Определение S-100В проводили методом ИФА (реактивы фирмы «CanAg», Дания) согласно инструкции ЗАО «БиоХимМак», Москва. Аутоантитела к белку S-100В в сыворотке и ликворе определяли оригинальным методом. Для решения этой задачи лунки планшетов (фирма «Вектор-Бест», г. Новосибирск) сенсibilизировали белком S-100В (фирма «CanAg», Дания), из расчета 10 мкг на лунку в объеме 20 мкл забуференного физиологического раствора ($\text{pH} = 7,4$). Сенсibilизацию проводили при 4°C в течении 12 часов, затем лунки отмывали стандартным способом и повторно сенсibilизировали раствором глицина из расчета 20 мкг в 20 мкл забуференного физиологического раствора. 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). Анализ полученных данных проведен с помощью метода вариационной статистики с определением различий по критерию Стьюдента. Статистический обсчет выполнялся на компьютере IBM Pentium-4 пакетом «Microsoft Excel professional for Windows XP».

Результаты

Согласно данным, представленным в таблице 1, в общей группе больных, на высоте психотического эпизода, наблюдалось повышение концентрации белка S-100В ($p < 0,05$) и аутоантител классов IgM и IgG к белку S-100В ($p < 0,05$) в сыворотке крови относительно значений, определяемых у здоровых лиц. Параллельно 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.

После окончания постпсихотической астении происходит еще большее, по сравнению с периодом психотических расстройств, повышение концентрации белка S-100В и аутоантител классов IgM и IgG к нему ($p < 0,05$). Однако уровень провоспалительных цитокинов в этот период 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-100В 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-4 не определяется.

Обсуждение

Проникновение большого количества нейроспецифического белка S-100В (маркера повреж-

ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ БЕЛКА S-100В, АУТОАНТИТЕЛ К БЕЛКУ S-100В КЛАССОВ IgM И IgG, ЦИТОКИНОВ В НОРМЕ И ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ДЕЛИРИИ В СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ (M±m)

Показатели	Здоровые (n = 6)	Пациенты (n = 6)
S-100В, нг/л	0-0,5	519,9±125,5**
Аутоантитела к S-100В IgM в ед.опт.пл.	0,000±0,000	0,053±0,007*
Аутоантитела к S-100В 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

Примечания. * – p < 0,05 по сравнению с группой контроля; ** – p < 0,001.

дения мозга) в кровь, свидетельствует о высокой проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [7]. Вслед за этим утрачивается толерантность иммунной системы к антигену мозга, что влечет за собой развитие аутоиммунных реакций [11]. Об этом свидетельствует повышение концентрации аутоантител классов IgM и IgG к белку S-100В в сыворотке крови (p < 0,05). Последние могут проникать в мозг через нарушенный ГЭБ и дополнительно повреждать клетки головного мозга [11]. Еще большее повышение содержания мозгоспецифического белка S-100В и аутоантител к нему классов IgM и IgG после окончания постпсихотической астении может свидетельствовать о прогрессивности деструктивных изменений. В спинномозговой жидкости больных алкогольным психозом концентрация белка S-100В практически в пять раз выше, нежели чем в сыворотке крови, что также является свидетельством мощного деструктивного процесса в мозге. Белок S-100В из «забарьерного» пространства переходит через поврежденный ГЭБ в кровь. Индукция аутоантител к нейроантигену S-100В возможна, на наш взгляд, двумя путями:

1) классический, то есть белок S-100В выступает в качестве «привилегированного» аутоантигена и индуцирует синтез аутоантител;

2) 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.

Список литературы

1. Абрамов В.В. Интеграция иммунной и нервной систем. – Новосибирск: Наука, Сибирское отделение, 1991. – 168 с.
2. Акмаев И.Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной, иммунной // Успехи физиологических наук. – 1996. – Т. 27, № 1. – С. 3-21.
3. Алиев Н.А. Исследование ряда показателей состояния нервной, нейроэндокринной и иммунной систем при хроническом алкоголизме и их реакция на лечение // Пробл. эндокринологии. – 1991. – № 6. – С. 35-38.
4. Земсков А.М., Алексеева Д.Н. Иммунологические расстройства и их коррекция у больных алкоголизмом в абстинентном состоянии // Журн. теоретической и практической медицины. – 2004. – Т. 2, № 1. – С. 19-22.
5. Коляскина Г.И. Иммунная система при шизофрении // Сибирский вестник психиатрии и наркологии – 2003. – № 1. – С. 21-24.
6. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В. Патология нервной регуляции в генезе иммунных расстройств при заболеваниях центральной нервной системы // Журн. неврологии и психиатрии. – 1998. – № 5. – С. 60-64.
7. Лебедев С.В., Петров С.В., Волков А.И., Чехонин В.П. Транслокация макромолекул через гематоэнцефалический барьер // Вестник РАМН. – 2007. – № 6. – С. 37-49.
8. Михайленко С.И. Иммунные нарушения у больных метаалкогольным 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 (Сабуро-

вой дачи) / Под общ. ред. И.И. Кутько, П.Т. Петрюка. – Харьков, 1996. – Т. 3. – С. 512-513.

9. Плещитый К.Д. Алкоголь и иммунитет, 1997–1999 // Алкогольная болезнь. – 2001. – № 2. – С. 1-7.

10. Скворцова В.И., Шерстнев В.В., Константинова Н.А., Грудень М.А., Ефремова Н.М., Комаров А.Н., Константинова Е.В. Участие аутоиммунных механизмов в развитии ишемического повреждения головного мозга // Журн. неврологии и психиатрии. – 2005. – № 8. – С. 36-39.

11. Скворцова В.И., Боциан А.Ю., Кольцова К.В., Платонова И.А., Почигаева К.И., Соколов К.В., Творогова Т.В. Артериальная гипертензия и головной мозг // Журн. неврологии и психиатрии. – 2006. – № 10. – С. 68-76.

12. Старченко А.А., Хилько В.А., Комарец С.А., Шулев Ю.А., Ивантеева Е.П., Бикмуллин В.Н., Прилукова Т.И. Иммунная система головного мозга и цереброспинальной жидкости при нейрохирургической патологии // Иммунология. – 2002. – № 4. – С. 250-255.

13. Urashima S. Immunohistochemical study of hyaluronate receptor (CD44) in alcoholic liver disease // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2000. – Vol. 24. – N 4. – P. 34-38.

поступила в редакцию 24.10.2007

отправлена на доработку 05.11.2007

принята к печати 25.12.2007