

Модуляция интерлейкином-1 потребления этанола у крыс с разным уровнем его предпочтения

ЗУБАРЕВА О.Е.

ЛЕБЕДЕВ А.А.

СИМБИРЦЕВ А.С.

КЛИМЕНКО В.М.

ШАБАНОВ П.Д.

к.б.н., зав. сектором Санкт-Петербургской акмеологической академии

д.б.н., с.н.с. физиологического отдела им. И.П. Павлова

НИИ экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург

д.м.н., проф., зав. лабораторией ГНЦ ГНИИ особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург

д.м.н., проф., руководитель физиологического отдела им. И.П. Павлова

НИИ экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург

д.м.н., проф., зав. кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова,

Санкт-Петербург

Исследована способность провоспалительного цитокина интерлейкина-1 (ИЛ-1) влиять на потребление алкоголя крысами с разным уровнем его предпочтения в ситуации свободного выбора между водой и 10%-ным раствором этанола. Крысы подвергались полупринудительной алкоголизации в течение 6 мес., после чего в тесте свободного выбора между алкоголем и водой отбирались животные с высоким и низким уровнем потребления алкоголя. Выявлено разнонаправленное действие ИЛ-1 в отношении этих групп крыс. У животных с высоким уровнем потребления раствора этанола введение цитокина приводило к снижению, в то время как у крыс с низким уровнем — к увеличению его потребления. Сделан вывод, что предпочтение к этанолу может быть связано с системой внутриклеточных цитокинов, в частности ИЛ-1.

Введение

Недавно проведенные генетические исследования выявили связь предрасположенности к алкоголизму с определенными аллелями генов провоспалительного цитокина ИЛ-1 и его рецепторного антагониста [11]. ИЛ-1 является медиатором нейроиммунных взаимодействий, продуцируется активированными глияльными и иммунными клетками и обладает выраженным действием на центральную нервную систему (ЦНС). Он опосредует проявления продромального синдрома, возникающего при инфекционных заболеваниях, в частности подавляет пищевую и питьевую мотивацию [1]. ИЛ-1 и его рецепторы обнаружены в гипоталамусе и других структурах головного мозга, связанных с регуляцией мотивационного поведения. При введении ИЛ-1 изменяется активность моноаминергических систем мозга, дисрегуляция работы которых лежит в основе алкоголизма и наркоманий [10].

Предметом изучения в настоящей работе была способность экзогенного ИЛ-1 подавлять потребление алкоголя у крыс, предпочитающих этанол (для которых этанол является привлекательным стимулом).

Методика

Опыты проводили с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества 86/609/ЕС и одобренных комитетом по биомедицинской этике НИИЭМ РАМН. В течение 6 мес. 80 взрослых крыс-самцов породы Вистар поили 15%-ным раствором этанола вместо воды. Во время алкоголизации крысы находились в клетках по 9–10 особей в каждой. Затем на 5 дней животных помещали в индивидуальные контейнеры, где был предоставлен выбор между 10%-ным раствором алкоголя и водой при свободном доступе к пище. Количество потребленного раствора этанола и воды фиксировали 1 раз в сутки с точностью до 0,5 мл. Для основного эксперимента были отобраны животные, устойчиво (в течение трех дней) потреблявшие много или мало алкоголя.

Из 80 крыс только семь потребляли от 40 до 100% раствора этанола в общем объеме выпитой жидкости (в среднем 67%). Они составили группу крыс с высоким уровнем потребления (ВУП) алкоголя. Пили в основном воду 90% животных, доля потребления раствора этанола в общем объеме выпитой жидкости у них составляла от 0 до 15% (в среднем 5%). Из семи таких животных, отобранных в случайном порядке, сформировали группу крыс с низким уровнем потребления (НУП) алкоголя.

В 4-й экспериментальный день животным обеих групп однократно вводили апиригенный физиологический раствор в объеме 250 мкл, а в 5-й экспериментальный день — ИЛ-1 в дозе 1 мкг/кг в том же объеме. Объем выпитого раствора этанола и воды фиксировали через 24 ч после введения препаратов.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок и корреляционного анализа. Соответствие эмпирических распределений нормальному распределению проводили с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Различия и корреляционные связи считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

После введения апиригенного физиологического раствора общее потребление жидкости (алкоголь + вода) не различалось в группах крыс с ВУП и НУП. Введение ИЛ-1 вызвало значимое снижение потребления жидкости в группе с ВУП. Оно составило после введения физиологического раствора — 41 ± 5 мл; после введения ИЛ-1 — 28 ± 4 мл, $p = 0,005$.

В группе с НУП снижение потребления жидкости было недостоверным (физиологический раствор — 49 ± 4 ; ИЛ-1 — 36 ± 2 мл, $p = 0,08$).

Особенности потребления этанола и воды после введения ИЛ-1 были различными в двух экспериментальных группах. В группе с ВУП ИЛ-1 практически не влиял на потребление воды, однако вызвал достоверное снижение потребления раствора этанола (рис. 1). Предпочте-

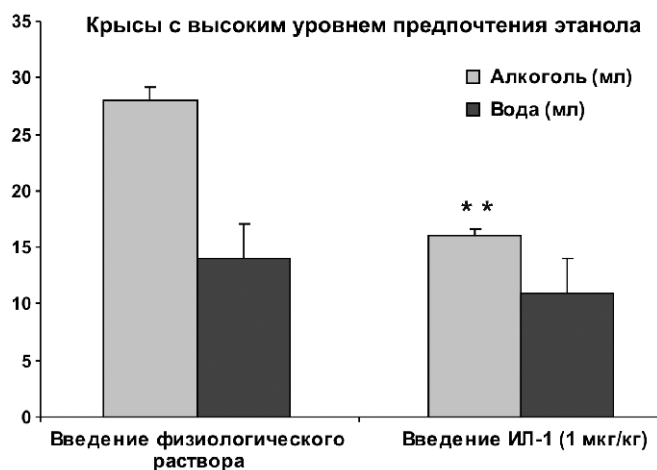


Рис. 1. Изменение потребления раствора этанола и воды крысами с высоким уровнем потребления алкоголя после введения ИЛ-1 : ** — $p < 0,01$ по t-критерию Стьюдента, различия между введениями ИЛ-1 и физиологического раствора

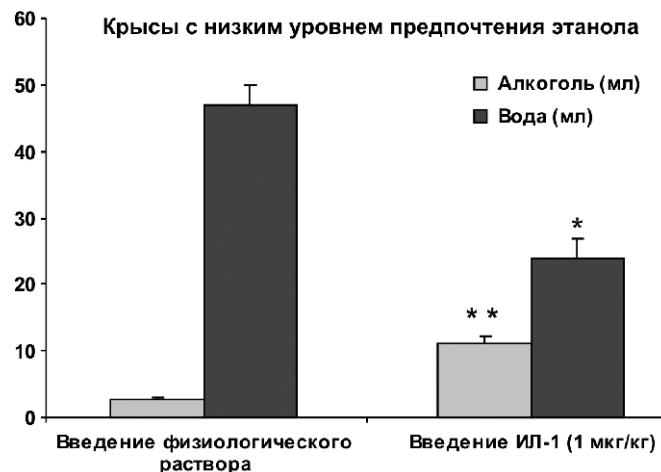


Рис. 2. Изменение потребления раствора этанола и воды крысами с низким уровнем потребления алкоголя после введения интерлейкина-1 : * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ по t-критерию Стьюдента, различия между введениями ИЛ-1 и физиологического раствора

ние этанола (отношение этанол/вода) достоверно не изменялось (после введения физиологического раствора — $0,70 \pm 0,09$; после введения ИЛ-1 — $0,59 \pm 0,10$; $p = 0,2$). В группе с НУП наблюдалось значительное снижение потребления воды, однако при этом потребление раствора этанола значимо возросло (рис. 2). Усиление предпочтения этанола выразилось в восьмикратном увеличении отношения алкоголь/вода (физиологический раствор — $0,04 \pm 0,02$; ИЛ-1 — $0,33 \pm 0,10$; $p = 0,01$). Чтобы более отчетливо выявить эффект действия ИЛ-1, был вычислен индекс относительного потребления алкоголя при различных воздействиях для каждого животного как отношение количества раствора этанола, потребленного после введения ИЛ-1 (5-й экспериментальный день), к объему алкоголя, выпитого после введения физиологического раствора (4-й экспериментальный день). В группе с ВУП это отношение в среднем составило $0,55 \pm 0,10$; в группе с НУП показатель был значительно выше — $5,75 \pm 1,4$ (различия между группами достоверны, $p = 0,02$). Корреляционный анализ, проведенный в целом для крыс с ВУП и НУП, выявил достоверную отрицательную связь индекса относительного потребления с уровнем исходного потребления этанола ($r = -0,72$).

Таким образом, проведенное исследование выявило способность экзогенного ИЛ-1 подавлять потребление алкоголя у крыс с ВУП. Реакция животных с НУП была диаметрально противоположной — на фоне снижения потребления воды потребление алкоголя увеличивалось. Причины такого разнонаправленного действия цитокина, очевидно, нужно искать в механизмах индивидуальной предрасположенности к потреблению психоактивных веществ, во многом связанной с активностью метаболизма биогенных аминов мезолимбической системы мозга. Животные, потребляющие много и мало алкоголя, различаются по содержанию серотонина в переднем мозге [6, 13, 14] и уровню дофамина в структурах лимбической системы [16] в норме и при введении этанола [15]. Активация метаболизма биогенных аминов (в прилежащем ядре, медиальной префронтальной коре) активируются в ответ на введение ИЛ-1 [10]. Можно предположить, что у крыс с

ВУП и НУП ИЛ-1 -индуцированная активация дофаминергических и серотонинергических систем выражена в разной степени. Повышение потребления алкоголя у крыс с НУП может быть вызвано ИЛ-1 -индуцированным подавлением продукции нейропептида Y [5], играющего важную роль в предпочтении алкоголя [7, 17].

В последние годы появились данные о вовлеченности в механизмы аддикции нейропептида урокортина [4]. Этот пептид обладает противовоспалительной активностью, в частности он блокирует экспрессию ИЛ-1 [2]. Возможно, в основе разнонаправленных эффектов цитокина в экспериментальных группах лежит неодинаковое взаимодействие между системами урокортина и ИЛ-1 у крыс с высоким и низким уровнем потребления этанола.

Таким образом, проведенная работа выявила разнонаправленное действие провоспалительного цитокина ИЛ-1 на потребление алкоголя у животных с разным уровнем его предпочтения. Полученный результат имеет не только теоретическое, но и практическое значение. Избирательная способность цитокина подавлять избыточное потребление этанола у крыс, к нему предрасположенных, позволяет рассматривать ИЛ-1 как возможную основу для создания противоалкогольных препаратов.

Список литературы

1. Клименко В.М., Зубарева О.Е. Нейробиология цитокинов, поведение и адаптивные реакции // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 1999. — Т. 85, №9. — С. 1244–1254.
2. Agnello D., Bertini R., Sacco S., Meazza C., Villa P., Ghezzi P. Corticosteroid-independent inhibition of tumor necrosis factor production by the neuropeptide urocortin // Amer. J. Physiol. — 1998. — Vol. 275, №5. — P. 757–762.
3. Aubert A., Goodall G., Dantzer R. Compared effects of cold ambient temperature and cytokines on macronutrient intake in rats // Physiol. Behav. — 1995. — Vol. 57, №5. — P. 869–873.
4. Bell R.L., Rodd Z.A., Boutwell C.L., Hsu C.C., Lumeng L., Murphy J.M., Li T.K., McBride W.J. Effects of long-term episodic access to ethanol on the expression of an alcohol deprivation effect in low alcohol-consuming rats // Alcohol Clin. Exp. Res. — 2004. — Vol. 28, №12. — P. 1867–1874.
5. Gayle D., Ilyin S.E., Plata-Salman C.R. Central nervous system IL-1 beta system and neuropeptide Y mRNAs during IL-1 be-

ta-induced anorexia in rats // Brain Res. Bull. — 1997. — Vol. 44, №3. — P. 311—317.

6. Gongwer M.A., Murphy J.M., McBride W.J., Lumeng L., Li T.-K. Regional brain contents of serotonin, dopamine and their metabolites in the selectively bred high and low alcohol drinking lines of rats // Alcohol. — 1989. — Vol. 6. — P. 317—320.

7. Hwang B.H., Suzuki R., Lumeng L., Li T.K., McBride W.J. In-nate differences in neuropeptide Y (NPY) mRNA expression in discrete brain regions between alcohol-preferring (P) and -nonpreferring (NP) rats: a significantly low level of NPY mRNA in dentate gyrus of the hippocampus and absence of NPY mRNA in the medial habenular nucleus of P rats // Neuropeptides. — 2004. — Vol. 38, №6. — P. 359—368.

8. Kent S., Bluthé R.-M., Dantzer R., Hardwick A.J., Kelley K.W., Rothwell N.J., Vannice J.L. Different receptor mechanisms mediate the pyrogenic and behavioral effects of interleukin-1 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1992. — Vol. 89, №10. — P. 9117—9120.

9. Krishnan-Sarin S., Wand G.S., Li X.W., Portoghese P.S., Froehlich J.C. Effect of mu opioid receptor blockade on alcohol intake in rats bred for high alcohol drinking // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1998. — Vol. 59, №3. — P. 627—635.

10. Merali Z., Lacosta S., Anisman H. Effects of interleukin-1beta and mild stress on alterations of norepinephrine, dopamine and serotonin neurotransmission: a regional microdialysis study // Brain Res. — 1997. — Vol. 761, №2. — P. 225—235.

11. Pastor I.J., Laso F.J., Romero A., Gonzalez-Sarmiento R. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms and alcoholism in Spanish men // Alcohol Alcohol. — 2005. — Vol. 40, №3. — P. 181—186.

12. Shintani F., Nakaki T., Kanba S., Sato K., Yagi G., Shiozawa M., Aiso S., Kato R., Asai M. Involvement of interleukin-1 in immobilization stress-induced increase in plasma adrenocorticotrophic hormone and in release of hypothalamic monoamines in the rat // Neurosci. — 1995. — Vol. 15, №3. — P. 1961—1970.

13. Murphy J.M., McBride W.J., Lumeng L., Li T.-K. Contents of monoamines in forebrain regions of alcohol-preferring (P) and nonpreferring (NP) lines of rats // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1996. — Vol. 26. — P. 389—392.

14. Murphy J.M., McBride W.J., Lumeng L., Li T.-K. Regional brain levels of monoamines in alcohol-preferring and nonpreferring lines of rats // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1982. — Vol. 16. — P. 145—149.

15. Smith A.D., Weiss F. Ethanol Exposure Differentially Alters Central Monoamine Neurotransmission in Alcohol-Preferring versus Nonpreferring // J. Pharmacol. Exp. Ther. — Vol. 288, №3. — P. 1223—1228.

16. Strother W.N., Lumeng L., Li T.K., McBride W.J. Dopamine and serotonin content in select brain regions of weanling and adult alcohol drinking rat lines // Pharmacol. Biochem. Behav. — 2005. — Vol. 80, №2. — P. 229—237.

17. Suzuki R., Lumeng L., McBride W.J., Li T.K., Hwang B.H. Reduced neuropeptide Y mRNA expression in the central nucleus of amygdala of alcohol preferring (P) rats: its potential involvement in alcohol preference and anxiety // Brain Res. — 2004. — Vol. 1014, №1—2. — P. 251—254.

MODULATION OF ETHANOL CONSUMPTION BY RATS WITH DIFFERENT LEVEL OF ITS PREFERENCE BY MEANS OF INTERLEUKIN-1

ZUBAREVA O.E.

Cand. Biol. Sci. (Physiology), Head of Section, St.Petersburg Academy of Acmeology, St.Petersburg

LEBEDEV A.A.

D. Biol. Sci. (Physiology), Senior Researcher, I.P. Pavlov Dept. of Physiology,

Research Institute of Experimental Medicine RAMS, St.Petersburg

SIMBIRTSEV A.S.

D. Med. Sci. (Immunology), Professor, Head of Laboratory, State Institute of High Pure Preparations, St.Petersburg

KLIMENKO V.M.

D. Med. Sci. (Pathophysiology), Head, I.P. Pavlov Dept. of Physiology,

Research Institute of Experimental Medicine RAMS, St.Petersburg

SHABANOV P.D.

D. Med. Sci. (Pharmacology), Head, Dept. of Pharmacology, Military Medical Academy, St.Petersburg

The ability of proinflammatory cytokine interleukin-1 (IL-1) to affect the alcohol consumption by rats with different level of its preference was investigated. After 6 months of alcoholization, the rats were divided into two groups: with high level (HP) and with low level (LP) of alcohol consumption. The diversity of IL-1 action on the rats was revealed. The intraperitoneal administration of cytokine to HP animals resulted in decrease, but to LP animals in increase of alcohol drinking. It is suggested that preference to ethanol can be associated with the system of intracellular cytokines, IL-1 in particular.