

Бохан Н.А., Невидимова Т.И.

Взаимосвязь уровня половых гормонов, реакции на феромоны и продукции интерлейкинов с риском формирования наркотической зависимости

ФГБНУ Научно-исследовательский институт психического здоровья, 634014, г.Томск, ул. Алеутская, д. 4

Исследованы содержание сывороточных стероидных гормонов и продукция провоспалительных цитокинов у 109 лиц с зависимостью от психоактивных веществ (ПАВ), 34 эпизодических потребителей ПАВ и 78 контрольных лиц. Гендерную незрелость как фактор риска формирования наркотической зависимости, ассоциированной с инфекционно-воспалительными процессами, оценивали с помощью ольфакторных реакций на феромоны.

Ключевые слова: цитокины; половые гормоны; феромоны; гендер

Bokhan N.A., Nevidimova T.I.

Relationship between sex hormones, pheromones, interleukine production and risk of drug dependence

Mental Health Research Institute, 634014, Tomsk, Aleutskaya str., 4, Russia

Serum steroid hormones and production of proinflammatory cytokines in 109 individuals with substance dependence, 34 occasional users and 78 control subjects were examined. Immaturity of gender as a risk factor for the formation of drug dependence associated with infectious and inflammatory processes was estimated by olfactory pheromone tests.

Keywords: cytokines; hormones; pheromones; gender

Формирование болезней зависимости в подростковой популяции во многом определяется гендерными параметрами, к которым относят биологический пол, ценностные ориентации, сексуальный опыт, социальный статус. С нарушением этих параметров связывают поведенческие девиации и раннюю тропность к аддиктивному поведению [1, 2]. Степень сексуальной зрелости может быть косвенно оценена не только по уровню половых гормонов, но по реакции на их летучие метаболиты — феромоны [3]. Хемосигналы, восприятие которых осуществляется с участием лимбической системы и ассоциировано с механизмами иммунного распознавания, модулируют социальное, сексуальное, репродуктивное поведение человека [4, 5]. Стероидные гормоны являются одними из ключевых регуляторов иммунных и воспалительных процессов, роль которых в патогенезе наркотической зависимости несомненна [5]. В настоящее время представления о том, что андрогены и кортикостероиды обладают иммунодепрессивным действием, а эстрогены — иммуностимулирующим, претерпевают изменения.

Цель настоящей работы — изучить влияние сывороточных стероидных гормонов на ольфакторное

восприятие их летучих метаболитов и продукцию провоспалительных цитокинов при эпизодическом и систематическом употреблении психоактивных веществ.

Методика

На базе НИИ психического здоровья (Томск) обследовано 109 пациентов с зависимостью от ПАВ (F1x.2 по МКБ-10), 34 эпизодических потребителя ПАВ и 78 условно здоровых лиц (контроль) обоего пола в возрасте 17—25 лет. Критериями включения для пациентов был указанный возраст, верифицированный диагноз. Критериями исключения было наличие эндогенных психических расстройств и умственной отсталости, коморбидных неврологических и соматических заболеваний в стадии обострения. Критериями включения для эпизодических потребителей ПАВ был указанный возраст, отсутствие ритма потребления и активного поиска ПАВ, критериями исключения — наличие психических расстройств, неврологических и соматических заболеваний в стадии обострения.

Выявляли клинические признаки иммунной недостаточности, а именно инфекционный и аллергический синдромы, выраженность которых оценивали в баллах. Эмоциональное отношение к запахам андростенона и эстратетраендиола («Sigma») оценивали в условных единицах с помощью визуально-аналоговой шкалы: на-

Для корреспонденции: Невидимова Татьяна Ивановна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр., лаб. клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, e-mail: nevidimova@yandex.ru

личие аверсивной реакции на одоранты диагностировали при выборе испытуемым отметки на шкале от 6 до 10. Оценивали маскулинность/фемининность с помощью гендерного индекса. Продукцию фактора некроза опухоли (ФНО- α) и интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-1 β) иммунокомпетентными клетками исследовали в культуре цельной крови, стимулированной липополисахаридом («Sigma»). Концентрацию цитокинов в супернатантах культуры, а также концентрацию кортизола, тестостерона, эстрадиола в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов реактивов ООО «Протеиновый контур», «Алкор Био», «Хема» (Россия). При проведении исследования были соблюдены принципы информированного согласия Хельсинкской декларации Все-

мирной медицинской ассоциации. Статистическая обработка осуществлялась с использованием критерия Манна—Уитни, F -преобразования Фишера, коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Общими для зависимых от ПАВ лиц мужского и женского пола являются следующие признаки: повышение уровня кортизола, продукции ИЛ-6 и клинических признаков иммунной недостаточности. В группах зависимых от ПАВ лиц уровень половых гормонов снижен лишь в виде тенденции, гендерный индекс также не отличается от такового в группах сравнения, но именно для этих лиц характерны аверсивные реакции на феромоны (таблица).

Таблица

Имунофизиологические параметры зависимых от ПАВ лиц, эпизодических потребителей ПАВ и контрольной группы (медиана, в скобках квантили)

Показатели		Пол	Контрольная группа (n = 78)	Эпизодические потребители ПАВ (n = 34)	Зависимые от ПАВ лица (n = 109)
ФНО- α , пг/мл		м	727,7 (576,8; 845,1)	820,3 (535,7; 1009,6)	631,5 (430,23; 901,9)
		ж	700,0 (500,0; 1100,0)	461,1 (266,0; 2439,8)	428,7 (417,4; 686,0)*
ИЛ-6, пг/мл		м	2339,0 (1852,4; 2562,0)	2413,7 (2073,8; 2628,9)	3281,3 * # (2446,5; 3824,0)
		ж	2970,5 (2358,0; 3824,0)	3880,0 (3880,0; 3880,0)	3333,6 (2560,3; 3546,0)
ИЛ-1 β , пг/мл		м	219,8 (201,6; 303,9)	230,3 (203,5; 456,5)	221,5 (217,7; 473,0)
		ж	223,0 (214,2; 384,0)	206,3 * (198,5; 221,5)	217,0 (86,7; 236,5)
Иммунная недостаточность, балл		м	0,0 (0,0; 0,75)	0,5 * (0,0; 1,5)	1,5 * # (0,5; 2,0)
		ж	0,5 (0,0; 1,5)	1,5 (0,5; 1,5)	2,0* # (0,5; 2,0)
Кортизол, нмоль/л		м	445,9 (328,2; 600,1)	494,5 (395,7; 578,2)	543,1 * (326,3; 760,3)
		ж	571,4 (408,0; 801,8)	312,2 * (272,2; 467,3)	760,3 * # (560,8; 1062,2)
Половые гормоны, нмоль/л	Тестостерон	м	21,9 (14,1; 27,3)	20,8 (14,3; 28,4)	18,0 (12,9; 24,7)
	Эстрадиол	ж	0,304 (0,195; 0,437)	0,181 (0,157; 0,240)	0,219 (0,137; 0,295)
Аверсия на феромон, усл.ед.	Андростенон	м	4,0 (2,0; 7,0)	4,0 (2,0; 7,0)	7,0 * # (4,0; 10,0)
	Эстратетрадиенон	ж	3,8 (2,0; 4,0)	4,0 (2,0; 6,0)	4,0 (2,0; 7,0)
Гендерный индекс		м	0,01 (0,07; 0,07)	0,05 (0,11; 0,04)	0,02 (0,09; 0,07)
		ж	3,8 (2,0; 4,0)	4,0 (2,0; 6,0)	4,0 (2,0; 7,0)

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении с контролем; # — $p < 0,05$ при сравнении с группой эпизодических потребителей ПАВ.

Реакция отвращения на запах андростенона зафиксирована у 72,0% зависимых от ПАВ лиц мужского пола (в контроле 17,1%, $p < 0,01$), на запах эстратетраендиола — у 33,3% зависимых от ПАВ лиц женского пола (в контроле — 7,0%, $p < 0,05$, вне зависимости от фазы менструального цикла). Только в подгруппах зависимых от ПАВ лиц выявлены слабые, но статистически значимые отрицательные корреляционные взаимосвязи между уровнем тестостерона и ИЛ-6, уровнем эстрадиола и ИЛ-1. Поскольку у лиц, эпизодически употребляющих ПАВ и относящихся к группе риска, аналогичных взаимосвязей не выявлено, на настоящем этапе исследования нельзя сделать однозначный вывод о причинно-следственных связях между изученными параметрами.

Гендерные стереотипы юношей, больных наркоманией, часто соответствуют представлениям о маскулинности, принятым в криминально-маргинальной среде. Гендерные стереотипы девушек чаще ориентированы на традиционные фемининные паттерны социального поведения. Вместе с тем, к факторам, повышающим риск химической аддикции, относят трудный пубертат с психическим инфантилизмом. У значительного большинства подростков, страдающих опиоидной зависимостью, нарушаются темпы психо-сексуального развития, наблюдаются девиации пололевого поведения — от гипермаскулинного до фемининного [1]. У юношей они могут быть связаны с недостатком тестостерона, в том числе опиоид-индуцированным [5]. Эстроген-зависимость подкрепляющих и «гедонических» эффектов психоактивных веществ является важной составляющей факторов риска аддиктивных расстройств, ассоциированных с полом [2]. Чувствительность женщин к феромональным запахам повышается в середине цикла, то есть в овуляцию [4]. Аверсивные реакции на андростенон чаще наблюдаются у лиц женского пола, а также у детей и подростков препубертатного возраста вне зависимости от пола. Юноши постпубертатного возраста утрачивают аверсивную реакцию по мере взросления (предположительно из-за десенситизации рецепторов в связи с нарастанием уровня эндогенных метаболитов тестостерона) [3, 5].

Таким образом, гендерная незрелость как фактор риска формирования наркотической зависимости, ассоциированной с инфекционно-воспалительными про-

цессами, может быть оценена с помощью ольфакторных тестов.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 14-15-00183).

Список литературы

1. Bokhan N.A., Baturin E.V. Gender Heteronomy of the Formation of Heroin Addiction in Adolescents. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2011; 41: 710-4.
2. Hu M., Crombag H.S., Robinson T.E., Becker J.B. Biological basis of sex differences in the propensity to self-administer cocaine. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29(1): 81-5.
3. Hummel T., Krone F., Lundstrom J.N., Bartsch O. Androstadienone odor thresholds in adolescents. *Horm Behav*. 2005; 47 (3): 306-10.
4. Grammer K, Fink B, Neave N. Human pheromones and sexual attraction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005; 118 (2): 135-42.
5. Невидимова Т.И., Батухтина Е.И., Ветлугина Т.П., Савочкина Д.Н., Никитина В.Б., Бохан Н.А. Сопряженность продукции цитокинов с уровнем гормонов и сенсорными реакциями при формировании зависимости от психоактивных веществ у лиц мужского пола. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 159 (6): 744-8.

Поступила 29.06.15

References

1. Bokhan N.A., Baturin E.V. Gender Heteronomy of the Formation of Heroin Addiction in Adolescents. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2011; 41: 710-4.
2. Hu M., Crombag H.S., Robinson T.E., Becker J.B. Biological basis of sex differences in the propensity to self-administer cocaine. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29(1): 81-5.
3. Hummel T., Krone F., Lundstrom J.N., Bartsch O. Androstadienone odor thresholds in adolescents. *Horm Behav*. 2005; 47 (3): 306-10.
4. Grammer K, Fink B, Neave N. Human pheromones and sexual attraction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005; 118 (2): 135-42.
5. Nevidimova T.I., Batukhtina E.I., Vetlugina T.P., Savochkina D.N., Nikitina V.B., Bokhan N.A. Association between cytokine production, level of hormones and sensory reactions in the formation of substance dependence in males. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 2015; 159 (6): 744-8. (In Russian)

Received 29.06.15

Сведения об авторах:

Бохан Николай Александрович, доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья», e-mail: redo@mail.tomsknet.ru