

УДК 616.89-008.441.13:616.89-008.441.33:632.938

Для цитирования: Невидимова Т.И., Савочкина Д.Н., Мастерова Е.И., Бохан Н.А. Итоги и перспективы исследований взаимодействия сенсорных и иммунной систем при аддитивных расстройствах. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 2 (99): 56–63. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-56-63](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-56-63)

## Итоги и перспективы исследований взаимодействия сенсорных и иммунной систем при аддитивных расстройствах

Невидимова Т.И.<sup>1</sup>, Савочкина Д.Н.<sup>1</sup>, Мастерова Е.И.<sup>1</sup>, Бохан Н.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ психического здоровья Томский НИМЦ)  
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет  
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

Публикация обобщает результаты работы коллектива за последние годы и посвящена механизмам взаимодействия сенсорных и иммунной систем при формировании зависимости от психоактивных веществ (ПАВ). **Материалы и методы.** Обследовано 610 человек: зависимые от ПАВ лица (n=232), эпизодические потребители (n=120) и контрольная группа (n=258). Использованы клинико-anamnestический, психометрический и лабораторные методы: иммуноферментный анализ, цитофлуориметрия, полимеразная цепная реакция. Психофизиологические методы базировались на ольфактометрии и алгометрии, нейрофизиологические – на электроэнцефалографии. **Результаты.** Проведенное исследование позволило выявить нейроиммуноэндокринные маркеры аддитивных расстройств: снижение альфа-ритма в условиях ольфакторной стимуляции тимолом с изменением эмоциональной оценки одоранта, дефицит митогениндуцированной продукции ИНФ-гамма, снижение болевой чувствительности. Обнаружены особенности сенсорных и иммуноэндокринных сдвигов в зависимости от спектра употребляемых ПАВ и прогрессивности патологии: у опиоидно-зависимых лиц отмечены снижение бета-ритма в условиях ольфакторной стимуляции изопропанолом, митогениндуцированной продукции ИНФ-гамма, ИЛ-1RA, ФНО-альфа и возрастание уровня тестостерона. Полученные данные подтверждают участие ноцицепции, ольфактации и продукции цитокинов, имеющих взаимосвязанную генетическую основу, в патогенезе аддикций. **Заключение.** Предполагаемая нами системная патология хеморецепции при аддитивных расстройствах обретает все более реальные черты. Вне зависимости от степени участия иммунологических и сенсорных механизмов в формировании аддитивного поведения на их основе возможно успешное построение диагностических и прогностических моделей в области биологической и клинической наркологии. Новые виды терапии и предупреждения аддитивных расстройств могут быть связаны с прогрессом в изучении хемосенсорных механизмов патологии человека и компенсаторного нейрогенеза.

**Ключевые слова:** аддикция, цитокины, электроэнцефалограмма, обоняние, боль, поиск ощущений.

### ВВЕДЕНИЕ

У лиц, предрасположенных к аддитивным расстройствам, возникает характерный тип поведения, основанный на стремлении к поиску новых ощущений и связанный с риском [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Это отчасти объясняется возрастанием порогов психофизиологического реагирования, что проявляется в стремлении к избыточной сенсорной стимуляции. Установлено, что для наркозависимых лиц характерен высокий творческий потенциал с низкой степенью его реализованности, что может быть одной из причин возникновения наркозависимости. Особенности личностной структуры лиц с аддитивным поведением могут быть повышенной тревожностью, агрессивностью, импульсивностью, низкая стрессоустойчивость и инфантилизм. Недостаточность систем подкрепления сопровождается характерными для депрессии нейромедиаторными сдвигами. Среди наиболее вероятных кандидатов, ответственных за предрасположенность к злоупотреблению ПАВ, называются гены, контролирующие ДА-нейромедиацию и серотониновый обмен каннабиноидных и опиоидных рецепторов [7, 8].

На уровне межнейрональных отношений одним из механизмов возникновения зависимого поведения является формирование генератора, патологически

усиленного к возникновению болезней регуляции, в том числе нейроиммунных [9]. У наркозависимых лиц отмечается усиление мощности высокочастотных ЭЭГ-ритмов, коррелирующих с высоким уровнем бодрствования, в условиях вызванных эмоций по сравнению со здоровыми людьми [10]. У лиц с высокой поисковой активностью при отсутствии девиаций отмечается снижение альфа-активности в ЭЭГ, что также свидетельствует о том, что их мозг находится в более активированном состоянии. Вероятно, существует общий нейрофизиологический паттерн зависимого поведения, берущий начало в особом типе поведения, именуемом «поиск ощущений».

Известно, что при антигенной стимуляции происходит реорганизация структуры импульсных потоков активности нейронов различных ядер гипоталамуса, изменение уровня возбудимости подкорковых структур мозга и динамики их биопотенциалов, которые коррелируют с развитием, сменой фаз и характером иммунного ответа. 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

[11, 12].

В настоящее время не вызывает сомнения важнейшая роль иммунной системы в патогенезе аддитивных состояний [13, 14, 15, 16]. Данные этих работ свидетельствуют о глубоких нарушениях системы иммунитета у лиц с зависимыми расстройствами, проявляющихся в виде иммунодефицита клеточного звена при стимуляции гуморального, выработки аутоантител к мозгоспецифическим антигенам и нейромедиаторам.

Особого внимания заслуживают изменения цитокинового баланса при аддикциях, которые характеризуются разноплановыми сдвигами провоспалительных и противовоспалительных растворимых клеточных факторов в разные сроки и этапы зависимых расстройств [17, 18, 19, 20, 21]. Механизмами иммунных нарушений при аддикциях могут быть как изменения психонейроиммунотензии, так и непосредственное действие психоактивных веществ на иммунокомпетентные клетки [22]. Кроме того, при химической зависимости имеет значение высокая антигенная нагрузка в связи с токсическим действием наркотических веществ, хронической вирусной инфекцией, сопутствующей висцеральной патологией. Дальнейшие исследования патогенетического включения иммунной системы при аддикциях могут быть связаны с изучением афферентной организации взаимодействия иммунной и нервной систем, в том числе реализующейся через цитокиновые механизмы. Гены цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, наряду с генами опиоидных рецепторов OPRM1, имеют отношение к регуляции болевой чувствительности, являются генами-кандидатами, регулирующими болевую чувствительность, а некоторые полиморфизмы гена SCN9A односторонне влияют на болевые и обонятельные пороги [23, 24, 25].

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, возникновения области повышенной мозговой активности, проявляющейся через изменения биоэлектрической активности мозга, сдвигов цитокинового баланса, оказывающих центральные эффекты, в единую патогенетическую цепь. Одним из факторов, связывающих воедино эту последовательность, может стать повышенная потребность в ощущениях, которая в случае неблагоприятного развития способна привести к девиантным типам поведения, в том числе расстройствам, вызванным употреблением ПАВ [18, 19, 23].

**Цель работы** – обобщить сведения о механизмах взаимодействия сенсорных и иммунной систем при психических и поведенческих расстройствах, вызванных употреблением психоактивных веществ, с установлением роли цитокин-опосредованных компонентов ноцицепции и патологической ольфактации в клинко-психонейроиммунологической предикции формирования зависимости от психоактивных

веществ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучение роли сенсорных и иммунной систем в формировании зависимости от ПАВ проведено в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН на базе отделения аддитивных состояний (руководитель отделения – д.м.н., профессор, академик РАН Н.А. Бохан), лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии (зав. лабораторией – д.м.н. В.Б. Никитина) и отдела биологической психиатрии и наркологии (руководитель отдела – д.б.н., профессор Т.П. Ветлугина). Формирование групп обследованных, помимо того, проходило на базе ОГБУЗ «Томский областной наркологический диспансер», ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический наркологический диспансер», ФГУ «Ленинск-Кузнецкая воспитательная колония ГУФСИН по Кемеровской области», ГБУЗ КО «Юргинский психоневрологический диспансер», средних специальных и высших учебных заведений Томска. Всего обследовано 610 человек, проживающих в регионе Западной Сибири.

Согласно поставленным задачам были обследованы группа эпизодических потребителей ПАВ (группа риска) ( $n=120$ ) и группа зависимых от ПАВ лиц ( $n=232$ ). В контрольную группу вошли лица, не употребляющие ПАВ, и случайные потребители ПАВ ( $n=258$ ).

Более 70% обследованных пациентов имели психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов, синдром зависимости (F11.2). У остальных пациентов диагностировано употребление каннабиноидов с вредными последствиями (F12.1), а также употребление с вредными последствиями либо синдром зависимости от нескольких психоактивных веществ (F19.1, F19.2). Изучение характера распределения обследованных по наличию хронических соматических заболеваний показало, что в основной группе чаще всего диагностировался инфекционный гепатит, в группах сравнения зарегистрирован больший процент случаев заболеваний ЛОР-органов, гастрита.

Клинико-анамнестическое обследование опиралось на стандартизованное описание пациента «Эпидемиология, клинко-патобиологические закономерности и профилактика психических и поведенческих расстройств в результате употребления психоактивных веществ», балльную шкалу иммунной недостаточности, карту риска возникновения зависимости от психоактивных веществ, выявляющую потребность в сенсорной стимуляции, рискованном поведении, признаки обсессивно-компульсивного поведения).

Уровни половых гормонов (тестостерон, эстрадиол), кортизола в сыворотках крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением наборов реагентов ЗАО «Алкор БИО» (Санкт-Петербург) и ООО «Хема» (Москва). С помощью ИФА определяли внеклеточную продукцию цитокинов – интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейки-

на-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ) определяли в супернатантах культур цельной крови, индуцированных липополисахаридом (Sigma), методом традиционного ИФА (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург). Мультиплексную технологию применяли для исследования супернатантов культуры крови, полученных с применением наборов «Цитокин-стимул-бест»: определяли уровни спонтанной и митогениндуцированной продукции спектра цитокинов (ИЛ-1RA, ИЛ-6, ИЛ-10, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ ) на мультиплексном анализаторе Luminex 200 (США) с использованием набора реагентов HumanCyto/Chemokine (Merck Millipore).

Внутриклеточное содержание ИЛ-6 оценивали в мононуклеарах стимулированной LPS и интактной культур цельной крови на проточном цитофлуориметре FACS Calibur (BD, США) с использованием набора реагентов BD Cytofix/CytopermPlus. Субпопуляционный состав лимфоцитов (CD-рецепторы) периферической крови также определяли методом проточной цитометрии.

Психологическое обследование включало изучение уровня потребностей в ощущениях, оценку ситуативной и личностной тревожности с использованием опросника Спилбергера-Ханина, агрессивности по Басс-Дарки. Гендерную самоидентификацию определяли с использованием опросника С. Бем.

Оценка психофизиологических параметров включала исследование обонятельной и болевой чувствительности с помощью тензоалгометрии, в том числе с алгометром J-Tech Commander (США). Пороговая обонятельная чувствительность оценивалась с помощью AST (Alcohol Sniff Test) – алкогольного обонятельного теста. Эмоциональное отношение к боли и запахам оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).

Для выявления наиболее прогностически значимых одорантов применяли UPSIT (Sensonics, США) – тест идентификации запахов, разработанный в Пенсильванском университете. Также проанализирована аттрактивность/аверсивность мужского (андростенон) и женского (эстратетраендиол) феромонов.

Осуществлено нейрофизиологическое тестирование в условиях ольфакторной стимуляции с применением одорантов тимола, этанола, изопропанола и андростенона. ЭЭГ-реакция на одоранты регистрировалась на электроэнцефалографе «Galileo NT» (Италия) и на аппаратно-программном комплексе «БОСЛАБ-Профессиональный», для чего были разработаны специальные протоколы.

Проведена оценка полиморфизмов генов цитокинов -1031 T/C ФНО $\alpha$  (rs1799964), ИЛ-6 (rs1800795, rs1800797), A118G опиоидного рецептора OPRM1 (rs1799971), обонятельного рецептора OR7D4 (rs61729907, rs8109935) методом Real-time ПЦР на амплификаторе StepOnePlus TM Real-Time PCR System с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфной последовательности ДНК (Applied Biosystems,

США).

Для предварительной оценки результатов и выбора наиболее информативных параметров использовался собственный программный продукт «Мед-Скоринг». Статистическая обработка выполнялась при помощи программ «SPSS Statistics 21.0» и «Statistica 6.0». Проверка на нормальность распределения показателей проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Моучли. Применялись критерии Манна-Уитни,  $\chi^2$ , корреляционный анализ по Спирмену, кластерный анализ стандартизованных показателей методом К-средних, метод главных компонент факторного анализа. Для анализа ЭЭГ-данных проводилась проверка однородности дисперсий в исследуемых группах (по М-критерию Бокса) и их равенства (критерий Левена), оценка асимметрии и эксцесса, был проведен многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с повторными измерениями предварительно прологарифмированных значений спектральных мощностей ЭЭГ, использовался апостериорный критерий Бонферрони для парных сравнений. Для построения прогностических моделей использовался метод пошаговой логистической регрессии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Обнаруженное в данном исследовании снижение мощности альфа-ритма у лиц с аддитивными расстройствами в ответ на ольфакторный стимул может быть результатом перестроек дофаминового метаболизма, составляющих основу зависимости от ПАВ [7, 26]. При этом смещение эмоциональной оценки запаха тимола в сторону аверсивности у аддитивных пациентов по сравнению с условно здоровыми лицами может указывать на вовлеченность в патологический процесс структур мозга, связанных с обонятельными функциями. Реализация данных механизмов возможна через взаимодействие нейротрансмиттерных систем, связанных с обонятельными функциями и участвующих в патогенезе аддитивных расстройств [27].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что на уровне подкорковых структур мозга гипоалгезия сопровождается снижением иммунологических функций, а гипералгезия – проявлениями иммунологической гиперреактивности [28]. В связи с этим можно предположить, что наблюдающиеся у лиц с аддитивными расстройствами сниженные продукция ИНФ-гамма и болевая чувствительность являются следствием изменения активности подкорковых отделов головного мозга, отвечающих за иммунорегуляторные функции и ноцицепцию.

Изменения цитокинового баланса при аддитивной патологии характеризуются разноплановыми сдвигами провоспалительных и противовоспалительных растворимых клеточных факторов. Обнаруженное в данном исследовании снижение продукции ИНФ-гамма у аддитивных пациентов является признаком сдвига дифференцировки Т-хелперов в направлении Th2-клеток и усиления гуморального звена иммунитета.

В результате может наблюдаться возрастание продукции нейроиммунных медиаторов – аутоантител к патогенетически значимым нейротрансмиттерам, усиливающим нейроиммунную дисрегуляцию и влияющим на нейропатологические процессы. Реализация данных эффектов возможна в результате связывания молекул нейротрансмиттера и взаимодействия с его рецепторами, изменяющих биоэлектрическую активность головного мозга.

В основе предрасположенности к возникновению патологического влечения к ПАВ лежит дефицит дофаминовой нейромедиации в системе награды, который может иметь генетическую обусловленность [26]. При этом синдром дефицита дофаминергической системы сопровождается возрастанием бета- и тета-активности с патологическим усилением когерентности полушарных отношений, особенно в затылочно-височных областях головного мозга [29], что может быть базисом для биоуправления [30]. Обнаруженные в данном исследовании различия в ольфакторных ЭЭГ-паттернах у аддиктивных пациентов в зависимости от спектра употребляемых ПАВ и прогрессивности патологии можно объяснить особенностями дофаминового метаболизма у опиоидно-зависимых лиц и пациентов с сочетанным употреблением ПАВ [23, 24].

Изменения баланса Th1/Th2 цитокинов могут иметь различный характер в зависимости от вида ПАВ, способа их употребления со сдвигом в сторону Th2 иммунного ответа при опиоидной зависимости. Нами показано, что цитокиновый профиль взаимосвязан с клиническими параметрами и болевой чувствительностью у зависимых от ПАВ лиц, в наибольшей степени это характерно для ИЛ-6 и ИЛ-1β. Продукция ИЛ-10 повышается при эпизодическом и систематическом потреблении ПАВ. Эпизодическое потребление ПАВ связано с активацией внутриклеточного синтеза ИЛ-6. Возможно, для оценки предрасположенности к формированию зависимости от ПАВ наиболее информативен баланс вне- и внутриклеточной продукции ИЛ-6 и ИЛ-10 в совокупности с результатами алгометрии. Выявленное в данном исследовании возрастание митогениндуцированной продукции ИЛ-10 у пациентов с сочетанным употреблением ПАВ по сравнению с условно здоровыми людьми при отсутствии сдвигов Th1 цитокинов в отличие от опиоидно-зависимых пациентов можно объяснить наличием у них широкого спектра употребляемых ПАВ и способов их введения. У героиновых подростков-аддиктов выработка Th1 цитокинов (ИНФ, ФНО) угнетена в большей степени, чем Th2 [21].

Кроме того, имеются данные об отрицательных взаимосвязях уровня тестостерона с продукцией провоспалительных цитокинов. Обнаруженное нами снижение продукции ИНФ-гамма, ФНО-альфа при возрастании уровня тестостерона у опиоидно-зависимых пациентов может быть связано с особенностями гормонального фона. Эффекты ИЛ-1β кон-

тролируются разными способами, при этом основным из них является ингибирование его активности антагонистом рецептора ИЛ-1RA. Цитокины, в том числе ИЛ-1β, способны оказывать влияние на функции нервной системы, проникая через гематоэнцефалический барьер в местах повышенной проницаемости, воздействуя на эндотелиально-астроцитарный комплекс или волокна первичных нейронов спинно-мозговых ганглиев. При этом, вовлекаясь в нейроиммунные взаимодействия, они способны подавлять функцию системы награды, выполняющей ключевую роль в патогенезе аддикции. Благодаря этому обнаруженное нами снижение продукции ИЛ-1RA у опиоидно-зависимых пациентов свидетельствует о сдвиге баланса между ИЛ-1β и ИЛ-1RA в сторону возрастания активности ИЛ-1β, что может являться признаком его вовлеченности в механизмы формирования и поддержания патологического влечения к ПАВ. Реализация подобных эффектов возможна через взаимодействие нейромедиаторных (дофаминергической, серотонинергической, норадренергической и опиоидной) систем и цитокинов [23, 24].

Полученная нами факторная модель свидетельствует о том, что наибольший вклад в дисперсию нейроиммуноэндокринных показателей аддиктивных лиц мужского пола вносят продукция ИЛ-1β и эмоциональная оценка запаха изопропанола, вошедшие в первый фактор. В нашем исследовании у опиоидно-зависимых пациентов возрастание активности ИЛ-1β, косвенным признаком чего является снижение митогениндуцированной продукции ИЛ-1RA, сочеталось со снижением бета-ритма в условиях ольфакторной стимуляции изопропанолом.

В целом это указывает на возможную связь увеличения активности данного цитокина с биоэлектрическими изменениями ольфакторных структур мозга у опиоидно-зависимых пациентов мужского пола. Менее значимый вклад в вариацию нейроиммуноэндокринных параметров внесли нижний болевой порог в сочетании с уровнем кортизола и эмоциональной оценкой запаха тимолола, вошедшие во второй фактор. При этом у обследованных нами аддиктивных пациентов снижение болевой чувствительности сочеталось со сдвигом оценки отношения к тимолу в сторону аверсивности, что, в свою очередь, сопровождалось снижением альфа-ритма в условиях ольфакторной стимуляции. В связи с этим можно предположить, что у аддиктивных пациентов снижение болевой чувствительности и изменение эмоциональной оценки запаха тимолола имеют взаимосвязанный характер, опосредованный уменьшением уровня кортизола и реализующийся через сдвиги биоэлектрической активности ольфакторных структур мозга.

#### ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить нейроиммуноэндокринные маркеры аддиктивных расстройств: снижение альфа-ритма в условиях ольфакторной стимуляции тимолом с из-

менением эмоциональной оценки одоранта, дефицит митогениндуцированной продукции ИНФ-гамма, снижение болевой чувствительности. Обнаружены особенности сенсорных и иммуноэндокринных сдвигов в зависимости от спектра употребляемых ПАВ и прогрессивности патологии: у опиоидно-зависимых лиц отмечены снижение бета-ритма в условиях ольфакторной стимуляции изопропанолом, митогениндуцированной продукции ИНФ-гамма, ИЛ-1RA, ФНО-альфа и возрастание уровня тестостерона. Полученные данные подтверждают возможное участие ноцицепции, ольфакции и продукции цитокинов в патогенезе аддикций.

Дальнейшим направлением исследований может быть поиск предикторов аддиктивных расстройств, включающих сенсорные, иммунные и генетические характеристики, причем в ситуации мультифакториального заболевания наиболее информативным подходом представляется анализ генетических полиморфизмов не только как возможных маркеров болезней зависимости, но главным образом как устойчивых характеристик, потенциально обладающих прогностической ценностью в совокупности с фенотипическими коррелятами.

В наркологической литературе последних лет анализируется смена парадигм нейрональных механизмов аддиктивного поведения. На основе изучения недостаточности «системы награды» и «системы ингибирующего контроля», а также стреофронтальных и орбитофронтальных механизмов их взаимодействия высказываются предположения об общности аддиктивных и обсессивно-компульсивных расстройств, в связи с чем все чаще упоминается возможная роль обонятельных нарушений в формировании аддиктивного поведения [30, 31]. Общность механизмов ольфакторного и иммунного распознавания еще предстоит изучить, но возможность для построения психонейроиммунологических прогностических моделей в наркологии существует уже в настоящее время [23, 24].

Гипотетическая общность механизмов иммунного и обонятельного распознавания может базироваться не только на рецепторном сходстве. Предполагается, что кодировка антигенов через спектр цитокинов близка к принципам восприятия запахов. Кроме того, появление транскриптов обонятельных генов в тканях с несенсорными функциями вряд ли может считаться только эктопическим, поскольку в 2015 г. обонятельные и вкусовые рецепторы обнаружены на лейкоцитах. Выдвинуто предположение, что хеморецепторный нейрон после стимуляции становится секреторирующим, то есть производящим не мембраносвязанные, а растворимые белки (посредством дендритной нейросекреции), подобно тому, как В-лимфоциты производят антитела. Кроме того, ольфакторная стимуляция может влиять на нейропластичность, неинвазивно активируя нейрогенез [32, 33, 34, 35]. Таким образом, предполагаемая нами системная патология хеморецепции при аддиктивных расстройствах обретает все более ре-

альные черты.

Не исключено, что особенности восприятия резких запахов кетонов, альдегидов, спиртов, описанные нами у аддиктов и лиц группы риска, отчасти обусловлены ноцицептивными компонентами, поскольку для этого есть генетическая основа. Хемосенсорные механизмы присущи иммунной системе не только в части распознавания, но и при передаче информации нейроиммунными мессенджерами, например, интерлейкином-8, являющимся также хемокином, или орфанином – эндогенным лигандом ноцицептивных рецепторов.

Огромные перспективы в медицине связываются с экс-орфанными рецепторами [36], многие из которых принадлежат к рецепторам, сопряженным с G-белками, – то есть рецепторам гормонов, хемокинов, нейромедиаторов, опиоидов, одорантов, феромонов. Из нескольких сотен человеческих рецепторов, связанных с G-белками, около половины являются орфанными, т.е. не имеющими известных лигандов и функций. Вне зависимости от степени участия иммунологических и сенсорных механизмов в формировании аддиктивного поведения на их основе возможно успешное построение диагностических и прогностических моделей в области биологической и клинической наркологии. Новые виды терапии и предупреждения аддиктивных расстройств могут быть связаны с прогрессом в изучении хемосенсорных механизмов патологии человека и компенсаторного нейрогенеза.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с публикацией данной статьи.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 14-15-00183).

#### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской декларации ВМА и одобрена этическим комитетом НИИ психического здоровья.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Zuckerman M. Sensation seeking. Sensation seeking and risky behavior. Washington, DC, US: American Psychological Association, 2007: 3–49.
2. Пятницкая И. Н. Подростковая наркология: руководство для врачей. М.: Медицина, 2008: 253.
3. Семке В.Я., Бохан Н.А. Транскультуральная аддиктология. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2008: 588.
4. Менделевич В.Д. Наркозависимость и коморбидные расстройства поведения (психологические и психопатологические аспекты). М.: МЕДпресс-информ, 2003: 328.
5. Meil W.M., LaPorte D.J., Mills J.A. et al. Sensation seeking and executive deficits in relation to alcohol, tobacco, and marijuana use frequency among university students: Value of ecologically based measures. *Addict Behav.* 2016; Nov; 62: 135–144. doi: 10.1016/j.addbeh. 2016.06.014
6. Короленко Ц.П., Дмитриева Н.В. Личностные расстройства. СПб.: Питер, 2010: 400.
7. Анохина И.П., Кибитов А.О., Шамакина И.Ю. Генетика зависимости от психоактивных веществ. Наркология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 52–84.
8. Кибитов А.О. Генетические маркеры клинических вариантов развития наркологических заболеваний. *Вопросы наркологии.* 2013; 5: 26–39.

9. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В. Патопфизиология нейромимных взаимодействий. *Патогенез*. 2010; 1: 4–9.
10. Афтасис Л.И., Воронов А.И., Савотина Л.Н., Закамалдин А.С. Эффекты вызванной синхронизации и десинхронизации ЭЭГ у героинового наркомана при опознании эмоциональности стимула. *Бюллетень СО РАМН*. 2002; 4: 13–18.
11. Корнева Е.А., Новикова Н.С., Шаинидзе К. З., Перекрест С.В. Антиген-индуцированные реакции мозга и некоторые молекулярные механизмы их реализации. *Патогенез*. 2014; 12 (3): 4–15.
12. Зубарева О.Е., Симбирцев А.С., Клименко В.М. Модуляция интерлейкином-1 $\beta$  потребления этанола у крыс с разным уровнем его предпочтения. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2007; 7 (1): 1444–1447.
13. Ветлугина Т.П., Бохан Н.А., Матафонова Е.В. Иммуногематологическая характеристика больных опийной наркоманией на этапах синдрома отмены. *Наркология*. 2010; 12: 41–47.
14. Гамалея Н.Б. Иммунопатология и иммунокоррекция у наркологических больных (сообщение 1). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2008; 1 (48): 63–69.
15. Давыдова Т.В., Ветрилэ Л.А., Невидимова Т.И., Ветлугина Т.П., Фомина В.Г., Захарова И.А., Батухтина Е.И., Бохан Н.А. Соотношение антител к нейромедиаторам в сыворотке крови студентов, эпизодически употреблявших психоактивные вещества. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014; 157 (3): 309–312.
16. Невидимова Т.И., Семке В.Я., Попова Н.М., Павлова О.А., Робенкова Т.В. Роль сенсорных систем в формировании и терапии отклоняющегося поведения и иммунопатологии. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2003; 1 (27): 24–26.
17. Коконова Д.Н., Батухтина Е.И., Невидимова Т.И., Найденова Н.Н., Ветлугина Т.П., Редченко Е.М., Ткач А.Ф., Бохан Н.А. Особенности продукции цитокинов при формировании психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2009; 3 (54): 10–13.
18. Невидимова Т.И., Батухтина Е.И., Ветлугина Т.П., Савочкина Д.Н., Никитина В.Б., Бохан Н.А. Сопряженность продукции цитокинов с уровнем гормонов и сенсорными реакциями при формировании зависимости от психоактивных веществ у лиц мужского пола. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 159 (6): 744–748.
19. Masterova E., Bokhan N., Nevidimova T., Savochkina D., Nikitina V., Lobacheva O., Vetlugina T. Role of olfactory reactions, nociception, and immunoendocrine shifts in addictive disorders. *American Journal on Addictions*. 2017; 26 (6): 640–648.
20. Reece A.S. Relative and age-dependent stimulation of soluble and cellular immunity in opiate dependence. *J. Addict Med.* 2012; 6 (1): 10–17. doi: 10.1097/ADM.0b013e31822c3bf4
21. Kuang Y.M., Zhu C., Kuang Y., Sun Y., Hua C., He W.Y. Changes of the immune cells, cytokines and growth hormone in teenager drug addicts. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2007; 23 (9): 821–824.
22. Иванова С.А., Ветлугина Т.П., Бохан Н.А., Эпштейн О.И. Иммунобиология аддиктивных расстройств: механизмы психонейроиммунотуляции. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2002; 1 (23): 50–57.
23. Бохан Н.А., Мастерова Е.И., Невидимова Т.И., Савочкина Д.Н. Закономерности психонейроиммунологического реагирования у лиц на разных этапах формирования зависимости от психоактивных веществ. *Вопросы наркологии*. 2017; 2–3: 117–127.
24. Бохан Н.А., Невидимова Т.И., Мастерова Е.И., Савочкина Д.Н. Цитокины, ноцицепция и патологическая ольфакция при формировании зависимости от психоактивных веществ. Томск: «Иван Федоров», 2016: 130.
25. Lotscha J., Hummel T. Smell of pain: intersection of nociception and olfaction. *Pain*. 2016; May doi: 10.1097/j.pain.0000000000000599
26. Blum K., Gold M.S. Reward circuitry dopaminergic activation regulates food and drug craving behavior. *Curr. Pharm. Des.* 2011; 17 (12): 1158–1225.
27. Wise R.A. Roles for nigrostriatal – not just mesocorticolimbic – dopamine in reward and addiction. *Trends Neurosci.* 2009; 32: 517–524.
28. Абрамов Ю. Б. Иммунные аспекты центральных механизмов боли. *Боль*. 2009; 4 (25): 2–7.
29. Chelyapina M.V., Sharova E.V., Zaitsev O.S. Clinical/encephalographic syndrome of dopamine deficiency in patients with depressed consciousness after severe brain injury. *Zh. Nevrol. Psikiatr. im. S. S. Korsakova*. 2015; 115 (4): 9–15.
30. Козлова Л.И., Штарк М.Б., Мельников М.Е., Веревкин Е.Г., Савелов А.А., Петровский Е.Д. ЭЭГ-ФМРТ-исследование курса альфа-стимулирующего нейробиоуправления. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016; 161 (5): 560–565.
31. Feil J., Sheppard D., Fitzgerald P.B., Yücel M., Lubman D.I., Bradshaw J.L. Addiction, compulsive drug seeking, and the role of frontostriatal mechanisms in regulating inhibitory control. *Neurosci Biobehav. Rev.* 2010; 35 (2): 248–275. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.03.001
32. Kivity S., Ortega-Hernandez O.D., Shoenfeld Y. Olfaction – a window to the mind. *Isr. Med. Assoc. J.* 2009; 11 (4): 238–243.
33. Abaffy T. Human Olfactory Receptors Expression and Their Role in Non-Olfactory Tissues – A Mini-Review. *J. Pharmacogenomics Pharmacoproteomics*. 2015; 6: 152. doi:10.4172/2153-0645.1000152
34. Malki A., Fiedler J., Fricke K. et al. Class I odorant receptors, TAS1R and TAS2R taste receptors, are markers for subpopulations of circulating leukocytes. *J. Leukoc. Biol.* 2015; 97 (3): 533–545.
35. Klimenkov I.V., Kurylev A.V., Kositsyn N.S. et al. Olfactory Receptor Cells' Dendritic Neurosecretion Phenomenon. *World Neurosurgery*. 2015; 83 (3): 278–279.
36. Шустов Е.Б., Оковитый С.В. Экс-орфанные рецепторы как мишени для потенциальных лекарственных средств. *Биомедицина*. 2015; 2: 15–29.

Поступила в редакцию 1.02.2018  
Утверждена к печати 2.04.2018

Невидимова Татьяна Ивановна, д.м.н., в.н.с. лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии.

Савочкина Дарья Николаевна, к.м.н., н.с. лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии.

Мастерова Елена Ивановна, д.м.н., в.н.с. отделения аддиктивных расстройств.

Бохан Николай Александрович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отделения аддиктивных расстройств, директор НИИ психического здоровья.

✉ Невидимова Татьяна Ивановна, nevidimova@yandex.ru

УДК 616.89-008.441.13:616.89-008.441.33:632.938

For citation: Nevidimova T.I., Savochkina D.N., Masterova E.I., Bokhan N.A. Results and prospects of research of interaction between sensory and immune systems in addictive disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018; 2 (99): 56–63. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-56-63](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-56-63)

## Results and prospects of research of interaction between sensory and immune systems in addictive disorders

Nevidimova T.I.<sup>1</sup>, Savochkina D.N.<sup>1</sup>, Masterova E.I.<sup>1</sup>, Bokhan N.A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences  
Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University  
Moskovsky Trakt 2, 634050, Tomsk, Russian Federation

## ABSTRACT

The publication summarizes the results of the work of the team in recent years and is devoted to the mechanisms of interaction between sensory and immune systems in the formation of dependence on psychoactive substances. **Materials and Methods.** 610 persons were examined: addicts (n=232), episodic users (n=120) and control group (n=258). Clinical anamnestic, psychometric and laboratory methods were used: enzyme immunoassay, cytofluorimetry, polymerase chain reaction. Psychophysiological methods were based on olfactometry and algometry, and neurophysiological methods were based on electroencephalography. **Results.** The study revealed markers of addictive disorders: decreased alpha rhythm during the thymol olfactory stimulation with changing emotional evaluation of odorant, decreased production of IFN-gamma, decreased pain sensitivity. The peculiarities of sensory and immune shifts depending on the spectrum of used substance and a disease stage were found. Reduction in beta rhythm during the isopropanol olfactory stimulation, decreased production of IFN-gamma, IL-1RA, TNF-alpha and increase testosterone levels were found in opioid-dependent persons. The obtained data confirm participation of nociception, olfaction and production of cytokines having an interrelated genetic basis in the pathogenesis of addictions. **Conclusion.** The assumed systemic pathology of chemoreception in addictive disorders acquires more and more real features. Regardless of the degree of participation of immunological and sensory mechanisms in the formation of addictive behavior, it is possible to successfully construct diagnostic and prognostic models in the field of biological and clinical addiction psychiatry. New types of therapy and prevention of addictive disorders can be associated with progress in the study of chemosensory mechanisms of human pathology and compensatory neurogenesis.

**Keywords:** addiction, cytokines, electroencephalogram, olfaction, pain, sensation seeking.

## REFERENCES

1. Zuckerman M. Sensation seeking. Sensation seeking and risky behavior. Washington, DC, US: American Psychological Association, 2007: 3–49.
2. Pyatnitskaya I.N. Podrobnostnaya narkologiya: rukovodstvo dlja vrachej [Teenage narcology: a guide for doctors]. M.: Meditsina, 2008: 253 (in Russian).
3. Semke V.Ya., Bokhan N.A. Transkul'tural'naya addiktologiya [Transcultural addictology]. Tomsk: Publishing House of Tomsk University, 2008: 588 (in Russian).
4. Mendelevich V. D. Narkozavisimost' i komorbidnye rasstrojstva povedeniya (psihologicheskie i psihopatologicheskie aspekty) [Drug dependence and comorbid behavior disorders (psychological and psychopathological aspects)] – MEDpress-inform, 2003: 328 (in Russian).
5. Meil W.M., LaPorte D.J., Mills J.A. et al. Sensation seeking and executive deficits in relation to alcohol, tobacco, and marijuana use frequency among university students: Value of ecologically based measures. *Addict Behav.* 2016; Nov; 62: 135–144. doi: 10.1016/j.addbeh.2016.06.014
6. Korolenko C.P., Dmitrieva N.V. Lichnostnye rasstrojstva [Personal disorders]. Saint-Petersburg: Piter, 2010: 400 (in Russian).
7. Anokhina I.P., Kibitov A.O., Shamakina I.Yu. Genetika zavisimosti ot psihoaktivnykh veshchestv [Genetics of dependence on psychoactive substances. Narkologiya. Nacional'noe rukovodstvo. Narcology. National Handbook. M.: GEOTAR-Media, 2008: 52–84 (in Russian).
8. Kibitov A.O. Geneticheskie markery klinicheskikh variantov razvitiya narkologicheskikh zabolevanij [Genetic markers of clinical variants of development of narcological diseases]. *Voprosy narkologii – Journal of Addiction Problems.* 2013; 5: 26–39 (in Russian).
9. Kryzhanovskiy G.N., Magaeva S.V. Patofiziologiya nejroimmunnykh vzaimodejstvij [Pathophysiology of neuroimmune interactions]. *Patogeneza - Pathogenesis.* 2010; 1: 4–9 (in Russian).
10. Aftanas L.I., Voronov A.I., Savotina L.N., Zakamaldin A.S. Jeffekty vyzvannoj sinhrizatsii i desinhrizatsii JeJeG u geroinovykh narkomanov pri opoznanii jemociogenosti stimula [Effects of the induced synchronization and desynchronization of the EEG in heroin addicts in the recognition of the emotionogeneity of the stimulus]. *Bjulleten' SO RAMN – Bulletin of the SB RAMS.* 2002; 4: 13–18 (in Russian).
11. Korneva E.A., Novikova N.S., Shainidze K.Z., Perekrest S.V. Antigen-inducirovannye reakcii mozga i nekotorye molekulyarnye mehanizmy ih realizatsii [Antigen-induced brain reactions and some molecular mechanisms for their realization]. *Patogeneza - Pathogenesis.* 2014; 12 (3): 4–15 (in Russian).
12. Zubareva O.E., Simbirtsev A. S., Klimenko V.M. Moduljacija interlejkinom-1β potreblenija jetanola u krysa s raznym urovnem ego predpochtenija [Modulation of interleukin-1β consumption of ethanol in rats with different levels of preference]. *Psichofarmakologiya i biologicheskaja narkologiya – Psychopharmacology and Biological Addiction Psychiatry.* 2007; 7 (1): 444–447 (in Russian).
13. Vetlugina T.P., Bokhan N.A., Matafonova E.V. Immunogematologicheskaja harakteristika bol'nykh opijnoj narkomaniej na jetapah sindroma otmeny [Immunohematological characteristics of patients with opiate addiction at the stages of withdrawal syndrome]. *Narkologiya – Narcology.* 2010; 12: 41–47 (in Russian).
14. Gamaleya N.B. Immunopatologija i immunokorrekcija u narkologicheskikh bol'nykh (soobshhenie 1) [Immunopathology and immunocorrection in narcological patients (part 1)]. *Sibirskij vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2008; 1 (48): 63–69 (in Russian).
15. Davydova T.V., Vetrile L.A., Nevidimova T.I., Vetlugina T.P., Fomina V.G., Zakharova I.A., Batukhtina E.I., Bokhan N.A. Sootnoshenie antitel k nejromediatoram v syvorotke krovi studentov, jepizodicheski upotrebljavshih psihoaktivnye veshstva [The ratio of antibodies to neurotransmitters in the blood serum of students who occasionally used psychoactive substances]. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2014; 157 (3): 309–312 (in Russian).
16. Nevidimova T.I., Semke V.Ya., Popova N.M., Pavlova O.A., Robenkova T.V. Rol' sensornykh sistem v formirovanii i terapii otklonjajushhegosja povedeniya i immunopatologii [The role of sensory systems in the formation and therapy of deviant behavior and immunopathology]. *Sibirskij vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2003; 1 (27): 24–26 (in Russian).
17. Kokonova D.N., Batukhtina E.I., Nevidimova T.I., Naidenova N.N., Vetlugina T.P., Redchenkova E.M., Tkach A.F., Bokhan N.A. Osobennosti produkcii citokinov pri formirovanii psihicheskikh i povedencheskikh rasstrojstv, vyzvannykh upotrebleniem psihoaktivnykh veshchestv [Features of the production of cytokines in the formation of mental and behavioral disorders caused by the use of psychoactive substances]. *Sibirskij vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2009; 3 (54): 10–13 (in Russian).
18. Nevidimova T.I., Batukhtina E.I., Vetlugina T.P., Savochkina D.N., Nikitina V.B., Bokhan N.A. Soprazhennost' produkcii citokinov s urovnem gormonov i sensornymi reakcijami pri formirovanii zavisimosti ot psihoaktivnykh veshchestv u lic muzhskogo pola [Conjugacy of production of cytokines with the level of hormones and sensory responses in the formation of dependence on psychoactive substances in males]. *Bjulleten' jek-*

- sperimental'noj biologii i mediciny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 159 (6): 744–748 (in Russian).
19. Masterova E., Bokhan N., Nevidimova T., Savochkina D., Nikitina V., Lobacheva O., Vetlugina T. Role of olfactory reactions, nociception, and immunoendocrine shifts in addictive disorders. *American Journal on Addictions*. 2017; 26 (6): 640–648.
  20. Reece A.S. Relative and age-dependent stimulation of soluble and cellular immunity in opiate dependence. *J. Addict Med*. 2012; 6 (1): 10–17. doi: 10.1097/ADM.0b013e31822c3bf4
  21. Kuang Y.M., Zhu C., Kuang Y., Sun Y., Hua C., He W.Y. Changes of the immune cells, cytokines and growth hormone in teenager drug addicts. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2007; 23 (9): 821–824.
  22. Ivanova S.A., Vetlugina T.P., Bokhan N.A., Epstein O.I. Immunobiologiya additivnykh rasstroystv: mehanizmy psihoneyroimmunomodulyatsii. *Sibirskij vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2002; 1 (23): 50–57.
  23. Bokhan N.A., Masterova E.I., Nevidimova T.I., Savochkina D.N. Zakonomernosti psihonejroimmunologicheskogo reagirovaniya u lic na raznyh etapah formirovaniya zavisimosti ot psihoaktivnykh veshhestv [Regularities of psychoneuroimmunological response in persons at different stages of the formation of dependence on psychoactive substances] *Voprosy narkologii – Journal of Addiction Problems*. 2017; 2–3: 117–127 (in Russian).
  24. Bokhan N.A., Nevidimova T.I., Masterova E.I., Savochkina D.N. Citokiny, nocicepcija i patologicheskaja ol'faktacija pri formirovanii zavisimosti ot psihoaktivnykh veshhestv [Cytokines, nociception and pathological olfaction in the formation of dependence on psychoactive substances]. Tomsk: "Ivan Fedorov", 2016: 130 (in Russian).
  25. Lotscha J., Hummel T. Smell of pain: intersection of nociception and olfaction. *Pain*. 2016; May doi: 10.1097/j.pain.0000000000000599
  26. Blum K., Gold M.S. Reward circuitry dopaminergic activation regulates food and drug craving behavior. *Curr. Pharm. Des.* 2011; 17 (12): 1158–1225.
  27. Wise R.A. Roles for nigrostriatal – not just mesocorticolimbic – dopamine in reward and addiction. *Trends Neurosci*. 2009; 32: 517–524.
  28. Abramov Yu.B. Immunnye aspekty central'nyh mehanizmov boli [Immune aspects of central pain mechanisms]. *Pain*. 2009; 4 (25): 2–7 (in Russian)
  29. Chelyapina M.V., Sharova E.V., Zaitsev O.S. Clinical/encephalographic syndrome of dopamine deficiency in patients with depressed consciousness after severe brain injury. *Zh. Nevrol. Psikiatr. im. S. S. Korsakova – S.S. Korsakov Journal of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2015; 115 (4): 9–15 (in Russian).
  30. Kozlova L.I., Shtark M.B., Mel'nikov M.E., Verevkin E.G., Savelov A.A., Petrovskij E.D. EEG-FMRT-issledovanie kursa al'fa-stimulirujushhego nejrobioupravlenija [EEG-FMRT-study of the course of alpha-stimulating neurobio management]. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016; 161 (5): 560–565 (in Russian).
  31. Feil J., Sheppard D., Fitzgerald P.B., Yücel M., Lubman D.I., Bradshaw J.L. Addiction, compulsive drug seeking, and the role of frontostriatal mechanisms in regulating inhibitory control. *Neurosci Biobehav. Rev.* 2010; 35 (2): 248–275. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.03.001
  32. Kivity S., Ortega-Hernandez O.D., Shoenfeld Y. Olfaction – a window to the mind. *Isr. Med. Assoc. J.* 2009; 11 (4): 238–243.
  33. Abaffy T. Human Olfactory Receptors Expression and Their Role in Non-Olfactory Tissues – A Mini-Review. *J. Pharmacogenomics Pharmacoproteomics*. 2015; 6: 152. doi:10.4172/2153-0645.1000152
  34. Malki A., Fiedler J., Fricke K. et al. Class I odorant receptors, TAS1R and TAS2R taste receptors, are markers for subpopulations of circulating leukocytes. *J. Leukoc. Biol.* 2015; 97 (3): 533–545.
  35. Klimenkov I.V., Kurylev A.V., Kositsyn N.S. et al. Olfactory Receptor Cells' Dendritic Neurosecretion Phenomenon. *World Neurosurgery*. 2015; 83 (3): 278–279.
  36. Shustov E.B., Okovity S.V. Jeks-orfannye receptory kak misheni dlja potencial'nyh lekarstvennykh sredstv [Ex-orphan receptors as targets for potential medicines]. *Biomedicine*. 2015; 2: 15–29 (in Russian).

Received February 1.2018

Accepted April 2.2018

Nevidimova Tatyana I., ScD, lead researcher of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology Laboratory, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Savochkina Dariya N., PhD, junior researcher of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology Laboratory, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Masterova Elena I., ScD, lead researcher of Addictive States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Bokhan Nikolay A., MD, Prof., academician of RAS, Head of Addictive States Department, Director of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

✉ Nevidimova Tatyana I., nevidimova@yandex.ru