

**ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 ПРИ
ФОРМИРОВАНИИ АДДИКТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ**

Д.Н. Савочкина, Е.Г. Полтавская

Научный руководитель: д.м.н. Е.И. Мастерова

НИИ психического здоровья Томского НИМЦ,

Россия, г. Томск, ул. Алеутская, 4, 634014

E-mail: kokodasha@yandex.ru

**PHENOTYPIC FEATURES OF INTERLEUKIN-6 GENE POLYMORPHISM IN THE CONTEXT OF
FORMATION OF ADDICTIVE PATHOLOGY**

D.N. Savochkina, E.G. Poltavskaya

Scientific Supervisor: MD E.I. Masterova

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

Russian Federation, Tomsk, Aleutskaya Street 4, 634014

E-mail: kokodasha@yandex.ru

Abstract. Search for biomarkers of addictive disorders including molecular-genetic and immunoregulatory characteristics is of relevance. 114 persons with mental and behavioural disorders caused by use of psychoactive substances and 97 conditionally healthy persons have been examined. The assessment of interleukin-6 gene polymorphism rs1800797 has been carried out with use of real-time PCR detection system. Level of extracellular mitogen-induced production of interleukin-6 has been measured on the Luminex 200 multiplex analyzer (USA). Intracellular contents of interleukin-6 have been estimated in mononuclears of stimulated LPS culture of whole blood on the FACS Calibur flow cytofluorimeter (BD, USA). Narcological patients are characterized by higher mitogen-induced production of interleukin-6. Persons with GG genotype of interleukin-6 gene polymorphism rs1800797 have demonstrated significant increase of production of interleukin-6. The GG genotype of interleukin-6 gene polymorphism rs1800797 makes the maximal contribution to formation of mental and behavioural disorders caused by use of psychoactive substances and can be a marker of addictive pathology.

Введение. В настоящее время установленным фактом является наличие генетически детерминированных механизмов биологической предрасположенности к употреблению психоактивных веществ и развитию синдрома зависимости [1]. Особого внимания заслуживают изменения цитокинового баланса при аддикциях, которые характеризуются разноплановыми сдвигами провоспалительных и противовоспалительных растворимых клеточных факторов в разные сроки и этапы зависимых расстройств [2, 3]. Возможно, что одним из патогенетических механизмов возникновения аддикции и предрасположенности к ее формированию является активация клеток иммунной системы, приводящая к комплексу реакций центральной нервной системы посредством взаимодействия цитокиновых и нейромедиаторных механизмов в мозге [4]. Ранее нам было показано, что интерлейкин-6 (*IL-6*) значимо вовлечен в формирование и течение аддиктивной патологии [5]. В связи с этим, актуальным является поиск

биомаркеров аддиктивных расстройств, включающих молекулярно-генетические и иммунорегуляторные характеристики. Целью данного исследования было изучение ассоциации полиморфизма гена *IL-6* с его вне- и внутриклеточной продукцией и его роли в формировании аддиктивной патологии.

Материалы и методы исследования. Обследование проведено у 211 испытуемых со средним возрастом $23,4 \pm 6,4$ лет. Обследованные были разделены на группы: лица с психическими и поведенческими расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ (наркологические пациенты) ($N=114$) и условно здоровые лица (контрольная группа) ($N=97$). Клинические диагнозы пациентов классифицировались по МКБ-10 как *F11.1*, *F11.2*, *F19.1*, *F19.2*, *F12.1*, *F12.2*. Исследование внеклеточной митогенстимулированной продукции *IL-6* в супернатантах культуры клеток крови проводилось на мультиплексном анализаторе LumineX 200 (США) с использованием набора реагентов Human Cyto/Chemokine (Merck Millipore). Внутриклеточное содержание *IL-6* оценивали в мононуклеарах стимулированной LPS культуре цельной крови на проточном цитофлюориметре FACS Calibur (BD, США) с использованием набора реагентов BD Cytfix/Cytoperm Plus. Результаты выражали в относительном количестве (%) $CD14^+$ моноцитов, продуцирующих *IL-6*. Оценка полиморфизма *rs1800797* гена интерлейкина-6 проведена методом ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих *TaqMan*-зондов.

Результаты. Результаты исследования внеклеточной митогенстимулированной продукции *IL-6* приведены в Таблице 1. Наркологические пациенты характеризовались повышенной митогениндуцированной продукцией провоспалительного *IL-6* по сравнению с лицами контрольной группы. Исследование внутриклеточного содержания *IL-6* в мононуклеарах выявило снижение относительного содержания $CD14^+$ моноцитов с внутриклеточной продукцией *IL-6* у лиц с психическими и поведенческими расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ по сравнению с лицами контрольной группы.

Таблица 1

Уровень митогениндуцированной вне- и внутриклеточной продукции *IL-6* мононуклеарными клетками обследованных лиц [Median (LQ, UQ)]

Показатели	Условно здоровые лица	Наркологические пациенты
<i>IL-6</i> , пкг/мл	2203,0 (888,2; 4568,0)	5445,9 (3234,7; 15381,6) *
Стимул. внутриклет. $CD14^+$ <i>IL-6</i> ⁺ , %	27 (17; 40)	20 (13; 36)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой.

Следующим этапом исследования было изучение ассоциации полиморфизма *rs1800797* гена *IL-6* с формированием психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ. Для этого сравнивались группы с аддиктивной патологией и условно здоровые лица. Результаты генотипирования *rs1800797* гена *IL-6* представлены в Таблице 2. Закон Харди-Вайнберга соблюдался для всех групп сравнения. Результаты частот распределения аллелей и генотипов *rs1800797* в нашем исследовании соответствуют данным проекта Нартар по распределению в европейских популяциях. Так,

для европейской популяции частоты аллелей *A* и *G* *rs1800797* составляют 0,60 и 0,40 соответственно, в то время как в нашем исследовании частоты аллелей *A* и *G* данного полиморфизма составили 0,629 и 0,371.

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей *rs1800797* гена *IL-6* в группах сравнения

<i>rs</i>	Генотипы Аллели	Группы сравнения		χ^2	<i>p</i>
		1 Условно здоровые лица	2 Наркологические пациенты		
<i>rs1800797</i>	<i>GG</i>	41 (42,3%)	38 (33,3%)	3,163	0,206
	<i>AG</i>	40 (41,2%)	61 (53,5%)		
	<i>AA</i>	16 (16,5%)	15 (13,2%)		
	<i>G</i>	122 (62,9%)	137 (60,1%)	0,350	0,560
	<i>A</i>	72 (37,1%)	91 (39,9%)		

У лиц с генотипом *GG* полиморфизма *rs1800797* гена *IL-6* обнаружено значимое возрастание продукции *IL-6* у лиц с аддитивной патологией по сравнению с условно здоровыми лицами (5068,18(3512,29;15078,10) и 1698,00 (692,09; 3872,36), $p=0,0058$). У обследованных с этим же генотипом с наркологическим диагнозом выявлена тенденция к возрастанию процента моноцитов, продуцирующих *IL-6* по сравнению с лицами контрольной группы (78,6% и 50,0%, $p=0,086$). По остальным генотипам ассоциаций с вне- и внутриклеточной продукцией *IL-6* обнаружено не было.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование показало, что генотип *GG* полиморфизма *rs1800797* гена *IL-6* оказывает значимый вклад в формирование аддитивной патологии и может являться маркером психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анохина И.П. Генетика зависимости от психоактивных веществ // Наркология. Национальное руководство / И.П. Анохина, А.О. Кибитов, И.Ю. Шамакина. – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – С. 52 – 84.
2. Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Наумова Т.А., Теребилина Н.Н., Баронец В.Ю., Федоров И.Г., Тотолян Г.Г. Изменение профиля воспалительных и противовоспалительных цитокинов при развитии алкогольной болезни печени // Наркология. – 2010. – Т. 9. – № 4. – С. 86 – 77.
3. Reese, A.S. (2012) Relative and age-dependent stimulation of soluble and cellular immunity in opiate dependence. *J Addict Med*, Vol. 6, no. 1, pp. 10–17.
4. Клименко В.М. Цитокины и нейробиология поведения больного // В кн.: Актуальные проблемы нейроэндокринологии / под ред. В. Г. Шалапиной, П. Д. Шабанова. – СПб.: Элби-СПб, 2005. – С. 249 – 306.
5. Невидимова Т.И., Ветлугина Т.П., Батухтина Е.И., Савочкина Д.Н. Особенности продукции цитокинов при болезнях зависимости // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № – 1-1. – С. 49 – 51.