

# Особенности иммунопатогенеза при формировании наркозависимости\*

ШАРКОВА В.А.  
МИХАЛЕВА Л.Д.

к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии с иммунологией ВГМУ, Владивосток  
к.м.н., главный специалист ДВ ФО, главный врач Приморского краевого наркологического диспансера

*Представлены данные по динамике основных субпопуляций лимфоцитов, секреции про- и противовоспалительных цитокинов у больных наркоманией (опиатной, каннабиноидной и полинаркомании) с различным сроком наркозависимости (НЗ). Показано, что у больных наркоманией тип иммунного ответа, глубина иммунных нарушений зависит от длительности формирования наркозависимости, ее вида, что требует адекватных терапевтических воздействий, позволяющих нормализовать дисбаланс иммунных нарушений.*

## Введение

Появление в организме экзогенного агента инициирует развитие, кроме активации факторов естественного иммунитета, гуморального иммунного ответа, клеточные реакции адаптивной иммунной защиты антигенспецифического иммунного ответа. При этом вопросы состояния иммунной системы в динамике формирования НЗ изучены недостаточно, а имеющиеся сведения о результатах исследований иммунологических показателей у больных наркоманией достаточно противоречивы [2, 5].

Большинство авторов подчеркивает преобладающую активацию гуморальных механизмов при наркомании, что обусловлено вирусной инфекцией, хроническим аутоиммунным компонентом, связанным с полиорганным поражением, выработкой антител к различным примесям наркотических препаратов, которые, соединяясь в организме с макромолекулами, приобретают антигенную специфичность [5]. При этом для размножения и дифференцировки В-клеткам требуются дополнительные сигналы, источником которых служат Т-хелперы. Однако до сих пор не сформулирована концепция о преимуществе Тх2- или Тх1-типов иммунного ответа. Неизвестно, какой иммунный ответ подчеркивает длительность процесса зависимости. Неизвестно, каким образом опосредуется влияние на эти процессы употребления различного вида наркотических препаратов.

В нейроиммунопатологии роль механизмов иммунологических реакций при различных видах наркоманий и, в особенности, с позиций цитокиновой концепции не вызывает сомнения. Цитокины — неспецифические в отношении антигенов белки, вырабатываемые преимущественно активированными клетками иммунной системы. При воздействии различных раздражителей, например химических, в особенности психотропных, наркотических препаратов, в организме человека происходит формирование ряда реакций, в основе которых лежит функционирование нервной, гормональной и иммунной систем. Формирование иммунной недостаточности при этом есть результат потребления наркотических средств. И интересна роль полипептидных медиаторов (интерлейкинов — ИЛ), которые обеспечивают взаимодействие между центральной нервной, эндокринной и иммунной системами [1, 4, 6].

Особенно важно при формировании НЗ влияние ИЛ на нейромедиаторные системы мозга. Известно, что ИЛ ока-

зывают влияние на содержание в различных структурах мозга некоторых нейромедиаторов, например норадреналина, серотонина, ацетилхолина, дофамина и других [3], которые играют немаловажную роль в формировании зависимости от наркотических средств.

Роль ИЛ и интерферонов в центральных механизмах формирования различных нейрогормональных и поведенческих реакций недостаточно изучена. Существует зависимость выраженности некоторых неврологических нарушений от характера экспрессии различных цитокинов в ЦНС. Но какую роль играют цитокины, образовавшиеся за барьером, вопрос малоизучен. Однако известно, что ряд медиаторов (ИЛ-1, ФНО, ИЛ-10, ИЛ-1ra), присутствующих в ЦНС, участвуют в формировании ряда неврологических нарушений. Уровень их изменяется не только в мозге, но и в периферической крови, активность периферического пула цитокинов предопределяет риск развития заболевания [3, 14]. Эти процессы в применении к наркозависимой патологии практически не изучены при неоспоримости их значимости.

Цитокины, выполняя функции медиаторов иммунного ответа, обеспечивая межклеточные взаимодействия, позитивную и негативную иммунорегуляцию, являются факторами роста и дифференцировки клеток, служат критерием, по которому несложно определить тип последующего иммунного ответа. Для развития эффективной иммунной защиты при наркозависимых процессах имеет принципиальное значение определение типа ответа: Th1 — реакции клеточного иммунитета или Th2 — реакции гуморального иммунитета [10]. Тип иммунного ответа у лиц, злоупотребляющих наркотическими препаратами, детерминирует профиль и количественное соотношение цитокинов, выделяемых под действием многопрофильных антигенов. Он зависит от антигена, типа антигенпредставляющих клеток и выделяемых ими цитокинов.

Следует подчеркнуть, что Th1-клетки и продуцируемые ими цитокины (ИЛ-2, ИФН, ФНО), играя ведущую роль в защите организма от внутриклеточной инфекции, генерации антимикробной активности макрофагов, обладают наибольшей чувствительностью к активационно-индуцированному апоптозу. Что, в свою очередь, сопровождается накоплением Th2-клеток и нарушением цитокинового баланса, что в итоге приводит к снижению противои инфекционного иммунитета. И, если ИФН является надежным маркером субпопуляции Th1 и отрицательным сигналом для Th2, то противовоспалительный цитокин ИЛ-10 не только подавляет продукцию ИФН Т-лимфоцитами, NK-клетками, но и тормозит пролиферативный ответ

\* По материалам диссертации на соискание учен. степени д.м.н.

T-клеток на антигены и митогены, угнетает способность моноцитов представлять антигены Th-клеткам и продуцировать ими провоспалительные цитокины [13].

Кроме того, ИЛ-10 ингибирует продукцию и секрецию всех цитокинов всеми T-хелперами. Избыток его ведет к снижению противоинойфекционной защиты и развитию хронических инфекций. Активация продукции ИЛ-10 и смещение баланса в сторону Th2 могут быть обусловлены действием эндотоксина, выбросом катехоламинов и глюкокортикоидов как ответной реакцией на метаболический стресс, индуцированный бактериальной или химической агрессией [9, 13]. С учетом вышеизложенного представляет определенный интерес изучение особенностей фенотипа лимфоцитов, содержания цитокинов в сыворотке крови у лиц, употребляющих наркотические препараты.

Выявление и оценка иммунопатогенетических особенностей в динамике развития наркозависимых процессов при разных видах наркомании были целью настоящего исследования.

### Материалы и методы исследования

Были проанализированы показатели и возможные различия в параметрах клеточного иммунитета и цитокинового статуса у лиц, употребляющих наркотические средства различного вида: опиаты, каннабиноиды и смешанные варианты наркотиков, различного срока зависимости. Всего было обследовано 164 больных мужчины в состоянии абстиненции в возрасте от 16 до 46 лет. Больных опиоидной наркоманией (ОН) — 104 чел. (63,4%), каннабиноидной (КН) — 31 чел. (18,9%) и полинаркоманией (ПН) — 29 чел. (17,7%). Длительность заболевания составляла от 3 мес. до 7 лет. Стаж употребления наркотических средств до одного года отмечен у 19,5% обследованных (32 чел.), от года до 3 лет — 57,9% (95 чел.) и свыше 3 лет — 22,6% (37 чел.). У больных исследование проводили однократно в сроки от одного до трех дней с момента последнего введения наркотического средства. Контрольную группу составили 60 здоровых доноров — мужчин аналогичных возрастных групп.

Диагностика наркоманий проводилась методом иммунохроматографического анализа на тестах «Иммуно-хром-экспресс». Определение дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека производили с помощью моноклональных антител производства ООО НПК «ПРЕПАРАТ» (Нижний Новгород) методом люминесцентного иммунофенотипирования. Уровни ИЛ-1, ФНО, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-системы ООО «Цитокин» (СПб.). Расчеты количества цитокинов проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Для определения различий между отдельными группами обследованных лиц применяли однофакторный дисперсионный анализ. О выраженности связей судили по степени корреляционной связи с помощью коэффициента Спирмена. Статистическая обработка полученных материалов произведена с применением прикладных компьютерных программ BIostat.

### Результаты и обсуждение

Фенотипирование лимфоцитов выявило у больных наркоманией достоверное снижение общего пула T-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) в периферической крови как за счет относительного содержания T-хелперов (CD4<sup>+</sup>), так и за счет CD8<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup> — клеток с цитотоксической функцией (рис. 1). Отмечена четкая корреляция между CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> ( $r=0,68, p<0,01$ ). При этом в крови увеличивалось содержание В-лимфоцитов (CD22<sup>+</sup>), и был существенно, в 3 раза, увеличен уровень экспрессии маркера активации клеток (CD25<sup>+</sup>), что свидетельствует об усилении адгезионности эндотелия сосудов, усилении рецепции ИЛ-2, который инициирует T- и B-клеточные составляющие адаптивного иммунного ответа.

На этом фоне установлено двукратное увеличение клеток, экспрессирующих CD95<sup>+</sup>, показателя активации клеток и одновременно их готовности к апоптозу, что можно рассматривать как механизм ограничения активации гуморальных механизмов иммунитета и (или) как следствие снижения его клеточных механизмов. Кроме того, увеличение CD25<sup>+</sup> при резком повышении экспрессии CD95<sup>+</sup> может привести к развитию индукционно-активационного апоптоза и опосредовать в последующем развитие более выраженного дефицита T-хелперов. Отмечена корреляция между содержанием CD95<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> ( $r=-0,6$  и  $r=-0,51, p<0,01$ ), с CD4<sup>+</sup> связь была незначительной ( $r=-0,31, p<0,1$ ), что может свидетельствовать о субпопуляционной структуре экспрессирующих FasR T-клеток у больных наркоманией. Корреляция CD95<sup>+</sup> с CD16<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> и CD22<sup>+</sup> была невысокой и статистически незначимой ( $r=-0,2; r=0,07; r=0,2, p<0,1-0,05$ ).

При исследовании изменения показателей основных субпопуляций лимфоцитов при НЗ разного вида выявлена их гетерогенность. Уровень CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> при дефиците у всех больных был минимальным при ПН. При этом содержание общего пула T-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), T-хелперов (CD4<sup>+</sup>) и естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) у потребителей опиатов и каннабиноидов не различалось, уровень цитотоксических лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) был практически равен при КН и ПН. Соотношение

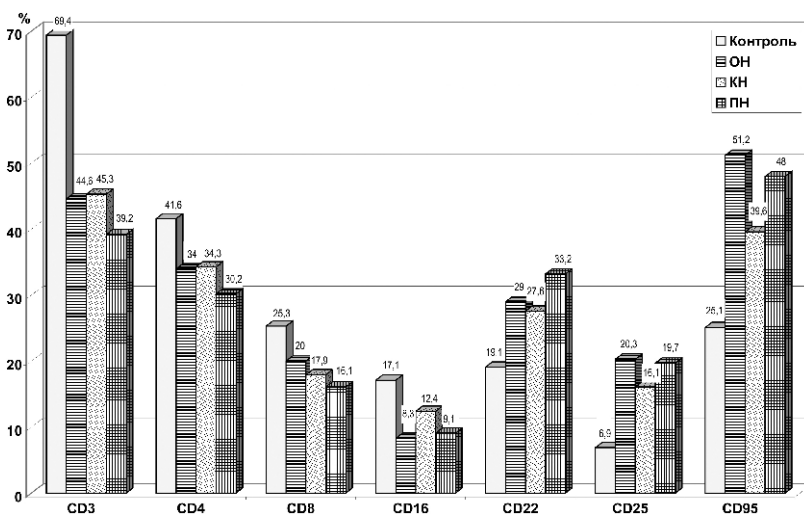


Рис. 1. Показатели иммунограммы у больных наркоманией

CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, превышая норму, наиболее высоким было у каннабиноидных наркоманов и статистически значимо отличалось при всех видах зависимости от наркотиков. Значения CD22<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup> превышали норму при всех видах наркомании, но были максимальны и практически равны при ОН и КН.

Представленные результаты позволяют говорить о более выраженных изменениях, характерных для вторичных иммунодефицитных состояний при ОН и ПН и более адаптивных изменениях при каннабиноидной форме, что можно объяснить более активной антигенной стимуляцией при введении опиатов, зачастую не в очищенной форме. Отмеченные изменения, на наш взгляд, позволяют дифференцировать не вид наркомании, а больше способ введения наркотических веществ.

Известно, что длительный прием наркотиков провоцирует развитие воспаления различной локализации, что опосредует нарушение иммуногенной реактивности организма [8]. Длительность потребления наркотиков оказала существенное влияние на изменения в субпопуляционной структуре иммунокомпетентных клеток в периферической крови больных наркоманией.

Уже при стаже приема наркотиков до одного года регистрировалось снижение относительного количества Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) и абсолютного и относительного содержания естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) по сравнению со здоровыми людьми (табл. 1). Уровень Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) имел лишь тенденцию к снижению. При этом число цитотоксических лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>), наоборот, несколько повышалось, что обеспечило снижение соотношения иммунорегуляторных клеток среди лиц, употребляющих наркотики не более года. В динамике (1–3 года) количество всех субпопуляций Т-клеток (CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>) снижено практически в 2 раза, снижение CD4<sup>+</sup> было менее значительным. Соответственно соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> стало превышать норму.

В дальнейшем при наркозависимости свыше 3 лет некоторое увеличение общего пула Т-клеток и CD8<sup>+</sup> можно

рассматривать как процессы адаптации организма. Однако CD4<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup> продолжали снижаться (в 1,3 и 2,3 раза ниже контроля). Иммунорегуляторный коэффициент при «наркостаже» свыше 3 лет по-прежнему был выше, чем у здоровых лиц (1,98±0,05 против 1,65±0,06, p<0,05).

Прием наркотиков в течение года привел к быстрому отклику со стороны общей популяции В-лимфоцитов, маркера активации CD25<sup>+</sup> и маркера клеточного апоптоза CD95<sup>+</sup>. Их содержание возросло и наиболее значительно — у показателя апоптоза (в 1,8 раза). В динамике (до 3 лет) их уровень продолжал нарастать, что можно объяснить хронической активной антигенной стимуляцией. При приеме наркотиков свыше 3 лет организм больного несколько адаптируется, на что указывает некоторое снижение CD22<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup>. Уровень апоптотической активности продолжает нарастать. Изменения CD22<sup>+</sup> и абсолютного выражения CD95<sup>+</sup> в динамике длительности потребления наркотиков были статистически значимыми.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии у больных наркоманией вторичного иммунодефицита, обусловленного депрессией активности Т-лимфоцитов, снижением естественных киллеров и нарастанием соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-клеток за счет уменьшения преимущественно цитотоксических лимфоцитов, гиперактивностью общего пула В-клеток и маркера активации. Изменения в иммуноцитограмме особенно активно регистрируются при злоупотреблении наркотиками опиоидной группы и усугубляются при длительном их употреблении. Исследования маркера апоптоза у больных наркоманией показали достоверное его увеличение с последующим нарастанием в динамике заболевания в 3 раза. Запуск программированной гибели Th1-клеток под влиянием экзогенных и эндогенных факторов сопровождается накоплением Th2-клеток и нарушением цитокинового баланса, что в итоге приводит к снижению противинфекционного иммунитета.

Нами установлено, что ведущая тенденция изменений заключается в дисбалансе продукции цитокинов, обусловленном нарушением регуляции иммунного ответа. Кроме

Таблица 1

Содержание субпопуляций иммунокомпетентных клеток в периферической крови наркозависимых при разной длительности приема наркотических веществ

Показатели	CD3 <sup>+</sup> , г/л, %	CD4 <sup>+</sup> , г/л, %	CD8 <sup>+</sup> , г/л, %	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	CD16 <sup>+</sup> , г/л, %	CD22 <sup>+</sup> , г/л, %	CD25 <sup>+</sup> , г/л, %	CD95 <sup>+</sup> , г/л, %	
Здоровые (n=60)	1,24±0,12 69,39±0,5	0,75±0,08 41,63±0,9	0,45±0,09 25,28±0,7	1,65±0,06	0,31±0,04 17,06±0,5	0,34±0,05 19,08±0,4	0,2±0,08 6,87±0,4	0,45±0,03 25,4±0,9	
Больные наркоманией: общая группа (n=164)	0,97±0,09** 44,6±2,1*	0,74±0,13 34,0±1,9*	0,39±0,03 18,1±2,0**	1,88±0,06**	0,2±0,2* 9,0±2,3**	0,66±0,07** 30,4±2,1***	0,39±0,09** 18,0±2,3***	0,99±0,09*** 45,71±3,3**	
До 1 года (n=32)	1	1,13±0,1 58,41±2,7*	0,74±0,15 38,47±1,9**	0,54±0,01* 28,2±1,4	1,36±0,09*	0,24±0,2 12,4±2,0*	0,45±0,01 23,0±1,8**	0,33±0,02* 17,3±2,0***	0,85±0,1** 41,32±2,7**
От 1 до 3 лет (n=95)	2	0,74±0,06** 35,72±1,8**	0,69±0,07 33,7±1,8*	0,28±0,05* 13,47±2,4**	2,5±0,12**	0,19±0,09* 9,37±2,0**	0,76±0,03** 37,1±2,3***	0,42±0,1** 20,43±2,1***	0,92±0,05*** 47,21±3,6***
Свыше 3 лет (n=37)	3	0,78±0,08** 40,33±1,8**	0,63±0,1 32,51±2,0**	0,32±0,03 16,4±1,7**	1,98±0,05**	0,15±0,1** 7,5±1,9***	0,52±0,04* 26,7±1,71***	0,35±0,09* 18,15±2,4***	1,3±0,7*** 48,9±3,4***
P	% г/л	1–2<0,05 1–3<0,05 1–2<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	1–3<0,05 1–2<0,05 >0,05
Примечание. статистическая достоверность различий показателей с группой здоровых доноров: * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001; P — между группами больных наркоманией									

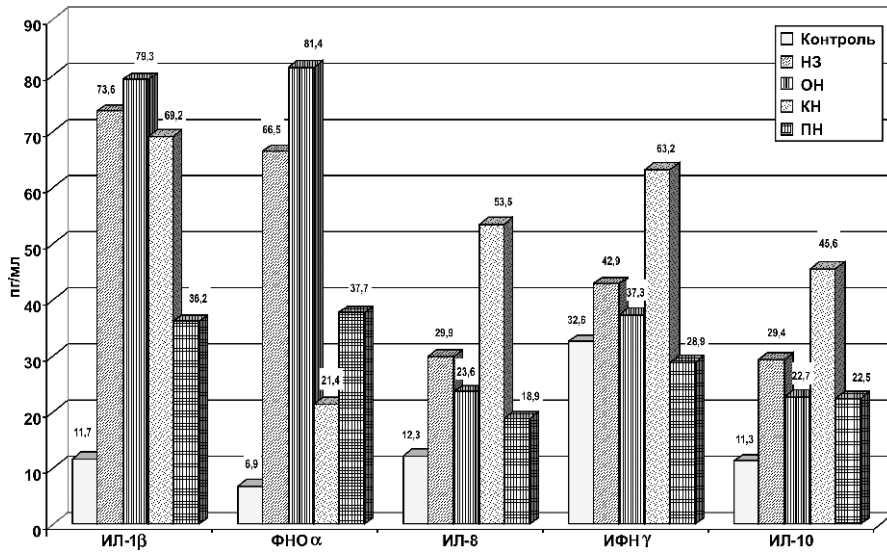


Рис. 2. Динамика уровня сывороточных цитокинов у больных наркоманией

того, выявлена зависимость формы иммунного ответа от наркозависимого процесса.

Средние уровни изучаемого спектра цитокинов превышали нормативные с высокой степенью статистической значимости со значительной гетерогенностью показателя в зависимости от вида потребляемого наркотического средства (рис. 2). Содержание ИЛ-1 и ФНО, инициаторов воспаления, в сыворотке крови наркозависимых лиц было наибольшим (73,6±9,3 и 66,5±6,9 пг/мл). При этом у опиатозависимых их уровень максимально повышен и превышал контрольные величины в 7 и 11,8 раза соответственно. Как известно, повышение содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови фикси-

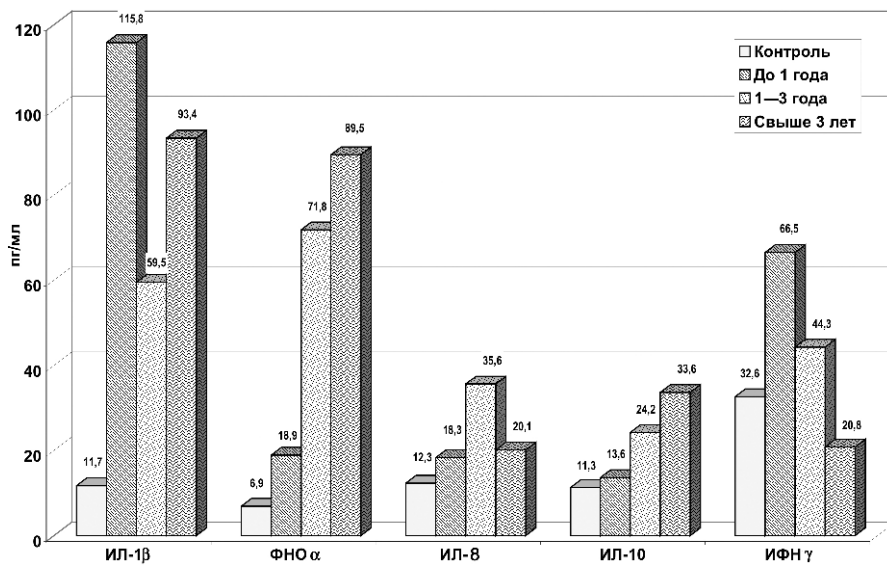


Рис. 3. Содержание сывороточных цитокинов у больных наркоманией при разной длительности приема наркотических веществ

рует наличие патологического процесса в организме. По мнению ряда авторов, ФНО адекватно отражает тяжесть его течения, что позволяет предположить серьезную повреждающую роль опиоидов [6, 12]. Уровни ИЛ-8 и ИФН максимально высокими отмечены у каннабиноидных наркоманов, превышая нормативные в 4,4 и 2 раза. Минимальными они были у полинаркоманов, причем содержание ИФН фиксировалось в данной группе ниже контроля (28,9±9,3 против 32,6±3,5 пг/мл, p>0,05). ИЛ-10 превышал норму при всех видах НЗ (в 2—4 раза).

По нашему мнению, это свидетельствует о недостатке продукции ИФН Th1 лимфоцитами на фоне мощной антигенной нагрузки, создает благоприятные условия для пролиферации Th2-клеток и развития иммунного ответа по Th2-типу, изменяется апоптотическая активность макрофагов, их переваривание в лизосоме, нарушается цитокиновый баланс, что в итоге приводит к снижению противои инфекционного иммунитета.

По-видимому, наркотические препараты могут быть активаторами иммунокомпетентных клеток, так как известно, что цитокины практически не вырабатываются покоящимися клетками системы иммунитета. Выработка цитокина происходит, главным образом, под влиянием бактериальных продуктов [7, 12]. Однако оказалось, что и наркотические препараты являются активными стимуляторами иммунокомпетентных клеток.

Оказала влияние на динамику цитокинов и длительность приема наркотических средств (рис. 3). Уже в ранние сроки болезни (при потреблении наркотиков в течение года) регистрировалась гиперцитокинемия с нарастающей динамикой. Самый высокий уровень ИЛ-1 зафиксирован при длительности потребления каннабиноидов до одного года. Он превышал здоровый контроль в 13 раз (156,3±13,2 против 11,67±1,9 пг/мл, p<0,01), в дальнейшем резко снижился (3,78±0,69 пг/мл, p<0,001), а через 3 года возрастал (25,4±8,1 пг/мл, p<0,01), превышая контроль в 2 раза. Другие цитокины также превышали контрольные показатели уже в течение первого года зависимости: ФНО — в 2,7 раза, ИФН — в 2, ИЛ-8 — в 1,5 раза. При этом повышенные значения ИЛ-10 (13,64±0,8 пг/мл) можно расценить как позитивные, так как они способны погасить «цитокиновую бурю» провоспалительных ИЛ-1 и ФНО и снизить токсическое влияние наркотика. Более того, их высокие концентрации индуцируют выработку ИЛ-10 — продукт Th2 (что подтверждает быстрое нарастание активности ИЛ-10 при

Динамика изменения системного уровня цитокинов у больных наркоманией свыше 3 лет

Исследуемые группы	ИЛ-1	ФНО	ИЛ-8	ИЛ-10	ИФН
Больные наркоманией:	*** #	*** ###	*	*** ###	* ###
Опиоидной	*** ##	*** ###		*** ###	** ###
Каннабиноидной	** ###	*** #	*	*** ###	###
Полинаркоманией	*** #	*** #	#	*** #	* #

Примечание. Статистическая достоверность различий показателей с группой здоровых доноров: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ ; статистическая достоверность различий показателей с группой длительности наркозависимости до 3 лет: # —  $p < 0,05$ ; ## —  $p < 0,01$ ; ### —  $p < 0,001$

еще высоком уровне ИЛ-1 и ФНО). Направление дифференцировки Т-лимфоцитов у больных наркоманией в пользу Th2-типа очевидно связано с характером токсического воздействия наркотиков на нейромедиаторы, характером АПК и гиперпродукцией противовоспалительного цитокина.

Секреция ИФН, основного маркера Th1-типа иммунного ответа, при длительности болезни до одного года превышая норму в 2 раза, снижалась в динамике формирования наркозависимости (с  $66,53 \pm 3,1$  до  $20,8 \pm 1,8$  против  $32,6 \pm 3,5$  пг/мл в контроле,  $p < 0,05$ ). Одновременная активация про- и противовоспалительных цитокинов приводит к формированию смешанного Th1/Th2-типа иммунного ответа. Через год при ОН и ПН уровень ИФН сравнивался с нормой, а в дальнейшем фиксировался ниже ее при всех видах зависимости. Наиболее выраженные изменения отмечены в группе ОН (с  $62,18 \pm 3,3$  до  $16,67 \pm 3,0$  пг/мл,  $p < 0,001$ ).

Преобладание субпопуляций Th2-лимфоцитов, повышенные уровни в сыворотке крови ИЛ-10 при дефекте синтеза ИФН свидетельствуют в пользу формирования гуморального типа иммунного ответа и позволяет судить о переключении его на тип Th2 уже через год при опиатной и полинаркомании, и через 3 года — при каннабиноидной.

На наш взгляд, при длительном приеме наркотических препаратов, особенно при ПН и ОН, дефицит ИФН, маркера Th1 лимфоцитов, свидетельствует о резком угнетении клеточно-опосредованного иммунного ответа (табл. 2). Подобная динамика данного цитокина на фоне высокого уровня ИЛ-1, ФНО, при снижении уровня общего пула CD3<sup>+</sup> и его составляющих при увеличении срока потребления наркотических средств свидетельствует о том, что в данной ситуации развивается функциональный дефицит Th1 и клеток моноцитарно-макрофагального звена. Этот дисбаланс является благоприятной почвой как для прямого повреждающего действия ряда цитокинов, так и для опосредованного ими повреждающего действия на ткани каскада биологически активных веществ.

Таким образом, наши исследования показали, что наркотические препараты активируют иммунокомпетентные клетки и стимулируют значительное поступление ряда про- и противовоспалительных цитокинов в периферическую кровь.

Выявленное снижение системной продукции ИФН проявляется функциональной недостаточностью эффекторных механизмов клеточного звена иммунитета, влияющей на тяжесть течения присоединившихся инфекций. Возможными причинами дефицита ИФН могут быть: уменьшение как функциональной активности клеток —

продуцентов (CD4, CD8, NK), так и их количественного дефицита, обусловленного действием наркотических средств; резкое повышение активности ИЛ-4, нивелирующего стимуляцию секреции макрофагами ИФН, что тоже может быть связано со специфическим действием этиотропного агента и, наконец, дефект продукции ИФН мононуклеарами крови может зависеть от ингибирующего эффекта большого количества ИЛ-10 в сыворотке крови. У больных наркоманией отмечается однонаправленная динамика содержания в сыворотке крови противовоспалительного цитокина, регулирующего интерфероногенез — ИЛ-10. Это подтверждается обнаружением достоверной сильной корреляционной связи между уровнями ИФН и ИЛ-10 при всех видах НЗ ( $r = 0,67$  и  $r = -0,82$ ,  $p < 0,01$  при опиатной и полинаркомании,  $r = 0,5$ ,  $p < 0,05$  — при каннабиноидной). При этом по мере увеличения стажа наркотической зависимости происходит усиление связи. Коэффициент Спирмена при этом был равен: в ранние сроки  $r = 0,6$ ,  $r = 0,4$  и свыше 3 лет наркотической зависимости —  $r = -0,7$ ,  $r = -0,54$ ,  $r = -0,89$ ,  $p < 0,05$  (соответственно опиатной, каннабиноидной и полинаркомании). Данный факт говорит об отрицательном влиянии ИЛ-10 на продукцию ИФН Т-лимфоцитами и натуральными киллерами.

Таким образом, изученный нами характер содержания в сыворотке крови обследованных основных про- и противовоспалительных цитокинов, субпопуляций лимфоцитов отличается вариабельностью показателей. Цитокиновая регуляция иммунного ответа, обеспечивая межклеточное взаимодействие, активно участвует в выполнении функции контроля над течением процесса НЗ, может являться и маркером присоединившейся инфекции, что требует индивидуального подхода к диагностике и лечению больных наркоманией.

### Заключение

У больных наркоманией выявлен сложный комплекс изменения иммунной системы с развитием функционального дисбаланса, что свидетельствует о наличии у данной категории больных вторичного иммунодефицита, обусловленного депрессией активности Т-лимфоцитов, естественных киллеров, изменением соотношения иммуорегуляторных клеток. Установлена корреляция между содержанием CD95<sup>+</sup>, и CD3<sup>+</sup>, и CD8<sup>+</sup>, с CD4<sup>+</sup> связь была незначительной, что может свидетельствовать о субпопуляционной структуре экспрессирующих FasR Т-клеток у больных наркоманией. Существенно увеличен уровень экспрессии маркеров В-лимфоцитов и активации

(CD22<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>). На этом фоне установлено значительное (в 2 раза) увеличение уровня CD95<sup>+</sup>, что можно рассматривать как механизм ограничения активации гуморальных механизмов иммунитета и (или) как следствие снижения его клеточных механизмов. На степень изменения параметров иммунитета влияла длительность формирования НЗ, но не ее вид.

Тип иммунного ответа зависит от длительности НЗ и возможно, сопутствующего инфекционного процесса. Цитокиновый профиль больных наркоманией с длительностью до года характеризуется выраженной стимуляцией противовоспалительного цитокина ИЛ-10, провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО, ИЛ-8) и высокой активностью ИФН, что свидетельствует о смешанном Th1/Th2-типе иммунного ответа. Период НЗ от 1 до 3 лет показал дальнейшее повышение уровня ИЛ-10 при снижении ИФН при опиатной и полинаркомании и переключение на Th2- иммунный ответ. Дефицит ИФН через 3 года зависимости, рост ИЛ-10 свидетельствуют о Th2-типе иммунного ответа при всех видах наркомании, что требует выбора адекватных терапевтических воздействий, подбора иммуномодулирующих препаратов, позволяющих нормализовать дисбаланс иммунных нарушений.

#### Список литературы

1. Арцимович Н.Г., Корнев А.В. Современный взгляд на этиологию и патогенез нейроиммунной патологии // Аллергология и иммунология. — 2004. — Т. 5, №1. — С. 191—193.
2. Гамалея Н.Б., Николаева В.В., Макарова Н.Е., Ульянова Л.И. Влияние пиротерапии на иммунитет, связывание лимфоцитов периферической крови с лигандами катехоламиновых и опиатных рецепторов и влечение к наркотику у больных героиновой наркоманией // Патогенез. — 2006. — №1. — С. 44.

3. Зубарева О.Е., Ефремов О.М., Симбирцев А.С., Клименко В.М. Интерлейкин-1 и депрессивные состояния // Росс. фи-зиол. журн. им. Сеченова. — 2001. — №10. — С. 1450—1456.
4. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В. Современное состояние нейроиммунопатологии // Аллергология и иммунология. — 2004. — Т. 5, №1. — С. 191.
5. Лапшина Ю.М., Мендель А.И. Параметры иммунитета больных опийной наркоманией. // Актуальные вопросы психиатрии. — 1999. — №2. — С. 125—126.
6. Лисяный Н.И. Нервные клетки и их иммунные функции // Аллергология и иммунология. — 2004. — Т. 5, №1. — С. 193—194.
7. Медуницын Н.В. Медиаторы иммунного ответа // Russian J. Immunology. — 1999. — №4. — С. 43—46.
8. Наумова Т.А., Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Баронец В.Ю., Алябьева Т.Н. Нарушения иммунного статуса и патология печени у молодых потребителей героина // Вестник РАМН. — 2003. — №3. — С. 32—36.
9. Понякина И.Д., Лебедев К.А. Аутоинтоксикация — важный фактор подавления работы иммунной системы и ее выявление на основании оценки апоптоза нейтрофилов // Мед. иммунология. — 2002. — Т. 4, №2. — С. 159—160.
10. Садыхова Н.О., Алигулиев А.Р., Абдуллаев Ф.М. Некоторые аспекты формирования иммунопатологии у больных опийной наркоманией // International Journal on Immunorehabilitation. — 2004. — №1. — С. 166.
11. Сепиашвили Р.И. Функциональная система иммунного гомеостаза // Аллергология и иммунология. — 2003. — Т. 4, №2. — С. 5—14.
12. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы, I—II. — СПб.: Наука, 2002. — 231 с.
13. Colino J. Opposing signals from pathogen-associated molecular patterns and IL-10 are critical for optimal dendritic cell induction of in vivo humoral immunity to streptococcus pneumoniae // J. Immunol. — 2003. — №7. — P. 3508—3519.
14. Segman R.H., Meltzer A., Gross-Tsur V., Kosov A., Inbar E., Darvasi A., Levi S., Goltser T., Weizman A., Galili-Weisstub E. Preferential transmission of interleukin-1 receptor antagonist alleles in attention deficit hyperactivity disorder // Mol. Psychiatry. — 2002. — №7. — P. 72—74.

## PECULIARITIES OF IMMUNEPATHOGENESIS IN FORMATION OF DRUG ADDICTION

**SHARKOVA V.** Cand. Sc. (Med), assistant professor of Microbiology, Virology, Immunology Department of VSMU

**MICHALEVA L.** Cand. Sc. (Med), chief specialist of FEFD, head physician of the Primorsky Region narcotics dispensary

*Data on dynamics of main subpopulations of lymphocytes, pro and anti — inflammatory cytokine secretion in patients with drug addiction (opiate, cannabis, mixed combination of narcotics) with different duration of drug addiction are given in this work. In drug addicted persons the type of Immune response, the depth of immune disorders have been determined to depend on the length of drug addiction formation and its type. Adequate therapeutic measures making it possible to normalize balance of immune disorders are required.*