

Ветрилэ Л.А.¹, Фомина В.Г.¹, Невидимова Т.И.², Ветлугина Т.П.²,
Батухтина Е.И.², Савочкина Д.Н.², Захарова И.А.¹, Давыдова Т.В.¹

Аутоантитела к глутамату и ГАМК при опиоидной наркомании

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

² — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья»; 634014, г.Томск, ул. Алеутская, д. 4

Исследована сыворотка крови 129 больных опиоидной наркоманией на разных стадиях заболевания и 63 доноров (группа контроля) на наличие аутоантител к возбуждающим и тормозным аминокислотам глутамату и ГАМК. Показана усиленная продукция аутоантител к глутамату и ГАМК у больных с опиоидной наркоманией. Выявлена зависимость уровня и частоты обнаружения аутоантител к глутамату и ГАМК от стадии заболевания.

Ключевые слова: аутоантитела; наркомания; глутамат; ГАМК

Vettrile L.A.¹, Fomina V.G.¹, Nevidimova T.I.², Vetlugina T.P.²,
Batukhtina E.I.², Savochkina D.N.², Zakharova I.A.¹, Davydova T.V.¹

Autoantibodies to glutamate and GABA in opiate addiction

¹ — The Institute of General Pathology and Pathophysiology, 125315, Moscow, Baltiyskaya str., 8. Russia

² — Mental Health Research institute. 634014, Tomsk, Aleutskaya str. 4. Russia

Blood serum from 129 patients with opium addiction at different stages of the disease and 63 donors (control group) was examined for the presence of autoantibodies to the exciting and inhibitory amino acids glutamate and GABA. It was shown enhanced production of autoantibodies to glutamate and GABA. Dependence of the level and frequency of detection of autoantibodies to glutamate and GABA on the stage of the disease was revealed.

Keywords: autoantibodies; drug addiction; glutamate; GABA

Формирование патологической зависимости от психоактивных веществ связано с изменением функционального состояния ряда структур ЦНС и с нарушением взаимодействия различных нейромедиаторных систем мозга. Фундаментальными исследованиями установлено, что в механизмах развития зависимости от психоактивных веществ ведущую роль играет дофаминергическая нейромедиаторная система, которая берет начало в вентральной области покрышки среднего мозга и проектируется в прилежащем ядре (п. accumbens) переднего мозга и во фронтальной коре [1—4]. Повторные введения морфина или других наркотических веществ вызывают повышение реактивности нервных терминалий в прилежащем ядре (п. accumbens), изменяя высвобождение ряда нейромедиаторов, включая дофамин, ацетилхолин, норадреналин, ГАМК и глутамат [5].

В последнее время многочисленные исследования посвящены изучению роли глутамат- и ГАМКергических нейромедиаторных систем в механизмах развития зависимости от наркотических веществ [2,

6—9]. В механизмах развития аддиктивного поведения вовлечены несколько групп глутаматных рецепторов: ионотропные AMPA-рецепторы, субъединицы NR1 и NR2 NMDA-рецепторов и метаботропные глутаматные рецепторы (mGLUR3, mGLUR5, mGLUR7) [2, 4, 10]. Острое или хроническое введение опиатов вызывало значительное снижение концентрации глутамата в гиппокампе мышей и повышение его содержания в п. accumbens [11]. А в период синдрома отмены морфина, вызванного налоксоном, наоборот, наблюдали существенное увеличение концентрации глутамата и субъединиц NR1 и NR2 NMDA рецептора в разных областях мозга [8, 10, 12] на фоне снижения концентрации ГАМК [6, 8]. Исследования показали, что блокада NMDA и AMPA-рецепторов подавляла внутреннюю систему подкрепления и аддиктивное поведение при применении разных наркотических веществ [12]. Интрацеребровентрикулярное введение антител против NR2B субъединицы NMDA рецептора подавляло активность структур внутреннего вознаграждения, вызванную морфином [13]. В доклинических и клинических исследованиях было установлено, что антагонисты NMDA- и AMPA-рецепторов подавляли развитие и выраженность физической зависимости от наркоти-

Для корреспонденции: Ветрилэ Лучия Александровна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии, e-mail: Vettrile.l@yandex.ru

ков [10, 13, 14]. Антагонист NMDA-рецептора, мепантин, в низких дозах (5 мг/кг) подавлял выраженность симптомов абстинентного синдрома, вызванного налоксоном, а в более высоких дозах (10 мг/кг) полностью блокировал их [15]. Метаботропные глутаматные рецепторы по разному модулируют глутаматную трансмиссию [4, 12]. С помощью фармакологических методов было показано, что снижение глутаматергической передачи посредством блокады метаботропных глутаматных рецепторов группы 1, 2 и 5 привело к существенному подавлению мотивации и внутренней системы вознаграждения и к ослаблению характерных симптомов налоксониндуцированного синдрома отмены у мышей C57Bl/6 для большинства наркотических веществ [4].

Установлено, что ГАМКергическая и опиоидергическая системы взаимодействуют через μ -опиоидные рецепторы [16]. В опытах на крысах было показано, что однократное введение морфина в малых дозах приводило к существенному снижению содержания ГАМК в коре головного мозга [6], к снижению внеклеточной концентрации ГАМК в области дорзального гиппокампа, вентральной области покрышки и околосерогового вещества крыс [17—19]. Снижение содержания ГАМК в дорзальном гиппокампе коррелировало с дефицитом обучения пространственной ориентации у животных [19]. По мнению авторов, снижение содержания ГАМК в структурах мозга происходит за счет увеличения обратного захвата медиатора и в результате увеличения экспрессии транспортеров ГАМК (GAT-1) в гиппокампе. Хроническое введение морфина, наоборот, вызывало увеличение уровня ГАМК в коре головного мозга животных [6, 17, 18]. Введение налоксона за 30 мин до последней инъекции морфина предупреждало увеличение содержания ГАМК в дорзальном гиппокампе у морфинсенситивизированных мышей. В клинических исследованиях у больных опиоидной наркоманией регистрировали устойчивое снижение уровня ГАМК в крови в периодах абстинентного синдрома и становления ремиссии [7].

Наркотическая зависимость — это сложный нейрорепатологический синдром, в формировании которого наряду с центральной нервной системой важная роль принадлежит иммунной системе. Тесная взаимосвязь и взаимодействие центральной нервной и иммунной систем предполагает активное участие иммунной системы в механизмах развития аддиктивного поведения. Одним из аспектов дисрегуляции межсистемных нейроиммунных взаимодействий является усиленная продукция аутоантител к нейромедиаторам и их рецепторам при разных формах патологии ЦНС (чрепно-мозговой травме, болезни Альцгеймера, стрессиндуцированном синдроме) [20—23]. Возможность

усиленной продукции аутоАТ к нейромедиаторам дофамина, серотонину, норадреналину, к глутаматным NMDA- и AMPA-рецепторам и к μ -дельта опиоидным рецепторам показана при различных формах наркотической зависимости в клинике и в условиях экспериментальной опиоидной наркомании [7, 24, 25]. Клиническими исследованиями было показано существенное увеличение уровня аутоантител к NR2A субъединицы NMDA-рецептора в сыворотке крови больных наркоманией в период опиоидного абстинентного синдрома и в период становления ремиссии [7].

Цель настоящей работы — изучить содержание аутоантител к глутамату и ГАМК в сыворотках крови здоровых людей, и лиц страдающих опиоидной наркоманией.

Методика

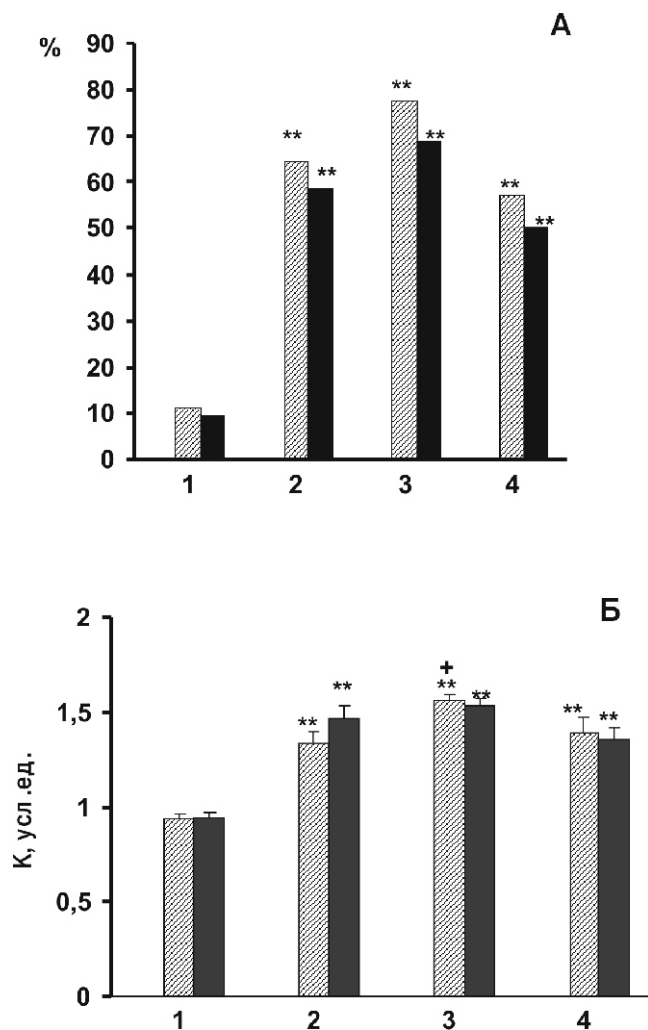
Работа проведена на базе отделения аддиктивных состояний Томского НИИПЗ. Исследована сыворотка крови 129 больных с клиническим диагнозом «Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления опиоидов» в возрасте 16—28 лет и с длительностью употребления наркотиков в течение 2—3 лет. Клиническая верификация осуществлялась психиатрами-наркологами в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Критериями включения больных, в группу обследованных явились верифицированный диагноз, письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Контролем служила сыворотка 63 доноров соответствующего возраста и пола. Для группы сравнения критерием включения были письменное информированное согласие добровольца на участие в исследовании. Критерием исключения были наличие психических расстройств, неврологической патологии, соматических расстройств в стадии обострения. Кровь для исследования у больных и лиц групп сравнения брали однократно.

Аутоантитела к глутамату и ГАМК в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на полистироловых планшетах, активированных соответствующим тест-антигеном. В качестве тест-антигенов использовали конъюгаты нейромедиаторов (глутамата и ГАМК) с бычьим сывороточным альбумином, синтезированные с использованием бифункционального реагента глутарового альдегида по стандартной методике. В качестве вторичных антител использовали антитела к иммуноглобулинам человека, меченные пероксидазой хрена (МЕДГАМАЛ). Содержание аутоантител оценивали по оптической плотности сыворотки при $\lambda = 492$ нм с использованием считывающего устройства «Mini-reader» («ImmunoChem-2100», USA) и

Уровень аутоантител к глутамату и ГАМК в сыворотках крови здоровых лиц и больных опишной наркоманией

Группа обследованных лиц	Количество обследованных лиц	Уровень (К, усл.ед.) аутоантител к нейромедиаторам	
		Глутамату	ГАМК
Здоровые лица (контроль)	63	0,93 ± 0,03	0,94 ± 0,03
Больные наркоманией	129	1,34 ± 0,04**	1,27 ± 0,04**

Примечание. $p < 0,0001$ по сравнению с группой здоровых лиц.



Частота обнаружения (А) и уровень (Б) аутоантител к глутамату и ГАМК в сыворотке крови больных опишной наркоманией. Столбики с косой штриховкой — аутоантитела к глутамату, темные столбики — аутоантитела к ГАМК.

По оси ординат: А — частота обнаружения аутоантител, %; Б — уровень аутоантител в условных единицах активности (усл.ед.); По оси абсцисс: 1 — здоровые лица; 2 — больные в стадии острой абстиненции; 3 — больные в стадии постабстинентных расстройств; 4 — больные в стадии ремиссии.

** $p < 0,0001$ по сравнению с группой здоровых лиц.

+ $p < 0,03$ по сравнению с группой больных в стадии острых абстинентных расстройств.

выражали в условных единицах активности (усл.ед.) показателем «К», представляющим отношение оптической плотности сыворотки каждого больного к среднему значению оптической плотности сывороток здоровых доноров. Рабочее разведение сыворотки составляло 1:100.

Статистическую обработку данных проводили по программе «Statistica 6.0» с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни и точного метода Фишера. Критический уровень значимости (p) принимали равным 0,05

Результаты и обсуждение

Аутоантитела в небольшом количестве выявлялись у всех здоровых лиц. Уровень аутоАТ к глутамату и ГАМК в группе здоровых лиц составил в среднем $0,93 \pm 0,03$ и $0,94 \pm 0,03$ усл.ед. соответственно. Однако у незначительной части из них наблюдали повышенные уровни аутоАТ к глутамату (у 11,1%; $1,35 \pm 0,08$ усл.ед.) и ГАМК (у 9,5%; $1,57 \pm 0,09$ усл.ед.). Это может быть связано с наличием какой-либо скрытой патологии. Больные наркоманией характеризуются более высоким содержанием аутоантител к глутамату и ГАМК (таблица). Частота обнаружения повышенных уровней аутоАТ к исследуемым нейромедиаторам была существенно больше: аутоантитела к глутамату были обнаружены у 74,4% больных, к ГАМК — у 68,2%.

С целью определения возможной патогенетической роли выявляемых аутоАТ все больные были разделены на 3 группы: больные в состоянии острой абстиненции, когда отмена наркотиков составляла несколько суток, ($n = 17$); больные в состоянии постабстинентных расстройств, когда длительность отмены наркотических веществ составляла несколько недель, ($n = 98$) и больные наркоманией в стадии ремиссии ($n = 14$). По количеству выявляемых аутоантител больные всех групп разделились на 2 подгруппы: с высоким (существенно выше значения в группе контроля) и с низким (на уровне контроля) содержанием аутоантител.

Частота обнаружения больных с высоким содержанием аутоантител к исследуемым нейромедиаторам и их уровень представлены на рисунке.

Из приведенных данных видно, что стадия постабстинентных расстройств характеризуются наиболее высоким уровнем аутоантител к глутамату и ГАМК у большинства больных наркоманией (77,5 и 69% соответственно). В период ремиссии наблюдали тенденцию к снижению частоты и уровня аутоантител к исследуемым нейромедиаторам. Такую же тенденцию наблюдали и у больных наркоманией в стадии острой абстиненции: аутоантитела к глутамату были обнаружены у 64,7% больных в количестве $1,34 \pm 0,06$ усл. ед., а к ГАМК — соответственно у 58,8%, их уровень составил $1,46 \pm 0,07$ усл. ед. Полученные данные предполагают рассматривать уровень аутоантител к глутамату и ГАМК как объективный диагностический признак стадии развития заболевания.

Усиленная продукция аутоантител к глутамату и ГАМК на разных стадиях опийной наркомании свидетельствует о вовлеченности иммунной системы в механизмы аддиктивных расстройств и о дисрегуляции нейроиммунных взаимодействий при данной форме патологии. Наиболее существенные изменения (повышение) содержания аутоантител к глутамату и ГАМК наблюдали в период постабстинентных расстройств. Ранее было показано существенное повышение уровней аутоантител к дофамину, норадреналину и серотонию в сыворотке крови больных наркоманией в стадии постабстинентных расстройств, когда длительность отмены наркотических веществ составляла недели [24].

Следует отметить, что этот период характеризуется повышенным уровнем аутоантител к глутаматным NMDA-рецепторам и сниженным содержанием ГАМК в крови больных опийной наркоманией [7]. В опытах на крысах было показано, что увеличение срока отмены наркотика на 7 суток привело к существенному увеличению (на 44,9%) глутамата в коре головного мозга животных на фоне тенденции к снижению концентрации ГАМК [8]. Можно предположить, что увеличение содержания аутоантител к глутамату направлено на включение защитного механизма аутоантител путем связывания свободного глутамата. Экспериментальными исследованиями при стресс-индуцированном синдроме и нейропатическом болевом синдроме на крысах и мышах установлена протективная роль антител к глутамату при их внутрибрюшинном и интраназальном введении [26, 27]. Можно предположить, что различия в содержании аутоантител к глутамату и ГАМК у больных наркоманией на различных стадиях ее развития также могут служить нейроиммунными маркерами прогноза течения заболевания.

Список литературы

1. Анохина И.П. Дисрегуляторные расстройства дофаминовой нейромедиаторной системы при алкоголизме и наркоманиях и их коррекция антидепрессантами. Дисрегуляторная патология. М.: Медицина; 2002.
2. Лелевич В.В., Курбат М.Н., Лелевич С.В. Нейромедиаторные механизмы опиатной наркомании (обзор литературы). Журнал ГрГМУ. 2006; 3: 12-5.
3. Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. Am J Psychiatry. 2005; 162: 1403-3.
4. Xia Li, Zheng-Xiong Xi, Athina Markou. Metabotropic Glutamate 7 (mGlu7) Receptor: A Target for Medication Development for the Treatment of Cocaine Dependence. Neuropharmacology. 2013; 66: 12-23.
5. Schoffelmeer A., Wardeh G., Vanderschuren L. Morphine acutely and persistently attenuates nonvesicular GABA release in rat nucleus accumbens. Synapse. 2001; 42: 87-94.
6. Курбат М.Н., Лелевич В.В. Особенности метаболизма нейроактивных аминокислот в коре большого мозга крыс при интоксикации морфином. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2002; 65 (5): 27-8.
7. Востряков В.В. Активность MAO-B, уровни ГАМК и аутоантител к глутаматным и опиатным рецепторам в крови при медикаментозном лечении больных алкоголизмом и опийной наркоманией. Автореферат дисс... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2004.
8. Винницкая А.Г., Лелевич С.В., Лелевич В.В., Козловский А.В., Дорошенко Е.М. Особенности обмена ГАМК и нейроактивные аминокислоты в головном мозге белых крыс в динамике морфинового абстинентного синдрома. Биомедицинская химия. 2007; 53(4): 427-34.
9. Kalivas PW, Lalumiere RT, Knackstedt L, Shen H. Glutamate transmission in addiction. Neuropharmacology. 2009; 56 (Suppl): 169-17.
10. Noda Y., Nabeshima T. Opiate physical dependence and N-methyl-D-aspartate receptors. Eur.J.Pharmacol. 2004; 500 (1-3): 121-8.
11. 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.
12. 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.
13. Narita M., Aoki T., Suzuki T. Mechanisms of morphine-induced rewarding effect: involvement of NMDA receptor subunits. Nippon Yakurigaku Zasshi. 2001; 117(1): 13-9.
14. Palucha-Poniewiera A., Novak K., Pilc A. Group III mGlu receptor agonist, ACPT-1, attenuates morphine-withdrawal symptoms after peripheral administration in mice. Biol.Psychiatry. 2009; 33(8): 454-7.
15. Harris A.C., Rothwell P.E., Gewirtz J.C. Effect of the NMDA receptor antagonist memantine on the expression and development of acute opiate dependence as assessed by withdrawal-potentiated startle and hyperalgesia. Psychopharmacology (Berl.). 2008; 196(4): 649-60.
16. Xi Z., Stein E. GABAergic mechanisms of opiate reinforcement. Alcohol Alcohol. 2002; 37: 485-94.
17. Farahmandfar M., Zarrindast M., Kadivar M., Karimian S., Naghdi N. The effect of morphine sensitization on extracellular concentrations of GABA in dorsal hippocampus of male rats. European Journal of Pharmacology. 2011; 669: 66-70.

Работа поддержана грантом РГНФ
№ 12-06-00673

18. Gao H., Xiang Y., Sun N., Wang Y., Liu M., Lei H. Metabolic changes in rat prefrontal cortex and hippocampus induced by chronic morphine treatment studied ex vivo by high resolution 1H NMR spectroscopy. *Neurochem.* 2007; 50: 386-94.

19. Hu J., Yang N., Ma Y., Zhou X., Zhang X., Jang J. et al. Decrease of morphine- induced reward effects and withdrawal symptoms in mice over expressing gamma-aminobutyric acid transporter 1. *J. Neurosci. Res.* 2003; 74: 614-21.

20. Евсеев В.А. Нейроиммунология. Нейроиммунопатология. Перспективы иммунотерапии. Патогенез. 2008; 2:4-8.

21. Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Базарная Н.А., Мещеряков С.В., Реутов В.П., Горюнова А.В., Пинеллис В.Г., Гранстрем О.К., Рошаль Л.М. Аутоантитела к рецепторам глутамата и продукты метаболизма оксида азота в сыворотке крови детей в остром периоде черепно-мозговой травмы. . 2008; 108 (): 67-72.

22. Ветрилэ Л.А., Умрюхин А.Е., Кравцов А.Н., Сотников С.В., Захарова И.А. Аутоантитела к нейромедиаторам при психо-эмоциональном стресс-синдроме. Патогенез. 2008; 2:38.

23. Давыдова Т.В. Колобов В.В., Горбатов В.Ю., Захарова И.А., Ветрилэ Л.А., Фомина В.Г., Феденко А.М. Антитела к глутамату, нейродегенеративные повреждения головного мозга. Перспективы иммунотерапии. Патогенез. 2012; 10 (3): 26-9.

24. 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; 2: 13-6.

25. Capone F., Adriani W., Shumilina M., Izykenova G., Granstrom O., Dambinova S. et al. Autoantibodies against opioid or glutamate receptors are associated with changes in morphine reward and physical dependence in mice. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2008; 197(4): 535-48.

26. Игонькина С.И., Ветрилэ Л.А. Иммуномодуляция невропатической боли. Патогенез. 2010; 1: 42.

27. Ветрилэ Л.А., Захарова И.А., Кудрин В.С., Клодт П.М. Нейромодулирующее влияние антител к глутамату на поведенческие реакции и уровень нейромедиаторов в ЦНС у крыс при иммобилизационном стрессе. Патогенез. 2012; 3: 30-40.

Поступила 29.06.15

References

1. Anokhina I.P. *Dizregulatory disorders of the dopamine neurotransmitter systems in alcoholism and drug addiction and their antidepressant's correction.* M.: Meditsina; 2002. (in Russian)

2. Lelevich V.V., Kurbat M.N., Lelevich S.V. Neurotransmitter mechanisms of opiate addiction (review). *Zhurnal GrGMU.* 2006; 3: 12-5. (in Russian)

3. Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry.* 2005; 162: 1403-13.

4. Xia Li, Zheng-Xiong Xi, Athina Markou. Metabotropic Glutamate 7 (mGlu7) Receptor: A Target for Medication Development for the Treatment of Cocaine Dependence. *Neuropharmacology.* 2013; 66: 12-23.

5. Schoffelmeer A., Wardeh G., Vanderschuren L. Morphine acutely and persistently attenuates nonvesicular GABA release in rat nucleus accumbens. *Synapse.* 2001; 42: 87-94.

6. Kurbat M.N., Lelevich V.V. Features metabolism of neuroactive amino acids in the cerebral cortex of rats with morphine intoxication. *Byull.eksperim. biol. i med.* 2002; 65 (5): 27-8. (in Russian)

7. Vostryakov V.V. *MAO-B activity, the levels of GABA and glutamate, and autoantibodies to opiate receptors in the blood in medical treatment of patients with alcoholism and opiate addiction.* Avtoreferat diss... kand. med. nauk. Sankt-Peterburg; 2004. (in Russian)

8. Vinnitskaya A.G., Lelevich S.V., Lelevich V.V., Kozlovskiy A.V., Doroshenko E.M. Properties GABA metabolism and neuroactive amino acids in the brain white rats in dynamics of morphine withdrawal syndrome. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2007; 53(4): 427-34. (in Russian)

9. Kalivas PW, Lalamiere RT, Knackstedt L, Shen H. Glutamate transmission in addiction. *Neuropharmacology.* 2009; 56 (Suppl): 169-17.

10. Noda Y., Nabeshima T. Opiate physical dependence and N-methyl-D-aspartate receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 500 (1-3): 121-8.

11. 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.

12. 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.

13. Narita M., Aoki T., Suzuki T. Mechanisms of morphine-induced rewarding effect: involvement of NMDA receptor subunits. *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 2001; 117(1): 13-9.

14. Palucha-Poniewiera A., Novak K., Pilc A. Group III mGlu receptor agonist, ACPT-1, attenuates morphine-withdrawal symptoms after peripheral administration in mice. *Prog. Neuro psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2009; 33(8): 454-7.

15. Harris A.C., Rothwell P.E., Gewirtz J.C. Effect of the NMDA receptor antagonist memantine on the expression and development of acute opiate dependence as assessed by withdrawal-potentiated startle and hyperalgesia. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2008; 196(4): 649-60.

16. Xi Z., Stein E. Gabaergic mechanisms of opiate reinforcement. *Alcohol Alcohol.* 2002; 37: 485-94.

17. Farahmandfar M., Zarrindast M., Kadivar M., Karimian S., Naghdi N. The effect of morphine sensitization on extracellular concentrations of GABA in dorsal hippocampus of male rats. *European Journal of Pharmacology.* 2011; 669: 66-70.

18. Gao H., Xiang Y., Sun N., Wang Y., Liu M., Lei H. Metabolic changes in rat prefrontal cortex and hippocampus induced by chronic morphine treatment studied ex vivo by high resolution 1H NMR spectroscopy. *Neurochem.* 2007; 50: 386-94.

19. Hu J., Yang N., Ma Y., Zhou X., Zhang X., Jang J. et al. Decrease of morphine- induced reward effects and withdrawal symptoms in mice overexpressing gamma-aminobutyric acid transporter 1. *J. Neurosci. Res.* 2003; 74: 614-21.

20. Evseev V.A. Neuroimmunology. Neuroimmunopathology. Prospects for immunotherapy. *Patogenez.* 2008; 2: 4-8. (in Russian)

21. Sorokina E.G., Semenova Zh.B., Bazarnaya N.A., Meshcheryakov S.V., Reutov V.P., Goryunova A.V., Pine-

lis V.G., Granstrem O.K., Roshal' L.M. Autoantibodies to glutamate receptors and nitric oxide metabolites in the blood serum of children with acute traumatic brain injury. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova*. 2008; 108 (3): 67-72. (in Russian)

22. Vetrile L.A., Umryukhin A.E., Kravtsov A.N., Sotnikov S.V., Zakharova I.A. Autoantibodies to neurotransmitters in the psycho-emotional stress syndrome. *Patogenez*. 2008; 2:38. (in Russian)

23. Davydova T.V., Kolobov V.V., Gorbatov V.Yu., Zakharova I.A., Vetrile L.A., Fomina V.G., Fedenko A.M. Antibodies to glutamate, neurodegenerative brain damage. Prospects for immunotherapy. *Patogenez*. 2012; 10 (3): 26-9. (in Russian)

24. 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 risk markers of

formation dependence to psychoactive substances. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2013; 2: 13-6. (in Russian)

25. Capone F., Adriani W., Shumilina M., Izykenova G., Granstrem O., Dambinova S. et al. Autoantibodies against opioid or glutamate receptors are associated with changes in morphine reward and physical dependence in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008; 197(4): 535-48.

26. Igon'kina S.I., Vetrile L.A. Immunomodulation of neuropathic pain. *Patogenez*. 2010; 1: 42. (in Russian)

27. Vetrile L.A., Zakharova I.A., Kudrin V.S., Klodt P.M. Neuromodulating influence of glutamate antibodies on the behavioral response and the level of neurotransmitters in the central nervous system in rats during immobilization stress. *Patogenez*. 2012; 3: 30-40. (in Russian)

Received 29.06.15

Сведения об авторах:

Фомина Валентина Гавриловна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ НИИ ОПП

Невидимова Татьяна Ивановна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. клинической психонейроиммунологии ФГБНУ НИИПЗ

Ветлугина Тамара Парфёновна, доктор биол. наук, засл. деятель науки РФ, зав. отделом биологической психиатрии ФГБНУ НИИПЗ

Батухтина Елена Ивановна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. клинической психонейроиммунологии ФГБНУ НИИПЗ

Савочкина Дарья Николаевна, канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. клинической психонейроиммунологии ФГБНУ НИИП

Захарова Ирина Александровна — канд. биол. наук, ст.н.с. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ НИИ ОПП

Давыдова Татьяна Викторовна, доктор мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ НИИ ОПП