

DOI: 10.15690/vramn669

В.А. Шаркова¹, И.А. Ковалёв^{1, 2}, А.Ю. Шиванова¹

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет,
Владивосток, Российская Федерация

² Краевой наркологический диспансер, Владивосток, Российская Федерация

Мониторинг аутоантител к нейроспецифическим белкам при различных состояниях опиоидной наркомании

Перво-психические заболевания могут сопровождаться изменением иммунологических показателей, в том числе нарушениями идиотип-антиидиотипических балансов. Однако реакции с направленностью к нейроантигенам на основе определения идиотипических и антиидиотипических антител при различных состояниях наркозависимости не изучались. **Цель исследования:** проанализировать изменения идиотипических (аАТ1) и антиидиотипических (аАТ2) аутоантител к нейробелкам S100, ОБМ, ГФКП, ФРН при различных состояниях опиоидной наркомании — интоксикации, абстиненции и ремиссии. Определить прогностические критерии их влияния.

Пациенты и методы. Обследовано 70 пациентов с диагнозом опиоидной наркомании, все — мужчины в возрасте 22–38 лет. В состоянии интоксикации — 24, в абстиненции — 24, в периоде ремиссии 21–28 дней — 22 человека. Контрольную группу составили здоровые лица (n=18). Обследование включало определение уровня идиотипических и антиидиотипических антител к нейробелкам (S100, ОБМ, ГФКП, ФРН) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** В состоянии интоксикации сравнительный анализ уровня аутоантител к нейробелкам относительно группы контроля выявил статистически значимые различия только аАТ2 к ОБМ. В абстиненции выявлено повышение уровня аАТ1 к ГФКП, ОБМ ($p \leq 0,05$); уровень аАТ2 к ГФКП и ФРН возрастает ($p \leq 0,05$), к S100 и ОБМ — снижается ($p \leq 0,05$). В ремиссии уровень аутоантител приближается к показателям интоксикации; информативно повышение аАТ2 к ФРН и аАТ2 к S100, ОБМ ($p \leq 0,05$). Сравнительный анализ между разными состояниями опиоидной наркомании показал, что между стадиями интоксикации и ремиссии существует критериальная идентичность. Статистическая достоверность выявлена между стадиями интоксикации и абстиненции аАТ1 к ОБМ и аАТ2 к ФРН (увеличение в абстиненции) и между стадиями абстиненции и ремиссии — аАТ1 к ГФКП, ОБМ, аАТ2 к ГФКП (снижение в ремиссии), S100, ОБМ (увеличение в ремиссии). **Заключение.** Концентрация идиотипических и антиидиотипических антител к нейробелкам S100, ОБМ, ГФКП, ФРН может быть использована в качестве критерия различных состояний опиоидной зависимости при диагностике опиоидной наркомании.

Ключевые слова: аутоантитела к нейробелкам S100, ОБМ, ГФКП, ФРН; опиоидная наркомания, иммунный ответ.

(Для цитирования): Шаркова В.А., Ковалёв И.А., Шиванова А.Ю. Мониторинг аутоантител к нейроспецифическим белкам при различных состояниях опиоидной наркомании. *Вестник РАМН.* 2016;71(5):385–391. doi: 10.15690/vramn669

385

V.A. Sharkova¹, I.A. Kovalev^{1, 2}, A.Yu. Shivanova¹

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

² Regional narcological clinic, Vladivostok, Russian Federation

Autoantibodies to Neuropeptides in the Different States of Opium Addiction

Background: During the last years the addiction rate remains stable high. While the neurochemical drug effect remains unclear. **Aims:** To analyze the changes of the idiotype (aAT1) and anti-idiotype (aAT2) autoantibodies to the neuroproteins S100, MBP, GFAP, NGF on the different stages of opium addiction and to indicate prognosis criteria of their effect. **Materials and methods:** 70 patients (only men, aged 22–38) with diagnosis opium addiction underwent examination. According to the results of testing, we detected the intoxication in 24 patients, withdrawal — in 24, and 22 patients were at remission stage of 21–28 days. The control group included only healthy people (n=18). The survey was focused on the rate detection of the idiotype and anti-idiotype IgG class antibodies in relation to the rate of neural proteins (S100, MBP, GFAP, NGF) in the serum with the IEA. **Results:** in patients with opium intoxication, we revealed statistical assurance in the rate of autoantibodies amount and their counterweights to the neural proteins rate between control and experimental groups. Only the rate of the aAT2 protein significantly decreased relatively to the MBP. In patients with abstinence, the rate of aAT1 to the MBP, GFAP ($p \leq 0,05$) increased. The rate of aAT2 in relation to the GFAP and MBP also increased ($p \leq 0,05$), at the same time it decreased in relation to the S100 and NGF ($p \leq 0,05$). The autoantibodies amount at the remission stage corresponded to the amount at the intoxication stage. The comparative analysis of the patient groups with the different stages of opium addiction detected the identity criteria both in the intoxication and remission. We revealed statistical assurance in the rates of aAT1 to MBP and aAT2 to NGF in patients with intoxication and abstinence, and in the rates of aAT1 to GFAP, MBP, and aAT2 to GFAP (decreased in the remission) and to S100, MBP (increased in the remission) in patients with abstinence and at remission. **Conclusion:** Levels of idiotype and anti-idiotype antibodies to the neural proteins S100, MBP, GFAP, NGF (especially aAT2 to MPB) could be used as diagnostic factor and for accessing different states of opium addiction.

Key words: autoantibodies to neuropeptides S100, MBP, GFAP, NGF; opium addiction, immune response.

(For citation): Sharkova VA, Kovalev IA, Shivanova AY. Autoantibodies to Neuropeptides in the Different States of Opium Addiction. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2016;71(5):385–391. doi: 10.15690/vramn669

Обоснование

Потребление наркотиков в немедицинских целях в течение последних лет остается стабильно высоким: появляются новые виды наркотических веществ, упрощаются способы их употребления, увеличивается число наркозависимых лиц, ситуация с употреблением наркотиков среди российской молодежи ухудшается. Первичная заболеваемость наркоманией в Российской Федерации по состоянию на 2015 г. зафиксирована на уровне предыдущего года (14,1 на 100 тыс. населения), однако в Приморском крае выросла на 15%, составив 43,5 на 100 тыс. населения. Показатель пораженности наркоманией в Приморском крае составляет 317 на 100 тыс. населения, что также в 1,5 раза выше среднероссийского показателя (213 на 100 тыс.). При этом уже длительное время регистрируется высокий уровень наркозаболеваемости, превышающий среднероссийский показатель [1].

Оценка длительности употребления наркотических веществ проводится на основании анамнестических данных пациента и данных лабораторных анализов наличия психоактивных веществ в организме. Прием разных наркотических веществ имеет различную клиническую картину. Опиный наркомания имеет несколько состояний при употреблении опиоидного наркотика: интоксикация при введении наркотика, синдром отмены при отсутствии наркотика более 1–2 сут и состояние ремиссии, возникающее спустя 10–15 дней после последнего употребления опиоидного наркотика. Наличие или отсутствие опиоидного наркотика в организме меняет не только клиническое проявление заболевания, изменения происходят и на уровне иммунологических показателей, идут нарушения иммунорегуляторных функций центральной нервной системы [2–6].

Иммунологические механизмы принимают участие в патогенезе развития и формировании опиоидной наркомании. Однако маркеров или индикаторов, указывающих на определенное состояние наркомании, не выявлено. Нервная система представляет собой единую нервно-трофическую сеть, в которой соседние нейроны обмениваются не только импульсами, но и трофическими сигналами, а также своим пластическим материалом, что влияет и на уровень аутоантител к нейробелкам. Изучение нейробелков S100 (семейство растворимых Ca^{2+} -связывающих белков нервной ткани, участвующих в процессах деления и дифференцировки клеток), ГФКП (глиальный фибриллярный кислый протеин), ОБМ (основной белок миелина), ФРН (фактор роста нервов) показывает в различной степени выраженный эффект на такие функции нейронов, как деполаризация мембраны, снижение генерации потенциала действия, снижение максимальной проводимости, способность к увеличению инактивации каналов. Анализ физиологической роли данных белков показал, что антитела к этим антигенам обратимо влияют на пассивные и активные характеристики электрических параметров нейрональных мембран [7–9].

Употребление опиоидного наркотика вносит деструкцию и во все органы и системы, включая мозговую ткань. Исследования уровня аутоантител к мозговым нейробелкам говорят о нарушениях в нейроглии, в связи с чем исследования динамики аутоантител при черепно-мозговой травме и эпилепсии позволяют рассматривать уровень аутоантител как дополнительный критерий оценки степени тяжести повреждения мозга [10–13]. При хронической интоксикации происходит износ организма, что ведет к нарушениям белкового обмена и влияет на уровень нейрональных антител. Магнитно-резонансная томография показывает у больных опиоидной наркоманией диффузные изменения

в затылочной области, префронтальных корковых отделах, структурах гиппокампа, базальных ядрах. При этом органического поражения головного мозга не выявляется. Влияние опиоидного наркотика на мозговую ткань приводит к нарушениям трофики нервно-мозговой ткани вплоть до развития амнестического синдрома [14, 15].

Антитела к указанным белкам и их функциональные противовесы, специфические антиидиотипические антитела, являются нормальными компонентами сыворотки крови и синтезируются у всех здоровых лиц в строго определенных количествах, мало подверженных индивидуальным колебаниям. Повышение или снижение содержания аАТ1 и аАТ2 может сопровождать или предшествовать клинической манифестации разных форм патологии центральной или периферической нервной системы. Регуляторная роль антител к биологически активным соединениям демонстрирует участие антител в церебральных механизмах мотиваций, эмоций, а также при формировании долговременной памяти [16–18].

Исследования идиотипических антител (аАТ1) к белкам нервной ткани S100, ГФКП, ОБМ и ФРН и их функциональных противовесов антиидиотипических антител (аАТ2) в сыворотке крови человека проводятся для оценки аутоиммунных реакций организма с направленностью к антигенам нервной ткани.

S100 участвует в регуляции созревания центральных нейронов в ходе раннего онтогенеза, является трофическим фактором для серотонинергических нейронов в сформированной нервной системе; функции S100 связаны с регуляцией проницаемости ионных каналов, а также с интегративной деятельностью мозга (механизмами обучения, памяти, эмоционально мотивационных реакций). ГФКП — основной компонент промежуточных филаментов астроцитов, синтез быстро и значительно изменяется при повреждающих воздействиях на нервную ткань (ишемия, геморрагия, механические повреждения). ОБМ участвует в организации, сборке и поддержании структурной целостности миелина в центральной и периферической нервной системе. ФРН — нейротрофин, участвующий в регуляции развития холинергических нейронов, в установлении контактов между нейронами центральной и периферической нервной системы.

Нейропептидные комплексы составляют основу эмоционально-мотивационного поведения человека, участвуют в регуляции таких процессов, как голод, жажда, боль, сон, память, внимание, работоспособность, регенерации нервной ткани [19, 20].

Таким образом, изучение уровня аутоантител к нейробелкам позволит лучше узнать о степени повреждения нервной ткани при употреблении опиоидного наркотика, установить взаимосвязь уровня аутоантител с различными состояниями опиоидной наркомании.

Целью нашего исследования явилась оценка динамики продукции идиотипических и антиидиотипических аутоантител к нейробелкам S100, ГФКП, ОБМ, ФРН при формировании различных состояний наркозависимости.

Методы

Дизайн исследования

Проведено квазирандомизированное контролируемое исследование.

Для проведения исследования была сформирована репрезентативная выборка из числа пациентов с различными состояниями опиоидной наркомании, обратившихся для лечения.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование

1. Больные опийной наркоманией (шифр по МКБ-10 F11), находящиеся в разных состояниях опийной зависимости: с синдромом зависимости от опиоидов, систематическим употреблением, второй стадией. Активная зависимость (F11.25.2). Синдром отмены опиоидов (F11.30). В настоящее время воздержание (F11.20.2).
2. Контрольная группа (здоровые лица).
3. Возраст от 22 до 38 лет.

Критерии исключения

1. Синдром отмены опиоидов с делирием (F11.40).
2. Синдром зависимости от опиоидов с сопутствующими диагнозами (туберкулез, повреждения мозга (инсульт, черепно-мозговая травма), инфаркт миокарда, острая пневмония, острая инфекционная патология с выраженными кишечными или дыхательными нарушениями).
3. Лица, получающие антиретровирусную, антибактериальную терапию.
4. Пациенты с вирусом иммунодефицита человека.
5. Пациенты, получающие R-облучение.
6. Пациенты с установленными ревматологическими заболеваниями.
7. Пациенты женского пола.

Условия проведения

Исследование выполнено на базах ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Владивосток), ГБУЗ «Краевой наркологический диспансер» (Владивосток). В исследование включались наркозависимые лица, обратившиеся для клинического обследования и лечения с апреля 2013 по декабрь 2014 г.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с ноября 2011 по декабрь 2015 г.

Описание медицинского вмешательства

Всем больным проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование с тестированием на психоактивные вещества. Клинический диагноз устанавливался согласно критериям МКБ-10. Для определения уровня идиотипических и антиидиотипических аутоантител к нейробелкам S100, ГФКП, ОБМ, ФРН использовалась сыворотка крови наркозависимых больных. Пациенты распределялись по группам: в группу интоксикации отбирались лица, употребившие опийный наркотик в течение последних 12 ч (исследовано 192 пробы), в группе абстиненции находились лица с клиническими признаками абстиненции, употребившие опийный наркотик около 2 сут назад (исследовано 192 пробы), в группе ремиссии — лица после купирования абстиненции, употребившие опийный наркотик более 14 дней назад (176 проб). Контрольную группу составили здоровые лица (144 пробы). Распределение по группам происходило параллельно.

Исходы исследования

Исходом исследования явилось определение уровня аутоантител в сыворотке крови больных при различных состояниях опийной наркомании в качестве дополнительного критерия определения стадии наркозависимости.

Методы регистрации исходов

Для достижения цели исследования было использовано определение идиотипических и антиидиотипиче-

ских антител в сыворотке крови. Уровни аутоантител к белкам S100, ГФКП, ОБМ, ФРН определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов для полуколичественного определения идиотипических и антиидиотипических антител к нейроантигенам в сыворотке крови «ИФА-НЕЙРО-АТ» ООО «Биофарм-тест» (Россия). В сыворотке крови определяли концентрацию нейротропных аАТ класса G к антигенным компонентам S100, ГФКП, ОБМ, ФРН. Расчеты количества идиотипических и антиидиотипических антител к нейроантигенам проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Результаты иммунологического исследования сравнивали с данными контрольной группы клинически здоровых лиц.

Этическая экспертиза

В соответствии с Хельсинской декларацией (2000), в результате этической экспертизы Этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России получено положительное решение на проведение данного исследования: «Исследование отвечает основным этическим требованиям, выполнено с письменного информированного согласия пациента, в полном объеме соблюдаются права пациентов на самоопределение и конфиденциальность персональных данных пациентов. Результаты исследования могут быть представлены в печати с соблюдением конфиденциальности» (Выписка из протокола Этического комитета № 3, дело № 11 от 01.04.2013).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Статистическая обработка полученных материалов произведена с применением прикладных компьютерных программ BioStat (AnalystSoft Inc., США). Распределение количественных показателей проверяли на нормальность с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для каждой из непрерывных величин определяли среднее (M) и стандартное отклонение (σ) либо медиану (Me) и квартили распределения ($LQ-UQ$). При сравнении групп использовали непарный t -критерий Стьюдента. Для сравнения средних значений показателей в нескольких независимых группах применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Для анализа таблиц сопряженности признаков применяли двусторонний точный критерий Фишера. Взаимосвязь переменных изучали при помощи корреляционного анализа. Проверку гипотезу о нормальности распределения выполняли с использованием критерия Колмогорова–Смирнова, различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Проведено изучение идиотипических и антиидиотипических антител в сыворотке крови у 70 пациентов (мужчин) с диагнозом опийной наркомании без осложнений в возрасте 22–38 лет. Были сформированы три исследуемые группы. Первую группу составили 24 (34,3%) пациента в состоянии интоксикации опиоидами, средний возраст

29,5±3,79 года, интерквартильный размах 27–32,5. Во вторую группу вошли 24 (34,3%) пациента в состоянии абстинентного синдрома вследствие употребления опиоидов, средний возраст 29,4±3,68 года, интерквартильный размах 27–32. Третья группа представлена 22 (31,4%) пациентами в состоянии постабстинентной ремиссии 21–28 дней воздержания употребления опиоидов, возраст 29,68±3,25 года, интерквартильный размах 28–32. Для сравнительной характеристики использована контрольная группа, сформированная из здоровых лиц, проходивших обследование по медицинской комиссии допуска к управлению автотранспортом и не имевших наркологического заболевания, численностью 17 человек, мужчины, средний возраст 29,5±3,5 года, интерквартильный размах 28–32. Контрольная и исследуемые группы были сопоставимы по возрасту ($F=3,075$; $p=0,091$). Обследование включало определение уровня идиотипических и антиидиотипических антител класса IgG к белкам нервной ткани (S100, ОБМ, ГФКП, ФРН) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Отбор производился среди лиц, употребляющих опиоидный наркотик в течение 5 лет (систематическое употребление). Все пациенты, у которых произведен забор крови, ежедневно употребляли 1 г опиоидного наркотика, не имели ремиссий за последние 5 лет, не получали медикаментозного лечения.

Основные результаты исследования

Уровни аАТ1 и аАТ2 к белкам нервной ткани S100, ГФКП, ОБМ, ФРН в сыворотке крови наркозависимых лиц разных клинических групп оказались неравнозначными (табл.). Так, аАТ2 к ОБМ у лиц в состоянии интоксикации было в 1,2 раза ниже контроля (168,5±23,1 против 197±17,2 усл. ед.; $p<0,05$). Сравнительный анализ уровня остальных аутоантител к белкам нервной ткани в сыворотке крови лиц в состоянии интоксикации не выявил статистически значимых различий по исследуемым показателям.

В состоянии абстиненции относительно группы контроля было выявлено повышенное содержание аАТ1 к белкам ГФКП (148,9±16,1 против 136,2±13,1 усл. ед.; $p<0,05$) и ОБМ (221,9±39,9 против 138,5±13,4 усл. ед.; $p<0,05$), аАТ2 к белкам ГФКП (176,5±21,6 против 153,3±7,9 усл.

ед.; $p<0,05$) и ФРН (171,5±39,6 против 127,4±20,3 усл. ед.; $p<0,05$). Содержание аАТ2 к остальным белкам нервной ткани оказались снижены. Так, уровень аАТ2 к белку S100 составил 166,3±28,4 против 217,2±22,1 усл. ед. ($p<0,05$), к белку ОБМ — 154,9±24,4 против 197±17,2 усл. ед. ($p<0,05$). При этом различия аАТ1 к S100 и ФРН с контрольными величинами не были статистически значимы.

Показатели уровня аутоантител к мозговым нейробелкам в состоянии ремиссии незначительно отличались от показателей контрольной группы. Поэтому разница аАТ1 всех белков нервной ткани с контрольными величинами не была статистически значима. Уровень же антиидиотипических антител к белкам S100, ОБМ и ФРН отличался от контроля. Так, уровень аАТ2 к белкам S100 и ОБМ оказался ниже контроля и составил 186,2±5,2 против 217,2±22,1 усл. ед. ($p<0,05$) и 182,1±9 против 197±17,2 усл. ед. ($p>0,05$) соответственно. Уровень аАТ2 к ФРН увеличен по отношению к контролю (149,1±11,7 против 127,4±20,3 усл. ед.; $p<0,05$).

Возможно, чрезмерно длительное сохранение повышенной реактивности аАТ1 к нейробелкам ГФКП, ОБМ и аАТ2 к ФРН, а также снижение аАТ2 к S100, ГФКП, ОБМ в период наиболее выраженного клинического проявления физических и психических изменений в организме говорит о выраженных неврологических дефектах.

Сравнительный анализ уровней аутоантител и их противовесов к белкам нервной ткани в сыворотке крови наркозависимых лиц на разных стадиях заболевания выявил динамику их изменения. При переходе от интоксикации в состояние абстиненции выявлено повышение уровня аАТ1 к белкам ГФКП, ОБМ, ФРН и аАТ2 к белкам ГФКП, ФРН. Из них статистически достоверное повышение показали аАТ1 к ОБМ (142,3±27,6 против 221,9±39,9 усл. ед.) и аАТ2 к ФРН (130,6±34 против 171,5±39,6 усл. ед.). Уровень аАТ1 к S100, аАТ2 к S100 и к ОБМ при переходе от интоксикации в абстиненцию оказался снижен незначительно ($p>0,05$).

При переходе состояния абстиненции в ремиссию обнаружено снижение уровня аАТ1 к белкам ГФКП (148,9±16,1 против 133,2±6 усл. ед.), ОБМ (221,9±39,9 против 131,6±10,6 усл. ед.), ФРН (157,5±25,9 против 150,4±7 усл. ед.) и аАТ2 к ГФКП (176,5±21,6 против

Таблица. Показатели уровня идиотипических и антиидиотипических аутоантител при различных состояниях опиоидной наркомании

Показатель, усл. ед.	Состояние опиоидной наркомании			Контрольная группа (здоровые лица) n=18	p
	Интоксикация n=24	Абстиненция n=24	Ремиссия n=22		
№ п/п	1	2	3	4	
<i>Уровень аАТ1 к белку</i>					
S100	203,5±16,5	188,1±33,5	206±14,3	203,8±29,9	1, 2, 3 >0,05
ГФКП	133,4±25,2	148,9±16,1*	133,2±6	136,2±13,1	3 <0,05
ОБМ	142,3±27,6	221,9±39,9*	131,6±10,6	138,5±13,4	1 <0,05 3 <0,05
ФРН	146,7±19,4	157,5±25,9	150,4±7	145,3±10,8	1, 2, 3 >0,05
<i>Уровень аАТ2 к белку</i>					
S100	185,1±39,6	166,3±28,4*	186,2±5,2*	217,2±22,1	3 <0,05
ГФКП	159,5±30,9	176,5±21,6*	153,8±6,8	153,3±7,9	3 <0,05
ОБМ	168,5±23,1*	154,9±24,4*	182,1±9*	197±17,2	3 <0,05
ФРН	130,6±34	171,5±39,6*	149,1±11,7*	127,4±20,3	1 <0,05

Примечание. Статистическая достоверность различий показателей с группой контроля: * — $p<0,05$, 1 — между подгруппами 1 и 2, 2 — между подгруппами 1 и 3, 3 — между подгруппами 2 и 3.

153,8±6,8 усл. ед.), ФРН (171,5±39,6 против 149,1±11,7 усл. ед.). У идиотипических аутоантител к S100 (188,1±33,5 против 206±14,3 усл. ед.), АТ2 к S100 (166,3±28,4 против 186,2±5,2 усл. ед.) и ОБМ (154,9±24,4 против 182,1±9 усл. ед.) выявлено повышение уровня их содержания. При изменении состояния опийной наркомании от абстиненции к ремиссии статистическую достоверность показали аАТ1 к ГФКП, ОБМ и аАТ2 к S100, ГФКП, ОБМ.

Проведение сравнительного анализа уровня аутоантител в интоксикации и ремиссии показало, что содержание аАТ1 и аАТ2 в состоянии интоксикации практически совпадает с уровнем в ремиссии ($p>0,05$), в состоянии абстиненции нейрoантител образуется больше, чем при интоксикации и ремиссии. Уровень антиидиотипических антител ко всем нейробелкам можно использовать как маркер состояния абстиненции. Количественные сдвиги в продукции антиидиотипических антител к белку ОБМ можно использовать в качестве интегрального (результатирующего) показателя различных состояний наркозависимости.

Выявленные тенденции подтверждают, что наркотические вещества меняют активность иммунной системы, указывают на вовлечение аутоиммунных реакций в патогенез формирования наркозависимости и влияют на выработку идио- и антиидиотипических аутоантител к нейробелкам S100, ГФКП, ОБМ, ФРН, изменяя их уровень поступления в периферическую кровь. Изменение динамики синтеза нейрoаутоантител может являться патогенетическим звеном нарушений нервной системы при опийной наркомании.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Иммунологические механизмы играют важную роль в клинико-иммунологической характеристике опийной наркомании при разных ее состояниях (интоксикации, абстиненции и ремиссии). Выявлены определенные уровни содержания аутоантител в сыворотке крови при различных состояниях наркомании. В ходе исследования установлена сопряженность показателей иммунной реактивности с различными состояниями опийной наркомании, имеющими различные клинические проявления и их различную степень выраженности. Обнаружено, что различное содержание идио- и антиидиотипических аутоантител к нейробелкам S100, ГФКП, ОБМ, ФРН характеризует разнообразный уровень иммунной реактивности в течение периода заболевания. Обнаружено, что определение уровня аутоантител к нейробелкам может служить дополнительными диагностическими критериями состояния интоксикации (аАТ2 к ОБМ), состояния абстинентного синдрома при опийной наркомании (аАТ1 к ГФКП, ОБМ; аАТ2 ко всем белкам) и состояния ремиссии (аАТ2 к S100, ОБМ, ФРН).

Обсуждение основного результата исследования

Приоритетное направление практического здравоохранения — профилактическое — требует более раннего выявления признаков употребления психоактивных веществ и проведения превентивных мероприятий, предотвращающих дальнейшее развитие опийной наркомании, а также обнаружения признаков рецидива заболевания при возникновении ремиссии у пациента. До настоящего времени исследования в области прогнозирования течения наркомании ограничиваются только исследованием

на наличие психоактивных веществ в организме. Настоящая работа предполагает внедрение дополнительных диагностических критериев для подтверждения различных состояний опийной наркомании на основе различной иммунной реактивности при разных состояниях наркозависимости.

Полученные данные свидетельствуют о роли изменения уровня аутоантител к нейробелкам при употреблении опиоидов. Изменение уровня аутоантител свидетельствует о поражении центральной нервной системы, что позволяет предположить, что клиническая картина опийной наркомании имеет свою систему изменений на иммунологическом уровне, в частности изменение уровня идиотипических и антиидиотипических нейрoантител.

Согласно проведенным в данной области исследованиям, рост либо снижение количества аутоантител к нейробелкам S100, ГФКП, ОБМ, ФРН свидетельствуют не только о повреждении нейронов головного мозга, но и об изменениях в нервно-мозговой ткани в результате регулярного употребления наркотических веществ. Данные повреждения влекут за собой формирование психических расстройств, снижение психической активности и общего качества жизни [12–14].

Формирование опийной наркомании — сложный патогенетический процесс, отражающий реакции организма на введение наркотических веществ, и эти реакции меняются и зависят от длительности употребления наркотика, дозы вводимого вещества и различных состояний проявления опийной наркомании. Дисфункция регуляторного звена иммунной системы усугубляет течение заболевания, вызывая его прогрессирование. Уровень аутоантител к мозговым нейробелкам отражает активность иммунных реакций на повреждение организма и указывает на его способность к адаптации при хроническом введении опийного наркотика. Дальнейшее исследование динамики продукции аутоантител к нейробелкам позволит использовать данные показатели в качестве дополнительных диагностических критериев повреждения головного мозга, клинических состояний опийной наркомании с целью диагностики, экспертизы, прогноза, исхода опийной наркомании.

Методики определения аутоантител доступны для практического применения в клиническом здравоохранении. Наиболее высокую прогностическую информативность показал уровень аАТ2 к белку ОБМ и ФРН, что заставляет уделить более пристальное внимание данным нейробелкам, а также применять их для исследований как в качестве отдельных характеристик, так и в комплексе с другими нейробелками. Обнаружено, что именно аутоиммунные процессы 2-го уровня более стабильно отражают повреждение мозговой ткани, тем самым являясь более стабильными показателями изменений при опийной наркомании в сочетании с ее клиническими симптомами. Прогностическая информативность полученных показателей не является постоянной величиной, а изменяется в динамике различных состояний опийной наркомании.

Заключение

В настоящем исследовании при проведении мониторинга нейрoантител при различных состояниях наркозависимости выявлена их прогностическая значимость. Показана зависимость содержания идиотипических и антиидиотипических антител к нейробелкам S100, ГФКП,

ОБМ, ФРН в сыворотке крови не только при использовании опиатов, но и в состоянии наркозависимости. Определены маркеры, которые могут быть использованы в качестве дополнительного критерия разницы между стадиями наркозависимости. Наиболее выраженные изменения уровня аутоантител к мозговым нейробелкам выявлены при абстинентном синдроме опиоидной наркомании. Полученные данные позволяют рассматривать антиидиотипические антитела к нейробелкам ОБМ и ФРН как биомаркеры диагностики состояния опиоидной наркозависимости.

Источник финансирования

Исследование выполнено за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания и при использовании личных средств авторов данной статьи.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киржанова В.В., Григорова Н.И., Сидорюк О.В. / *Сб.: Основные показатели деятельности наркологической службы в РФ 2009–2014.* — М.: НИИ наркологии; 2015. — 141 с. [Kirzhanova VV, Grigorova NI, Sidoryuk OV. *Sbornik. Osnovnye pokazateli deyatel'nosti narkologicheskoi sluzhby v RF 2009–2014.* Moscow: NII narkologii; 2015. 141 p. (In Russ).]
2. Погосов А.В., Хадж С.Ш. Депрессивные расстройства в клинике опиоидного абстинентного синдрома // *Наркология.* — 2015. — Т.14. — №5. — С. 50–56. [Pogosov AV, Khadzh SSH. *Depressivnye rasstroistva v klinike opiinogo abstinentsnogo sindroma.* *Narkologiya.* 2015;14(5):50–56. (In Russ).]
3. Батухтина Е.И., Невидимова Т.И., Давыдова Т.В. и др. Особенности нейроиммунорегуляции у лиц с опиоидной зависимостью // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* — 2012. — №6. — С. 9–11. [Batukhtina EI, Nevidimova TI, Davydova TV, et al. Features of neuroimmunoregulation in patients with drug dependence. *Siberian gerald [sic] of psychiatry and addiction psychiatry.* 2012;(6):9–11. (In Russ).]
4. Шаркова В.А. Роль цитокинов в иммунопатогенезе наркозависимости // *Аллергология и иммунология.* — 2007. — Т.8. — №2 — С. 225–230. [Sharkova VA. The role of cytokines in immunopathogenesis of drug addiction. *Allergologiya i immunologiya.* 2007;8(2):225–230. (In Russ).]
5. Ковалев И.А., Шиванова А.Ю., Ермолицкая С.А., Шаркова В.А. Цитокиновый спектр при различных состояниях наркомании // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* — 2014. — №2. — С. 133–134. [Kovalev IA, Shivanova AYu, Ermolitskaya SA, Sharkova VA. Tsi-tokinovyi spektr pri razlichnykh sostoyaniyakh narkomanii. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovani.* 2014;(2):133–134. (In Russ).]
6. Шаркова В.А. Особенности иммунного статуса, гено-фенотипической характеристики наркомании: автореф. дис... докт. мед. наук. — Владивосток; 2007. — 50 с. [Sharkova VA. *Osobennosti immunnogo statusa, geno-fenotipicheskoi kharakteristiki narkomanii.* [dissertation abstract] Vladivostok; 2007. 50 p. (In Russ).] Доступно по: <http://www.tgmu.ru/library>. Ссылка активна на 20.04.2016.
7. Гамалея Н.Б. Иммуноterapia при наркологических заболеваниях (II часть) // *Вопросы наркологии.* — 2012. — №1 — С.84–112. [Gamaleya NB. *Immunoterapiya pri narkologicheskikh zabolovaniyakh (II chast').* *Voprosy narkologii.* 2012;(1):84–112. (In Russ).]
8. Кибитов А.О., Бродянский В.М., Анохина И.П. Поиск молекулярно-генетических маркеров высокого риска наркологических заболеваний // *Вопросы наркологии.* — 2015. — №5 — С. 85–98. [Kibitov AO, Brodiansky VM, Anokhina IP. Search for high-risk molecular and genetic markers of addictions. *Voprosy narkologii.* 2015;(5):85–98. (In Russ).]
9. Абдурасулова И.Н., Клименко В.М. Роль иммунных и глиальных клеток в процессах нейродегенерации // *Медицинский академический журнал.* — 2011. — Т.11. — №1 — С. 12–29. [Abdurasulova IN, Klimenko VM. The role of immune and glial cells in neurodegenerative processes. *Med Akad Z.* 2011;11(1):12–29. (In Russ).]
10. Симонова А.В., Карабиненко А.А., Ганин Д.И., и др. Клинико-диагностическое значение комплексной оценки аутоиммунитета у пациентов с алкогольной и наркотической зависимостью // *Наркология.* — 2011. — Т.10. — №7 — С. 61–67. [Simonova AV, Karabinenko AA, Ganin DI, et al. Clinical and diagnostic value of integrated assessment of autoimmunity in patients with alcohol and drug dependence. *Narkologiya.* 2011;10(7):61–67. (In Russ).]
11. Шаркова В.А., Забелина Н.Р., Шиванова А.Ю. и др. *Аутоантитела в патогенезе наркозависимости.* / Материалы VII Дальневосточного регионального конгресса с международным участием «Человек и лекарство». — Владивосток: Медицина ДВ; 2010. — С. 113–114. [Sharkova VA, Zabelina NR, Shivanova AYu, et al. *Autoantitela v patogeneze narkozavisimosti.* (Conference proceedings) VII Dal'nevostochnyi regional'nyi kongress s mezhdunarodnym uchastiem "Chelovek i lekarstvo". Vladivostok: Meditsina DV; 2010. p. 113–114. (In Russ).]
12. Нганкам Л., Казанцева Н.В., Герасимова М.М. Иммунологические маркеры тяжести и прогноза черепно-мозговой травмы // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2011. — Т.111. — №7 — С. 61–65. [Ngankam L, Kazantseva NV, Gerasimova MM. Immunological markers of severity and outcome of traumatic brain injury. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2011;111(7):61–65. (In Russ).]
13. Одинак М.М., Цыган Н.В., Иванов А.М. и др. Белок S100β — биомаркер повреждения головного мозга // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* — 2011. — №1 — С. 210–214. [Odinak MM, Tsygan NV, Ivanov AM, et al. Protein S100β — biomarker of brain injury. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii.* 2011;(1):210–214. (In Russ).]
14. Расулова Х.А., Азизова Р.Б. Естественные нейротропные аутоантитела в сыворотке крови больных, страдающих эпилепсией // *Вестник РАМН.* — 2014. — Т.69. — №5–6 — С. 111–116. [Rasulova KhA, Arizova RB. Natural neurotropic autoantibodies in blood serum of epilepsy patients. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2014;69(5–6):111–116. (In Russ).] doi:10.15690/vramn.v69i5-6.1054.
15. Литвинцев Б.С., Ефимцев А.Ю., Тарумов Д.А. и др. Нейрофункциональные изменения у пациентов с опиоидной зависимостью: данные функциональной магнитно-резонансной томографии // *Medline.ru.* — 2015. — Т.16. — №2 — С. 542–559. [Litvintsev BS, Efimtsev AYu, Tarumov DA, et al. Neurofunctional alterations in patients with opioid addiction: functional MRI data. *Medline.ru.* 2015;16(2):542–559. (In Russ).]
16. Сахаров А.В., Хафизов Р.К., Краузе Л.А., Говорин Н.В. Клинический случай развития амнестического синдрома при зависимости от опиатов // *Вопросы наркологии.* — 2015. — №3 — С.80–86. [Sakharov AV, Khafizov RK, Krauze LA, Govo-

- rin NV. Clinical case of amnestic syndrome development with underlying opiate dependence. *Voprosy narkologii*. 2015;(3):80–86. (In Russ.)]
17. Пальцев М.А., Полетаев А.Б., Сучков С.В. Аутоиммунитет и аутоиммунный синдром: границы нормы и патологии // *Вестник РАМН*. — 2010. — №8 — С. 3–6. [Pal'tsev MA, Poletaev AB, Suchkov SV. Autoimmunity and autoimmune syndrome: norm and pathology. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2010;(8):3–6. (In Russ).]
 18. Полетаев А.Б. *Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины)*. — М.: Миклош; 2010. — 220 с. [Poletaev AB. *Fiziologicheskaya immunologiya (estvennyye autoantitela i problemy nanomediitsiny)*. Moscow: Miklosh; 2010. 220 p. (In Russ).]
 19. Умрюхин А.Е. Антитела в механизмах вегетативных и поведенческих функций организма // *Фундаментальные исследования*. — 2013. — №3–2 — С. 425–430. [Umryukhin AE. Antibodies in mechanisms of autonomic functions and behavior. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013;(3–2):425–430. (In Russ).]
 20. Сепиашвили Р.И., Малашиха Ю.А. Мозг — один из центральных органов иммунной системы // *Аллергология и иммунология*. — 2015. — Т.16. — №1 — С. 8–13. [Sepiashvili RI, Malashkhiya YuA. Mozg — odin iz tsentral'nykh organov immunnoi sistemy. *Allergologiya i immunologiya*. 2015;16(1):8–13. (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Шаркова Валентина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России РФ
Адрес: 690000, Владивосток, пр. Острякова, д. 2, **тел.:** +7 (924) 123-74-25, **e-mail:** valexsh@mail.ru,
SPIN-код: 2258-1360, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8489-5475>

Ковалёв Игорь Анатольевич, заочный аспирант ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России РФ, заведующий амбулаторно-поликлиническим отделением ГБУЗ «Краевой наркологический диспансер»
Адрес: 690003, Владивосток, ул. Станюковича, д. 53, **тел.:** +7 (423) 276-04-63, **e-mail:** reindgerow@yandex.ru,
SPIN-код: 7334-2334, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-5787-5233>

Шиванова Анна Юрьевна, врач-иммунолог, специалист научного отдела ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России РФ
Адрес: 690000, Владивосток, пр. Острякова, д. 2, **тел.:** +7 (924) 230-32-36, **e-mail:** ykima@bk.ru,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4559-5979>