

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616-092

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

Антитела к нейромедиаторам — нейроиммунные маркеры в персонализированной профилактике болезней зависимости

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» 125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Томского НИМЦ РАН, 634014, г. Томск, Россия, ул. Алеутская, д. 4

Цель исследования — изучение содержания аутоантител к нейромедиаторам дофамину, норадреналину, серотонину, глутамату и ГАМК на разных стадиях развития зависимости от ПАВ, а также влияние различных видов наркотиков на их уровень в сыворотках крови. **Методика.** Исследование выполнено на базе отделения аддиктивных состояний и лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН. Группу здоровых людей составили 148 студентов средних специальных и высших учебных заведений. Группа наркологических пациентов состояла из 203 лиц. Кровь для исследования у наркологических пациентов брали однократно при поступлении в стационар или на диспансерном приеме. У добровольцев кровь брали однократно при обследовании. Антитела к нейромедиаторам дофамину (ДА), норадреналину (НА), серотонину (5-ОТ), глутамату (ГЛУ) и ГАМК определяли методом твердофазного ИФА (ELISA) на полистироловых 96-луночных планшетах, сенсibilизированных тест-антигеном. В качестве тест-антигенов использовали конъюгаты нейромедиатора с бычьим сывороточным альбумином (БСА). Конъюгированные антигены ДА-БСА и 5-ОТ-БСА синтезировали с использованием диазотированного белка. Конъюгаты НА-БСА, ГЛУ-БСА и ГАМК-БСА синтезировали с помощью глутарового альдегида. Полученные данные статистически обрабатывали с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни и точного метода Фишера. **Результаты.** Установлено, что уровень антител к нейромедиаторам (ДА, НА, 5-ОТ, ГЛУ, ГАМК) может отражать изменения в нейротрансмиттерных системах головного мозга, происходящие при развитии зависимости от ПАВ и выявлять особенности действия различных наркотических веществ. Наиболее существенное усиление продукции аутоантител к нейромедиаторам наблюдалось у пациентов с опийной наркоманией. Пациенты, злоупотреблявшие психоактивными веществами без развития зависимости, но с вредными последствиями для здоровья, характеризовались низким уровнем аутоантител к нейромедиаторам. При этом следует особо отметить более выраженное снижение уровня аутоантител к глутамату в этой группе пациентов. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют, что аутоантитела к нейромедиаторам особенно к дофамину, норадреналину, глутамату могут рассматриваться в качестве нейроиммунных маркеров стадийного развития аддиктивных состояний.

Ключевые слова: болезни зависимости; опийная наркомания; антитела к нейромедиаторам, дофамин; норадреналин; серотонин; глутамат; ГАМК.

Для цитирования: 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—37.
DOI: 10.25557/0031-2991.2017.03.31-37

Для корреспонденции: Давыдова Татьяна Викторовна, гл. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», e-mail: dav-ta@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ отделение гуманитарных и общественных наук Грант № 16-06-00617.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.12.2016

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

Antibodies to neurotransmitters — neuroimmune markers in individual prevention of addiction

¹ FSBSI «Institute of General Pathology and Pathophysiology», 125315 Moscow, Baltiyskaya str., 8

² FSBSI Mental Health Research Institute Tomsk NRMС RAS, 634014 Tomsk, Aleutskaya str., 4

The purpose. The aim of this work was to study the level of autoantibodies to neurotransmitters dopamine, noradrenaline, serotonin, glutamate and GABA at different stages of development of the psychoactive substances dependence, as well as the effect of various types of narcotics on their serum levels. **Methods.** The study was performed on the basis of the department of addictive states and the laboratory of clinical psychoneuroimmunology and neurobiology of the Mental Health Research Institute Tomsk NRMC RAS. The group of healthy people was 148 students of secondary special and higher educational institutions. The group of narcological patients consisted of 203 persons. Blood for study in narcological patients was taken only once on admission to hospital or on a dispensary. The volunteers received blood once during the examination. Antibodies to neurotransmitters dopamine (DA), norepinephrine (NA), serotonin (5-OT), glutamate (GLU) and GABA were determined by solid-state ELISA (ELISA) on polystyrene 96-well plates sensitized with test antigen. As test antigens were used. neuromediators conjugate with bovine serum albumin (BSA). Conjugated DA-BSA and 5-OT-BSA antigens were synthesized using a diazotized protein. Conjugates of NA-BSA, GLU-BSA and GABA-BSA were synthesized with glutaraldehyde. The data obtained were statistically processed using the nonparametric Mann—Whitney test and Fisher's exact method. **Results.** As a result of the study, it was established that the level of antibodies to neurotransmitters (DA, NA, 5-OT, GLU, GABA) may reflect changes in neurotransmitter systems of the brain that occur when development of the psychoactive substances dependence and may to reveal the specific features of the action of various narcotic substances. The most significant increase in the production of autoantibodies to neurotransmitters was observed in patients with opiate addiction. Patients who abused psychoactive substances without dependence development, but with harmful health effects, were characterized by a low level of autoantibodies to neurotransmitters. In this case, we should especially note a more pronounced decrease in the level of autoantibodies to glutamate in this group of patients. **Conclusions.** The data obtained indicate that autoantibodies to neurotransmitters, especially dopamine, norepinephrine, glutamate can be considered as neuroimmune markers of the stage development of addictive states.

Keywords: dependence diseases, opiate addiction, antibodies to neurotransmitters, dopamine, norepinephrine, serotonin, glutamate, GABA.

For citation: Vetrile L.A.¹, Nevidimova T.I.², Masterova E.I.², Bokhan N.A.², Zakharova I.A.¹, Savochkina D.N.², Fomina V.G.¹, Davydova T.V.¹ Antibodies to neurotransmitters — neuroimmune markers in individual prevention of addiction. *Patjlogicheskaya Fiziologiya I Eksperimental'naya terapiya (Pathological Physiology and Experimental Therapy. Russian Journal)*. 2017; 61(3): 31—37. (in Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2017.03.31-37

For correspondence: Davydova Tatiana V., principal researcher FSBSI «Institute of General Pathology and Pathophysiology», e-mail: dav-ta@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 18.12.2016

Введение

Ключевую роль в разработке технологий персонализированной профилактики болезней зависимости играет изучение молекулярных нейроиммунных механизмов развития аддиктивных расстройств. Согласно современным данным, одним из ведущих звеньев молекулярно-генетических механизмов зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) являются функциональные нарушения нейромедиаторных систем мозга. Фундаментальными исследованиями установлена ведущая роль мезолимбической дофаминергической нейромедиаторной системы в формировании зависимости от психоактивных веществ [1—3]. Многочисленными исследованиями последних лет установлено, что в патогенезе аддиктивных расстройств наряду с дофаминергической нейромедиаторной системой,

важную роль играют норадреналин-, серотонин-, глутамат- и ГАМК-эргические нейромедиаторные системы. Повторные введения морфина или других наркотических веществ изменяют специфическую активность нейромедиаторных систем, изменяя высвобождение ряда нейромедиаторов, включая дофамин, серотонин, норадреналин, ГАМК и глутамат [4]. Введение кокаина или амфетамина вызывают увеличение внеклеточного уровня норадреналина и серотонина посредством ингибирования соответствующих мембранных транспортёров или стимуляции выделения моноаминов [5]. Глутамат- и ГАМК-эргические нейромедиаторные системы, являясь главными возбуждающими и тормозными системами ЦНС, модулируют формирование зависимости от ПАВ. В механизмах развития зависимого от наркотических веществ поведения вовлечены несколько групп глутаматных рецеп-

торов: ионотропные AMPA- и NMDA-рецепторы (NR1 и NR2 субъединицы) и метаботропные рецепторы (mGLUR3, mGLUR5, mGLUR7). Экспериментальными исследованиями было установлено, что повторные введения кокаина приводили к глубоким изменениям глутаматергической трансмиссии в лимбических структурах, в частности в *n. accumbens* [6, 7]. Острое или хроническое введение опиатов вызывает значительное снижение концентрации глутамата в гиппокампе мышей [8] и повышение его содержания в *n. accumbens*. В период синдрома отмены морфина, вызванного налоксоном, наблюдается существенное увеличение концентрации глутамата и субъединиц NR1 и NR2 NMDA рецептора в разных областях мозга [9,10]. В последнее десятилетие в результате доклинических исследований на животных было сделано предположение о критической роли глутамата на всех стадиях развития наркотической зависимости: вознаграждение, подкрепление и рецидив. Большинство наркотических препаратов видоизменяют гомеостаз глутамата на внеклеточном, синаптическом и постсинаптическом уровнях, который модулирует синаптическую прочность и пластичность через взаимодействия с ионотропными и метаботропными глутаматными рецепторами [11]. Таким образом, зависимость от психоактивных веществ — это сложный поликомпонентный синдром, в формировании которого участвуют все нейротрансмиттерные системы головного мозга. В связи с этим особый интерес вызывает изучение факторов нейроиммунных взаимодействий в нейротрансмиттерных системах мозга, к которым в первую очередь можно отнести антитела к нейромедиаторам. Последние могут рассматриваться в качестве нейроиммунных маркеров болезненной зависимости. Ранее нами было показано, что в группе риска по формированию зависимости от психоактивных веществ было отмечено существенное снижение уровня антител к норадреналину, дофамину, серотонину и глутамату по сравнению с группой студентов-добровольцев, не употреблявших психоактивные вещества [12]. Цель работы — изучение содержания аутоантител к нейромедиаторам дофамину, норадреналину, серотонину, глутамату и ГАМК на разных стадиях развития зависимости от ПАВ, а также влияние различных видов наркотиков на их уровень в сыворотках крови.

Методика

Клиническое обследование и создание банка биологического материала осуществлены на базе отделения аддиктивных состояний и лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН.

Формирование групп обследованных проходило также на базе Томского, Кемеровского и Юргинского наркологических диспансеров. Группу здоровых людей составили 148 студентов средних специальных и высших учебных заведений. Группа наркологических пациентов состояла из 203 лиц. Клиническая верификация диагнозов осуществлялась психиатрами-наркологами в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Около 70% пациентов страдали зависимостью от ПАВ (преимущественно опиоидной зависимостью). У остальных пациентов диагностировано употребление каннабиноидов и других ПАВ с вредными последствиями. Критериями включения пациентов, в группу обследованных явились верифицированный диагноз, письменное информированное согласие на участие в исследовании, возраст 18—28 лет. Критериями исключения были наличие эндогенных психических расстройств и умственной отсталости, неврологической патологии, соматических расстройств в стадии обострения. Для контрольной группы здоровых лиц критериями включения были письменное информированное согласие добровольца на участие в исследовании, пол и возраст, сопоставимые с основной группой. Критериями исключения были наличие психических расстройств, неврологической патологии, соматических расстройств в стадии обострения. Кровь для исследования у наркологических пациентов брали однократно при поступлении в стационар или на диспансерном приеме. У добровольцев кровь брали однократно при обследовании.

Антитела к нейромедиаторам дофамину (ДА), норадреналину (НА), серотонину (5-ОТ), глутамату (ГЛУ) и ГАМК определяли методом твердофазного ИФА (ELISA) на полистироловых 96-луночных планшетах, сенсibilизированных тест-антигеном. В качестве тест-антигенов использовали конъюгаты нейромедиатора с бычьим сывороточным альбумином (БСА). Конъюгированные антигены ДА-БСА и 5-ОТ-БСА синтезировали с использованием диазотированного белка [13]. Конъюгаты НА-БСА, ГЛУ-БСА и ГАМК-БСА синтезировали с помощью глутарового альдегида [13]. Тест-антиген вносили в объеме 100 мкл в лунки планшета (Costar, USA) в конечной концентрации 0,3 мкг/лунку. Через 18 ч инкубации при 4°C планшеты 4—5 раз промывали физиологическим раствором с 0,05% твином-20. Тестируемые сыворотки вносили в объеме 100 мкл в 0,05 М фосфатно-солевом буферном растворе pH 7,4 с 0,05% твином-20 в конечном разведении 1:50. После инкубации в течение 1 ч при 37°C планшеты промывали физиологическим раствором с 0,05% твином-20 3—4 раза и обрабатывали вторичными антителами к IgG человека, меченные пе-

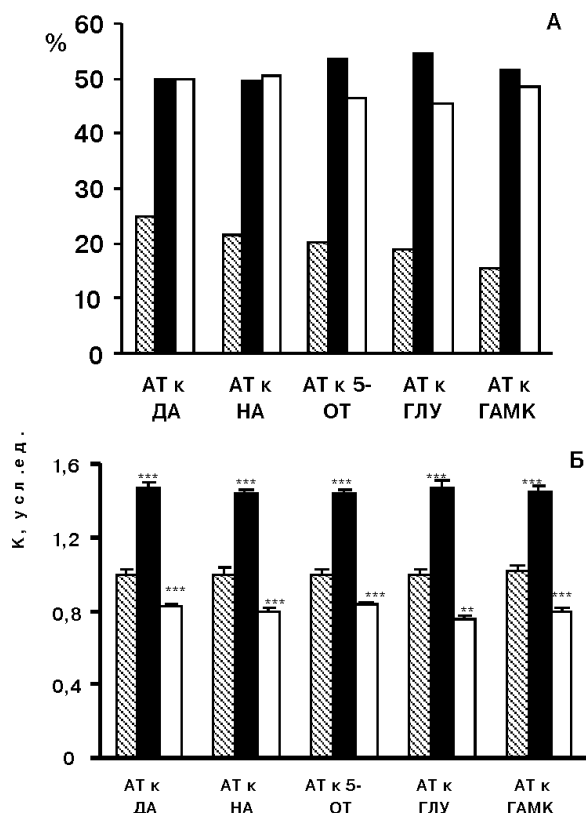


Рис. 1. Частота выявления (А) и содержание (Б) аутоантител к нейромедиаторам в сыворотке крови здоровых лиц и наркологических пациентов:

А — по оси ординат: % встречаемости антител к нейромедиаторам; Б — по оси ординат содержание аутоантител к нейромедиаторам (К, усл.ед.) по оси абсцисс аутоантитела к нейромедиаторам. Косая штриховка — контроль; черные столбики — высокий уровень антител; белые столбики — низкий уровень антител. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с группой здоровых лиц.

роксидазой хрена («Sigma»), в разведении 1:2000. После часовой инкубации в термостате при 37°C планшеты промывали 3—4 раза физиологическим раствором с 0,05% твин-20 и в лунки добавляли по 100 мкл субстратной смеси, содержащей равные объемы 0,2 М раствора $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ и 0,1 М раствора лимонной кислоты, 8 мг о-фенилдиамина, 8 мкл 33% раствора H_2O_2 . После часовой инкуба-

ции в темноте при комнатной температуре реакцию останавливали 6 н. H_2SO_4 . Содержание антител в каждой лунке оценивали по оптической плотности сыворотки при $\lambda = 492$ нм с использованием считывающего устройства «Mini-reader» («ImmunoChem-2100», USA) и выражали в условных единицах активности показателем «К», представляющим отношение оптической плотности сыворотки крови каждого больного к среднему значению сывороток крови здоровых доноров.

Полученные данные статистически обрабатывали по алгоритмам программы «Statistica 6.0» с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни и точного метода Фишера. Критические значения уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимались равными 0,05. Данные представлены в виде $M \pm SEM$, где M — среднее, SEM — стандартная ошибка среднего.

Результаты и обсуждение

В группе наркологических пациентов с зависимостью от ПАВ среднее содержание аутоантител к нейромедиаторам (дофамину, норадреналину, серотонину, глутамату и ГАМК) в сыворотках крови было существенно выше по сравнению с контрольной группой здоровых лиц (табл. 1).

При анализе содержания аутоантител к нейромедиаторам в группе наркологических пациентов были выявлены лица с разным уровнем аутоантител к нейромедиаторам, которых можно было разделить на подгруппы: одна — с высоким содержанием аутоантител к нейромедиаторам, и другая — пациенты, у которых уровень аутоантител в сыворотке крови было ниже, чем в контрольной группе (рис. 1 А, Б).

В связи с этим представляло интерес изучение содержания аутоантител к дофамину, норадреналину, серотонину, глутамату и ГАМК в зависимости от времени развития зависимости от ПАВ. Так, наркологические пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа — пациенты, употребляющие ПАВ с вредными последствиями (иными словами, злоупот-

Таблица 1

Содержание аутоантител к нейромедиаторам в сыворотке крови здоровых лиц и пациентов с зависимостью от ПАВ ($M \pm m$)

Группа обследованных	Кол-во обследованных	Уровень аутоантител к нейромедиаторам (К, усл.ед.)				
		ДА	НА	5-ОТ	ГЛУ	ГАМК
Здоровые лица (контроль)	148	0,994 ± 0,028	1,00 ± 0,031	0,996 ± 0,026	0,995 ± 0,028	1,016 ± 0,027
Наркологические пациенты	203	***1,153 ± 0,031	**1,117 ± 0,031	***1,147 ± 0,027	***1,135 ± 0,032	**1,123 ± 0,028

Примечание. ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с группой здоровых лиц

ребляющие ПАВ без развития зависимости), 2-я группа — пациенты с развившейся зависимостью от наркотических веществ. Между этими группами пациентов были выявлены существенные различия в содержании аутоантител ко всем исследуемым нейромедиаторам (рис. 2).

Пациенты с развившейся зависимостью от ПАВ характеризовались высоким содержанием в сыворотках крови аутоантител к дофамину, норадреналину, серотонину, глутамату и ГАМК. В то же время уровень аутоантител к нейромедиаторам в сыворотках крови пациентов, злоупотреблявших наркотическими веществами без развития зависимости, практически не отличался от их уровня в группе контроля. Исключение составляли только антитела к глутамату, содержание которых было ниже, чем в контроле. Следующим этапом исследования было изучение содержания аутоантител к нейромедиаторам у пациентов с опишной наркоманией, у которых можно было выделить состояние острой абстиненции, постабстинентных расстройств и состояние ремиссии. Состояние острой абстиненции характеризовалось отменой наркотических веществ в течение нескольких суток, состояние постабстинентных расстройств развивалось после нескольких недель отмены ПАВ и состояние ремиссии характеризовалось уменьшением психопатологической симптоматики. Результаты исследования приведены в табл. 2. Как видно из таблицы, пациенты с опишной наркоманией в период острой абстиненции и постабстинентных расстройств, не получавших наркотики в течение от суток до нескольких недель, характеризуются увеличением содержания аутоантител ко всем исследуемым нейромедиаторам. Повышенное содержание аутоантител к дофамину, норадреналину и серотонину по сравнению со здоровыми лицами сохранялось и в период ремиссии. Вместе с тем в период ремиссии содержание аутоантител к глутамату и ГАМК в сыворотке крови больных наркоманией бы-

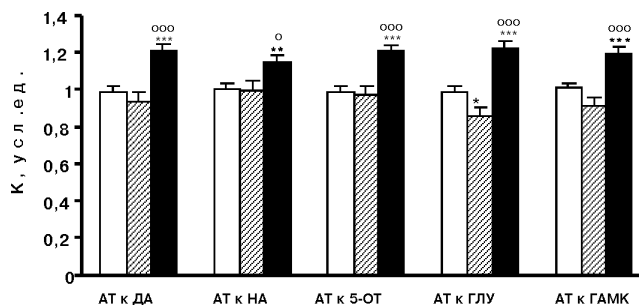


Рис. 2. Аутоантитела к нейромедиаторам в сыворотке крови здоровых лиц и наркологических пациентов.

По оси ординат содержание антител, усл.ед.; белые столбики — контроль, столбики с косой штриховкой — группа пациентов, злоупотреблявших ПАВ без развития зависимости, черные столбики — группа пациентов с развившейся зависимостью от ПАВ; * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ по сравнению с группой здоровых лиц; o $p < 0,05$, ooo $p < 0,001$ по сравнению с группой пациентов, злоупотребляющих ПАВ без развития зависимости.

ло существенно ниже, чем в предыдущих двух группах, и статистически значимо не отличалось от группы контроля.

Среди обследованных пациентов были лица, употребляющие каннабиноиды, летучие вещества, а также несколько ПАВ вместе. Было проанализировано содержание аутоантител к нейромедиаторам в зависимости от употребляемого наркотического вещества. Как видно из табл. 3, в сыворотках пациентов, злоупотребляющих опиатами, были выявлены наиболее высокие уровни аутоантител к дофамину, норадреналину, серотонину, глутамату и ГАМК по сравнению с контрольной группой здоровых лиц и с пациентами, употреблявшими другие психоактивные вещества (каннабиноиды, летучие вещества, сочетание нескольких средств). Следует отметить существенно более низкое содержание аутоантител к глутамату и ГАМК в сыворотках крови пациентов, страдающих зависимостью от каннабиноидов.

Таблица 2

Содержание аутоантител к нейромедиаторам в сыворотке крови пациентов опишной наркоманией в зависимости от стадии заболевания ($M \pm m$)

Группа обследованных	Кол-во обследованных	Уровень аутоантител к нейромедиаторам К, усл.ед.				
		ДА	НА	5-ОТ	ГЛУ	ГАМК
Здоровые лица (контроль)	148	0,994 ± 0,028	1,00 ± 0,031	0,996 ± 0,026	0,995 ± 0,028	1,016 ± 0,027
Пациенты с острой абстиненцией	17	*1,197 ± 0,075	1,251 ± 0,099	*** 1,313 ± 0,065	**+1,168 ± 0,073	*1,192 ± 0,092
Пациенты в постабстинентный период	98	***1,292 ± 0,048	***1,231 ± 0,047	***1,280 ± 0,041	***1,406 ± 0,045	***1,335 ± 0,046
Пациенты в стадии ремиссии	14	***1,229 ± 0,188	1,179 ± 0,214	** 1,281 ± 0,144	+1,125 ± 0,101	+1,063 ± 0,090

Примечание. ** $p < 0,05$; * $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с группой здоровых лиц, + $p < 0,05$ по сравнению с группой больных в стадии подострой абстиненции

Таблица 3

Аутоантитела к нейромедиаторам и вид употребляемого ПАВ (M ± m)

Группы	Число обследованных лиц	Содержание аутоАТ к нейромедиаторам (К, усл.ед.)				
		ДА	НА	5-ОТ	ГЛУ	ГАМК
Здоровые лица (контроль)	148	0,994 ± 0,028	1,00 ± 0,031	0,996 ± 0,026	0,995 ± 0,028	1,016 ± 0,027
Пациенты, употребляющие опиаты	137	***1,234 ± 0,039	***1,190 ± 0,042	***1,238 ± 0,035	***1,253 ± 0,038	***1,215 ± 0,038
Пациенты, употребляющие каннабиноиды	27	0,900 ± 0,051	0,921 ± 0,048	0,921 ± 0,057	**0,804 ± 0,053	**0,858 ± 0,043
Пациенты, употребляющие летучие вещества	5	0,864 ± 0,117	0,836 ± 0,086	1,00 ± 0,097	1,300 ± 0,399	0,972 ± 0,119
Пациенты, употребляющие ПАВ сочетанно	34	0,998 ± 0,045	0,962 ± 0,045	0,976 ± 0,048	0,891 ± 0,063	0,999 ± 0,057

Примечание. ** p<0,01; *** p<0,001 по сравнению с группой здоровых лиц

Таким образом, усиленная продукция аутоантител к нейромедиаторам при формировании зависимости от психоактивных веществ свидетельствует о вовлеченности иммунной системы в механизмы аддиктивных расстройств и о дисрегуляции нейроиммунных взаимодействий при данной форме патологии. В результате проведенного исследования установлено, что уровень антител к нейромедиаторам (дофамину, норадреналину, серотонину, глутамату, ГАМК) может отражать изменения в нейротрансмиттерных системах головного мозга, происходящие при развитии зависимости от ПАВ и выявлять особенности действия различных наркотических веществ. Наиболее существенное усиление продукции аутоантител к нейромедиаторам наблюдалось у пациентов с опиоидной наркоманией, что подтверждает ранее полученные данные [14, 15]. Пациенты, злоупотреблявшие психоактивными веществами без развития зависимости, но с вредными последствиями для здоровья, характеризовались низким уровнем аутоантител к нейромедиаторам. При этом следует особо отметить более выраженное снижение уровня аутоантител к глутамату в этой группе пациентов. Ранее нами было показано, что лица, эпизодически употреблявшие наркотические вещества и относящиеся к группе риска по формированию зависимости от ПАВ, имеют низкий уровень аутоантител к дофамину, норадреналину, серотонину и глутамату [12, 14]. По всей вероятности, низкий уровень аутоантител к нейромедиаторам у лиц, злоупотребляющих ПАВ без развития зависимости, является дифференциально-диагностическим маркером данного этапа, на котором в мезолимбических структурах головного мозга еще нет резкого повышения нейромедиаторов. Результаты также не противоречат предположению, что аутоантитела к нейромедиаторам отражают тяжесть зависимости и степень ее прогрессивности, сопряжены с риском формирования псевдоабстинентного синдрома и срыва ремиссии.

Полученные данные свидетельствуют, что аутоантитела к нейромедиаторам, особенно к дофамину, норадреналину, глутамату могут рассматриваться в качестве нейроиммунных маркеров стадийного развития аддиктивных состояний и должны быть включены как обязательные лабораторные показатели при разработке технологии персонализированной профилактики болезней зависимости.

References

1. Anokhina I.P. The main biological mechanisms psychoactive substances dependence. *Voprosi narcologii*. 2013; 6:40-59. (in Russian)
2. Koob GF. The neurobiology of addiction: a neuroadaptive view relevant for diagnosis. *Addiction*. 2006;101:23-30.
3. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35:217-38.
4. Schoffelmeer A., Wardeh G., Vanderschuren L. Morphine acutely and persistently attenuates nonvesicular GABA release in rat nucleus accumbens. *Synapse*. 2001; 42: 87-94.
5. Muller CP, Homberg J. The role of serotonin in drug use and addiction. *Behav Brain Res*. 2015; 277: 46-92.
6. Schmidt HD, Pierce RC. Cocaine-induced neuroadaptations in glutamate transmission: potential therapeutic targets for craving and addiction. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1187:35-75.
7. Peters J, De Vries TJ. Glutamate mechanisms underlying opiate memories. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2(9):a012088. doi: 10.1101/cshperspect.a012088.
8. Guo M, Hu J., Yang N., Wu C., Pei G. Morphine modulates glutamate release in the hippocampal CA1 area in mice. *Neurosci. Lett*. 2005; 381 (1-2):12-5.
9. Noda Y., Nabeshima T. Opiate physical dependence and N-methyl-D-aspartate receptors. *Eur.J.Pharmacol*. 2004; 500 (1-3):121-8.
10. Xia Li, Jie Li, Gardner E., Xi Z. Activation of mGluR7s inhibits cocaine-induced reinstatement of drug seeking behavior by a nucleus accumbens glutamate-mGluR2/3 mechanism in rats. *J. Neurochem*. 2010;114(5):1368-80.
11. Marques J., Campos-Sandoval JA, Penalver A. Matos JM, Segura JA, Blanco E et al. Glutamate and Brain Glu-

taminases in drug addiction. Neurochem.Res. 2016 Dec. 23. DOI: 10.1007/s11064-016-2137-0.

12. Davydova TV, Vetrile LA, Nevidimova TI, Vetlugina TP, Fomina VG et al. Ratio of antibodies to neurotransmitters in the serum of students, occasional drug users Bull Exp Biol Med. 2014;157(3):333-5

13. Evseev V.A. Antibodies to neuromediators in mechanisms of neuroimmunopathology Moscow, RAMS 2007: 144.

14. Davydova TV, Vetrile LA, Vetlugina TP, Nevidimova TI, Bokhan NA et al. Antibodies to neurotransmitters as possible neuroimmune risk markers of formation dependence to psychoactive substances Patol Fiziol Eksp Ter. 2013; (2):13-6. (in Russian)

15. Vetrile LA, Fomina VG, Nevidimova TI, Vetlugina TP, Batukhtina EI et al. Autoantibodies to glutamate and GABA in opiate addiction Patol Fiziol Eksp Ter. 2015;(3):38-43. (in Russian)

Сведения об авторах:

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

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

Мастерова Елена Ивановна, доктор мед. наук, ст. науч. сотр. отделения аддиктивных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН;

Бохан Николай Александрович, акад. РАН, доктор мед. наук, проф., засл. деятель науки РФ, директор НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН, руководитель отделения аддиктивных состояний;

Захарова Ирина Александровна, канд. биол. наук, ст. 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;

Фомина Валентина Гавриловна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии»