

*На правах рукописи*

Батухтина Елена Ивановна

ПСИХОНЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ  
ФОРМИРОВАНИЯ ЗАВИСИМОСТИ  
ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

14.03.03 – патологическая физиология

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**  
д и с с е р т а ц и и  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Томск–2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН,  
Заслуженный деятель науки РФ

**Бохан Николай Александрович**

**Официальные оппоненты:**

**Серебрякова Валентина Александровна,**

доктор медицинских наук, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России», кафедра фармакологии, профессор кафедры

**Стахеева Марина Николаевна,** доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский научно-исследовательский институт онкологии», лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии, ведущий научный сотрудник

**Маслов Леонид Николаевич,** доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии», лаборатория экспериментальной кардиологии, заведующий лабораторией

**Ведущее учреждение:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины»

Защита состоится \_\_\_\_\_ 2015 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 001.031.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга» (634028, Томск, пр. Ленина, 3; сайт: pharmso.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга»

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор биологических наук

Амосова Евдокия Наумовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Высокая актуальность изучения патогенетических закономерностей формирования зависимости от психоактивных веществ обусловлена возрастом распространенности наркологических расстройств и социальной значимостью их негативных последствий (Кошкина Е. А., 2008; Иванец Н. Н. и др., 2010; Винникова М. А., 2012). Важное значение приобретает снижение возраста потребителей психоактивных веществ, расширение спектра употребляемых психоактивных веществ, наличие коморбидных заболеваний (Бохан Н. А., Мандель А. И. и др., 2006; Егоров А. Ю., Софронов А. Г., 2009).

В настоящее время предполагается существование единых молекулярно-биологических, нейрофизиологических, биохимических, нейроиммунопатологических механизмов формирования зависимого поведения (Анохина И. П., 2001, 2007; Крыжановский Г. Н., 2004; Давыдова Т. В. и др., 2006; Арзуманов Ю. Л., 2008; Панченко Л. Ф. и др., 2009). Экспериментальные и клинико-биохимические исследования свидетельствуют о том, что предрасположенность к злоупотреблению психоактивными веществами имеет связь с низкой врожденной активностью систем подкрепления, расположенных в ретикуло-гипоталамических, мезостриарных, лимбико-неокортикальных структурах мозга, где определяющее значение имеет дофамин (Воробьева Т. М., 2004; Koob G. F. et al., 2001; Kelley A. E. et al., 2002; Blum K. et al., 2011).

Нейромедиаторные сдвиги, сопровождающие недостаточность систем подкрепления, приводят к депрессивным состояниям, постоянному чувству неудовлетворенности, эмоциональной нестабильности (Анохина И. П., 2006). Предрасположенность к аддиктивному поведению сопряжена с возрастанием порогов психофизиологического реагирования, что выражается в потребности в избыточной сенсорной стимуляции, характерном типе поведения, основанном на стремлении к поиску новых ощущений и связанном с риском (Пятницкая И. Н., 2008; Noble E. P., 2000; Dissabandara L. O. et al., 2013). В связи с этим представляет интерес исследование при аддикции функционирования сенсорных систем вместе с оценкой нейромедиаторных функций.

Многочисленными исследованиями установлена важнейшая роль иммунной системы в патогенезе аддиктивных состояний (Гамалея Н. Б. и др., 2000, 2008; Мягкова М. А. и др., 2001, 2002; Ветлугина Т. П. и др., 2001, 2010; Иванова С. А. и др., 2002; Невидимова Т. И. и др., 2006, 2013; Говорин Н. В. и др., 2008; Коконова Д. Н., 2009) Особого внимания заслуживают изменения цитокинового баланса при аддиктивной патологии, которые характеризуются разноплановыми сдвигами провоспалительных и противовоспалительных растворимых клеточных факторов в разные сроки и на разных этапах зависимых расстройств (Панченко Л. Ф. и др., 2010; Azarang

A. et al., 2007; Reese A. S., 2012). Возможно, что одним из патогенетических механизмов возникновения аддикции и предрасположенности к ее формированию является активация клеток иммунной системы, приводящая к комплексу реакций центральной нервной системы посредством взаимодействия цитокиновых и нейромедиаторных механизмов в мозге (Клименко В. М. и др., 2000; Kuang Y. M., 2007; Crews F. T., 2012; Clark K. H. et al., 2013; Loftis J. M. et al., 2013).

Для раскрытия патогенетических закономерностей формирования зависимости от психоактивных веществ возможно объединение всех этих составляющих, а именно врожденной недостаточности систем подкрепления с соответствующими нейромедиаторными перестройками; повышенных порогов психофизиологического реагирования, в том числе связанных с сенсорными системами; сдвиг цитокинового баланса, оказывающих центральные эффекты; поведения, основанного на стремлении к поиску ощущений, в единую патогенетическую цепь. В связи с этим, в данном исследовании оценивался комплекс показателей, включающий иммуноэндокринные (иммунобиологические показатели, клинические признаки иммунологической недостаточности, уровни гормонов), сенсорные (болевая и обонятельная чувствительность, ЭЭГ-реакция на ольфакторные стимулы), поведенческие (потребности в ощущениях, сенсорной стимуляции, рискованном поведении, признаки обсессивно-компульсивного поведения), психологические (тревожность, агрессия, гендерная самоидентификация) характеристики. Изменение этих параметров на этапах формирования зависимости от психоактивных веществ определялось как психонейроиммунологическое реагирование у эпизодических и зависимых потребителей психоактивных веществ (психонейроиммунологический паттерн формирования зависимости).

**Степень разработанности.** Накопленный к настоящему времени большой экспериментальный и клинический материал свидетельствует о структурной и функциональной интеграции нервной и иммунной систем (Корнева Е. А. и др., 2004; Ban E. et al., 1991; Wong Ma-Li et al., 1994; Mignini F. et al., 2003; Sempere T. et al., 2004). Имеются многочисленные данные об изменениях иммунных, сенсорных, психологических характеристик при формировании зависимости от психоактивных веществ (Гамалея Н. Б., 2008; Ветлугина Т. П. и др., 2010; Короленко Ц. П., 2010; Минаков С. А., 2011; Rupp C. I., 2004; Compton P. A. et al., 2006). Подчеркивается их возможная роль в качестве предикторов развития химической зависимости (Невидимова Т. И. и др., 2011; Ersche K. D. et al., 2012; Swann A. C. et al., 2012). В то же время остается неясным характер межсистемных взаимосвязей, определяющий патогенетические особенности возникновения аддиктивных расстройств; требует продолжения поиск способов предикции формирования зависимости от психоактивных веществ с использованием

характеристик иммунной и сенсорных систем.

**Цель работы** – изучить закономерности межсистемного взаимодействия при эпизодическом и зависимом употреблении психоактивных веществ для создания концепции психонейроиммунологических паттернов формирования зависимости и разработки способов ее предикции на основе психонейроиммунологических подходов.

**Задачи исследования:**

1. Исследовать особенности психонейроиммунологического реагирования у эпизодических и зависимых потребителей психоактивных веществ.
2. Изучить взаимосвязи параметров психонейроиммунологического реагирования с половозрастными характеристиками лиц с эпизодическим и зависимым употреблением психоактивных веществ.
3. Оценить вклад сенсорных и иммунорегуляторных характеристик в закономерности психонейроиммунологического реагирования у эпизодических и зависимых потребителей психоактивных веществ.
4. Обобщить изученные закономерности межсистемного взаимодействия в концепции психонейроиммунологических паттернов формирования зависимости от психоактивных веществ.
5. Предложить способы предикции эпизодического и зависимого употребления психоактивных веществ на основе психонейроиммунологических подходов.

**Научная новизна исследования.** Впервые применен межсистемный и многоуровневый подход к изучению закономерностей формирования зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) с исследованием нейроиммунных взаимодействий на сенсорном, поведенческом, психологическом, нейрофизиологическом уровнях. Получена характеристика психонейроиммунологического реагирования у эпизодических и зависимых потребителей психоактивных веществ.

Впервые изучены половозрастные закономерности психонейроиммунологического реагирования у лиц с эпизодическим и зависимым употреблением ПАВ. Показано, что у лиц мужского пола снижение защитной ольфакторной функции и возрастание частоты случаев потребности в рискованном поведении сочетаются с изменениями параметров клеточного иммунитета (возрастание субпопуляции CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов у эпизодических потребителей ПАВ, снижение субпопуляции CD2<sup>+</sup>-лимфоцитов у зависимых от ПАВ лиц). У лиц женского пола возрастание частоты случаев признаков обсессивно-компульсивного поведения сопровождаются уменьшением продукции цитокинов (интерлейкина-1β (ИЛ-1β) у эпизодических потребителей ПАВ, фактора некроза опухолей-α (ФНО-α) у зависимых от ПАВ лиц). Установлено, что для зависимых от ПАВ лиц мужского пола подростково-юношеского возраста характерно снижение уровней кортизола, тестостерона, возрастание уровня продукции интерлейкина-6 (ИЛ-6) в

сочетании с повышением болевой чувствительности, частоты случаев обонятельной аттрактивности. У зависимых потребителей ПАВ мужского пола зрелого возраста наблюдаются возрастание уровней кортизола, тестостерона, продукции ИЛ-6, ИЛ-1β и снижение болевой чувствительности.

Впервые проведена оценка вклада сенсорных и иммунорегуляторных характеристик в формирование зависимости от ПАВ через их связь с другими параметрами психонейроиммунологических паттернов. Установлена сопряженность изменений ольфакторных функций со сдвигами уровней аутоантител к нейромедиаторам у эпизодических и зависимых потребителей ПАВ лиц и с супрессией клеточного иммунитета у зависимых от ПАВ лиц (снижение субпопуляций CD3<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов). Показано, что у эпизодических потребителей ПАВ болевая чувствительность связана с уровнями нейромедиаторов, а у зависимых от ПАВ лиц – с продукцией ИЛ-6 и ИЛ-1β.

На основе изученных закономерностей межсистемного взаимодействия у эпизодических и зависимых потребителей ПАВ создана концепция психонейроиммунологических паттернов формирования зависимости. Эпизодическое и зависимое употребление ПАВ сопровождается изменением комплекса иммуноэндокринных, сенсорных, поведенческих, психологических характеристик, определяемых как психонейроиммунологический паттерн формирования зависимости (психонейроиммунологическое реагирование у эпизодических и зависимых потребителей ПАВ). Качественное и количественное своеобразие вовлеченных в психонейроиммунологическое реагирование параметров у эпизодических и зависимых потребителей ПАВ определяет его особенности, связанные с этапом формирования зависимости, полом и возрастом. Паттернообразующими параметрами эпизодического и зависимого употребления ПАВ являются иммунорегуляторные (уровни аутоантител к нейромедиаторам и продукции цитокинов) и сенсорные (ольфакторные функции и ноцицепция) характеристики.

Предложены способы предикции формирования эпизодического и зависимого употребления ПАВ на основе психонейроиммунологических подходов. Впервые показано, что наиболее эффективными прогностическими факторами эпизодического и зависимого употребления ПАВ являются уровни аутоантител к нейромедиаторам и характеристики сенсорных систем.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Проведенное исследование раскрывает закономерности межсистемных взаимодействий при формировании зависимости от ПАВ. Концепция психонейроиммунологических паттернов формирования зависимости от ПАВ может быть теоретической основой нового направления в изучении аддиктивных расстройств.

Получены данные, значимые для разработки схем лечения и программ реабилитации, основанных на выявленных биологических факторах патогенеза психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением

ПАВ. Возможно применение полученных результатов для создания диагностических систем оценки предрасположенности к формированию зависимости от ПАВ.

Запатентованы способ диагностики предрасположенности юношей к злоупотреблению ПАВ, способ оценки риска рецидива синдрома зависимости после вынужденного воздержания от наркотиков у несовершеннолетних лиц мужского пола, способ оценки риска эпизодического употребления наркотиков лицами подростково-юношеского возраста. Создана «Программа выявления и балльной оценки предикторов заболевания «МедСкоринг» для ЭВМ.

Результаты исследования используются в клинической практике клиник ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, включены в образовательные программы клинической ординатуры и аспирантуры по специальностям «психиатрия», «наркология» ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ГБОУ ВПО «СибГМУ» Минздрава России. Разработана и внедрена в клиническую практику ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический наркологический диспансер» и ФКУЗ МСЧ-42 ФСИН России медицинская технология «Прогнозирование риска рецидива синдрома зависимости на основе патофизиологических маркеров».

**Методология и методы исследования.** Согласно поставленным задачам применены современные высокоинформативные методологические и методические подходы, разработанные в ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН (Семке В. Я. и др., 2003). Объектами исследования явились эпизодические потребители ПАВ и зависимые от ПАВ лица. Методами исследования были клинико-anamnestическое обследование и анкетирование, лабораторное обследование, нейрофизиологическое, психофизиологическое, психологическое тестирование, статистическая обработка данных.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Закономерностью возникновения зависимости от ПАВ являются психонейроиммунологические паттерны формирования зависимости. На эпизодическом этапе формирования зависимости преобладает участие поведенческого уровня психонейроиммунологического реагирования (возрастание частот встречаемости потребности в сенсорной стимуляции, рискованном поведении, признаков обсессивно-компульсивного поведения) с меньшей вовлеченностью иммунных (изменение отдельных параметров клеточного и гуморального иммунитета), сенсорных (ольфакторная недостаточность), психологических (снижение уровня ситуативной тревожности) характеристик. Психонейроиммунологический паттерн зависимости от ПАВ характеризуется усилением вовлеченности иммунных (изменения параметров иммунного статуса, повышение уровней аутоантител к нейромедиаторам, клинических признаков иммунологической недостаточности, сдвиги в цитокиновом профиле), сенсорных (снижение болевой чувствительности, ольфак-

торные отклонения) и психологических (повышение уровней тревожности и агрессии) параметров.

2. Формирование зависимости от ПАВ сопряжено с половозрастными характеристиками. При этом для лиц мужского пола при переходе к зависимому употреблению ПАВ закономерным является либо снижение эндокринных функций с наличием обонятельной дисфункции и увеличением частоты признаков обсессивно-компульсивного поведения (подростково-юношеский возраст), либо усиление эндокринных функций в сочетании с повышенными уровнями потребностей в ощущениях, тревожности, агрессии (зрелый возраст). Особенности формирования зависимости от ПАВ у лиц женского пола являются возрастание уровней аутоантител к нейромедиаторам при снижении продукции фактора некроза опухолей- $\alpha$ , сопряженной с высокими уровнями кортизола, в сочетании с увеличением частоты признаков обсессивно-компульсивного поведения.

3. Паттернообразующими параметрами эпизодического и зависимого употребления ПАВ являются иммунорегуляторные (уровни аутоантител к нейромедиаторам и продукция цитокинов) и сенсорные (ольфакторные функции и ноцицепция) характеристики. При этом с повышенными уровнями нейроантител связаны признаки снижения иммунных функций и обонятельная дисфункция, а повышенная продукция цитокинов (интерлейкина-6, интерлейкина-1 $\beta$ ) сопряжена с изменениями болевой чувствительности.

4. Наиболее эффективными прогностическими факторами эпизодического и зависимого употребления ПАВ являются уровни нейроантител и характеристики сенсорных систем. Предиктором возникновения эпизодического употребления ПАВ является снижение уровня аутоантител к норадреналину в сочетании с отсутствием аверсивной реакции на изопропанол. Прогностическими факторами перехода от эпизодического употребления ПАВ к зависимости от ПАВ в подростково-юношеском возрасте являются наличие обонятельной аттрактивности и возрастание болевой чувствительности. Клиническая манифестация синдрома зависимости от опиоидов в зрелом возрасте сопровождается возрастанием уровня аутоантител к дофамину и снижением болевой чувствительности.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным объемом материала исследования, использованием современных методов и методических подходов, высокотехнологического оборудования, адекватных критериев статистической обработки данных. Основные положения диссертации доложены на VI Сибирском физиологическом съезде (Барнаул, 2008); на научно-практических конференциях «Клинико-биологические проблемы охраны психического здоровья матери и ребенка» (Томск, 2009), «Человек и зависимость» (Томск, 2010), «Актуальные проблемы возрас-

тной наркологии» (Челябинск, 2010), «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» (Новосибирск, 2011), «Современные проблемы этнокультуральной психиатрии и аддиктологии» (Томск, 2012); на Всероссийской научной конференции «Молекулярно-генетические основы функционирования цитокиновой сети в норме и при патологии» (Новосибирск, 2010); на XV и XVI научных отчетных сессиях НИИ психического здоровья СО РАМН (Томск, 2011, 2013); на Всероссийской конференции с международным участием «Биологические основы психических расстройств» (Саратов, 2012); на VII Сибирском съезде физиологов (Красноярск, 2012); на Третьей Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии» (Томск, 2013).

По теме диссертации опубликовано 52 работы, в том числе 18 статей в рецензируемых журналах рекомендованных ВАК РФ. Получены три патента РФ на изобретения, свидетельство государственной регистрации на программу для ЭВМ.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 244 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы. Работа иллюстрирована 41 таблицей, 61 рисунком. Список литературы включает 407 источников (из них 198 отечественных и 209 зарубежных источников).

### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**В первой главе** представлен анализ отечественной и зарубежной научной литературы по теме исследования. В первом разделе рассмотрены клинико-психосоциальные факторы формирования аддиктивных расстройств. Во втором разделе представлены нейромедиаторные, нейрофизиологические и генетические закономерности формирования зависимости от ПАВ. В третьем разделе содержатся данные о механизмах психонейроиммуноэндокринных взаимоотношений и их особенностях, вызванных употреблением психоактивных веществ. Показано, что межсистемные психонейроиммуноэндокринные взаимодействия реализуются с участием нейротрансмиттеров, гормонов, цитокинов, аутоантител к нейротрансмиттерам. Формирование зависимости от ПАВ сопровождается изменениями иммунных и эндокринных функций, опосредованных дофаминовыми и опиоидными рецепторами. В четвертом разделе рассмотрены сенсорные функции при психических расстройствах и их сопряженность с иммунологической реактивностью.

**Вторая глава** посвящена описанию материала и методов исследования. Работа выполнена на базе отделения аддиктивных состояний (руководитель отделения – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН Н. А. Бохан)

клиники ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, лаборатории клинической психонейроиммунологии ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН (руководитель отдела биологической психиатрии и наркологии – д-р биол. наук, профессор Т. П. Ветлугина). Формирование групп обследованных проходило также на базе ОГБУЗ «Томский областной наркологический диспансер», ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический наркологический диспансер», ФГУ «Ленинск-Кузнецкая воспитательная колония ГУФСИН по Кемеровской области», средних специальных и высших учебных заведений г. Томска.

Всего обследовано 442 человека, проживающих в регионе Западной Сибири. Согласно поставленным задачам были обследованы группа эпизодических потребителей ПАВ (n=61) и группа зависимых от ПАВ лиц (n=195). Клинико-нозологическая структура психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ, представлена в таблице 1. В контрольную группу вошли 186 лиц, не употребляющих ПАВ.

Клиническая верификация психических и поведенческих расстройств вследствие употребления психоактивных веществ осуществлялась в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Критериями включения больных в группу обследования явились наличие верифицированного диагноза, мужской и женский пол, возраст 14—33 года. Критериями исключения были наличие эндогенных психических расстройств и умственной отсталости, коморбидных неврологических расстройств и соматических заболеваний в стадии обострения.

Таблица 1 – Клинико-нозологическая структура психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ

Шифр МКБ-10	Нозологическая форма	Количество больных	
		абс.	%
F12.1	Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением каннабиноидов. Употребление с вредными последствиями	23	11,8
F19.1	Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением нескольких наркотических средств и использованием других психоактивных веществ. Употребление с вредными последствиями	12	6,1
F11.2	Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов. Синдром зависимости	139	71,3
F19.2	Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением нескольких наркотических средств и использованием других психоактивных веществ. Синдром зависимости	21	10,8
	Всего пациентов	195	100

Разделение на эпизодических потребителей ПАВ, абстинентов и случайных потребителей ПАВ осуществлялось согласно классификации Э. Е. Бехтеля (1986). Для эпизодических потребителей ПАВ и лиц из контрольной группы критериями включения были мужской и женский пол, возраст, сопоставимый с группой зависимых от ПАВ лиц. Критериями исключения были наличие психических расстройств, неврологических и соматических заболеваний в стадии обострения.

Средний возраст эпизодических потребителей ПАВ составил 18,0 (18,0; 19,0) лет, зависимых от ПАВ лиц – 23,0 (17,0; 27,0) года, лиц из контрольной группы – 20,0 (18,0; 20,0) лет [Median (LQ; UQ)]. Для выявления сопряженности изучаемых параметров с половозрастными характеристиками проводились межгрупповые сравнения для лиц мужского и женского пола, для лиц мужского пола подростково-юношеского (14—21 год) и зрелого возраста (22 года и старше).

Исследование проводилось с соблюдением принципов Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации. От каждого взрослого пациента и добровольца было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании; от подростков – согласие родителей или опекунов.

Методами исследования явились клинико-anamnestическое обследование и анкетирование, лабораторное обследование, нейрофизиологическое, психофизиологическое, психологическое тестирование, статистическая обработка данных.

Клинико-anamnestическое обследование включало использование медицинской документации (истории болезни, медицинские карты) с заполнением стандартизованного описания пациента по теме НИР «Эпидемиология, клинико-патобиологические закономерности и профилактика психических и поведенческих расстройств в результате употребления психоактивных веществ» (Бохан Н. А., Мандель А. И., Аболонин А. Ф., 2003). Для балльной оценки клинических признаков иммунологической недостаточности и выявления соматической отягощенности использовался сокращенный вариант карты диагностики иммунологической недостаточности при иммуно-эпидемиологических исследованиях взрослого населения (Петров Р. В., Орадовская И. В., 1987). Анкетирование проводилось с использованием карты оценки риска возникновения зависимости от психоактивных веществ, выявляющей потребности в сенсорной стимуляции, рискованном поведении, признаки обсессивно-компульсивного поведения, наличие обонятельной аттрактивности разработанной Т. И. Невидимовой с соавторами с последующей публикацией (Невидимова Т. И. и др., 2014).

Лабораторное обследование включало исследование иммуногематологических показателей, уровней гормонов. Фенотипирование субпопуляций CD2<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>- лимфоцитов осуществля-

лось на проточном цитофлюориметре FACS Calibur (компания BD, США) и в иммунофлуоресцентном тесте (Ветлугина Т. П. и др., 2000; Сизякина А. П., Андреева И. И., 2005). Определялись концентрации сывороточных IgM, IgG, IgA, исследовалась фагоцитарная активность нейтрофилов (Петров Р. В., 1992). Супернатанты культур цельной крови, индуцированных липополисахаридом (Sigma), исследовались на наличие интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов производства ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург). Уровни аутоантител к нейромедиаторам дофамину (АТ ДА), норадреналину (АТ НА), серотонину (АТ СЕР) в сыворотке крови определялись методом ИФА с использованием в качестве тест-антигенов конъюгатов нейромедиатора с бычьим сывороточным альбумином, полученных в ФГБУ НИИ общей патологии и патологической физиологии (г. Москва). Концентрация гормонов в сыворотке крови определялась методом ИФА с использованием наборов реактивов ЗАО «Алкор Био» (г. Санкт-Петербург).

Нейрофизиологическое тестирование проводилось на электроэнцефалографе «Galileo NT» (Италия) монополярно в 16 отведениях с использованием в качестве ольфакторных стимулов тимола и этанола.

Психофизиологическое тестирование включало исследование болевой и обонятельной чувствительности. Определялись болевые пороги с помощью тензоалгометрии (Невидимова Т. И. и др., 2008), эмоциональное отношение к боли и запахам с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) (Collins S. L., 1997).

Психологическое тестирование включало изучение уровня потребностей в ощущениях (Ильин И. П., 2000), оценку ситуативной и личностной тревожности (Крылов А. А., 2003), диагностику показателей и форм агрессии (Лытаев А. В., 2008).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы «Statistica». Данные представлены в виде Median (LQ, UQ), где Median – медиана, LQ – 25 % квартиль, UQ – 75 % квартиль. Использовались непараметрические методы анализа, сравнение качественных данных по критерию  $\chi^2$ , кластерный, факторный, дисперсионный анализы, метод пошаговой логистической регрессии.

### **Третья глава (результаты собственных исследований).**

#### **Характеристика психонейроиммунологического реагирования у лиц с эпизодическим и зависимым употреблением психоактивных веществ**

К настоящему времени накоплен большой объем данных о различных аспектах интеграции нервной, эндокринной и иммунной систем. Экспериментальными и клиническими исследованиями изучена структура центрального аппарата нервной регуляции функций иммунной системы, обнаружены нервные пути к иммунокомпетентным органам и контакты лимфо-

цитов с нейротрансмиттерными и нейропептидными окончаниями, установлено наличие на иммунокомпетентных клетках рецепторов к нейротрансмиттерам, нейрогормонам, нейропептидам и рецепторов к интерлейкинам и интерферонам на нервных и глиальных клетках (Гусев Е. И., Скворцова В. И., 2001; Болдырев А. А., 2005; Давыдова О. Н. и др., 2007; Ban E. et al., 1991; Wong Ma-Li et al., 1994; Mignini F. et al., 2003; Sempere T. et al., 2004).

В экспериментальных работах показана сопряженность функционирования обонятельной и ноцицептивной систем с иммунной системой. У животных с ранней обонятельной депривацией наблюдаются снижение веса тимуса, уменьшение пролиферативной активности лимфоцитов и спленоцитов, понижение продукции антител на Т-зависимые антигены, нарушение поведения, связанного со стремлением к новизне, снижение агрессии (Surinov B. P., 2000; Zhang J. X., 2003; Gelhaye M., 2006). Цитокины участвуют в механизмах ноцицепции и антиноцицепции, вызывая как гипералгезию, так и анальгезию (Reeve A. et al., 2000; Peek J. et al., 2006; Binshtok A. M. et al., 2008).

Имеются данные о связи параметров иммунной системы с поведением и психическими функциями и состояниями. Экспериментально показано влияние цитокинов на исследовательскую активность, моторные реакции, депрессию, агрессивное поведение (Клименко В. М., 2003, 2005; Henry C. J. et al., 2008; Zalzman S. S. et al., 2009). На модели хронического социального конфликта установлено, что изменение активности дофамин- и серотонинергических систем приводит к поведенческим, психическим и иммунологическим сдвигам, в том числе меняются такие параметры как агрессия и тревога (Kudryavtseva N. N., 2000; Идова Г. В., Альперина Е. Л. и др., 2012). В условиях экспериментального невроза показана сопряженность регуляторных влияний дофамин- и серотонинергических систем с гранулоцитопозом (Скурихин Е. Г., 2003).

Большое количество исследований свидетельствует об изменениях иммунных, сенсорных, психологических характеристик при формировании зависимости от психоактивных веществ (Гамалея Н. Б., 2008; Ветлугина Т. П. и др., 2010; Короленко Ц. П., 2010; Минаков С. А., 2011; Rupp C. I., 2004; Compton P. A. et al., 2006). Подчеркивается их возможная роль в качестве факторов предрасположенности к развитию химической зависимости (Невидимова Т. И. и др., 2011; Ersche K. D. et al., 2012; Swann A. C. et al., 2012).

В то же время остается неясным характер межсистемных взаимосвязей, определяющий патогенетические закономерности возникновения аддиктивных расстройств. В связи с этим, представляется целесообразным комплексное изучение сдвигов иммуноэндокринных, сенсорных, поведенческих и психологических параметров, возникающих при формировании за-

висимости от психоактивных веществ.

Проведенное исследование позволило дать характеристику психонейроиммунологических сдвигов на этапах эпизодического и зависимого употребления психоактивных веществ. Эпизодические потребители ПАВ характеризовались употреблением алкоголя чаще одного раза в неделю и/или единичными наркотическими пробами без формирования психической и физической зависимости. В группу зависимых от ПАВ лиц вошли пациенты со сформированной физической и/или психической зависимостью, характеризовавшиеся патологическим влечением и нарастанием толерантности к психоактивным веществам.

Результаты лабораторного обследования эпизодических, зависимых потребителей ПАВ и контрольной группы представлены в таблице 2.

У эпизодических потребителей ПАВ отмечено возрастание относительного количества моноцитов, субпопуляции хелперов/индукторов CD4<sup>+</sup>, уровня IgG, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов по сравнению с контрольной группой, уровней нейроантител по сравнению с зависимыми от ПАВ лицами, тенденции к возрастанию субпопуляции цитотоксических киллеров/супрессоров CD8<sup>+</sup>, лимфоцитов с маркерами поздней активации HLA-DR<sup>+</sup>, снижению уровня аутоантител к норадреналину по сравнению с контрольной группой.

У зависимых от ПАВ лиц выявлено увеличение количества лейкоцитов, относительного количества лимфоцитов, субпопуляций CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, HLA-DR<sup>+</sup>-лимфоцитов, снижение процента фагоцитирующих нейтрофилов при возрастании фагоцитарного числа, повышение уровней IgM, IgG, ЦИК, продукции ИЛ-6, снижение уровня продукции ФНО-α при тенденциях к снижению субпопуляции CD2<sup>+</sup>-лимфоцитов и возрастанию субпопуляции CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у них наблюдалось возрастание уровней аутоантител к нейромедиаторам как по сравнению с контрольной группой, так и с эпизодическими потребителями ПАВ.

При оценке болевой чувствительности у зависимых от ПАВ лиц обнаружено возрастание нижнего болевого порога по сравнению с контрольной группой [10,0 (8,0; 13,0) усл. ед. и 8,0 (5,0; 13,0) усл. ед., p<0,05]. У эпизодических потребителей ПАВ значения нижнего болевого порога занимали промежуточное положение [9,0 (7,0; 11,0) усл. ед.] [Median (LQ, UQ)].

При исследовании эмоционального отношения к запахам наличие аверсивной реакции на одорант диагностировалось при выборе испытуемым отметки на визуально-аналоговой шкале от 7 усл. ед. (оценка запаха как неприятного) и выше. У эпизодических потребителей ПАВ и лиц с зависимостью от ПАВ реже встречалась аверсивная реакция на изопропанол по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о снижении у них защитной ольфакторной функции (рис. 1).

Таблица 2 – Иммуногематологические показатели, уровень кортизола у эпизодических потребителей ПАВ, зависимых от ПАВ лиц и в контрольной группе [Median (LQ, UQ)]

Показатели	Контрольная группа (n=186)	Эпизодические потребители ПАВ (n=61)	Зависимые от ПАВ лица (n=195)
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,7 (4,7; 6,8)	5,9 (4,9; 6,9)	6,4 (5,1; 7,9)*×
Лимфоциты, %	35,0 (29,0; 42,0)	37,0 (30,0; 44,0)	39,0 (30,0; 48,0)*
Моноциты, %	4,0 (2,0; 6,0)	7,0 (4,5; 9,0)*	4,0 (2,0; 7,0)×
CD2 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	76,0 (68,0; 78,0)	74,0 (67,0; 81,0)	72,0 (60,0; 80,0)
CD3 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	64,0 (55,0; 70,0)	65,0 (58,0; 74,0)	62,0 (54,0; 70,0)
CD4 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	34,0 (30,0; 38,0)	38,0 (31,0; 46,0)*	40,0 (32,0; 46,0)*
CD8 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	24,0 (22,0; 28,0)	26,0 (22,0; 31,0)	26,0 (20,0; 34,0)
HLA-DR <sup>+</sup> -лимфоциты, %	18,0 (12,0; 23,0)	20,5 (12,5; 27,5)	23,0 (14,5; 29,5)*
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	10,0 (7,0; 15,0)	10,0 (5,0; 16,5)	10,0 (8,0; 14,0)
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	10,0 (7,0; 14,0)	9,0 (6,0; 14,0)	9,5 (5,0; 15,0)
CD95 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	12,0 (7,0; 16,0)	12,0 (6,0; 18,0)	10,0 (4,0; 16,0)
IgM, г/л	1,4 (1,1; 2,0)	1,4 (1,0; 2,1)	1,7 (1,2; 2,4)*×
IgG, г/л	14,8 (11,6; 17,6)	15,9 (12,6; 20,8)*	16,5 (14,0; 20,4)*
IgA, г/л	1,8 (1,3; 2,5)	1,9 (1,5; 2,5)	1,8 (1,4; 2,5)
ЦИК, усл. ед.	80,0 (55,0; 110,0)	77,0 (60,0; 121,0)	89,5 (71,5; 124,0)*
ФИ, %	72,0 (60,0; 82,0)	64,0 (52,0; 76,0)*	64,0 (52,0; 78,0)*
ФЧ, усл. ед.	6,0 (4,6; 7,6)	5,1 (4,3; 6,3)*	7,9 (6,1; 9,4)*×
ФНО-α, пг/мл	700,0 (503,9; 950,0)	786,3 (510,9; 1011,9)	570,4 (417,4; 795,8)*×
ИЛ-6, пг/мл	2413,7 (1931,0; 3249,0)	2379,4 (1989,6; 2649,1)	3145,0 (2441,2; 3722,0)*
ИЛ-1β, пг/мл	222,0 (209,9; 330,0)	216,1 (199,6; 368,6)	220,8 (215,1; 376,7)
Кортизол, нмоль/л	544,8 (389,8; 730,3)	526,9 (330,2; 881,3)	613,8 (410,3; 821,1)
ИН, баллы	0,5 (0,0; 1,0) (n=55)	0,5 (0,0; 1,5) (n=32)	2,0 (0,5; 2,0)*×
АТ ДА, усл. ед.	0,95 (0,78; 1,23)	0,90 (0,68; 1,16)	1,21 (0,94; 1,53)*×
АТ НА, усл. ед.	0,97 (0,69; 1,25)	0,84 (0,63; 0,97)	1,16 (0,91; 1,45)*×
АТ СЕР, усл. ед.	0,96 (0,84; 1,14)	0,86 (0,72; 1,05)	1,26 (1,01; 1,51)*×

Примечание – \* – p<0,05 при сравнении с контрольной группой; × – p<0,05 при сравнении с эпизодическими потребителями ПАВ.

Указание обследуемыми факта приятности резких запахов (бензин, ацетон, краска и другие) квалифицировалось как обонятельная аттрактивность. Установлено возрастание частоты встречаемости обонятельной аттрактивности у зависимых от ПАВ лиц по сравнению с контрольной группой, у эпизодических потребителей ПАВ количество случаев обонятельной аттрактивности занимало промежуточное положение (рис. 1).

При оценке поведенческих особенностей у эпизодических потребителей ПАВ и зависимых от ПАВ лиц обнаружено возрастание частоты встречаемости потребностей в сенсорной стимуляции, поведении, сопряженном с риском, признаков обсессивно-компульсивного поведения по сравнению с контрольной группой (рис. 1).

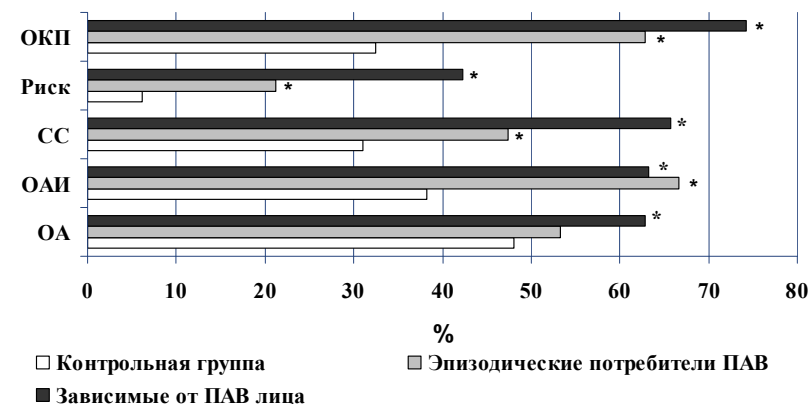


Рисунок 1 – Частоты встречаемости сенсорных и поведенческих характеристик у эпизодических потребителей ПАВ, зависимых от ПАВ лиц и в контрольной группе. Примечание – ОА – обонятельная аттрактивность; ОАИ – отсутствие аверсивной реакции на изопропанол; СС – потребность в сенсорной стимуляции; Риск – потребность в поведении, сопряженном с риском; ОКП – признаки обсессивно-компульсивного поведения. \* – p<0,05 при сравнении с контрольной группой.

Психологическим тестированием у эпизодических потребителей ПАВ выявлено снижение уровня ситуативной тревожности по сравнению с контрольной группой [32,0 (25,0; 36,0) баллов и 35,0 (28,0; 45,0) баллов, p<0,05]. У зависимых от ПАВ лиц наблюдалось возрастание уровня ситуативной тревожности по сравнению с контрольной группой [44,0 (36,0; 51,0) баллов и 35,0 (28,0; 45,0) баллов, p<0,05], а также увеличение индекса агрессивности [22,0 (18,0; 25,0) баллов и 14,0 (12,0; 18,0) баллов, p<0,05] и враждебности [12,0 (10,0; 14,0) баллов и 7,0 (5,0; 11,0) усл. ед., p<0,05] [Median (LQ, UQ)].

Таким образом, получена характеристика психонейроиммунологического реагирования у лиц с эпизодическим и зависимым употреблением ПАВ. Эпизодическое употребление ПАВ сопровождается возрастанием субпопуляции хелперов/индукторов CD4<sup>+</sup>, уровня IgG, снижением защитной ольфакторной функции, возрастанием потребностей в сенсорной стимуляции, рискованном поведении, признаками обсессивно-компульсивного поведения, снижением уровня ситуативной тревожности.



У зависимых от ПАВ лиц наблюдаются возрастание субпопуляций CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, HLA-DR<sup>+</sup>-лимфоцитов, стимуляция гуморального звена иммунитета (повышение уровней IgM, IgG, ЦИК), накопление клинических признаков иммунологической недостаточности, возрастание уровней аутоантител к нейромедиаторам, продукции ИЛ-6, снижение уровня продукции ФНО-α, болевой чувствительности, защитной ольфакторной функции, возрастание частоты случаев обонятельной аттрактивности, потребности в сенсорной стимуляции, рискованном поведении, признаков обсессивно-компульсивного поведения, уровня ситуативной тревожности, индексов агрессивности и враждебности.

### Сопряженность психонейроиммунологического реагирования с половозрастными характеристиками

#### у эпизодических потребителей ПАВ и зависимых от ПАВ лиц

К настоящему времени накоплены экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о вкладе гендерных особенностей в механизмы формирования зависимости от ПАВ. Установлена способность женских половых гормонов влиять на активность дофаминергической и опиоидной систем, участвующих в механизмах развития химической зависимости, усиливать эффекты ПАВ (Галанкин Т. Л. и др., 2008; Sinchak K, Micevych P., 2001; Hu M., Becker J. B., 2008). Имеются половые различия в способности связывать опиаты, что может быть обусловлено более высокой концентрацией мю-опиоидных и каппа-опиоидных рецепторов у женщин (Zubieta J. K. et al., 1999, 2002).

Показано влияние пола и возраста на клинические и психологические характеристики зависимых от ПАВ лиц. На модели героиновой наркомании у подростков показано существование гендерной гетерономности наркологических болезней (Бохан Н. А., 2004; Семке В. Я., Бохан Н. А., 2008). В ее основе лежат клинико-динамические паттерны, ассоциированные с гендером – гендерно-ассоциированные типы заболевания, при которых ведущими факторами формирования различий являются биологический пол, структура ценностных ориентаций, сексуальный опыт и социальный статус. Обнаружены гендерные особенности выраженности агрессивных черт у зависимых от ПАВ подростков: у наркологических пациенток отмечены более высокие значения враждебности и раздражения по сравнению с зависимыми лицами мужского пола (Bácskai E., 2011).

Установлены различия болевой и обонятельной чувствительности, связанные с полом и возрастом (Данилов Ал. Б. и др., 2004; Шуклина М. Н., 2012; Могиллина А. А., 2013).

В то же время, остается неясным характер межсистемной сопряженности, связанной с полом и возрастом, при возникновении аддиктивных расстройств. В связи с этим, были изучены взаимосвязи иммуноэндокринных, сенсорных, поведенческих и психологических параметров с половозраст-

ными характеристиками при формировании зависимости от психоактивных веществ.

Лабораторным обследованием выявлены изменения иммуногематологических и гормональных показателей у лиц мужского пола в обследованных группах (табл. 3).

Таблица 3 – Иммуногематологические показатели, уровни кортизола и тестостерона у эпизодических потребителей ПАВ, зависимых от ПАВ лиц и в контрольной группе мужского пола [Median (LQ, UQ)]

	Контрольная группа (n=65)	Эпизодические потребители ПАВ (n=44)	Зависимые от ПАВ лица (n=162)
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,8 (4,5; 6,7)	6,2 (5,0; 7,5)	6,4 (5,1; 7,8)
Лимфоциты, %	34,0 (29,0; 42,0)	34,0 (28,0; 40,0)	40,0 (30,0; 48,0)*×
Моноциты, %	4,0 (2,0; 6,0)	7,5 (5,0; 10,0)*	4,0 (2,0; 7,0)×
CD2 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	76,0 (69,0; 80,0)	74,5 (67,0; 81,0)	70,0 (60,0; 78,0)*
CD3 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	60,0 (51,0; 67,0)	64,0 (56,0; 74,0)*	62,0 (52,0; 70,0)
CD4 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	34,0 (30,0; 38,0)	36,0 (31,0; 48,0)	40,0 (32,0; 44,0)*
CD8 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	26,0 (20,0; 29,0)	26,0 (20,0; 31,0)	26,0 (20,0; 32,0)
HLA-DR <sup>+</sup> -лимфоциты, %	16,0 (11,0; 20,0)	24,0 (15,0; 31,0)*	21,0 (13,0; 27,0)*
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	10,0 (6,0; 13,0)	10,0 (6,0; 17,0)	9,0 (7,0; 13,5)
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	11,0 (6,5; 16,0)	8,0 (6,0; 13,5)	8,5 (5,0; 15,0)
CD95 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	10,0 (5,0; 14,0)	10,0 (6,0; 18,0)	9,0 (4,0; 14,0)
IgM, г/л	1,2 (0,9; 1,5)	1,2 (1,0; 1,7)	1,6 (1,1; 2,2)*
IgG, г/л	15,8 (13,2; 18,8)	16,1 (13,3; 20,8)	16,2 (13,8; 19,7)
IgA, г/л	2,0 (1,4; 2,7)	1,8 (1,5; 2,4)	1,8 (1,4; 2,5)
ЦИК, усл. ед.	80,0 (63,0; 120,0)	85,0 (62,0; 120,5)	85,0 (66,0; 110,0)
ФИ, %	69,0 (60,0; 76,0)	62,0 (50,0; 72,0)*	64,0 (52,0; 78,0)
ФЧ, усл. ед.	4,9 (3,7; 6,8)	5,4 (4,3; 6,4)	8,1 (6,6; 9,6)*×
ФНО-α, пг/мл	727,7 (576,8; 845,1)	820,3 (535,7; 1009,6)	631,5 (430,23; 901,9)
ИЛ-6, пг/мл	2339,0 (1852,4; 2562,0)	2345,1 (1905,4; 2628,9)	3121,6 (2435,5; 3750,0)*×
ИЛ-1β, пг/мл	219,8 (201,6; 303,9)	230,3 (203,5; 456,5)	221,5 (217,7; 473,0)
Кортизол, нмоль/л	459,9 (328,2; 600,1)	494,5 (395,7; 578,2)	569,4 (330,1; 802,4)*
Тестостерон, нмоль/л	21,9 (14,1; 27,3)	20,8 (14,3; 28,4)	20,5 (13,0; 28,7)
ИН, баллы	0,0 (0,0; 0,75)	0,5 (0,0; 1,5)*	1,5 (0,5; 2,0) *×
	(n=28)	(n=19)	(n=92)
АТ ДА, усл. ед.	1,02 (0,80; 1,18)	0,89 (0,68; 1,16)	1,17 (0,93; 1,46) *×
АТ НА, усл. ед.	1,06 (0,82; 1,40)	0,91 (0,63; 0,97)	1,16 (0,86; 1,38) ×
АТ СЕР, усл. ед.	1,02 (0,83; 1,16)	0,89 (0,72; 1,05)	1,22 (1,01; 1,43) *×

Примечание – \* – p<0,05 при сравнении с контрольной группой; × – p<0,05 при сравнении с эпизодическими потребителями ПАВ.

У эпизодических потребителей ПАВ мужского пола отмечено возрастание относительного количества моноцитов, субпопуляций зрелых Т-лимфоцитов CD3<sup>+</sup>, лимфоцитов с маркерами поздней активации HLA-DR<sup>+</sup>, снижение фагоцитарного индекса, возрастание уровня клинических признаков иммунологической недостаточности, тенденции к увеличению субпопуляции хелперов/индукторов CD4<sup>+</sup> и снижению субпопуляции натуральных киллеров CD16<sup>+</sup> по сравнению с контрольной группой.

У зависимых от ПАВ лиц мужского пола обнаружено возрастание относительного количества лимфоцитов, снижение субпопуляции CD2<sup>+</sup>-лимфоцитов, возрастание количества хелперов/индукторов CD4<sup>+</sup>, лимфоцитов с маркерами поздней активации HLA-DR<sup>+</sup>, уровней IgM, фагоцитарного числа, продукции ИЛ-6, кортизола, клинических признаков иммунологической недостаточности, аутоантител к дофамину и серотонину, тенденция к уменьшению субпопуляции натуральных киллеров CD16<sup>+</sup> по сравнению с контрольной группой и эпизодическими потребителями ПАВ.

При исследовании эмоционального отношения к запахам обнаружено, что у лиц мужского пола с эпизодическим и зависимым употреблением ПАВ чаще встречалось отсутствие аверсивной реакции на изопропанол по сравнению с контрольной группой мужского пола (68,4 %, 62,1 % и 15,8 %, p<0,05). Установлено возрастание частоты встречаемости обонятельной аттрактивности у зависимых от ПАВ лиц мужского пола по сравнению с контрольной группой мужского пола (65,7 % и 31,2 %, p<0,05). У эпизодических потребителей ПАВ мужского пола количество случаев обонятельной аттрактивности занимало промежуточное положение (51,9 %).

При изучении поведенческих особенностей у эпизодических потребителей ПАВ и зависимых от ПАВ лиц мужского пола отмечено возрастание частоты встречаемости потребности в поведении, сопряженном с риском, по сравнению с контрольной группой (27,8 %, 46,0 % и 8,9 %, p<0,05). В тоже время, повышение частоты встречаемости потребности в сенсорной стимуляции выявлено только у зависимых от ПАВ лиц (71,2 % и 31,5 % в контроле; p<0,05).

Результаты лабораторного обследования лиц женского пола с эпизодическим и зависимым употреблением ПАВ представлены в таблице 4.

У эпизодических потребителей ПАВ женского пола наблюдалось возрастание относительного количества лимфоцитов, моноцитов, субпопуляции хелперов/индукторов CD4<sup>+</sup>, снижение фагоцитарного числа, продукции ИЛ-1β, уровня кортизола, тенденции к возрастанию субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов CD8<sup>+</sup>, снижению уровня эстрадиола по сравнению с контрольной группой.

У зависимых от ПАВ лиц женского пола обнаружено возрастание количества лейкоцитов, хелперов/индукторов CD4<sup>+</sup>, цитотоксических Т-лимфоцитов CD8<sup>+</sup>, лимфоцитов с маркерами поздней активации HLA-DR<sup>+</sup>, уровней IgM, IgG, IgA, ЦИК, фагоцитарного числа, снижение фагоцитарного индекса, продукции ФНО-α, возрастание уровней клинических при-

знаков иммунологической недостаточности, кортизола, аутоантител к дофамину, норадреналину, серотонину, тенденции к возрастанию количества лимфоцитов, экспрессирующих Fas-рецепторы готовности к апоптозу CD95<sup>+</sup>, снижению уровня продукции ИЛ-1β по сравнению с контрольной группой и эпизодическими потребителями ПАВ, снижению уровня эстрадиола по сравнению с контрольной группой.

Таблица 4 – Иммуногематологические показатели, уровни кортизола и эстрадиола у эпизодических потребителей ПАВ, зависимых от ПАВ лиц и в контрольной группе женского пола [Median (LQ, UQ)]

	Контрольная группа (n=122)	Эпизодические потребители ПАВ (n=16)	Зависимые от ПАВ (n=33)
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,6 (4,8; 6,8)	5,8 (4,8; 6,7)	7,0 (5,5; 8,4)*×
Лимфоциты, %	36,0 (29,0; 42,0)	39,5 (32,0; 47,5)*	33,0 (29,0; 42,0)
Моноциты, %	3,0 (2,0; 6,0)	6,0 (4,0; 8,0)*	5,0 (4,0; 7,0)*
CD2 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	75,0 (66,0; 78,0)	72,0 (68,0; 80,0)	76,0 (72,0; 82,0)
CD3 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	65,0 (59,0; 72,0)	67,5 (61,5; 71,5)	63,0 (60,0; 68,0)
CD4 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	34,0 (30,0; 38,0)	39,5 (33,0; 45,0)*	39,5 (36,0; 46,0)*
CD8 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	24,0 (22,0; 28,0)	25,5 (24,0; 29,0)	29,0 (24,0; 36,0)*
HLA-DR <sup>+</sup> -лимфоциты, %	18,0 (14,0; 24,0)	16,0 (9,0; 20,0)	31,0 (22,0; 33,0)*×
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	12,0 (8,0; 15,0)	10,0 (3,0; 16,0)	12,5 (9,0; 22,0)
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	10,0 (7,0; 14,0)	10,5 (6,5; 19,5)	11,5 (7,0; 16,0)
CD95 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	12,0 (8,0; 16,0)	12,5 (6,0; 15,0)	18,0 (8,0; 24,0)
IgM, г/л	1,5 (1,1; 2,1)	1,9 (1,3; 2,2)	3,0 (2,1; 3,7)*×
IgG, г/л	14,0 (10,4; 16,8)	15,5 (10,8; 21,7)	18,1 (15,9; 22,9)*
IgA, г/л	1,8 (1,3; 2,2)	2,2 (1,8; 3,3)	1,8 (1,6; 2,8)*
ЦИК, усл. ед.	79,0 (51,0; 105,0)	72,0 (56,0; 121,0)	128,0 (98,0; 150,0)*×
ФИ, %	74,0 (58,0; 84,0)	76,0 (58,0; 80,0)	60,0 (50,0; 66,0)*
ФЧ, усл. ед.	6,4 (5,0; 8,5)	5,0 (4,4; 6,1)*	7,1 (6,1; 8,1)×
ФНО-α, пг/мл	700,0 (500,0; 1100,0)	461,1 (266,0; 2439,8)	428,7 (417,4; 686,0)*
ИЛ-6, пг/мл	2970,5 (2358,0; 3824,0)	3880,0 (3880,0; 3880,0)	3333,6 (2560,3; 3546,0)
ИЛ-1β, пг/мл	223,0 (214,2; 384,0)	206,3 (198,5; 221,5)*	217,0 (86,7; 236,5)
Кортизол, нмоль/л	571,4 (408,0; 801,8)	312,2 (272,2; 467,3)*	760,3 (560,8; 1062,2)*×
Эстрадиол, нмоль/л	0,304 (0,195; 0,437)	0,181 (0,157; 0,240)	0,219 (0,137; 0,295)
ИН, баллы	0,5 (0,0; 1,5)	1,5 (0,5; 1,5)	2,0 (0,5; 2,0)*×
	(n=27)	(n=13)	(n=29)
АТ ДА, усл. ед.	0,92 (0,75; 1,24)	0,90 (0,83; 1,11)	1,36 (1,10; 1,54)*×
АТ НА, усл. ед.	0,84 (0,67; 1,22)	0,78 (0,61; 0,92)	1,16 (0,99; 1,56)*×
АТ СЕР, усл. ед.	0,94 (0,83; 1,04)	0,83 (0,69; 1,01)	1,44 (1,14; 1,58)*×

Примечание – \* – p<0,05 при сравнении с контрольной группой; × – p<0,05 при сравнении с эпизодическими потребителями ПАВ.

Оценка поведенческих характеристик выявила у эпизодических потребителей ПАВ и зависимых от ПАВ лиц женского пола возрастание частоты встречаемости признаков обсессивно-компульсивного поведения по сравнению с контрольной группой (66,7 %, 66,7 % и 26,2 %,  $p < 0,05$ ). Только у зависимых от ПАВ лиц женского пола выявлено повышение частоты встречаемости потребности в сенсорной стимуляции (66,7 %, и 14,7 %,  $p < 0,05$ ), поведении, сопряженном с риском (25,9 %, и 4,4 %,  $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой.

Поскольку среди зависимых от ПАВ лиц женского пола преобладали лица зрелого возраста, изучение сопряженности психонейроиммунологического реагирования с возрастом проводилось только для лиц мужского пола. Были обследованы лица подростково-юношеского (14—21 лет) и зрелого возраста (22 года и старше) с эпизодическим, зависимым употреблением ПАВ и из контрольной группы.

Лабораторная оценка иммунологических и гормональных показателей выявила их изменения у лиц мужского пола подростково-юношеского возраста в обследованных группах (рис. 2).

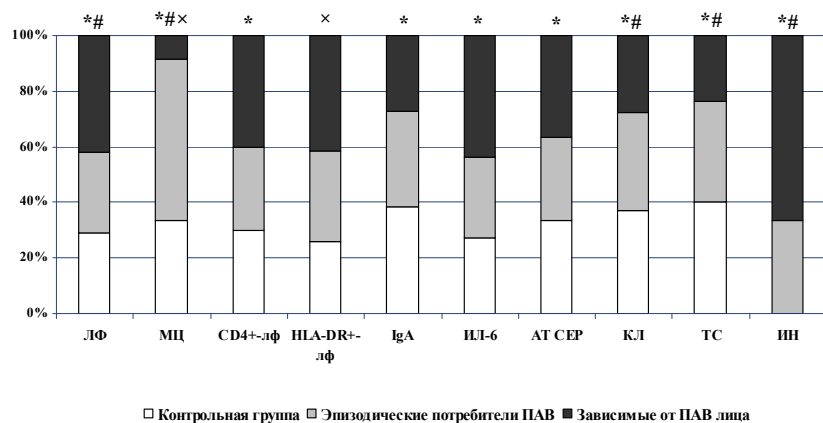


Рисунок 2 – Иммунологические показатели, уровни кортизола и тестостерона у эпизодических потребителей ПАВ, зависимых от ПАВ лиц и в контрольной группе мужского пола подростково-юношеского возраста. Примечание – ЛФ – лимфоциты; МЦ – моноциты; ИЛ-6 – интерлейкин-6; АТ СЕР – аутоантитела к серотонину; КЛ – кортизол; ТС – тестостерон; ИН – клинические признаки иммунологической недостаточности. \* –  $p < 0,05$  при сравнении зависимых от ПАВ лиц с контрольной группой; # –  $p < 0,05$  при сравнении зависимых от ПАВ лиц с эпизодическими потребителями ПАВ; × –  $p < 0,05$  при сравнении эпизодических потребителей ПАВ с контрольной группой.

У эпизодических потребителей ПАВ мужского пола подростково-юношеского возраста обнаружено возрастание количества моноцитов,

лимфоцитов с маркерами поздней активации HLA-DR<sup>+</sup> по сравнению с контрольной группой, тенденция к снижению уровня аутоантител к норадреналину по сравнению с контрольной группой и уровнем аутоантител к дофамину и норадреналину по сравнению с зависимыми от ПАВ лицами.

У зависимых от ПАВ лиц мужского пола подростково-юношеского возраста выявлено увеличение количества лимфоцитов, снижение количества моноцитов, возрастание субпопуляции хелперов/индукторов CD4<sup>+</sup>, снижение уровня IgA, возрастание продукции ИЛ-6, уровня клинических признаков иммунологической недостаточности, снижение уровней кортизола, тестостерона, возрастание уровня аутоантител к серотонину, тенденция к повышению субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов CD8<sup>+</sup>, лимфоцитов с маркерами поздней активации HLA-DR<sup>+</sup>, лимфоцитов, экспрессирующих Fas-рецепторы готовности к апоптозу CD95<sup>+</sup> по сравнению с контрольной группой и эпизодическими потребителями ПАВ

При оценке болевой чувствительности у зависимых от ПАВ лиц подростково-юношеского возраста отмечено снижение верхнего болевого порога и возрастание оценки болевой чувствительности по ВАШ по сравнению с эпизодическими потребителями ПАВ и контрольной группой (рис. 3).

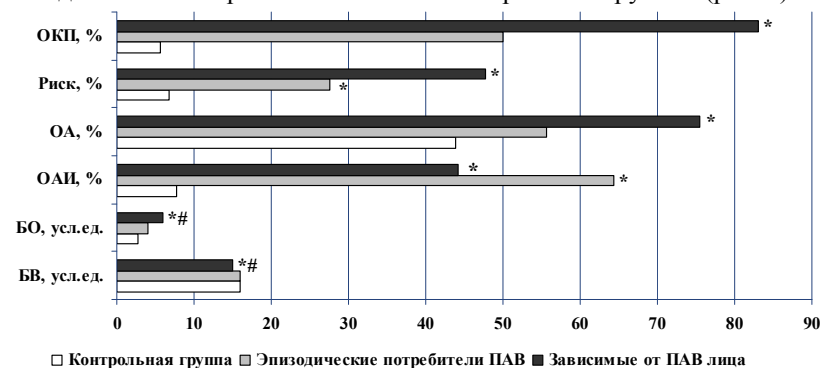


Рисунок 3 – Сенсорные и поведенческие характеристики у эпизодических потребителей ПАВ, зависимых от ПАВ лиц и в контрольной группе мужского пола подростково-юношеского возраста. Примечание – БВ – верхний болевой порог; БО – эмоциональная оценка болевой чувствительности; ОАИ – отсутствие аверсивной реакции на изопропанол; ОА – обонятельная привлекательность; Риск – потребность в поведении, сопряженном с риском; ОКП – признаки обсессивно-компульсивного поведения; \* –  $p < 0,05$  при сравнении с контрольной группой; # –  $p < 0,05$  при сравнении с эпизодическими потребителями ПАВ.

При исследовании эмоционального отношения к запахам обнаружено, что у эпизодических потребителей ПАВ и зависимых от ПАВ лиц подростково-юношеского возраста чаще встречалось отсутствие аверсивной реакции на изопропанол по сравнению с контрольной группой. У зависимых от

ПАВ лиц подростково-юношеского возраста чаще, чем в контрольной группе, наблюдались признаки обонятельной аттрактивности, эпизодические потребители ПАВ занимали промежуточное положение (рис. 3)

Изучение поведенческих особенностей выявило у эпизодических потребителей ПАВ и зависимых от ПАВ лиц мужского пола подростково-юношеского возраста возрастание частоты встречаемости потребности в поведении, сопряженном с риском по сравнению с контрольной группой. Только у зависимых от ПАВ лиц мужского пола подростково-юношеского возраста отмечено возрастание частоты встречаемости признаков обсессивно-компульсивного поведения по сравнению с контрольной группой (рис. 3).

При лабораторном обследовании выявлены изменения иммунологических и гормональных параметров у лиц мужского пола зрелого возраста в обследованных группах (рис. 4).

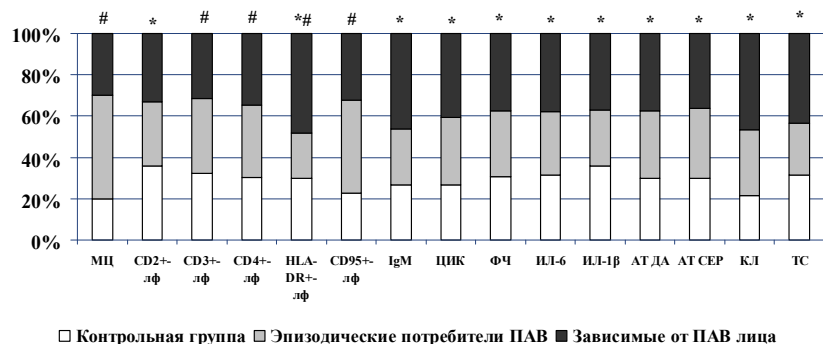


Рисунок 4 – Иммунологические показатели, уровни кортизола и тестостерона у эпизодических потребителей ПАВ, зависимых от ПАВ лиц и в контрольной группе мужского пола зрелого возраста. Примечание – МЦ – моноциты; ФЧ – фагоцитарное число; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-1β – интерлейкин-1β; АТ ДА – аутоантитела к дофамину; АТ СЕР – аутоантитела к серотонину; КЛ – кортизол; ТС – тестостерон; \* –  $p < 0,05$  при сравнении зависимых от ПАВ лиц с контрольной группой; # –  $p < 0,05$  при сравнении зависимых от ПАВ лиц с эпизодическими потребителями ПАВ; × –  $p < 0,05$  при сравнении эпизодических потребителей ПАВ с контрольной группой.

У эпизодических потребителей ПАВ мужского пола зрелого возраста обнаружено возрастание количества моноцитов субпопуляций зрелых Т-лимфоцитов  $CD3^+$ , хелперов/индукторов  $CD4^+$ , лимфоцитов, экспрессирующих Fas-рецепторы готовности к апоптозу  $CD95^+$ , тенденция к возрастанию В-лимфоцитов  $CD20^+$  по сравнению с контрольной группой.

У зависимых от ПАВ лиц мужского пола зрелого возраста выявлено снижение субпопуляции Т-лимфоцитов  $CD2^+$ , возрастание субпопуляции

лимфоцитов с маркерами поздней активации HLA-DR<sup>+</sup>, уровней IgM, ЦИК, продукции ИЛ-6, ИЛ-1β, фагоцитарного числа, уровня кортизола, тестостерона, аутоантител к дофамину и серотонину по сравнению с контрольной группой и эпизодическими потребителями ПАВ

При оценке болевой чувствительности у зависимых от ПАВ лиц мужского пола зрелого возраста обнаружено возрастание нижнего болевого порога по сравнению с контрольной группой (рис. 5).

При исследовании обонятельной чувствительности обнаружено, что у зависимых от ПАВ лиц мужского пола зрелого возраста чаще встречалось отсутствие аверсивной реакции на изопропанол по сравнению с контрольной группой (рис. 5).

Изучение поведенческих особенностей выявило у зависимых от ПАВ лиц мужского пола зрелого возраста большую частоту случаев потребности в сенсорной стимуляции, поведении, сопряженном с риском по сравнению с контрольной группой (рис. 5).

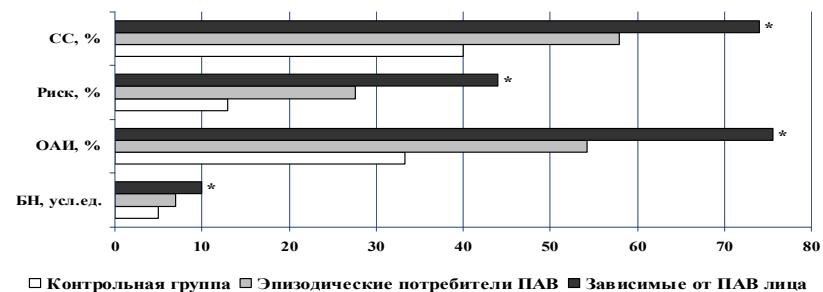


Рисунок 5 – Сенсорные и поведенческие характеристики у эпизодических потребителей ПАВ, зависимых от ПАВ лиц и в контрольной группе мужского пола зрелого возраста. Примечание – БН – нижний болевой порог; ОАИ – отсутствие аверсивной реакции на изопропанол; Риск – потребность в поведении, сопряженном с риском; СС – потребность в сенсорной стимуляции; \* –  $p < 0,05$  при сравнении с контрольной группой.

Таким образом, у эпизодических и зависимых потребителей ПАВ мужского пола отмечаются признаки супрессии клеточного иммунитета (снижение субпопуляций  $CD2^+$  и  $CD16^+$ -лимфоцитов), снижение защитной обонятельной функции, возрастание частоты случаев потребности в рискованном поведении. При этом у зависимых от ПАВ лиц подростково-юношеского возраста отмечаются снижение уровней кортизола, тестостерона, возрастание продукции ИЛ-6, для них характерны увеличение болевой чувствительности, большие частоты встречаемости обонятельной аттрактивности и признаков обсессивно-компульсивного поведения. У зависимых потребителей ПАВ зрелого возраста наблюдаются возрастание уровней кортизола, тестостерона, продукции ИЛ-6, ИЛ-1β при снижении

болевой чувствительности. У эпизодических и зависимых потребителей ПАВ женского пола наблюдаются возрастание субпопуляции CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов, снижение уровней продукции ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и защитных ольфакторных функций, возрастание частоты случаев признаков обсессивно-компульсивного поведения.

#### **Закономерности участия психонейроиммунологических характеристик в формировании зависимости от психоактивных веществ**

Согласно концепции дизрегуляционной патологии интегративных систем (Крыжановский Г. Н., 2002) иммунная система может вовлекаться в патогенез различных нозологических форм заболеваний ЦНС, включая аддиктивные расстройства (Евсеев В. А. и др., 2006). Важную роль при этом играет активация продукции провоспалительных цитокинов и аутоантител к патогенетически значимым нейротрансмиттерам. Экспериментальными и клиническими исследованиями показано участие нейромедиаторных дофаминергической, норадренергической, серотонинергической систем в механизмах возникновения зависимости от ПАВ (Анохина И. П., 2001, 2008; Kelley A. E. et al., 2002; de Wit H. et al., 2004; Perry J. L. et al., 2008).

Нейроантитела, проникая через нарушенный гематоэнцефалический барьер в ЦНС, индуцируют нейроиммунные процессы, усиливающие нарушения нервной регуляции иммунных реакций и нейропатологические процессы (Магаева С. В., Морозов С. Г., 2012). Опиная наркомания сопровождается возрастанием уровней аутоантител к дофамину и серотонину (Мягкова М. А., Панченко Л. Ф., 2002; Петроченко С. Н., 2009). У животных с хронической морфинизацией обнаружены высокие титры аутоантител к катехоламинам и серотонину, на моделях химической зависимости воспроизведено их защитное действие, проявляющееся через снижение потребления ПАВ и подавление проявлений абстинентного синдрома (Башарова Л. А. и др. 1993; Давыдова Т. В. и др., 1998; Dinda A. et al., 2005).

Изменения цитокинового баланса при аддиктивной патологии характеризуются разноплановыми сдвигами провоспалительных и противовоспалительных растворимых клеточных факторов в разные сроки и на разных этапах зависимых расстройств (Панченко Л. Ф. и др., 2010; Azarang A. et al., 2007; Reese A. S., 2012; Nabati S. et al., 2013). При этом экзогенный ИЛ-1 $\beta$  большей степени, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в меньшей степени способны оказывать влияние на нейротрансмиттерные системы, патогенетически значимые для возникновения зависимости от ПАВ, изменять болевую чувствительность и вызывать комплекс поведенческих реакций (Клименко В. М., 2005; Dunn A. J., 2008; Henry C. J. et al., 2008; Zalcmann S. S. et al., 2009; Yan X., Weng H. R., 2013).

Нарушения ольфакторных функций часто наблюдаются при психических расстройствах, в том числе при аддиктивных (Postolache T. T., 2002;

Rupp C. I., 2004) и сопровождаются иммунологическими сдвигами (Ortega-Hernandez O. et al., 2009).

Таким образом, иммунная (посредством ИЛ-1 $\beta$  и аутоантител к катехоламинам и серотонину) и нервная (через ольфакторные характеристики) системы вовлечены в патогенез аддиктивных расстройств, что относит их к разряду полисистемной патологии (Крыжановский Г. Н., 2012). В связи с этим раскрытие закономерностей формирования зависимости от ПАВ предполагает оценку вклада патогенетически значимых характеристик иммунной и нервной систем в дизрегуляционную патологию нейроиммунных взаимодействий.

Для изучения роли отдельных характеристик в закономерностях психонейроиммунологического реагирования у эпизодических и зависимых потребителей ПАВ были выделены группы, имеющие разные качественные и количественные сенсорные и иммунорегуляторные показатели.

Оценка вклада сенсорных функций в закономерности психонейроиммунологического реагирования на этапах эпизодического и зависимого употребления ПАВ проводилась в группах с разным отношением к изопропанолу. Для этого обследованные лица были разделены на группы с наличием и отсутствием аверсии на изопропанол. Наличие аверсивной реакции на одорант диагностировалось при выборе испытуемым отметки на визуально-аналоговой шкале от 7 усл. ед. (оценка запаха как неприятного) и выше.

Лабораторным обследованием выявлены различия иммуноэндокринных показателей у эпизодических потребителей ПАВ и зависимых от ПАВ лиц с разной эмоциональной оценкой изопропанола. Эпизодические потребители ПАВ с отсутствием аверсии на изопропанол характеризовались возрастанием уровня IgM по сравнению с лицами с аверсией на этот одорант [1,3 (1,0; 1,9) г/л и 1,0 (0,9; 1,0) г/л,  $p < 0,05$ ] [Median (LQ, UQ)].

У зависимых от ПАВ лиц с отсутствием аверсии на изопропанол отмечено снижение субпопуляций CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов [58,0 (34,0; 64,0) % и 67,5 (61,0; 77,0) %,  $p < 0,05$ ], CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов [20,0 (18,0; 26,0) % и 33,0 (24,0; 37,0) %,  $p < 0,05$ ], тенденция к снижению количества CD2<sup>+</sup>-лимфоцитов [74,0 (60,0; 81,0) % и 80,5 (66,0; 84,0) %,  $p < 0,05$ ] при увеличении относительного количества моноцитов [5,0 (2,5; 9,0) % и 2,0 (0,0; 5,0) %,  $p < 0,05$ ], уровня IgA [2,2 (1,6; 2,9) г/л и 1,7 (1,4; 2,1) г/л,  $p < 0,05$ ] и кортизола [720,6 (477,1; 873,2) нмоль/л и 472,6 (280,8; 702,9) нмоль/л,  $p < 0,05$ ] по сравнению с лицами с аверсией на этот одорант [Median (LQ, UQ)].

Изучение поведенческих особенностей выявило тенденцию к повышению уровня потребностей в ощущениях у эпизодических потребителей ПАВ с отсутствием аверсии на изопропанол [8,0 (7,0; 9,0) баллов и 5,0 (5,0; 8,0) баллов,  $p < 0,1$ ] по сравнению с лицами с аверсией на этот одорант [Median (LQ, UQ)].

Психологическим тестированием установлено возрастание уровня ситуативной тревожности у эпизодических [35,5 (30,3; 42,7) баллов и 25,5 (27,6; 34,9) баллов,  $p < 0,05$ ] и зависимых потребителей ПАВ [45,3 (43,0,3; 48,7) баллов и 41,8 (36,6; 42,9) баллов] с отсутствием аверсивной реакции на изопропанол по сравнению с лицами с аверсией на этот одорант [Median (LQ, UQ)].

Дальнейшее изучение роли сенсорных характеристик в закономерностях психонейроиммунологического реагирования проводилось в группах эпизодических и зависимых потребителей ПАВ с наличием и отсутствием обонятельной аттрактивности. Указание обследуемыми в анамнезе факта приятности резких запахов (бензин, ацетон, краска и другие) диагностировалось как обонятельная аттрактивность.

При лабораторном обследовании выявлены особенности иммунологических показателей у зависимых от ПАВ лиц с наличием и отсутствием обонятельной аттрактивности. Наличие обонятельной аттрактивности сопровождалось снижением относительного количества моноцитов [2,0 (1,0; 4,0) % и 5,0 (1,5; 8,0) %,  $p < 0,05$ ], тенденцией к снижению уровней IgM [1,4 (1,1; 2,0) г/л и 1,9 (1,1; 2,5) г/л  $p < 0,1$ ], ЦИК [80,0 (64,0; 131,0) усл. ед. и 102,0 (90,0; 132,0) усл.ед  $p < 0,1$ ] по сравнению с лицами без обонятельной аттрактивности [Median (LQ, UQ)].

При оценке поведенческих особенностей у эпизодических потребителей ПАВ с обонятельной аттрактивностью отмечено возрастание уровня потребностей в ощущениях по сравнению с лицами без обонятельной аттрактивности [9,0(8,0; 10,0) баллов и 7,0(5,0; 7,0) баллов,  $p < 0,05$ ] [Median (LQ, UQ)]. У зависимых от ПАВ лиц с обонятельной аттрактивностью выявлено возрастание частоты встречаемости признаков обсессивно-компульсивного поведения по сравнению с лицами без обонятельной аттрактивности (79,4 % и 62,3 %,  $p < 0,05$ ).

Обнаруженная у зависимых от ПАВ лиц сопряженность снижения защитных ольфакторных функций с супрессией клеточного иммунитета подтверждает имеющиеся данные об однонаправленности ольфакторных и иммунологических сдвигов при психических расстройствах (Ortega-Hernandez O. et al., 2009), возникновении иммунодепрессии при обонятельной депривации (Gelhaye M., 2006). Механизмом реализации сочетанных изменений иммунных и обонятельных функций при формировании зависимости от ПАВ может быть возникновение нейроиммунных процессов, усиливающих нейроиммунную дисрегуляцию и изменяющих функции ЦНС. Подтверждение этому обнаружено при изучении вклада иммунорегуляторных характеристик в закономерности психонейроиммунологического реагирования у эпизодических и зависимых потребителей ПАВ.

Таким образом, отсутствие аверсивной реакции на изопропанол, свидетельствующее о снижении защитной ольфакторной функции, при эпизоди-

ческом употреблении ПАВ сопровождается возрастанием уровней IgM и ситуативной тревожности. У зависимых от ПАВ лиц ольфакторная недостаточность сочетается с признаками супрессии клеточного звена иммунитета. Обонятельная аттрактивность у эпизодических и зависимых потребителей ПАВ сопряжена со сдвигами поведенческих характеристик без выраженных изменений иммунной реактивности.

Оценка вклада иммунорегуляторных характеристик в закономерности психонейроиммунологического реагирования у эпизодических и зависимых потребителей ПАВ проводилась для патогенетически значимых для возникновения зависимости от ПАВ уровней аутоантител к катехоламинам и серотонину.

Проводился сравнительный анализ групп, различающихся уровнями аутоантител к нейромедиаторам. С помощью кластерного анализа были выделены группы эпизодических потребителей ПАВ с низкими (уровни нейронантител ниже контрольных) и средними (содержание аутоантител к дофамину выше контрольного, уровни аутоантител к норадреналину и серотонину равны контрольным) уровнями нейронантител; зависимых потребителей ПАВ с высокими (уровни нейронантител выше контрольных) и средними (уровни аутоантител к дофамину и норадреналину равны контрольным, содержание аутоантител к серотонину выше контрольного) уровнями нейронантител.

Лабораторным исследованием у эпизодических потребителей ПАВ со средними уровнями аутоантител к нейромедиаторам выявлено снижение продукции ФНО- $\alpha$  [327,4 (308,4; 461,4) пг/мл и 822,4 (615,9; 1030,9) пг/мл,  $p < 0,05$ ], ИЛ-1 $\beta$  [198,5 (147,3; 207,3) пг/мл и 218,8 (211,3; 376,0) пг/мл,  $p < 0,05$ ] по сравнению с лицами с низкими уровнями нейронантител [(Median (LQ, UQ)].

У зависимых от ПАВ лиц с высокими уровнями нейронантител отмечено снижение субпопуляции CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов [7,0 (5,0; 12,0) % и 14,0 (8,0; 18,0) %,  $p < 0,05$ ], повышение уровня ЦИК [105,0 (85,0; 30,0) усл. ед. и 74,0 (49,0; 94,0) усл. ед.  $p < 0,05$ ], тенденция к снижению субпопуляции CD20<sup>+</sup>-лимфоцитов [8,5 (7,0; 12,0) % и 12,0 (8,0; 16,0) %,  $p < 0,1$ ], возрастанию уровня IgM [2,1 (1,4; 3,2) г/л и 1,9 (1,4; 2,4) г/л,  $p < 0,1$ ] по сравнению с лицами со средними уровнями нейронантител [Median (LQ, UQ)].

При исследовании болевой чувствительности установлено снижение разницы болевых порогов у эпизодических потребителей ПАВ с низкими уровнями аутоантител к нейромедиаторам по сравнению с лицами со средними уровнями нейронантител [3,8 (2,1; 4,0) и 6,9 (4,7; 8,4),  $p < 0,05$ ]. У зависимых от ПАВ лиц с высокими уровнями нейронантител наблюдалась тенденция к возрастанию оценки болевой чувствительности по ВАШ [6,0 (4,3; 8,0) и 4,0 (3,0; 7,0),  $p < 0,1$ ] по сравнению с лицами со средними уровнями нейронантител [Median (LQ, UQ)].

Оценка обонятельной чувствительности позволила выявить возрастание частоты встречаемости отсутствия аверсивной реакции на изопропанол у эпизодических потребителей ПАВ со средними уровнями нейроантител по сравнению с лицами с низкими уровнем нейроантител (100,0 % и 44,4 %,  $p < 0,05$ ). У зависимых от ПАВ лиц с высокими уровнями нейроантител преобладала аверсивная реакция на изопропанол по сравнению с лицами со средними уровнями аутоантител к нейромедиаторам (87,2 % и 62,5 %,  $p < 0,05$ ), чаще наблюдалась обонятельная аттрактивность (68,9 % и 44,7 %,  $p < 0,05$ ).

По имеющимся в настоящее время представлениям развитие нейроиммунопатологии, к числу которой относят наркотическую зависимость, начинается с нейроиммунной дисрегуляции, вызванной возникновением патологического процесса в ЦНС (Евсеев В. А. и др., 2006; Крыжановский Г. Н., 2010). Это создает условия для развития вторичного иммунодефицитного состояния и аутоиммунных процессов. Действие ПАВ на гематоэнцефалический барьер может приводить к его нарушению (Магаева С. В., Морозов С. Г., 2012) и способствовать выходу нейроспецифических иммуногенных антигенов в кровь. В результате наблюдается повышенный синтез аутоантител к нейромедиаторам, которые, проникая в ЦНС, индуцируют нейроиммунные процессы, усиливающие нарушения нервной регуляции иммунных функций и влияющие на нейропатологические процессы. Обнаруженная у зависимых от ПАВ лиц сопряженность высоких уровней нейроантител с супрессией клеточного иммунитета может свидетельствовать о формировании подобного механизма усиления нейроиммунной дисрегуляции.

Изменения ольфакторных функций, выявленные как у эпизодических потребителей ПАВ, так и зависимых от ПАВ лиц, с высокими уровнями одного или нескольких нейроантител указывает на то, что обонятельная система вовлечена в описанные выше нейроиммунопатологические механизмы формирования зависимости от ПАВ. Реализация данных механизмов возможна через взаимодействие нейротрансмиттерных систем, связанных с обонятельными функциями и участвующих в патогенезе аддиктивных расстройств (Рощин М. В., 2012; Wise R. A., 2009).

Роль нейроантител в возникновении болевых синдромов изучена в экспериментах, где показано их гиперальгезирующее действие из-за возможного угнетения функций серотонин-дофаминергических антиноцицептивных систем (Игонькина С. И. и др., 1997, 2000). Известно, что дефицит катехоламиновой нейромедиации в укрепляющих системах мозга лежит в основе предрасположенности к зависимости от ПАВ (Анохина И. П., 2000). В связи с этим, обнаруженная у эпизодических потребителей ПАВ сопряженность низких уровней аутоантител к нейромедиаторам со снижением болевой чувствительности может быть следствием невысокого содержания

дофамина и серотонина в крови, вследствие имеющейся недостаточности соответствующих нейротрансмиттерных систем. У зависимых от ПАВ лиц не выявлено связи уровней нейроантител и болевой чувствительности, в то время как для них было характерно возрастание нижнего болевого порога по сравнению с контрольной группой. Возможно, изменение болевой чувствительности у них было связано с другими факторами, в частности с уровнем продукции цитокинов, что нашло подтверждение при изучении вклада уровня продукции ИЛ-1 $\beta$  в закономерности психонейроиммунологического реагирования у зависимых от ПАВ лиц.

Таким образом, для лиц с эпизодическим употреблением ПАВ низкие уровни аутоантител к нейромедиаторам сопряжены со снижением болевой чувствительности, а возрастание содержания аутоантител к дофамину сопровождается снижением уровня продукции ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , снижением защитной ольфакторной функции. У лиц с зависимостью от ПАВ высокие уровни нейроантител сопровождаются признаками супрессии клеточного и стимуляции гуморального звеньев иммунитета, наличием обонятельной аттрактивности.

Поскольку в общей группе эпизодических потребителей ПАВ не было выявлено значимых изменений цитокинового профиля, дальнейшее исследование было связано с выяснением роли цитокинов в закономерностях психонейроиммунологического реагирования у зависимых потребителей ПАВ.

Оценка вклада ИЛ-6 в закономерности психонейроиммунологического реагирования у зависимых от ПАВ лиц проводилась в группах с высоким (выше контрольного) [3531, 6 (3180,8; 3813,9) пг/мл и 2413,7 (1931,0; 3249,0) пг/мл,  $p < 0,05$ ] и средним (равным контрольному) [2590, 5 (2349,8; 3035,5) пг/мл и 2413,7 (1931,0; 3249,0) пг/мл] уровнями продукции данного цитокина [Median (LQ, UQ)].

Лабораторное обследование не выявило значимых различий большинства параметров в сравниваемых группах.

Исследование болевой чувствительности позволило выявить у зависимых от ПАВ лиц с высоким уровнем продукции ИЛ-6 возрастание нижнего болевого порога и эмоциональной оценки болевой чувствительности по сравнению с зависимыми потребителями ПАВ со средним уровнем продукции ИЛ-6 (рис. 6).

Оценка обонятельной чувствительности выявила, что у зависимых потребителей ПАВ с высоким уровнем продукции ИЛ-6 чаще встречается отсутствие аверсивной реакции на изопропанол по сравнению зависимыми от ПАВ лицами со средним уровнем продукции ИЛ-6 (рис. 6).

При изучении поведенческих особенностей у зависимых от ПАВ лиц с высоким уровнем продукции ИЛ-6 отмечено снижение уровня потребностей в ощущениях [8,0 (7,0; 9,0) баллов и 9,1 (9,0; 11,0) баллов,  $p < 0,05$ ],

частоты встречаемости потребности в сенсорной стимуляции [52,6 % и 88,0 %,  $p < 0,05$ ] по сравнению с зависимыми потребителями ПАВ со средним уровнем продукции ИЛ-6.

Поскольку значимые изменения уровня продукции ИЛ-1 $\beta$  отмечены только у зависимых от ПАВ лиц мужского пола зрелого возраста, для дальнейшего анализа были выделены группы зависимых от ПАВ лиц мужского пола зрелого возраста с высоким (выше контрольного) [327,4 (215,1; 892,0) пг/мл и 214,6 (200,0; 221,0) пг/мл,  $p < 0,05$ ] и средним (равным контрольному) [219,4 (217,7; 239,9) пг/мл и 214,6 (200,0; 221,0) пг/мл,  $p < 0,05$ ] уровнем продукции данного цитокина.

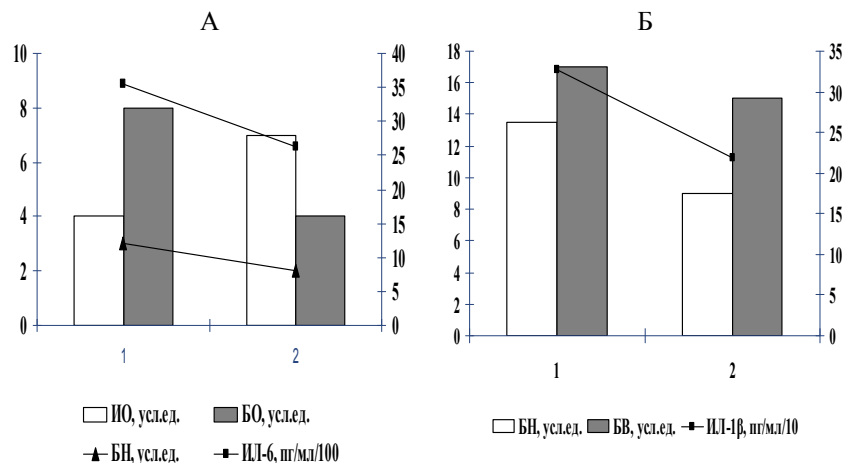


Рисунок 6 – Обонятельная чувствительность, болевые пороги и продукция ИЛ-6 и ИЛ- $\beta$  у зависимых от ПАВ лиц. Примечание – 1 – зависимые от ПАВ с высокой продукцией ИЛ-6 (А) и ИЛ-1 $\beta$  (Б); 2 – зависимые от ПАВ со средней продукцией ИЛ-6 (А) и ИЛ-1 $\beta$  (Б); ИО – эмоциональная оценка изопропанола; БО – эмоциональная оценка болевой чувствительности; БН – нижний болевой порог; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-1 $\beta$  – интерлейкин-1 $\beta$ ;  $p < 0,05$  для всех параметров при межгрупповом сравнении.

При лабораторном обследовании у зависимых от ПАВ лиц с высоким уровнем продукции ИЛ-1 $\beta$  выявлены возрастание уровней IgG [1,7 (1,4; 2,3) г/л и 2,1 (1,7; 2,6) г/л,  $p < 0,05$ ], продукции ФНО- $\alpha$  [904,5 (628,2; 971,0) пг/мл и 254,0 (190,0; 484,0) пг/мл,  $p < 0,05$ ], тенденция к снижению уровня кортизола [679,5 (435,1; 738,9) нмоль/л и 817,7 (568,5; 837,7) нмоль/л,  $p < 0,1$ ] по сравнению с зависимыми потребителями ПАВ со средним уровнем продукции ИЛ-1 $\beta$ .

Оценка болевой чувствительности выявила у зависимых потребителей

ПАВ с высоким уровнем продукции ИЛ-1 $\beta$  возрастание нижнего и верхнего болевого порога по сравнению с зависимыми от ПАВ лицами со средним уровнем продукции ИЛ-1 $\beta$  (рис. 6).

В поведенческих характеристиках зависимых от ПАВ лиц с высоким уровнем продукции ИЛ-1 $\beta$  отмечены снижение уровня потребностей в ощущениях [8,0 (7,0; 9,0) баллов и 11,0 (9,0; 11,0) баллов,  $p < 0,05$ ], частоты встречаемости потребности в сенсорной стимуляции (66,7 % и 100,0 %,  $p < 0,05$ ), тенденция к возрастанию количества случаев потребности в рискованном поведении (50,0 % и 15,0 %,  $p < 0,1$ ) по сравнению с зависимыми потребителями ПАВ со средним уровнем продукции ИЛ-1 $\beta$ .

В литературе имеются данные о неоднозначном влиянии цитокинов на болевую чувствительность. Нами выявлена сопряженность снижения болевой чувствительности с возрастанием продукции ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  у зависимых от ПАВ лиц. В одном случае возрастание нижнего болевого порога сопряжено с увеличением продукции ИЛ-6 при снижении уровня ФНО- $\alpha$ , в другом случае снижение болевой чувствительности сочетается с повышением уровня ИЛ-1 $\beta$ . Обнаруженное снижение болевой чувствительности можно объяснить антиноцицептивным действием цитокинов, усиливающим продукцию опиоидов. В ЦНС ряд цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) усиливают продукцию опиоидов посредством активации астроцитов (Peek J., Beltran J., Ko J., Chang S., 2006). Активация астроцитов возможна в результате действия периферических цитокинов (Akama K. T., Van Eldic L. G., 2000). Внутрижелудочковое введение морфина, бета-эндорфина увеличивает содержание ИЛ-6 в плазме крови (Bertolucci M., Perego C., Defimoni M., 1996). Таким образом, цитокины активируют опиоидные механизмы мозга, которые в свою очередь оказывают воздействие на активность периферических цитокинов и, как следствие, продукцию опиоидов (Абрамов Ю. Б., 2009).

У зависимых лиц мужского пола зрелого возраста по мере роста толерантности к ПАВ и увеличении длительности их употребления болевая чувствительность меняется в сторону ее возрастания, продукция ИЛ-1 $\beta$  снижается, а уровень ИЛ-6 возрастает при снижении продукции ФНО- $\alpha$ . Вероятно, у них одновременно с антиноцицептивным действием цитокинов наблюдается подавление опиоидной анальгезии, вследствие длительного употребления ПАВ. Действие ПАВ приводит к активации глиальных клеток, за счет взаимодействия с Toll-подобными рецепторами. Продукты активированной глии, в том числе провоспалительные цитокины, способны повышать нейрональную возбудимость, что приводит к усилению боли, уменьшению опиоидной анальгезии, повышению толерантности к опиоидам и развитию зависимости (Watkins L. R. et al., 2007; Hutchinson M. R. et al., 2011). Данный механизм возможен и для зависимых от ПАВ лиц мужского пола подростково-юношеского возраста, для которых было харак-



терно снижение верхнего болевого порога и возрастание эмоциональной оценки боли при усилении продукции интерлейкина-6. Существует возможность непосредственной активации волокон первичных нейронов спинномозговых ганглиев цитокинами (Binshtok A. M. et al., 2008). В связи с этим, подавление опиоидной гипоальгезии с ростом толерантности к ПАВ и возникновением зависимости можно объяснить также действием периферических интерлейкинов на нервные волокна.

Таким образом, цитокин-ноцицептивные взаимосвязи при формировании зависимости от ПАВ имеют возрастную обусловленность, а также связаны с динамикой аддиктивной патологии.

Поскольку возникновение нейроиммунной дисрегуляции начинается с формирования генератора патологически усиленного возбуждения в патогенетически значимых отделах мозга, то для дальнейшего изучения закономерностей нейроиммунных взаимодействий при формировании зависимости от ПАВ и расширенной оценки психонейроиммунологического паттерна зависимости проводился анализ спектральных мощностей ЭЭГ фоновой записи и в условиях ольфакторной стимуляции у зависимых от ПАВ лиц и эпизодических потребителей ПАВ. При этом ЭЭГ-реакция на ольфакторные стимулы понималась как характеристика сенсорных систем.

Для анализа ЭЭГ данных был проведен многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с повторными измерениями предварительно прологарифмированных значений спектральных мощностей ЭЭГ. По данным плановых сравнений ЭЭГ реакция на ольфакторные стимулы у пациентов, зависимых от ПАВ, была выражена только в теменных отведениях в 20 сек интервале проведения ольфакторных проб ( $p < 0,05$ ) (рис. 7). У эпизодических потребителей ПАВ наблюдалось изменение спектральных мощностей ЭЭГ в теменных отведениях в 20 сек и 60 сек интервале ( $p < 0,05$ ) и в височных отведениях в 20 сек интервале проведения ольфакторных проб ( $p < 0,05$ ).

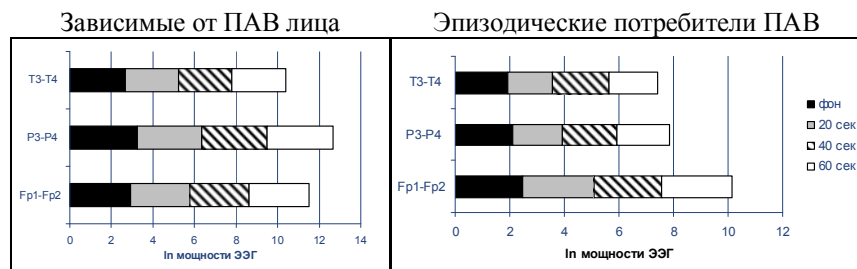


Рисунок 7 – Изменения спектральных мощностей ЭЭГ на разных стадиях проведения ольфакторной стимуляции в обследованных группах.

ЭЭГ реакция на ольфакторные стимулы у зависимых от ПАВ лиц имела менее выраженный характер, чем у эпизодических потребителей ПАВ.

Учитывая, что лица с зависимостью от ПАВ характеризовались более выраженной обонятельной дисфункцией, можно предположить, что выявленное снижение ЭЭГ реакции на ольфакторные стимулы является нейрофизиологическим отражением ольфакторной недостаточности.

### Концепция психонейроиммунологических паттернов формирования зависимости от психоактивных веществ

Изученные закономерности межсистемного взаимодействия обобщены в концепции психонейроиммунологических паттернов формирования зависимости от ПАВ, представленной следующими положениями.

1. Эпизодическое и зависимое употребление ПАВ сопровождается изменением комплекса иммуноэндокринных, сенсорных, поведенческих, психологических характеристик, определяемым как психонейроиммунологический паттерн формирования зависимости (психонейроиммунологическое реагирование у эпизодических и зависимых потребителей ПАВ).

2. Качественное и количественное своеобразие вовлеченных в психонейроиммунологическое реагирование параметров у эпизодических и зависимых потребителей ПАВ определяет его особенности, связанные с этапом формирования зависимости, полом и возрастом.

3. Паттернообразующими параметрами эпизодического и зависимого употребления ПАВ являются иммунорегуляторные (уровни аутоантител к нейромедиаторам и продукции цитокинов) и сенсорные (ольфакторные функции и ноцицепция) характеристики.

Закономерностью формирования зависимости от ПАВ является изменение качественной и количественной вовлеченности уровней психонейроиммунологического реагирования на его разных этапах, что сопровождается наличием различающихся паттернов эпизодических и зависимых потребителей ПАВ. Для эпизодического употребления ПАВ характерно наибольшее участие поведенческого (возрастание частот встречаемости потребности в сенсорной стимуляции, рискованном поведении, признаков обсессивно-компульсивного поведения) с меньшей вовлеченностью иммуноэндокринного (возрастание отдельных параметров клеточного и гуморального иммунитета), сенсорного (снижение защитной ольфакторной функции), психологического (снижение уровня ситуативной тревожности) уровней психонейроиммунологического реагирования (психонейроиммунологический паттерн эпизодического употребления ПАВ). Зависимое употребление ПАВ сопровождается большей вовлеченностью иммуноэндокринного (стимуляция гуморального иммунитета, возрастание уровней аутоантител к нейромедиаторам, продукции ИЛ-6, кортизола, снижение уровня продукции ФНО- $\alpha$ ) и сенсорного (снижение болевой чувствительности, защитной ольфакторной функции, возрастание частоты встречаемости обонятельной аттрактивности) уровней психонейроиммунологического реагирования (психонейроиммунологический паттерн зависимости от ПАВ).

Психонейроиммунологическое реагирование у эпизодических и зависимых потребителей ПАВ имеет особенности, связанные с полом и возрастом. При этом, несмотря на то, что у лиц мужского и женского пола отсутствует количественное преобладание параметров какого-либо из уровней психонейроиммунологического реагирования, имеется их качественное своеобразие, проявляющееся на иммунобиологическом и поведенческом уровне и позволяющие выделить психонейроиммунологические паттерны формирования зависимости, сопряженные с полом. При эпизодическом и зависимом употреблении ПАВ у лиц мужского пола признаки супрессии клеточного иммунитета сочетаются с обонятельной дисфункцией и большей частотой случаев потребности в рискованном поведении (психонейроиммунологический паттерн формирования зависимости лиц мужского пола), у лиц женского пола наблюдается снижение уровня продукции ФНО- $\alpha$  или ИЛ-1 $\beta$  и возрастание частоты встречаемости признаков обсессивно-компульсивного поведения (психонейроиммунологический паттерн формирования зависимости лиц женского пола). Возрастные особенности психонейроиммунологического реагирования, изученные у лиц мужского пола, затрагивают в большей степени его иммуноэндокринный и сенсорный уровни. При этом у зависимых от ПАВ лиц подростково-юношеского возраста они проявляются через снижение уровней кортизола, тестостерона, возрастание уровня продукции ИЛ-6 и повышение болевой чувствительности, частоты случаев обонятельной аттрактивности (подростково-юношеский психонейроиммунологический паттерн зависимости). У зависимых от ПАВ лиц зрелого возраста наблюдаются возрастание уровней кортизола, тестостерона, продукции ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  и снижение болевой чувствительности (психонейроиммунологический паттерн зависимости зрелого возраста).

Параметры психонейроиммунологического реагирования у эпизодических и зависимых потребителей ПАВ имеют разный качественный и количественный характер взаимосвязей между собой. При этом иммунорегуляторные (уровни аутоантител к нейромедиаторам и продукции ИЛ-1 $\beta$ ) и сенсорные (ольфакторные функции и ноцицепция) характеристики в наибольшей степени связаны между собой и с другими параметрами психонейроиммунологических паттернов формирования зависимости от ПАВ, определяя их особенности.

Ольфакторные функции сопряжены с уровнями аутоантител к нейромедиаторам как для эпизодического, так и для зависимого употребления ПАВ. В то же время болевая чувствительность у эпизодических потребителей ПАВ связана с уровнями нейромедиаторов, а у зависимых от ПАВ лиц – с уровнем продукции ИЛ-1 $\beta$ . Только у зависимых потребителей ПАВ одновременно с возрастанием уровней нейромедиаторов, изменением ольфакторных функций наблюдаются признаки супрессии клеточного иммунитета.

### **Психонейроиммунологическая предикция эпизодического и зависимого употребления психоактивных веществ**

В психонейроиммунологические прогностические модели, оценивающие риск возникновения зависимости от ПАВ на разных этапах ее формирования, вошли уровни аутоантител к нейромедиаторам и ольфакторные показатели как наиболее вероятные предикторы развития патологического влечения к ПАВ, что следует из полученных нами и литературных данных (Невидимова Т. И. и др., 2011; Давыдова Т. В. и др., 2013).

Для оценки риска возникновения эпизодического употребления ПАВ была построена психонейроиммунологическая прогностическая модель, в которую в качестве прогностических факторов вошли следующие параметры: уровень аутоантител к норадреналину (АТНА), оценка отношения к изопропанолу (ИО). Вероятность развития зависимости от ПАВ прогнозируется с помощью уравнения регрессии, имеющего вид

$$Y = 3 \cdot 2 \cdot \text{АТНА} - 0,26 \cdot \text{ИО}.$$

Наличие высокого уровня риска развития зависимости от ПАВ диагностируют при  $Y$  больше 0, отсутствие высокого уровня риска зависимости от ПАВ – при  $Y$  меньшем или равном 0. Данная прогностическая модель позволяет правильно предсказать возникновение эпизодического употребления ПАВ в 62,8 % случаев и отсутствие возникновения эпизодического употребления ПАВ в 74,1 % случаев. Общая доля правильно спрогнозированных диагнозов составляет 69,4 %.

В психонейроиммунологическую прогностическую модель, оценивающую риск перехода от эпизодического употребления ПАВ к зависимости от ПАВ, была включена обонятельная аттрактивность как вероятный предиктор развития патологического влечения к ПАВ. В нее в качестве прогностических факторов вошли следующие параметры: обонятельная аттрактивность (ОА), потребность в сенсорной стимуляции (СС), уровень клинических признаков иммунологической недостаточности (ИН), верхний болевой порог (БВ), ситуативная тревожность (СТ), оценка отношения к изопропанолу (ИО). Поскольку снижение верхнего болевого порога и наличие обонятельной аттрактивности наблюдались у зависимых от ПАВ лиц мужского пола подростково-юношеского возраста, то данная модель будет эффективной для этой группы. Вероятность развития зависимости от ПАВ прогнозируется с помощью уравнения регрессии, имеющего вид

$$Y = -9,4 \cdot \text{ОА} + 2,9 \cdot \text{СС} + 1,51 \cdot \text{ИН} - 0,92 \cdot \text{БВ} + 0,55 \cdot \text{СТ} + 4,37 \cdot \text{ИО}.$$

Наличие высокого уровня риска развития зависимости от ПАВ диагностируют при  $Y$  больше 0, отсутствие высокого уровня риска зависимости от ПАВ – при  $Y$  меньшем или равном 0. Данная прогностическая модель позволяет правильно предсказать развитие зависимости ПАВ в 97,6 % случаев и отсутствие возникновения зависимости от ПАВ в 71,2 % случаев. Общая доля правильно спрогнозированных диагнозов составляет 93,5 %.

В следующую психонейроиммунологическую прогностическую модель, оценивающую риск перехода от отсутствия употребления ПАВ к зависимости от ПАВ, наряду с иммунорегуляторными показателями были включены параметры болевой чувствительности. В нее, в качестве прогностических факторов вошли следующие параметры: уровень аутоантител к дофамину (АТДА), потребность в сенсорной стимуляции (СС), уровень клинических признаков иммунологической недостаточности (ИН), нижний болевой порог (БН), ситуативная тревожность (СТ). Поскольку при оценке сопряженности психонейроиммунологического реагирования у зависимых потребителей ПАВ с половозрастными характеристиками обнаружено, что возрастание нижнего болевого порога характерно для лиц мужского пола зрелого возраста, имеющих опиоидную зависимость, данная модель будет эффективной в отношении этой группы. Вероятность развития зависимости от ПАВ прогнозируется с помощью уравнения регрессии, имеющего вид

$$Y = -8 + 2 * АТ ДА + 1,9 * СС + 1,36 * ИН + 0,16 * БН + 0,10 * СТ.$$

Наличие высокого уровня риска развития зависимости от ПАВ диагностируют при  $Y$  больше 0, отсутствие высокого уровня риска зависимости от ПАВ – при  $Y$  меньшем или равном 0. Данная прогностическая модель позволяет правильно предсказать развитие зависимости от ПАВ в 88,1 % случаев и отсутствие возникновения зависимости от ПАВ в 79,7 % случаев. Общая доля правильно спрогнозированных диагнозов составляет 85,3 %.

Полученные психонейроиммунологические прогностические модели свидетельствуют о том, что для возникновения эпизодического употребления ПАВ прогностическим фактором является снижение уровня аутоантител к норадреналину в сочетании с повышением частоты случаев отсутствия аверсивной реакции на изопропанол. Прогностическими факторами перехода от эпизодического употребления ПАВ к зависимости от ПАВ являются возрастание частоты случаев обонятельной атрактивности и повышение болевой чувствительности. Клиническая манифестация синдрома зависимости от опиоидов сопровождается возрастанием уровня аутоантител к дофамину и снижением болевой чувствительности.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало, что формирование зависимости от ПАВ происходит с участием межсистемных и многоуровневых закономерностей нейроиммунных взаимодействий, имеющих особенности на его разных этапах и связанные с полом и возрастом.

Получена характеристика психонейроиммунологического реагирования у эпизодических и зависимых потребителей психоактивных веществ. У лиц мужского пола снижение защитной обонятельной функции и возрастание частоты случаев потребности в рискованном поведении сочетаются с изменениями параметров клеточного иммунитета (возрастание субпопуляции  $CD3^+$ -лимфоцитов у эпизодических потребителей ПАВ, снижение субпопуляции  $CD2^+$ -лимфоцитов у зависимых от ПАВ лиц). У лиц женского пола возрастание частоты случаев признаков обсессивно-компульсивного поведения сопровождаются уменьшением продукции цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  у эпизодических потребителей ПАВ, ФНО- $\alpha$  у зависимых от ПАВ лиц). Установлено, что для зависимых от ПАВ лиц мужского пола подростково-юношеского возраста характерно снижение уровней кортизола, тестостерона, возрастание уровня продукции ИЛ-6 в сочетании с повышением болевой чувствительности, частоты случаев обонятельной атрактивности. У зависимых потребителей ПАВ мужского пола зрелого возраста наблюдаются возрастание уровней кортизола, тестостерона, продукции ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  и снижение болевой чувствительности.

Параметрами, определяющими характер психонейроиммунологического реагирования у эпизодических и зависимых потребителей ПАВ, являются иммунорегуляторные (уровни аутоантител к нейромедиаторам и продукция цитокинов) и сенсорные (обонятельные функции и ноцицепция) характеристики.

Возможные психонейроиммунологические механизмы формирования зависимости от психоактивных веществ отражены на рисунке 8.

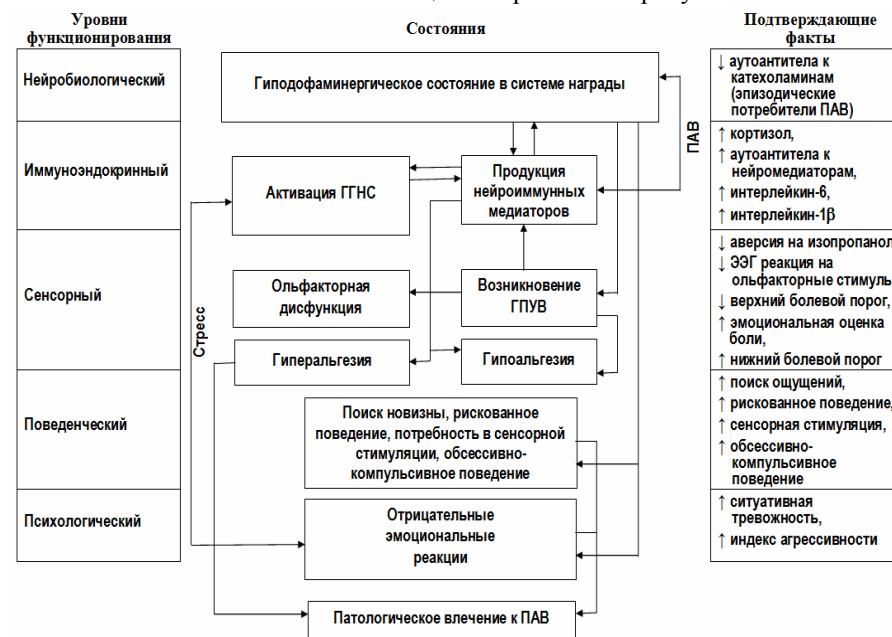


Рисунок 8 – Возможные психонейроиммунологические механизмы формирования зависимости от психоактивных веществ. Примечание – ГГНС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система; ГПУВ – генератор патологически усиленного возбуждения.

Для оценки риска формирования зависимости от ПАВ возможно использование прогностических моделей с включением уровней аутоантител к нейромедиаторам и характеристик сенсорных систем.

Направлениями дальнейших исследований могут стать изучение роли других ольфакторных стимулов (в частности, феромониального ряда), внутриклеточной продукции цитокинов и механизмов ее сигналинга, полиморфизма генов цитокинов и обонятельных рецепторов, взаимосвязей нейрофизиологических характеристик с иммунорегуляторными и сенсорными функциями в формировании зависимости от ПАВ.

## ВЫВОДЫ

1. Формирование зависимости от психоактивных веществ происходит с многоуровневым участием психонейроиммунологических параметров. При этом при переходе от эпизодического к зависимому употреблению психоактивных веществ возрастает вовлеченность иммунного (изменения параметров иммунного статуса, повышение уровней аутоантител к нейромедиаторам, клинических признаков иммунологической недостаточности, возрастание продукции интерлейкина-6, снижение продукции фактора некроза опухоли- $\alpha$ ), сенсорного (изменение болевой чувствительности, ольфакторная дисфункция) и психологического (увеличение уровня ситуативной тревожности, индексов враждебности и агрессивности) уровней психонейроиммунологического реагирования.

2. Закономерностью формирования зависимости от психоактивных веществ в подростково-юношеском возрасте у лиц мужского пола является снижение эндокринных функций (уменьшение уровней кортизола и тестостерона) с возникновением ольфакторных отклонений и возрастанием частоты признаков обсессивно-компульсивного поведения.

3. Патологическое влечение к психоактивным веществам у лиц мужского пола подростково-юношеского возраста сопровождается возникновением гиперальгезии, сопряженной с повышенной продукцией интерлейкина-6.

4. У лиц мужского пола зрелого возраста особенностями формирования зависимости от психоактивных веществ являются появление сочетанных признаков иммунологической (снижение количества CD2<sup>+</sup>-лимфоцитов), ольфакторной (снижение частоты аверсии на изопропанол) недостаточностей и гипоальгезии, связанной с повышением продукции интерлейкина-1 $\beta$ .

5. Патологическое влечение к психоактивным веществам у лиц мужского пола зрелого возраста сопряжено с повышенной продукцией аутоантител к дофамину в сочетании с усилением эндокринных функций (возрастанием уровней кортизола и тестостерона) и сопровождается повышенными уровнями агрессии, тревожности, потребностей в ощущениях и сенсорной стимуляции.

6. Особенности формирования зависимости от психоактивных веществ у лиц женского пола являются возрастание уровней аутоантител к нейромедиаторам при снижении продукции фактора некроза опухоли- $\alpha$ , сопряженной с высокими уровнями кортизола, в сочетании с увеличением частоты признаков обсессивно-компульсивного поведения.

7. Наличие ольфакторных отклонений является закономерностью формирования зависимости от психоактивных веществ. Обонятельная аттрактивность у эпизодических потребителей психоактивных веществ сопряжена со сдвигами поведенческих характеристик (возрастание уровня потребностей в ощущениях) без выраженных изменений иммунной реактивности. На этапе зависимости ольфакторная дисфункция сопровождается либо признаками иммуносупрессии (снижение субпопуляций CD3<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов), либо возрастанием частоты признаков обсессивно-компульсивного поведения.

8. Формирование зависимости от психоактивных веществ на разных этапах происходит при участии аутоантител к нейромедиаторам. У эпизодических потребителей психоактивных веществ при повышении уровня аутоантител к дофамину снижается продукция фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-1 $\beta$  и наблюдается ольфакторная дисфункция. На этапе зависимости от психоактивных веществ возрастание уровней нейромедиаторов сочетается со снижением параметров клеточного иммунитета (уменьшение субпопуляции CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов) и ольфакторными отклонениями.

9. Изученные закономерности межсистемного взаимодействия у эпизодических и зависимых потребителей психоактивных веществ обобщены в концепции психонейроиммунологических паттернов формирования зависимости. Паттернообразующими параметрами эпизодического и зависимого употребления психоактивных веществ являются иммунорегуляторные (уровни аутоантител к нейромедиаторам и продукция цитокинов), сенсорные (ольфакторные функции и ноцицепция) характеристики.

10. На основе регрессионного анализа отобранных информативных психонейроиммунологических параметров предложены способы предикции эпизодического и зависимого употребления психоактивных веществ. Предикторами возникновения эпизодического употребления психоактивных веществ является снижение уровня аутоантител к норадреналину в сочетании с отсутствием аверсивной реакции на изопропанол (эффективность прогноза 69,4 %). Прогностическими факторами перехода от эпизодического употребления психоактивных веществ к зависимости в подростково-юношеском возрасте являются наличие обонятельной аттрактивности и возрастание болевой чувствительности (эффективность прогноза 93,5 %). Клиническая манифестация синдрома зависимости от опиоидов в зрелом возрасте сопровождается возрастанием уровня аутоантител к дофамину и снижением болевой чувствительности (эффективность прогноза 85,3 %).

**СПИСОК РАБОТ,  
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Батухтина, Е. И. Физиологическая оценка склонности к аддиктивному поведению / Е. И. Батухтина, В. В. Бас, Т. И. Невидимова // Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии : материалы Второй Всероссийской конф. с международным участием (Томск, 4—6 марта 2008 г.). – Томск, 2008. – С. 31—32.
2. Психонейроиммунологическая оценка склонности к зависимому поведению / Т. И. Невидимова, Т. П. Ветлугина, Е. И. Батухтина, Д. Н. Коконова // VI Сибирский физиологический съезд : тез. докл. (Барнаул, 25—27 июня 2008 г.). – Барнаул, 2008. – Т. 1. – С. 235.
3. **Гендерные особенности психонейроиммунологических взаимосвязей при формировании расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ / Е. И. Батухтина, Д. Н. Коконова, Т. И. Невидимова, Т. П. Ветлугина, Н. А. Бохан, С. И. Гусев, Н. П. Кокорина // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 6. – С. 32—36.**
4. Коконова, Д. Н. Взаимосвязь продукции цитокинов с психологическими параметрами при формировании наркотической зависимости / Д. Н. Коконова, Е. И. Батухтина // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины : тез. докл. науч.-практической конф. молодых ученых (СПб., 14 мая 2009 г.). – СПб., 2009. – С. 72—73.
5. **Особенности продукции цитокинов при формировании психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ / Д. Н. Коконова, Е. И. Батухтина, Т. И. Невидимова, Н. Н. Найденова, Т. П. Ветлугина, Е. М. Редченкова, А. Ф. Ткач, Н. А. Бохан // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 3. – С. 10—13.**
6. Пат. 2372031 Российская Федерация. Способ диагностики предрасположенности юношей к злоупотреблению психоактивными веществами / Т. И. Невидимова, Н. А. Бохан, Т. П. Ветлугина, Е. И. Батухтина, Д. Н. Коконова ; опубл. 10.11.2009. Бюл. № 31.
7. Пикацизм и сопряженные с ним психонейроиммунологические параметры как факторы риска формирования первичного патологического влечения к психоактивным веществам / Т. И. Невидимова, Н. А. Бохан, Е. И. Батухтина, Д. Н. Коконова // Материалы I Российского национального конгресса по наркологии с международным участием (Москва 24—27 ноября, 2009 г.). – Москва, 2009. – С. 37—38.
8. Психонейроиммунологические факторы риска формирования первичного патологического влечения к психоактивным веществам в детско-подростковом возрасте / Т. И. Невидимова, Н. А. Бохан, Е. И. Батухтина, Д. Н. Коконова // Клинико-биологические проблемы охраны пси-

- хического здоровья матери и ребенка : тез. докл. II региональной науч.-практической конф. (Томск, 29—30 октября 2009 г.). – Томск, 2009. – С. 63—64.
9. Гендерные особенности продукции цитокинов и психофизиологического реагирования у лиц с опиоидной зависимостью / Т. И. Невидимова, Т. П. Ветлугина, С. В. Сенников, Е. И. Батухтина, Д. Н. Коконова // Молекулярно-генетические основы функционирования цитокиновой сети в норме и при патологии : материалы Всероссийской науч.й конф. (Новосибирск, 15—17 сентября 2010 г.) // Цитокины и воспаление. – Новосибирск. – 2010. – Т. 9. – № 3. – С. 56.
10. Диагностика предрасположенности к формированию первичного патологического влечения к психоактивным веществам // Д. Н. Коконова, С. В. Черемискина, М. Ю. Хиженко, Е. И. Батухтина, Т. И. Невидимова / Современные проблемы психических и соматических расстройств: грани сопрокосновения : тез. докл. II региональной конф. молодых ученых и специалистов (Томск, 1 июня 2010 г.). – Томск, 2010. – С. 62—64.
11. Использование картирования электрической активности мозга для визуального представления ЭЭГ результатов / Д. В. Котов, Е. И. Батухтина, Г. Д. Ткачева, Т. И. Невидимова, В. Ф. Лебедева // XXI Съезд Физиологического общества им. И. П. Павлова : тез. докл. (Калуга, 19—25 сентября 2010 г.). – Калуга, 2010. – С. 307.
12. Использование психонейроиммунологических параметров в диагностике и оценке эффективности терапии психических расстройств / Т. И. Невидимова, Г. Г. Симуткин, Н. А. Бохан, Е. И. Батухтина, Д. Н. Коконова // XV Съезд психиатров России : тез. докл. (Москва, 9—12 ноября 2010 г.) – Москва, 2010. – С. 43.
13. **Клинико-психонейроиммунологическая характеристика лиц с первичным патологическим влечением к психоактивным веществам и признаками пикацизма / Д. Н. Савочкина, Е. И. Батухтина, Т. И. Невидимова, Т. П. Ветлугина, Н. П. Кокорина, Н. А. Бохан // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010. – № 5. – С. 10—13.**
14. Клинико-психонейроиммунологические особенности первичного патологического влечения к психоактивным веществам в подростковом возрасте / Т. И. Невидимова, Н. А. Бохан, Е. И. Батухтина, Д. Н. Коконова // Психическое здоровье детей и подростков : тез. докл. Межрегиональной науч.-практической конф. (Томск, 27 апреля 2010 г.) – Томск, 2010. – С. 23.
15. Клинико-психонейроиммунологические характеристики первичного патологического влечения к психоактивным веществам / Т. И. Невидимова, Е. И. Батухтина, Д. Н. Коконова // Наркология–2010 : материалы науч.-практической конф. (Москва 5—7 октября 2010 г.). – Москва, 2010. – С. 109—110.

16. **Продукция цитокинов, сенсорная чувствительность и гендерная самоидентификация у лиц мужского пола с наркотической зависимостью / Е. И. Батухтина, Т. И. Невидимова, Д. Н. Коконова, Т. П. Ветлугина, Н. А. Бохан // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010. – № 6. – С. 33—36.**
17. Психонейроиммунологические особенности формирования расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ / Е. И. Батухтина, Д. Н. Коконова, В. Ф. Лебедева, Е. А. Богатырева, Г. Д. Ткачева, М. Ю. Хижченко // Нейроиммунопатология : материалы шестой Российской конф. (Москва, 1—2 июня 2010 г.) // Патогенез. – 2010. – Т. 9. – № 1. – С. 31.
18. **Детско-подростковый пикацизм как фактор риска формирования первичного патологического влечения к психоактивным веществам / Т. И. Невидимова, Д. Н. Савочкина, Е. И. Батухтина, Т. П. Ветлугина, Н. А. Бохан // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – № 2. – Т. 1 (39). – С. 247.**
19. Клинико-биологическая модель диагностики формирования первичного патологического влечения к психоактивным веществам / Т. И. Невидимова, Д. Н. Савочкина, Е. И. Батухтина, Т. П. Ветлугина, Н. А. Бохан // Комплексные подходы к стандартизации диагностики и терапии психических расстройств : материалы Всероссийской науч.-практической конф. с международным участием (Санкт-Петербург, 27—28 октября 2011 г.). – СПб., 2011. – С. 123—124.
20. Особенности ЭЭГ-реакции на ольфакторные стимулы и ее связь с поведенческими и психологическими особенностями у наркозависимых лиц / Е. И. Батухтина, Т. И. Невидимова, Д. Н. Савочкина, Т. П. Ветлугина, Н. А. Бохан, Н. П. Кокорина // Материалы XV науч. отчетной сессии НИИ психического здоровья СО РАМН (Томск, 6—7 сентября, 2011 г.). – Томск, 2011. – С. 209—210.
21. Психонейроиммунологические взаимосвязи у лиц с расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ / Е. И. Батухтина, Т. И. Невидимова, Д. Н. Савочкина, Т. П. Ветлугина, Н. А. Бохан // Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов : материалы пятой всероссийской науч.-практической конф. (Новосибирск, 12—14 апреля 2011 г.). – Новосибирск, 2011. – С. 54.
22. **Батухтина, Е. И. Поиск нейрофизиологических коррелятов формирования наркотической зависимости / Е. И. Батухтина // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2011. – № 3. – С. 9—13.**
23. Взаимодействие обонятельной и иммунной систем при аддикции / Т. И. Невидимова, Н. А. Бохан, Е. И. Батухтина, Т. П. Ветлугина // Мир аддикций: химические и нехимические зависимости, ассоциированные психические расстройства : материалы науч.-практической конф. с междуна-

- родным участием (СПб., 29—30 ноября 2012 г.). – СПб., 2012. – С. 56—58.
24. Клинико-иммунологическая характеристика лиц с первичным патологическим влечением к психоактивным веществам, проживающих в западносибирском регионе / Е. И. Батухтина, Т. И. Невидимова, Д. Н. Савочкина, Т. П. Ветлугина, Н. А. Бохан, Т. А. Менянцева, Н. Н. Найденова, Н. П. Кокорина // Современные проблемы этнокультуральной психиатрии и аддиктологии : материалы Всероссийской науч.-практической конф. с международным участием (Томск, 21—22 июня 2012 г.). – Томск, 2012. – С. 20—22.
25. **Особенности нейроиммунорегуляции у лиц с опиоидной зависимостью / Е. И. Батухтина, Т. И. Невидимова, Т. В. Давыдова, Т. П. Ветлугина, Л. А. Ветрилэ, Н. А. Бохан // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2012. – № 6. – С. 9—11.**
26. Пат.2438587 Российская Федерация. Способ оценки риска рецидива синдрома зависимости после вынужденного воздержания от наркотиков у несовершеннолетних лиц мужского пола / Т. И. Невидимова, С. И. Гусев, А. И. Мандель, Н. А. Бохан, Е. И. Батухтина, Д. Н. Коконова ; опубл. 10.01.2012. Бюл. № 1.
27. Психоиммуноэндокринные взаимосвязи у лиц женского пола с расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ / Е. И. Батухтина, Т. И. Невидимова, Н. Н. Найденова, Т. П. Ветлугина, Н. А. Бохан // Психическое здоровье населения Сибири и Дальнего Востока. V Яцковские чтения : материалы науч.-практической конф. с международным участием (Владивосток, 17—18 сентября 2012 г.). – Владивосток, 2012. – С. 40—42.
28. Свидетельство государственной регистрации программы для ЭВМ №2012617054 от 07.08.2012 г. Российская Федерация. Программа выявления и балльной оценки предикторов заболевания МедСкоринг / Е. И. Батухтина, А. В. Невидимов, Т. П. Ветлугина, Н. А. Бохан, Д. Н. Савочкина.
29. **Система иммунитета и уровень тревожности при адаптации человека к новым условиям жизнедеятельности / Т. П. Ветлугина, В. Б. Никитина, Т. И. Невидимова, О. А. Лобачева, И. Я. Стоянова, Е. И. Батухтина, В. Я. Семке // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 9. – Ч. 1. – С. 17—21.**
30. Антитела к нейромедиаторам как возможные нейроиммунные маркеры риска формирования зависимости от психоактивных веществ / Т. В. Давыдова, Л. А. Ветрилэ, Т. П. Ветлугина, Т. И. Невидимова, Н. А. Бохан, Е. И. Батухтина, В. Г. Фомина, И. А. Захарова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. – № 2. – С. 13—16.
31. Взаимосвязь продукции интерлейкина-6 с клинико-психонейро-

- иммунофизиологическими параметрами при формировании аддиктивных расстройств / Т. И. Невидимова, Е. И. Батухтина, Д. О. Мосин, Н. Н. Найденова, Т. А. Менявцева // Актуальные вопросы психиатрии и наркологии : сборник тезисов XVI науч. отчетной сессии ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН (Томск, 8 октября 2013 г.) и Российской науч.-практической конф. «Адаптация больных шизофренией» (Томск, 9 октября 2013 г.). – Томск, 2013. – С. 112—113.
32. Иммунорегуляция болевой чувствительности при аддикции / Е. И. Батухтина, Т. И. Невидимова, Н. А. Бохан, Т. П. Ветлугина, Л. А. Ветрилэ, Т. В. Давыдова, Н. Н. Найденова, Д. Н. Савочкина // Нейроиммунопатология : материалы седьмой Российской конф. (Москва, 13—14 ноября 2012 г.) // Патогенез. – 2013. – Т. 10. – № 3. – С. 36.
33. **Исследование ольфакторных стимулов, значимых для оценки риска формирования и течения психических расстройств / Т. И. Невидимова, Ю. Н. Пономарев, Б. Г. Агеев, М. Л. Филипенко, Т. П. Ветлугина, Е. И. Батухтина, Н. А. Бохан, Г. Г. Симуткин, М. М. Аксенов // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 1. – С. 22—25.**
34. Нейроиммунные взаимодействия в клинике аддиктивных расстройств: роль сенсорной уязвимости / Т. И. Невидимова, Е. И. Батухтина, Т. П. Ветлугина, Н. А. Бохан // Нейроиммунология. – 2013. – Т. XI. – № 1—2. – С. 104—105.
35. **Нейрофизиологические паттерны поисковой и творческой активности у лиц с расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ / Е. И. Батухтина, Т. И. Невидимова, Т. П. Ветлугина, Н. П. Кокорина, Н. А. Бохан // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156. – № 11. – С. 536—541.**
36. **Особенности электроэнцефалограммы лиц с расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ, в условиях ольфакторной стимуляции / Е. И. Батухтина, Т. И. Невидимова, Т. П. Ветлугина, Н. П. Кокорина, Н. А. Бохан // Физиология человека. – 2013. – № 4. – С. 58—64.**
37. Пат. 2012129623 Российская Федерация. Способ оценки риска эпизодического употребления наркотиков лицами подростково-юношеского возраста / Т. И. Невидимова, Т. В. Давыдова, Л. А. Ветрилэ, Т. П. Ветлугина, Н. А. Бохан, Е. И. Батухтина ; опубл. 28.05.2013. Бюл. № 1.
38. Прогнозирование риска рецидива синдрома зависимости на основе патофизиологических маркеров : медицинская технология / Т. И. Невидимова, Т. П. Ветлугина, Н. А. Бохан, Е. И. Батухтина, А. И. Мандель, Д. Н. Савочкина, Г. П. Ляшенко, С. И. Гусев. – Томск: «Иван Федоров», 2013. – 20 с.
39. Прогностические возможности ольфактометрии в психиатрии и наркологии / Т. И. Невидимова, Е. И. Батухтина, Т. П. Ветлугина, Г. Г. Симуткин, Н. А. Бохан // Трансляционная медицина – инновационный путь развития современной психиатрии : тез. общероссийской конф. с международным участием совместно с совещанием главных специалистов и пленумом правления российского общества психиатров (Самара, 19—21 сентября 2013 г.). – Самара, 2013. – С. 130—131.
40. Психонейроиммунологические факторы риска эпизодического употребления наркотиков лицами подростково-юношеского возраста / Т. И. Невидимова, Т. В. Давыдова, Л. А. Ветрилэ, Т. П. Ветлугина, Е. И. Батухтина // Нейроиммунопатология : материалы седьмой Российской конф. (Москва, 13—14 ноября 2012 г.) // Патогенез. – 2013. – Т. 10. – № 3. – С. 60.
41. Роль цитокинов в формировании опиоидной зависимости / Е. И. Батухтина, Т. И. Невидимова, А. И. Мандель, Г. П. Ляшенко, Н. Н. Найденова, Д. Н. Савочкина, Д. О. Мосин // Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии : сборник тезисов Третьей Всероссийской конф. с международным участием (Томск, 5—6 марта 2013 г.). – Томск, 2013. – С. 20—21.
42. **Функциональная сопряженность обонятельной и иммунной систем у лиц на разных стадиях формирования расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ / Е. И. Батухтина, Т. И. Невидимова, Т. П. Ветлугина, Н. А. Бохан // Наркология. – 2013. – № 1. – С. 40—44.**
43. **Цитокин-опосредованные механизмы формирования патологического влечения к опиоидам / Е. И. Батухтина, Т. И. Невидимова, Т. П. Ветлугина, Н. А. Бохан // Наркология. – 2013. – № 4. – С. 35—39.**
44. Эпизодическое употребление психоактивных веществ высокообразованной молодежью: психонейроиммунологическая предикция / Т. И. Невидимова, Е. И. Батухтина, Т. П. Ветлугина, Н. А. Бохан // Вестник Томского государственного педагогического университета. – 2013. – Вып. 8. – С. 213—216.
45. Nevidimova, T. Cytokines, pain and olfaction in addiction / T. Nevidimova, E. Batukhtina, N. Bokhan // Neuroimmunomodulation. – 2014. – № 21. – Suppl. 1. – P. 36.
46. Sensory systems and immunity in mental disorders / T. Nevidimova, T. Vetlugina, E. Batukhtina, N. Bokhan, V. Semke // 19th Annual International "Stress and Behavior" Neuroscience and Biopsychiatry Conference (May 16-19, 2013, St. Petersburg, Russia). – Proceedings and Program. – P. 30.
47. Антитела к нейромедиаторам – возможные биомаркеры предрасположенности к аддиктивному поведению / Т. В. Давыдова, Л. А. Ветрилэ, Т. И. Невидимова, Т. П. Ветлугина, В. Г. Фомина, Е. И. Батухтина, Н. А. Бохан, И. А. Захарова, Д. Н. Савочкина // Патогенез. – 2014. – Т. 12. – № 3. – С. 16—19.

48. Взаимосвязь продукции интерлейкина-6 с ноцицепцией в постабстинентный период опиоидной зависимости / Т. И. Невидимова, Е. И. Батухтина, Д. Н. Савочкина, Т. П. Ветлугина, С. А. Иванова, Н. А. Бохан, Л. И. Афтанас // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2014. № 4. С. 5—6.
49. Оценка риска употребления психоактивных веществ: иммунофизиологический подход / Т. И. Невидимова, Е. И. Батухтина, Т. П. Ветлугина, Н. А. Бохан // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2014. – № 1. – С. 5—6.
50. Роль восприятия андростенона и полиморфизма гена OR7D4 в предикции опиоидной зависимости / Е. И. Батухтина, Т. И. Невидимова, М. Л. Филиппенко, М. Н. Суровцева, Е. А. Соколова, Т. П. Ветлугина, Н. А. Бохан // Наркология. – 2014. – № 1 (145). – С. 35—40.
51. Соотношение антител к нейромедиаторам в сыворотке крови студентов, эпизодически употреблявших психоактивные вещества / Т. В. Давыдова, Л. А. Ветрилэ, Т. И. Невидимова, Т. П. Ветлугина, В. Г. Фомина, И. А. Захарова, Е. И. Батухтина, Н. А. Бохан // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 157. – № 3. – С. 309—312.
52. Особенности продукции цитокинов при болезнях зависимости / Т. И. Невидимова, Т. П. Ветлугина, Е. И. Батухтина, Д. Н. Савочкина, Н. Н. Найденова, В. Б. Никитина, О. А. Лобачева, Т. А. Менявцева, С. А. Иванова, Н. А. Бохан // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 1-1. – С. 49—51.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АТ ДА – аутоантитела к дофамину  
 АТ НА – аутоантитела к норадреналину  
 АТ СЕР – аутоантитела к серотонину  
 БО – эмоциональная оценка болевой чувствительности  
 БВ – верхний болевой порог  
 БН – нижний болевой порог  
 ИЛ-1 $\beta$  – интерлейкин-1 $\beta$   
 ИЛ-6 – интерлейкин-6  
 ИН – клинические признаки иммунологической недостаточности  
 ИО – эмоциональная оценка изопропанола  
 ЖКТ – хронические заболевания желудочно-кишечного тракта  
 ОА – обонятельная аттрактивность  
 ОАИ – отсутствие аверсивной реакции на изопропанол  
 ОКП – признаки обсессивно-компульсивного поведения  
 ПАВ – психоактивные вещества  
 Риск – потребность в поведении, сопряженном с риском  
 СТ – ситуативная тревожность  
 СС – потребность в сенсорной стимуляции  
 ФИ – фагоцитарный индекс  
 ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухолей- $\alpha$   
 ФЧ – фагоцитарное число