

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616-092

Ветрилэ Л.А.<sup>1</sup>, Невидимова Т.И.<sup>2</sup>, Давыдова Т.В.<sup>1</sup>, Захарова И.А.<sup>1</sup>, Савочкина Д.Н.<sup>2</sup>,  
Галкин С.А.<sup>2</sup>, Бохан Н.А.<sup>2</sup>

# Аутоантитела к нейромедиаторам дофамину, норадреналину, серотонину, глутамату и ГАМК при коморбидном течении депрессии и алкогольной зависимости

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,

125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Томского НИМЦ РАН,

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

**Цель исследования** – определение содержания аутоантител к нейромедиаторам и оценка их роли у пациентов с алкогольной зависимостью, коморбидными аффективными и аддиктивными расстройствами, депрессивным синдромом.

**Методика.** Исследована сыворотка крови пациентов в возрасте 40-55 лет. В первую группу вошли 56 пациентов, у которых в соответствии с Международной классификацией МКБ-10 был диагностирован синдром зависимости от алкоголя (F10.2). Вторую группу ( $n=24$ ) составили пациенты с депрессивным эпизодом или рекуррентным депрессивным расстройством (F32 и F33, соответственно). Контролем служили сыворотки 36 условно здоровых доноров соответствующего возраста и пола. Аутоантитела к нейромедиаторам дофамину, норадреналину, серотонину, глутамату и ГАМК в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуоферментного анализа (ИФА) на полистироловых планшетах, активированных соответствующими тест-антигенами. В качестве тест-антигенов использовали конъюгаты нейромедиатора с бычьим сывороточным альбумином.

**Результаты.** Пациенты, страдающие алкоголизмом, отличались от группы здоровых людей более высоким содержанием аутоантител к серотонину. Средний уровень аутоантител к дофамину, норадреналину, глутамату и ГАМК практически не отличался от контрольных значений. У части пациентов с алкоголизмом основному заболеванию сопутствовали депрессивные расстройства. Исходя из этого, общая группа пациентов была разделена на 2 подгруппы: пациенты с алкоголизмом без коморбидной патологии и пациенты с алкоголизмом, осложненным депрессивными расстройствами. Группа пациентов с алкоголизмом без коморбидной патологии отличалась от здоровых лиц лишь увеличением уровня аутоантител к серотонину. В противоположность этому у пациентов, страдающих алкоголизмом с депрессивными расстройствами, наблюдали значимое снижение уровня аутоантител к дофамину, норадреналину и ГАМК по сравнению как с группой контроля, так и с пациентами без коморбидной симптоматики. При анализе содержания аутоантител к нейромедиаторам в сыворотках крови пациентов с алкоголизмом с коморбидной депрессией и пациентов с депрессивным синдромом показано отсутствие значимых различий в содержании аутоантител к дофамину, норадреналину, глутамату и ГАМК. В то же время уровень аутоантител к серотонину при коморбидной патологии был выше контрольного и приближался к таковому при алкоголизме. Установлено, что у большей части пациентов без аффективной патологии уровень аутоантител к дофамину, норадреналину и ГАМК был значимо ниже, чем у здоровых лиц, а количество аутоантител к серотонину и глутамату не отличалось от контрольных значений. Представляют интерес результаты сопоставления уровней аутоантител к нейромедиаторам: пациентов с алкоголизмом с низким уровнем антител без коморбидной патологии, пациентов с алкоголизмом, осложненным депрессивными расстройствами и пациентов с депрессивным синдромом без алкогольной зависимости. Установлено отсутствие существенных различий в содержании аутоантител к дофамину, норадреналину и ГАМК между этими 3 группами пациентов. Уровень аутоантител к серотонину и глутамату практически не отличался от значений контроля.

**Заключение.** Полученные данные позволяют рассматривать низкий уровень аутоантител к дофамину, норадреналину, и ГАМК как объективный диагностический признак стадии развития алкоголизма, осложненного депрессивными расстройствами. Рост уровня аутоантител к серотонину на этом фоне может указывать на переход от обострения патологического влечения к его реализации.

**Ключевые слова:** болезни зависимости; алкоголизм; антитела к нейромедиаторам; депрессия.

**Для цитирования:** Ветрилэ Л.А., Невидимова Т.И., Давыдова Т.В., Захарова И.А., Савочкина Д.Н., Галкин С.А., Бохан Н.А. Аутоантитела к нейромедиаторам дофамину, норадреналину, серотонину, глутамату и ГАМК при коморбидном течении депрессии и алкогольной зависимости. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019; 63(4): 5-12.

**DOI:** 10.25557/0031-2991.2019.04.5-12

Для корреспонденции: *Давыдова Т.В.*, e-mail: dav-ta@yandex.ru

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (отделение гуманитарных и общественных наук) Грант № 19-013-00330. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.06.2019

Vetrile L.A.<sup>1</sup>, Nevidimova T.I.<sup>2</sup>, Davydova T.V.<sup>1</sup>, Zakharova I.A.<sup>1</sup>, Savochkina D.N.<sup>2</sup>, Galkin S.A.<sup>2</sup>, Bokhan N.A.<sup>2</sup>

## Antibodies to the neurotransmitters, dopamine, norepinephrine, serotonin, glutamate, and GABA, in chronic alcohol dependence

<sup>1</sup>Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation;

<sup>2</sup>Research Institute for Mental Health, Aleutskaya Str. 4, Tomsk 634014, Russian Federation

**Aim.** To compare levels and possible roles of serum autoantibodies (aAB) to the neurotransmitters, dopamine, noradrenaline, serotonin, glutamate, and GABA, in alcohol-dependent patients, patients with depression, and healthy individuals.

**Methods** Blood serum was collected from patients aged 40-55. The first group (n=56) included patients with alcohol dependence (F10.2 according to the ICD10). The second group (n=24) included patients with a depressive episode or recurrent depressive disorder (F32 and F33). Serum from 36 healthy donors of matching age and sex was used as the control. Concentrations of serum autoantibodies to dopamine (DA), norepinephrine (NE), serotonin, glutamate (GLU), and GABA were measured using solid-phase enzyme immunoassay (ELISA) on polystyrene 96-well plates sensitized with respective test antigens. Neurotransmitters conjugated with bovine serum albumin (BSA) were used as test antigens. Statistical analysis was performed using the Statistica 6 software with non-parametric Mann-Whitney U-test and Fisher's exact test. Difference was considered as significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** Patients with alcoholism differed from the group of healthy people in a higher content of serotonin aAB whereas levels of aABs to DA, NE, GLU, and GABA practically did not differ from control values. In some patients with alcoholism, the underlying disease was associated with depressive disorders. Based on this feature, the total group of patients was divided into two subgroups, patients with alcoholism without a comorbidity and patients with alcoholism complicated by depressive disorders. The group of patients with alcoholism without a comorbidity differed from healthy individuals only in an increased level of serotonin aAB. In contrast, patients with alcoholism and depressive disorders had significantly decreased levels of aABs to DA, NE, and GABA compared to the control group and to patients without a comorbidity. Comparative analysis showed the absence of significant differences in aABs to DA, NE, GLU, and GABA between patients with alcoholism and depressive disorders and patients with depression. At the same time, the level of serotonin aAB was higher in patients with a comorbidity than in control and was close to that in alcoholism.

Patients with alcoholism without a somatic pathology were divided into two subgroups, with high and low levels of NT aAB. In the majority of patients, levels of aABs to DA, NE, and GABA were significantly lower than in healthy individuals. No significant difference in aABs to DA, NE and GABA was found between patients with alcoholism and low aAB, patients with alcoholism complicated by depression, and patients with depression. Levels of aABs to serotonin and GLU practically did not differ from the control.

**Conclusion.** Low levels of aABs to DA, NE, and GABA can be considered as an objective diagnostic criterion for the stage of the disease. An associated increase in serotonin aAB may indicate transition from exacerbation to implementation of the pathological drive.

**Keywords:** dependence diseases; alcoholism; antibodies to neurotransmitters; depression.

**For citation:** Vetrile L.A., Nevidimova T.I., Davydova T.V., Zakharova I.A., Savochkina D.N., Galkin S.A., Bokhan N.A. Autoantibodies to neurotransmitters dopamine, norepinephrine, serotonin, glutamate and GABA for chronic alcohol dependence. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63(4): 5-12. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.5-12

**For correspondence:** *Davydova T.V.*, e-mail: dav-ta@yandex.ru

**Conflict of interest.** The authors state that there is no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study was supported by the RFBR grant 19-013-00330.

### Information about authors:

Vetrile L.A., <https://orcid.org/0000-0001-9783-4711>

Nevidimova T.I., <https://orcid.org/0000-0002-5084-920>

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

Savochkina D.N., <https://orcid.org/0000-0003-1263-5516>

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

Received 20.06.2019

## Введение

Основой формирования физической зависимости от алкоголя являются изменения нейрхимических функций головного мозга, главным образом в стволовых и лимбических структурах, где располагается так называемая «система подкрепления» [1]. Центральным звеном патогенеза алкоголизма является динамика изменений катехоламиновой, и в первую очередь дофаминовой нейромедиации в мезолимбических структурах мозга. Наряду с этим многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями доказана роль серотонин-, глутамата (ГЛУ)- и ГАМК-ергических систем мозга в формировании алкогольной зависимости [2–5]. В экспериментах на животных было показано, что при однократном или хроническом введении этанола происходит существенное увеличение кругооборота серотонина в ЦНС. Повышение уровня серотонина в головном мозге сопровождалось снижением влечения к алкоголю, а снижение уровня – к увеличению его потребления [3, 5]. Показана модулирующая роль серотонина и норадреналина (НА) на развитие толерантности к алкоголю [4]. В последние годы все большее внимание уделяется роли ГЛУ – и ГАМК-ергических систем мозга в патогенезе алкоголизма [5, 6]. Хроническая алкогольная интоксикация вызывает увеличение чувствительности и плотности отдельных субъединиц ГЛУ-NMDA-рецепторов в различных областях мозга [4, 5, 7], что, по мнению авторов, может являться важной частью механизма алкогольной зависимости. На различных экспериментальных моделях установлено, что ряд поведенческих эффектов этанола обусловлено ГАМК-ергической системой мозга. Активация алкоголем дофаминергических нейронов может происходить через его взаимодействие с ГАМК-ергическими ионотропными рецепторами [4, 5, 7].

Одной из особенностей алкогольной зависимости является частое сочетание с аффективными расстройствами, в частности с депрессией. По данным различных авторов частота депрессивных состояний среди пациентов алкоголизмом составляет от 10 до 70% [1, 8–10.], а при алкогольном абстинентном синдроме превышает 90% [9]. Полагают, что часто встречаемая коморбидность алкогольной зависимости и депрессии связана со снижением активности моноаминергических нейромедиаторных систем мозга, в первую очередь серотонина, дофамина (ДА) и НА [8, 11]. Не менее важную роль играют ГЛУ- и ГАМК-ергические системы [12]. Депрессия у пациентов алкоголизмом расценивается как неблагоприятный признак, свидетельствующий о возможности возобновления потребления алкоголя [1, 9, 10, 13].

Тесная взаимосвязь центральной нервной и иммунной систем предполагает активное участие иммунной системы в механизмах развития алкогольной зависимости. Алкоголь является мощным модулятором иммунной системы и вызывает изменение экспрессии медиаторов воспаления, как на периферии, так и в ЦНС [10]. В опытах на крысах было показано, что уже в течение часа после введения этанола (5г/кг) наблюдается значительное повышение уровня провоспалительных медиаторов иммунной системы – интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО в гиппокампе [10]. Другим информативным показателем дисрегуляции нейроиммунных взаимодействий является усиленная продукция аутоантител (аАТ) к нейромедиаторам (НМ), их рецепторам и другим антигенам мозга. Возможность усиленной продукции аАТ к ДА, серотонину, НА, ГЛУ NMDA и AMPA рецепторам, а также к  $\mu$ -дельта опиоидным рецепторам показана при алкогольной и различных формах наркотической зависимости в клинике и в условиях экспериментальной опийной наркомании [3, 6, 15, 16].

**Цель исследования** – определение содержания аутоантител к нейромедиаторам и оценка их роли у пациентов с алкогольной зависимостью, коморбидными аффективными и аддиктивными расстройствами, депрессивным синдромом.

## Методика

Исследования выполнены в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2004) и письменного добровольного информированного согласия всех пациентов. Работа одобрена этической комиссией ФГБНУ НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН.

Клиническая работа проведена на базе отделения аддиктивных состояний и лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН. Клиническая верификация алкоголизма осуществлялась психиатрами и наркологами в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). В 1-ю группу вошли 56 пациентов с синдромом зависимости от алкоголя (F10.2), во 2-ю – 24 пациента с депрессивным эпизодом (F32) или рекуррентным депрессивным расстройством (F33). Группу сравнения сопоставимую по полу и возрасту составили 36 условно здоровых лиц. Критерием включения в группу являлось информированное согласие на участие в исследовании, критерием исключения – наличие неврологической патологии, соматических расстройств в стадии обострения. Кровь для исследования у пациентов и лиц группы сравнения брали

однократно. В сыворотках крови определяли содержание аАТ к НМ: ДА, НА, серотонину, ГЛУ и ГАМК. Аутоантитела к НМ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на полистироловых планшетах, активированных соответствующими тест-антигенами. В качестве тест-антигенов использовали конъюгаты НМ с бычьим сывороточным альбумином (БСА). Тест-антигены ДА-БСА и серотонин-БСА синтезировали с использованием диазотированного белка, тест-антигены НА-БСА, ГЛУ-БСА и ГАМК-БСА – с использованием бифункционального реагента глутарового альдегида [3]. В качестве вторичных диагностических антител использовали антитела к иммуноглобулину человека, меченные пероксидазой хрена (SERVA). Содержание аАТ оценивали по оптической плотности сыворотки при  $\lambda=495$  нм с использованием считывающего устройства «ИФА-reader» («ImmunoChem-2100», USA) и выражали в условных единицах активности (усл. ед.) показателем «К», представляющим отношение оптической плотности сыворотки каждого пациента к среднему значению оптической плотности сывороток здоровых доноров. Рабочее разведение сывороток составляло 1:100.

Статистическую обработку данных проводили по программе «Statistica 6» с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни и точного метода Фишера. Критерий уровня значимости принимали равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

Проведенное исследование показало, что аАТ к НМ ДА, НА, серотонину, ГЛУ и ГАМК в небольшом

количестве были выявлены в сыворотках крови всех здоровых лиц (табл.).

Пациенты с зависимостью от алкоголя характеризовались более высоким уровнем аАТ к серотонину по сравнению с группой здоровых людей (табл.), а средний уровень аАТ к ДА, НА, ГЛУ и ГАМК практически не отличался от контрольных значений. У части пациентов основному заболеванию сопутствовали депрессивные расстройства. Исходя из этого, общая группа пациентов с синдромом зависимости от алкоголя была разделена на 2 подгруппы: пациенты с алкоголизмом без аффективной патологии ( $n=46$ ) и пациенты с алкоголизмом, осложненным депрессивными расстройствами ( $n=10$ ). Подгруппа пациентов с алкогольной зависимостью без депрессии отличалась от здоровых лиц лишь повышенным уровнем аАТ к серотонину (табл.). У пациентов с алкогольной зависимостью с коморбидной депрессивной симптоматикой наблюдали статистическое значимое снижение содержания аАТ к ДА, НА и ГАМК по сравнению, как с группой контроля, так и с подгруппой пациентов с алкоголизмом без аффективных расстройств. Уровень аАТ к серотонину оставался выше значения в группе контроля. Представлялось интересным проведение сравнительного анализа содержания аАТ к НМ у пациентов с депрессивным синдромом и с алкоголизмом с коморбидной депрессией. Установлено, что сравниваемые группы имеют сходные профили: уровень аАТ ко всем изученным НМ ниже контрольного при депрессии, особенно осложненной алкоголизмом. Исключением являются уровень аАТ к серотонину, который выше контрольного уровня при алкоголизме без коморбидной патологии и алкоголизме, сочетанном с де-

Таблица

Содержание аутоантител к нейромедиаторам в сыворотках крови пациентов с алкоголизмом, депрессией и здоровых лиц,  $M \pm SEM$ .

Группа обследованных	Уровень аутоантител к нейромедиаторам, К (усл. ед.)				
	дофамину	норадреналину	серотонину	глутамату	ГАМК
Здоровые лица ( $n=36$ )	1,01 ± 0,05	1,01 ± 0,05	1,00 ± 0,04	1,04 ± 0,07	1,00 ± 0,058
Пациенты с алкоголизмом ( $n=56$ )	1,11 ± 0,06	1,06 ± 0,06	1,17 ± 0,06*	1,02 ± 0,05	0,910 ± 0,04
в том числе: без аффективной симптоматики ( $n=46$ )	1,15 ± 0,07	1,13 ± 0,07	1,17 ± 0,07*	1,05 ± 0,05	0,94 ± 0,05
в сочетании с депрессией ( $n=10$ )	** •• 0,76 ± 0,07	** •• 0,66 ± 0,06	1,15 ± 0,11	0,87 ± 0,08	** •• 0,66 ± 0,06
Пациенты с депрессивным синдромом ( $n=24$ )	0,93 ± 0,04	** •• 0,79 ± 0,05*	0,83 ± 0,03**	** •• 0,79 ± 0,05*	** •• 0,82 ± 0,06*

Примечание. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с контролем; •• –  $p < 0,01$  по сравнению с группой пациентов с алкоголизмом без аффективной симптоматики.

прессией, по сравнению с показателем пациентов с депрессивным синдромом без алкоголизма (табл.).

Персонализированный анализ результатов ИФА показал, что пациенты, страдающие алкоголизмом без аффективной патологии, по уровню аАТ к НМ в свою очередь можно разделить на 2 подгруппы: с высоким (статистически значимо выше показателей контроля) и низким – значимо ниже (или на уровне контроля) содержанием аАТ. Частота обнаружения и уровень аАТ к НМ представлены на рисунке 1, А, Б.

Из данных рис. 1, А видно, что у большей части пациентов с алкоголизмом определялся низкий уровень аАТ к НМ. Так, низкое содержание аАТ к ДА, НА, серотонину, ГЛУ и ГАМК определялось у 54,3%, 60,9%,

58,7%, 78,3% и 78,3% пациентов, соответственно. При этом следует отметить, что уровень аАТ к ДА, НА и ГАМК был значимо ниже, чем в контроле или общей группе пациентов. А содержание АТ к серотонину и ГЛУ практически не отличалось от значений в группе здоровых лиц (рис. 1, Б). Можно предполагать, что разделение пациентов по содержанию аАТ к НМ связано с периодом заболевания. Ранее нами была показана зависимость уровня аАТ к НМ у больных опийной наркомании от стадии развития заболевания [15, 16].

На рис. 2 представлены результаты сравнения уровня аАТ к НМ в сыворотках крови трех групп пациентов: с алкоголизмом с низким содержанием аАТ к НМ, пациентов с алкоголизмом, осложненным депрессив-

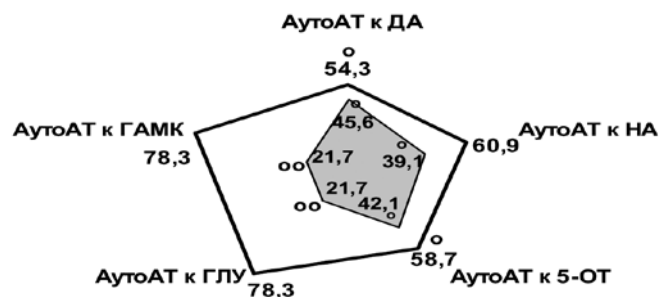


Рис. 1, А. Частота обнаружения аутоантител к нейромедиаторам у пациентов с алкоголизмом: белое поле – количество пациентов (%) с низким, серое поле – с высоким уровнем аутоантител к нейромедиаторам. Общее количество пациентов принято за 100%.

° –  $p < 0,05$ , °° –  $p < 0,01$  по сравнению с общей группой пациентов.

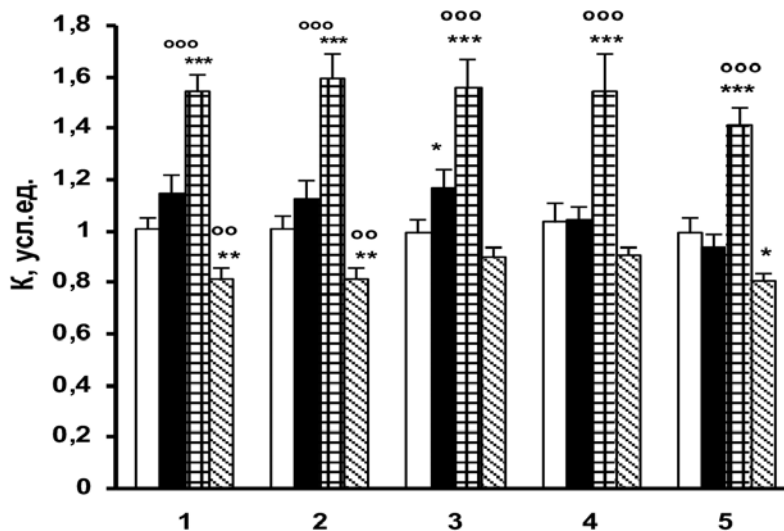


Рис. 1, Б. Уровень антител к нейромедиаторам в группах пациентов с алкоголизмом без аффективной патологии и здоровых лиц.

По оси ординат – уровень аутоантител (К, условные единицы активности). По оси абсцисс – нейромедиаторы: 1 – дофамин, 2 – норадреналин, 3 – серотонин, 4 – глутамат, 5 – ГАМК. Светлые столбики – контроль, темные – пациенты с алкоголизмом, штриховка в клетку – пациенты с высоким уровнем аутоантител, косяя штриховка – пациенты с низким уровнем аутоантител. \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с группой здоровых лиц. °° –  $p < 0,01$ , °°° –  $p < 0,001$  по сравнению с группой пациентов с алкоголизмом без аффективной патологии.

ными расстройствами и пациентов с депрессивным синдромом.

Установлено отсутствие существенных различий в содержании аАТ к ДА, НА и ГАМК между этими тремя группами пациентов. А уровень аАТ к серотонину и ГЛУ практически не отличался от контрольных значений. По-видимому низкий уровень аАТ к НМ у пациентов с алкоголизмом может быть обусловлен развитием у них депрессивной симптоматики, которая в свою очередь может быть причиной патологического влечения к алкоголю [3, 6, 10, 14].

Таким образом, установлено, что пациентов с алкогольной зависимостью без коморбидной патологии можно разделить на 2 группы: с высоким и низким уровнем аАТ к НМ. У большей части пациентов уровень аАТ к ДА, НА и ГАМК был значимо ниже, чем у здоровых лиц. Можно предполагать, что низкий уровень аАТ к НМ соответствует пониженному уровню нейромедиаторов в мезолимбических структурах мозга. Многочисленными исследованиями доказано, что хроническая алкогольная интоксикация вызывает снижение уровней ДА, НА, и ГАМК и увеличение экспрессии NMDA-рецепторов в мезолимбических структурах мозга, играющих ведущую роль в развитии зависимости от алкоголя [1, 2, 7]. Отсутствие существенной разницы в содержании аАТ к ДА, НА и ГАМК у пациентов с зависимостью от алкоголя с низким уровнем аАТ и пациентов с алкоголизмом с коморбидной депрессией, и па-

циентов с депрессивным синдромом, позволяет предполагать, что низкий уровень аАТ к НМ у пациентов с алкоголизмом может свидетельствовать о развитии депрессивной симптоматики и обострении патологического влечения к алкоголю. Выявленные особенности в содержании аАТ к НМ у пациентов с алкогольной зависимостью позволяют рассматривать низкий уровень аАТ к ДА, НА и ГАМК как объективный диагностический признак стадии развития заболевания.

В контексте профилактики формирования алкогольной зависимости и/или ее рецидива наибольший интерес представляет общность иммунейромедиаторного профиля при коморбидной патологии. Не исключено, что рост уровня аАТ к серотонину на фоне сниженного уровня аАТ к ДА, НА и ГАМК указывает на переход от обострения патологического влечения к его реализации, то есть систематическому употреблению алкоголя, сопровождающемуся выбросом серотонина. Не исключено также, что подобная реакция характерна только для респондеров: чем большее антидепрессивное действие оказывает алкоголь, тем выше риск формирования зависимости от него. Нон-респондеры могут в течение продолжительного времени оставаться на стадии эпизодического употребления или употребления алкоголя с вредными последствиями без формирования синдрома зависимости, что не исключает поиск такими пациентами иных средств снятия эмоционального напряжения. Оба прогности-

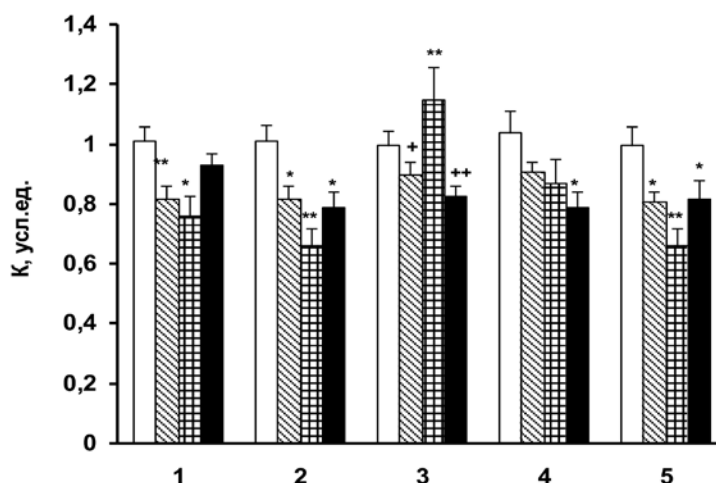


Рис. 2. Сравнение уровней антител к нейромедиаторам в группах:

светлый столбик – контроль (здоровые лица); столбик с косой штриховкой – пациенты с алкоголизмом с низким уровнем антител; столбик с штриховкой в клетку – пациенты с алкоголизмом, осложненным депрессивными расстройствами; темный столбик – пациенты с депрессивным синдромом. По оси ординат – уровень антител (К, усл. ед.), по оси абсцисс – нейромедиаторы – 1 – дофамин, 2 – норадреналин, 3 – серотонин, 4 – глутамат, 5 – ГАМК. \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с группой контроля; + –  $p < 0,05$ , ++ –  $p < 0,01$  по сравнению с группой пациентов с алкоголизмом в сочетании с депрессивным синдромом.

ческих сценария указывают на необходимость своевременной коррекции антидепрессивной терапии на основании клинико-нейроиммунного анализа.

### Литература

1. Анохина И.П. Этиология и патогенез алкоголизма. В кн. *Алкоголизм*. Под ред. Н.Н. Иванца и М.А. Винниковой. М.; Медицина; 2011; 65-77.
2. Лелевич С.В., Величко И.М., Лелевич В.В. Нейрохимические аспекты алкогольной интоксикации. *Журн. Гродненского государственного медицинского университета*. 2017; 15(4): 375-80.
3. Евсеев В.А. *Антитела к нейромедиаторам в механизмах нейроиммунопатологии*. М.; РАМН, 2007.
4. Долго-Сабуров В.Б., Петров А.Н., Лисицкий Д.С., Беляев В.А. Центральные нейрохимические эффекты острого и хронического воздействия этанола. Механизмы толерантности. *Токсикология*. 2011; 12: 1423-36.
5. Лелевич С.В. Молекулярные механизмы алкогольной интоксикации. *Журн. Гродненского государственного медицинского университета*. 2016; 2: 64-8.
6. Востряков В.В., Павленко В.П., Шабанов П.Д. Биохимические маркеры алкогольной и опиатной зависимости. *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии*. 2004; 3(3): 18-55.
7. Trevisan L., Fitzgerald I., Brose N., Chronic investigation of ethanol upregulates NMDAAR1 receptor subunit immunoreactivity in rat hippocampus. *J. Neurochem*. 1994; 62 (4): 1635-8.
8. Сиволап Ю.П. Антидепрессанты в лечении алкоголизма. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 5(2): 32-5.
9. Крылов Е.Н. Депрессивные расстройства у больных алкогольной зависимостью. *Наркология*. 2004; 4: 42-9.
10. Sudan Passad Neupane Neuroimmune interface in the comorbidity between alcohol use disorder and major depression. *Frontiers in Immunology*. 2016; doi:10.3389/fimmu.2016.00655.
11. Fahlke C., Berggren U., Berglund K. Etal. Neuroendocrine assessment of serotonergic, dopaminergic, noradrenergic functions in alcohol-dependent individuals. *Alcohol Clin. Exp. Res*. 2012; 36(1): 97-103.
12. Ansel T. Hillmer, Graeme F. Mason, Lisa M. Fucito, et al. How Imaging Glutamate, GABA, and Dopamine. Can Inform the Clinical Treatment of Alcohol Dependence and Withdrawal. *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2015; 39(12): 2268–82. doi: 10.1111/acer.12893.
13. Смудевич А.Б. *Депрессии в общей медицине. Руководство для врачей*. М.; Мед. информ. агенство; 2001.
14. Fulton T. Crews, Colleen J Lawrimore, T.Jordan Walter, Leon G. Coleman Jr. The Role of Neuroimmune Signaling in Alcoholism. *Neuropharmacology*. 2017; 122: 56–73. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.01.031.
15. Ветрилэ Л.А., Невидимова Т.И., Мастерова Е.И., Бохан Н.А., Захарова И.А., Савочкина Д.Н., Фомина В.Г., Давыдова Т.В. Антитела к нейромедиаторам – нейроиммунные маркеры в персонализированной профилактике болезней зависимости. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2017; 61(3): 31-7.
16. Давыдова Т.В., Ветрилэ Л.А., Ветлугина Т.П., Невидимова Т.И., Бохан Н.А., Батухтина Е.И. и др. Антитела к нейромедиаторам как возможные нейроиммунные маркеры риска формирования зависимости от психоактивных веществ. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013; 61(3): 13-6.

### References

1. Anokhina I.P. *Etiology and pathogenesis of alcoholism. In: Alcoholism. [Etiologiya i patogenez alkogolizma. Alkogolizm]*. Ed. N.N. Ivantsa i M.A. Vinnikovoy. Moscow; Meditsina; 2011; 65-7. (in Russian)
2. Lelevich S.V., Velichko I.M., Lelevich V.V. Neurochemical aspects of alcohol intoxication. *Zurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2016; 15(4): 375–80. (in Russian)
3. Evseev V.A. *Antibodies to neurotransmitters in the mechanisms of neuroimmunopathology. [Antitela k neyromediatoram v mekhanizmaxh neuroimmunopatologii]*. Moscow; RAMN; 2007. (in Russian)
4. Dolgo-Saburov V.B., Petrov A.N., Lisitskiy D.S., Belyaev V.A. 2011. Central neurochemical effects of acute and chronic effects of ethanol. Mechanisms of tolerance. *Toksikologiya*. 2011; 12: 1423-36. (in Russian)
5. Lelevich S.V. Molecular mechanisms of alcohol intoxication. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2016; 2: 64-8. (in Russian)
6. Vostryakov V.V., Pavlenko V.P., Shabanov P.D. Molecular mechanisms of alcohol intoxication. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2004; 3(3): 18-55. (in Russian)
7. Trevisan L, Fitzgerald LW, Brose N, Gasic GP, Heinemann SF, Duman RS, Nestler EJ. Chronic ingestion of ethanol upregulates NMDAR1 receptor subunit immunoreactivity in rat hippocampus. *J. Neurochem*. 1994; 62(4): 1635-8.
8. Syvolap Yu.P. Antidepressants in the treatment of alcoholism. *Zhurnal Nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012; 5(2): 32-5. (in Russian)
9. Krylov E.N. Depressive disorders in patients with alcohol dependence. *Narkologiya*. 2004; 4: 42-9. (in Russian)
10. Sudan Passad Neupane Neuroimmune interface in the comorbidity between alcohol use disorder and major depression. *Frontiers in Immunology*. 2016; doi:10.3389/fimmu.2016.00655.
11. Fahlke C., Berggren U., Berglund K. Etal. Neuroendocrine assessment of serotonergic, dopaminergic, noradrenergic functions in alcohol-dependent individuals. *Alcohol Clin. Exp. Res*. 2012; 36(1): 97-103.
12. Ansel T. Hillmer, Graeme F. Mason, Lisa M. Fucito, Stephanie S. O'Malley, and Kelly P. Cosgrove How Imaging Glutamate, GABA, and Dopamine. Can Inform the Clinical Treatment of Alcohol Dependence and Withdrawal. *Alcohol. Clin. Exp Res*. 2015; 39(12): 2268–82. doi: 10.1111/acer.12893
13. Smulevich A.B. *Depression in General Medicine. Guide for doctors. [Depressii v obshchey meditsine. Rukovodstvo dlya vrachey]*. Moscow; Med. inform. agentstvo; 2001. (in Russian)
14. Fulton T. Crews, Colleen J Lawrimore, T. Jordan Walter, Leon G. Coleman Jr. The Role of Neuroimmune Signaling in Alcoholism. *Neuropharmacology*. 2017; 122: 56–73. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.01.031.
15. Vetrile L.A., Nevidimova T.I., Masterova E.I., Bokhan N.A., Zakharova I.A., Savochkina D.N., Fomina V.G., Davydova T.V. Antibodies to neurotransmitters are neuroimmune markers in personalized prevention of addiction diseases. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2017; 61(3): 31-7. (in Russian)
16. Davydova T.V., Vetrile L.A., Vetlugina T.P., Nevidimova T.I., Bokhan N.A., Batukhtina E.I. et al. Antibodies to neurotransmitters as possible neuroimmune markers of the risk of the formation of dependence on psychoactive substances. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2013; 61(3): 13-6. (in Russian)

**Сведения об авторах:**

*Ветрилэ Лучия Александровна*, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ НИИОПП;

*Невидимова Татьяна Ивановна*, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. клинической психонейроиммунологии и нейробиологии «НИИ психического здоровья» Томского НИМЦ РАН;

*Давыдова Татьяна Викторовна*, доктор мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ НИИОПП;

*Захарова Ирина Александровна*, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ НИИОПП;

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

*Галкин С.А.*, аспирант лаб. клинической психонейроиммунологии и нейробиологии «НИИ психического здоровья» Томского НИМЦ РАН;

*Бохан Николай Александрович*, акад. РАН, доктор мед. наук, проф., Заслуженный деятель науки РФ, директор «НИИ психического здоровья» Томского НИМЦ РАН, руководитель отд-ния аддиктивных состояний.