

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616-092

Невидимова Т.И.¹, Давыдова Т.В.², Савочкина Д.Н.¹, Мастерова Е.И.¹,
Ветрилэ Л.А.², Захарова И.А.², Бохан Н.А.¹

Анализ сопряженности иммунорегуляторных, нейромедиаторных и вегетативных параметров при формировании зависимости от психоактивных веществ

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Томского НИМЦ РАН, 634014, г. Томск, Россия, ул. Алеутская, д. 4

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

Цель исследования — изучение взаимосвязи психофизиологических и иммунорегуляторных показателей лиц, находящихся на разных этапах формирования зависимости от психоактивных веществ (ПАВ). **Методика.** В обследовании приняли участие 347 человек: пациенты с психическими и поведенческими расстройствами, вызванными употреблением ПАВ (233 чел.), эпизодические потребители ПАВ (28 человек), условно здоровые лица (84 чел.). Иммуноглобулины, кортизол, нейромедиаторы и антитела к нейромедиаторам определяли методом иммуноферментного анализа. Субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток определяли с помощью проточной цитометрии. При помощи программно-аппаратного комплекса БОСЛАБ Профессиональный регистрировались электрокардиограмма, фотоплетизмограмма, параметры электрической активности кожи. Исследованы степень тревожности и агрессивности с помощью тестов Спилбергера—Ханина и Басс—Дарки соответственно. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы «Statistica». Межгрупповые сравнения проводились с применением критерия Манна—Уитни. Для построения факторных моделей использовался метод главных компонент. В них включались стандартизированные нормально распределенные признаки. Нормальность распределения проверялась с использованием критериев Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. **Результаты.** Наиболее выраженные изменения нейромедиаторных, иммунных, психологических характеристик и параметров симпатoadренальной системы наблюдаются у лиц с синдромом зависимости от ПАВ. Для них характерны повышенная продукция всех исследованных антител к нейромедиаторам на фоне сниженного уровня дофамина крови, типичный иммунный дисбаланс с дефицитом клеточного звена и стимуляцией гуморального, разнонаправленные сдвиги со стороны симпатoadренальной системы при возрастании тревожности и показателей агрессии. У потребителей ПАВ с вредными последствиями на фоне тенденции к возрастанию уровня серотонина крови наблюдается возрастание относительного количества лимфоцитов при сдвиге вегетативного баланса в сторону парасимпатической активности. **Заключение.** Построенные факторные модели для всех обследованных групп свидетельствуют о том, что изменения продукции антител к нейромедиаторам вносят наибольший вклад в разброс представленных в моделях параметров. У пациентов параметры иммунорегуляции, вегетативных и психологических реакций изменяются независимо друг от друга, тогда как у условно здоровых лиц и, особенно, у эпизодических потребителей ПАВ наблюдается их большая взаимозависимость.

Ключевые слова: антитела к нейромедиаторам; антитела к глутамату; вегетативные реакции; агрессивность; тревожность; психоактивные вещества; формирование зависимости.

Для цитирования: Невидимова Т.И., Давыдова Т.В., Савочкина Д.Н., Мастерова Е.И., Ветрилэ Л.А., Захарова И.А., Бохан Н.А. Анализ сопряженности иммунорегуляторных, нейромедиаторных и вегетативных параметров при формировании зависимости от психоактивных веществ. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2018; 62(2): 4—10.

DOI: 10.25557/0031-2991.2018.02.4-10

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке отделения гуманитарных и общественных наук РФФИ, грант № 16-06-00617.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Поступила 10.09.2017

Nevidimova T.I.¹, Davydova T.V.², Savochkina D.N.¹, Masterova E.I.¹,
Vetrile L.A.², Zakharova I.A.², Bokhan N.A.¹

Analysis of interrelation between immunoregulatory, neuromediator, and autonomic parameters during formation of psychoactive substance dependence

¹ Mental Health Research Institute at the Tomsk NRC RAS, Aleutskaya Str. 4, Tomsk 634014, Russia

² Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russia

Aim. To investigate the relationship between psychophysiological and immunoregulatory indexes at different stages of forming psychoactive substance dependence. **Methods.** The study involved 347 subjects, including patients with psychiatric and behavioral disorders caused by psychoactive substances (233 subjects); occasional users of psychoactive substances (28 subjects); and subjects without apparent disease (84 subjects). Immunoglobulins, cortisol, neurotransmitters, and antibodies to neurotransmitters were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Subpopulations of immunocompetent cells were identified by flow cytometry. Electrocardiogram, photoplethysmogram, and parameters of skin electrical activity were recorded using the BOSLAB Professional software and hardware complex. Anxiety and aggressiveness were evaluated using the Spielberger-Khanin and Buss-Durkee tests, respectively. Statistical analyses were performed using the Statistica software. The Mann-Whitney test was used for intergroup comparisons. Factorial models were constructed using the principal component method. The models included standardized, normally distributed characteristics. Distribution normality was verified by Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk criteria. **Results.** The most pronounced changes in neurotransmitter, immune, psychological characteristics, and parameters of the sympathoadrenal system were observed in patients with the psychoactive substance dependence syndrome. Such patients were characterized by increased production of all neurotransmitter antibodies associated with reduced blood levels of dopamine. This is a typical immune imbalance with deficiency of the cell component and stimulation of the humoral component, multidirectional shifts in the sympathoadrenal system, and progressive anxiety and aggression. Consumers of psychoactive substances with adverse consequences associated with a tendency to increase blood levels of serotonin showed an increased relative count of lymphocytes with a shift in the autonomic balance toward the parasympathetic activity. **Conclusions.** Factorial models indicated that the contribution of changes in the production of neurotransmitter antibodies to the dispersion of model parameters was the greatest. In patients, immunoregulatory, autonomic and psychological reactions changed independently of each other whereas in individuals without apparent disease and occasional users, tighter interrelations of these reactions were observed.

Keywords: antibodies to neurotransmitters; autonomic reactions; aggression; anxiety; psychoactive substance dependence.

For citation: Nevidimova T.I., Davydova T.V., Savochkina D.N., Masterova E.I., Vetrile L.A., Zakharova I.A., Bokhan N.A. Analysis of connection of immunoregulatory, neuromediator and vegetative parameters at formation of dependence of psychoactive substances. *Patologicheskaya Fiziologiya I Eksperimental'naya terapiya (Pathological Physiology and Experimental Therapy. Russian Journal)*. 2018; 62(2): 4–10. (in Russian).
DOI: 10.25557/0031-2991.2018.02.4-10

For correspondence: Nevidimova Tatiana I., leader researcher FSBSI Mental Health Research Institute Tomsk NRC RAS, e-mail: nevidimova@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was supported by the Russian Foundation for Basic Research Department of Humanities and Social Sciences Grant № 16-06-00617.

Information about authors:

Nevidimova T.I., <http://orcid.org/0000-0002-5084-9200>

Bokhan N.A., <http://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

Davydova T.V., <http://orcid.org/0000-0002-3176-1035>

Received 10.09.2017

Введение

При формировании болезней зависимости меняются нейромедиаторно-опосредованные характеристики: уровень агрессии и тревоги, вегетативная и иммунная регуляция [1–3]. Для ослабления влечения к психоактивным веществам в клинике и эксперименте, предпринимаются попытки воздействия на нейротрансмиттерный статус с помощью вегетоактивных

и иных препаратов [4]. Естественными регуляторами нейротрансмиссии являются антитела к нейромедиаторам [5–7]. Предполагается оценить прогностическую роль этого класса аутоантител при формировании наркотической зависимости. В качестве биомаркеров для диагностики стадийности наркотической зависимости использовали антитела к дофамину, норадреналину, серотонину, глутамату и ГАМК —

нейромедиаторам, которые играют важную роль в развитии наркотической зависимости.

Нами осуществляется поиск комплексных информативных паттернов, основанных на вышеуказанных параметрах [8—9]. Цель исследования — факторный анализ психофизиологических и иммунорегуляторных показателей лиц, находящихся на разных этапах формирования зависимости от психоактивных веществ.

Методика

В обследовании приняли участие 347 человек: 245 мужчин и 102 женщины. У всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании, протокол этического комитета № 99. Работа проводилась с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования, разработанных и изложенных в Хельсинской декларации Всемирной Ассоциации Врачей «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования», принятой 18-й Генеральной Ассамблеей Всемирной Медицинской Ассоциации в г. Хельсинки (Финляндия, июнь 1964 г.), с дополнениями в последней версии, принятой 64-й Генеральной Ассамблеей Всемирной Ассоциации Врачей, 2013 г.).

Пациенты с психическими и поведенческими расстройствами, вызванными употреблением ПАВ (233 чел.) были разделены на потребителей ПАВ с вредными последствиями (58 чел., диагнозы F19.1, F12.1, F11.1, F18.1, F10.1) и лиц с синдромом зависимости от ПАВ (175 чел., диагнозы F19.2, F11.2, F18.1, F11.3). К эпизодическим потребителям ПАВ были отнесены лица, употребляющие алкоголь чаще одного раза в неделю и/или имеющие единичные наркотические пробы (28 чел.). Контрольную группу составили условно здоровые лица, употребляющие алкоголь один раз в неделю или реже и не имеющие наркотических проб (84 чел.).

Имуноглобулины, кортизол, нейромедиаторы и антитела к нейромедиаторам определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). В качестве тест-антигенов использовали конъюгаты нейромедиаторов с бычьим сывороточным альбумином (БСА), подготовка которых детально представлена ранее [5—7]. Исследовался также субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток, который определяли с помощью проточной цитометрии.

Запись электрофизиологических сигналов производилась при помощи программно-аппаратного комплекса БОСЛАБ Профессиональный с усилителем физиологических сигналов БИ-012-2 (ООО

«Компьютерные системы биоуправления», г. Новосибирск). Регистрировались электрокардиограмма, фотоплетизмограмма, параметры электрической активности кожи, а также время появления розового дерматографизма.

Исследовали уровень тревожности и агрессивности с помощью тестов Спилбергера—Ханина и Басс—Дарки соответственно.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы «Statistica». Межгрупповые сравнения проводились с применением критерия Манна—Уитни. Для построения факторных моделей использовался метод главных компонент. В них включались стандартизированные нормально распределенные признаки. Нормальность распределения проверялась с использованием критериев Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка.

Результаты и обсуждение

Максимальные отклонения от контрольных показателей наблюдаются у лиц с синдромом зависимости от ПАВ (табл. 1). Повышенный уровень агрессивности и тревожности регистрируется на фоне разнонаправленных вегетативных реакций. На преобладание симпатических влияний указывает склонность к тахикардии. На снижение уровня симпатoadренальной регуляции и/или симптомы периферической нейропатии могут указывать снижение кожной проводимости, тенденция уменьшению времени появления розового дерматографизма, снижение уровня кортизола, дофамина и серотонина. Снижение уровня определяемых нейромедиаторов сочетается с ростом содержания антител к дофамину, норадреналину, серотонину, глутамату, ГАМК. Иммуный статус в целом характеризуется стимуляцией гуморального и угнетением клеточного звена.

Стадии эпизодического и систематического употребления ПАВ без синдрома зависимости различаются психометрическими характеристиками. Систематическое употребление ПАВ с вредными последствиями характеризуется высоким уровнем тревожности и агрессивности, аналогичным таковым при формировании синдрома зависимости. Но по лабораторным параметрам группа лиц, употребляющих ПАВ с вредными последствиями (злоупотребляющих), имеет более выраженное сходство с группой эпизодических потребителей, чем с группой зависимых потребителей ПАВ. Немногочисленные лабораторные различия приобретают особую ценность для диагностики стадии формирования зависимости, в частности, обращают на себя внимание минимальные уровни антител к норадреналину и глутамату при эпизодическом употреблении и злоупотреблении ПАВ соответственно.

Таблица 1

Психонейроиммунные характеристики обследованных групп
(медианы параметров, в скобках — нижний и верхний квартили)

Параметры	Контрольная группа (n = 84)	Эпизодические потре- бители ПАВ (n = 28)	Употребление ПАВ с вредными последствиями (n = 58)	Сидром зависимости от ПАВ (n = 175)
Характеристики симпатoadренальной системы				
Кпр, мкСм	7,1(3,9;9,9)	10,3(7,6;13,8)	7,3(4,4;14,5)	2,6(1,2;4,3)**###++
LnКпр, мкСм	2,0(1,4;2,4)	2,3(2,0;2,6)	2,0(1,5;2,7)	1,0(0,3;1,5) **###++
ЧР, ср/мин	6,0(3,0;9,0)	9,0(8,0;11,0)	6,0(0,0;10,0)	1,0(0,0;4,0) **##+
RR, мс	820,9(718,3;916,4)	789,5(751,9;844,1)	779,5(684,9;832,8)	738,3(575,9;772,7)*
ЧСС, уд./мин	73,5(67,2;84,3)	76,4(71,6;80,0)	77,1(72,3;87,9)	81,3(78,5;104,2)*
ДГ, с	15,0(10,5;18,0)	11,0(10,0;18,0)	10,0(7,0;17,0)*	12,0(8,0;18,0)
Кортизол, нмоль/л	808,5(517,4;1175,7)	312,2(294,2;1195,6)	646,4(395,8;1367,4)	637,7(407,7;873,3)**
Показатели иммунного статуса				
Лимфоциты, %	37,0(30,0;40,0)	40,0(31,0;43,0)*	40,0(29,0;47,0)*	37,0(28,0;45,0)
Моноциты, %	5,0(4,0;7,0)	6,0(5,0;8,0)*	3,0(1,0;7,0)** ##	5,0(2,0;7,0) #
CD3 ⁺ , %	71,5(64,0;76,0)	70,5(65,0;78,0)	71,0(67,0;82,0)	64,0(57,0;73,0) **###++
CD4 ⁺ , %	40,5(36,0;45,5)	41,0(36,5;47,5)	43,0(38,0;50,0)	40,0(32,0;46,0)+
HLADR ⁺ , %	13,0(9,0;16,0)	12,0(7,0;19,0)	17,5(5,5;29,5)	22,5(14,5;29,5) **##
CD16 ⁺ , %	13,0(8,5;18,0)	10,5(7,0;17,5)	11,0(7,0;13,0)	10,0(5,0;15,0)**
Ig M, г/л	1,7(1,19;2,4)	1,9(1,1;2,7)	1,2(0,8;2,0) *#	1,9(1,3;2,6)++
Ig G, г/л	16,5(12,9;20,3)	19,8(12,4;26,7)	17,4(15,0;24,0)	17,1(14,6;21,3)+
Ig A, г/л	1,4(1,0;2,4)	1,8(1,1;2,5)	1,5(1,2;2,2)	1,8(1,4;2,5)**+
ЦИК, усл.ед.	58,0(36,0;75,0)	59,5(38,0;79,0)	49,0(35,0;62,0)	87,0(63,0;123,0) **###+
ФЧ, усл.ед.	5,9(4,9;7,5)	4,9(3,9;6,3)*	6,0(4,8;7,2)	7,8(6,0;9,4) **###+
Нейромедиаторные и иммунорегуляторные параметры				
Дофамин, пг/мл	0,057(0,028;0,105)	0,040(0,033;0,052)	0,031(0,031;0,033)	0,029(0,026;0,037)*
Серотонин, пг/мл	324,3(243,5;404,0)	331,7(263,0543,4)	474,4(361,7;930,0)	303,0(232,5;394,9)
АТ ДА, усл.ед.	0,94(0,79;1,28)	0,94(0,82;1,30)	0,89(0,75;1,19)	1,17(0,95;1,50) **###++
АТ НА, усл.ед.	0,91(0,71;1,23)	0,86(0,69;1,21)	1,04(0,69;1,26)	1,15(0,89;1,45) **###+
АТ СЕР, усл.ед.	0,96(0,81;1,17)	0,89(0,69;1,15)	0,96(0,78;1,14)	1,25(0,95;1,49) **###++
АТ ГЛУ, усл.ед.	1,04(0,82;1,2)	1,09(0,91;1,27)	0,89(0,76;1,11)	1,31(0,94;1,52) **++
АТ ГАМК, усл.ед.	1,05(0,72;1,23)	1,10(0,83;1,27)	0,93(0,72;1,17)	1,23(0,88;1,5) **++
Психологические характеристики				
ИВ, баллы	9,0(6,0;11,0)	9,0(7,0;13,0)	12,0(9,0;13,0)**	12,0(10,0;14,0) **#
ИА, баллы	14,0(12,0;18,0)	19,0(12,0;23,0)*	18,0(15,0;23,0)**	22,0(18,0;25,0) **###++
СТ, баллы	34,5(27,0;38,5)	35,0(27,0;44,0)	37,0(32,0;44,0)*	45,0(35,0;52,0) **###++
ЛТ, баллы	44,0(40,0;49,0)	46,0(40,0;57,0)	41,0(34,5;47,0) *#	46,0(39,0;51,0)++
Примечание. Кпр — кожная проводимость; LnКпр — натуральный логарифм кожной проводимости; ЧР — частота спонтанных реакций кожной проводимости; RR, мс — длительность интервалов RR на электрокардиограмме; ЧСС — частота сердечных сокращений; ДГ — розовый дерматографизм; CD — кластеры дифференцировки лимфоцитов; Ig — иммуноглобулины; ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы; ФЧ — фагоцитарное число; АТ ДА, НА, СЕР, ГЛУ — антитела к дофамину, норадреналину, серотонину, глутамату; ИВ и ИА — индексы враждебности и агрессивности; СТ и ЛТ — ситуационная и личностная тревожность; * — p<0,05 при сравнении с контрольной группой; ** — p<0,01 при сравнении с контрольной группой; # — p<0,05 при сравнении с эпизодическими потребителями ПАВ; ## — p<0,01 при сравнении с эпизодическими потребителями ПАВ; + — p<0,05 при сравнении с потребителями ПАВ с вредными последствиями; ++ — p<0,01 при сравнении с потребителями ПАВ с вредными последствиями.				

Таблица 2

Факторная модель психонейроиммунных параметров лиц из контрольной группы

	1 фактор	2 фактор	3 фактор
Логарифм кожной проводимости, мкСм	0,052228	-0,216805	0,875513
Частота сердечных сокращений, уд./мин	-0,250500	0,343638	0,667053
Иммуноглобулины М, г/л	0,065915	0,613333	-0,320670
Иммуноглобулины А, г/л	0,427433	0,730894	0,023150
Антитела к дофамину, г/л	0,900230	0,289608	-0,126781
Антитела к норадреналину, г/л	0,916722	-0,002431	0,046476
Антитела к серотонину, г/л	0,951281	0,115024	-0,063964
Антитела к глутамату, г/л	0,986430	-0,039986	-0,024767
Антитела к ГАМК, г/л	0,974148	-0,055063	0,080737
Дерматографизм, с	0,158803	-0,301614	0,318992
Ситуационная тревожность, баллы	0,024477	0,711324	-0,102144
Личностная тревожность, баллы	-0,027820	0,794507	0,230685
Собственные значения	4,86	2,33	1,48
Совокупный процент объясненной дисперсии	40,52	59,97	72,27

Таблица 3

Факторная модель психонейроиммунных параметров эпизодических потребителей ПАВ

	1 фактор	2 фактор
Кожная проводимость, мкСм	-0,779885	0,526644
Иммуноглобулины М, г/л	0,705358	0,456959
Иммуноглобулины G, г/л	0,103895	0,859101
Антитела к глутамату, усл.ед.	0,978815	0,024532
Антитела к ГАМК, усл.ед.	0,948448	0,162516
Ситуационная тревожность, баллы	-0,090255	0,813503
Личностная тревожность, баллы	0,707994	-0,383127
Собственные значения	3,48	2,06
Совокупный процент объясненной дисперсии	50,00	79,19

Таблица 4

Факторная модель психонейроиммунных параметров пациентов с психическими и поведенческими расстройствами, вызванными употреблением ПАВ

	1 фактор	2 фактор	3 фактор
Логарифм кожной проводимости, мкСм	0,000853	-0,139697	-0,893711
Циркулирующие иммунные комплексы, усл.ед.	-0,000698	-0,536709	0,428501
Антитела к дофамину, усл.ед.	0,818595	-0,161781	-0,202915
Антитела к норадреналину, усл.ед.	0,875637	0,087469	0,092241
Антитела к серотонину, усл.ед.	0,921132	0,002613	-0,097806
Антитела к глутамату, усл.ед.	0,912968	0,205646	0,076776
Антитела к ГАМК, усл.ед.	0,787827	0,235339	0,128918
Ситуационная тревожность, баллы	0,058346	0,853876	0,190337
Личностная тревожность, баллы	0,138636	0,854675	0,063121
Собственные значения	3,88	1,83	1,05
Совокупный процент объясненной дисперсии	43,15	63,46	75,17

Для понимания внутренних взаимосвязей были построены факторные модели психонейроиммунных характеристик (табл. 2—4). При анализе в один фактор объединяются сильно коррелирующие между собой признаки. Признаки из разных факторов слабо связаны между собой. Для анализа наиболее информативны первые 2—3 фактора, собственные значения которых больше единицы и которые определяют 70—80% дисперсии. Метод позволяет сократить количество исходных переменных, укрупнить их. Выделение факторов позволяет также определить взаиморасположение групп сравнения, в контексте настоящей работы — групп с разным отношением к употреблению ПАВ.

Свойства фактора определяются весовыми коэффициентами входящих в него признаков: максимальные нагрузки в таблицах подчеркнуты. Логическая интерпретация факторов позволяет дать им обобщенное название согласно входящим в них максимально нагруженным признакам: «фактор антител к нейромедиаторам», «иммунопсихологический фактор», «вегетативный фактор». Именно эти факторы объясняют дисперсию признаков в группах аддиктов и контрольных лиц.

В контрольной группе модель состоит из трех факторов, в 1-й из которых с наибольшей нагрузкой вошли антитела к нейромедиаторам, во 2-й — показатели уровня тревожности, коррелирующие с уровнем иммуноглобулинов, в 3-й — вегетативные параметры, коррелирующие между собой. Для наркологических пациентов получена модель из трех факторов с более бедными корреляциями: в 1-й с наибольшей факторной нагрузкой вошли аутоантитела к нейромедиаторам, во 2-й — тревожность, среднекоррелирующая с уровнем иммунных комплексов, в 3-й — параметры кожной проводимости. У эпизодических потребителей наблюдается максимальная взаимозависимость психонейроиммунных параметров. Модель состоит из двух факторов, в 1-й из которых с наибольшей нагрузкой вошли антитела к избранным нейромедиаторам (глутамату и ГАМК), и отдельные иммунопсихологические признаки (личностная тревожность, иммуноглобулины М), и вегетативный признак (кожная проводимость). Во 2-й «иммунопсихологический» фактор вошли иммуноглобулины G и ситуационная тревожность.

Заключение

Наиболее выраженные изменения нейромедиаторных, иммунных, психологических характеристик и параметров симпатoadренальной системы наблюдаются у лиц с синдромом зависимости от ПАВ. Для них характерны повышенная продукция всех исследованных антител к нейромедиаторам на фоне сниженного уровня дофамина крови, типичный иммунный дисбаланс с дефицитом клеточного

звена и стимуляцией гуморального, разнонаправленные сдвиги со стороны симпатoadренальной системы при возрастании уровня тревожности и показателей агрессии. У потребителей ПАВ с вредными последствиями на фоне тенденции к возрастанию уровня серотонина крови наблюдается возрастание относительного количества лимфоцитов при сдвиге вегетативного баланса в сторону парасимпатической активности.

Построенные факторные модели для всех обследованных групп свидетельствуют о том, что изменения продукции антител к нейромедиаторам вносят наибольший вклад в разброс представленных в моделях параметров. У пациентов параметры иммунорегуляции, вегетативных и психологических реакций изменяются независимо друг от друга, тогда как у условно здоровых лиц и, особенно, у эпизодических потребителей ПАВ наблюдается их большая взаимозависимость.

References

1. Henry B.L., Minassian A., Perry W. Effect of methamphetamine dependence on heart rate variability. *Addict Biol.* 2012; 3: 648-58.
2. Hahn C., Kim D.J. Is there a shared neurobiology between aggression and Internet addiction disorder? *J Behav Addict.* 2014; 1: 12-20.
3. Simonovska N, Zafirova-Ivanovska B, Babulovska A, Pereska Z, Jurukov I, Trenchevska-Siljanovska L. Influence of Duration of Heroin Dependence on Humoral Immunologic Indicators. *J Addict Med.* 2016; 10: 448-52.
4. Patkar O.L., Belmer A., Holgate J.Y., Tarren J.R., Shariff M.R., Morgan M. et al. The antihypertensive drug pindolol attenuates long-term but not short-term binge-like ethanol consumption in mice. *Addict Biol.* 2017; 3: 679-91.
5. Davydova T.V., Vetrilje L.A., Nevidimova T.I., Vetlugina T.P., Fomina V.G., Zaharova I.A. et al. The ratio of antibodies to neurotransmitters in the blood serum of students who occasionally used psychoactive substances. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2014; 3: 309-11. (in Russian)
6. Davydova T.V., Vetrilje L.A., Nevidimova T.I., Fomina V.G., Masterova E.I., Bohan N.A. et al. Antibodies to dopamine and glutamate as predisposing factors to addictive disorders. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii.* 2016; 2: 39-41. (in Russian)
7. Vetrilje L.A., Nevidimova T.I., Masterova E.I., Bohan N.A., Zaharova I.A., Savochkina D.N. et al. Antibodies to neurotransmitters are neuroimmune markers in the personalized prevention of dependence diseases. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2017; 1: 31-7. (in Russian)
8. Bohan N.A., Masterova E.I., Nevidimova T.I., Savochkina D.N. Regularities of psychoneuroimmunological response in individuals at different stages of the formation of dependence on psychoactive substances. *Voprosy narkologii.* 2017; 2-3: 117-27. (in Russian)
9. Masterova E., Bokhan N., Nevidimova T., Savochkina D., Nikitina V., Lobacheva O., Vetlugina T. Role of olfactory reactions, nociception, and immunoendocrine shifts in addictive disorders. *American Journal on Addictions.* 2017; 6: 640-8.

Сведения об авторах:

Невидимова Татьяна Ивановна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН, e-mail: nevidimova@yandex.ru

Давыдова Татьяна Викторовна, доктор мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии»

Савочкина Дарья Николаевна, канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН

Мастерова Елена Ивановна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. отд.-ния аддиктивных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН

Ветрилэ Лучия Александровна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии»

Захарова Ирина Александровна, канд. биол. наук, ведущий науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии»

Бохан Николай Александрович, доктор мед. наук, проф., акад. РАН, директор НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН, руководитель отд. аддиктивных состояний