

Т.П. Ветлугина¹, О.А. Лобачева¹, Е.Л. Альперина², Е.Н. Жукова², А.В. Семке¹, В.Б. Никитина¹, М.А. Чейдо²,
Г.В. Идова²

¹ Научно-исследовательский институт психического здоровья Сибирского отделения РАМН,
Томск, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт физиологии Сибирского отделения РАМН,
Новосибирск, Российская Федерация

Клинико-экспериментальные исследования иммуномодулирующего эффекта амисульприда

Изучение иммуномодулирующего эффекта атипичного антипсихотика амисульприда продемонстрировало положительный клинический эффект в динамике 6-недельной терапии больных шизофренией в отношении как позитивной, так и негативной симптоматики. Установленное снижение активности факторов гуморального иммунитета (B лимфоцитов, иммуноглобулинов, клеток HLA-DR⁺) у больных шизофренией в процессе терапии амисульпридом можно отнести к благоприятному эффекту, оптимизирующему соотношение T лимфоцитов-хелперов Th₁/Th₂. Использование амисульприда в экспериментальных условиях привело к угнетению IgM-иммунного ответа у мышей линии C57BL/6J, наиболее выраженное при проявлении у них агрессивного типа поведения.

Ключевые слова: амисульприд, шизофрения, мыши линии C57BL/6J, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, IgM-иммунный ответ.

13

Введение

Все более широкое применение в лечении шизофрении находят атипичные антипсихотики, имеющие низкий риск возникновения побочных неврологических эффектов, способные редуцировать как позитивную, так и негативную симптоматику. В литературе накапливаются данные по сравнительному влиянию длительного применения типичных и атипичных антипсихотиков на гомеостатические системы организма [1, 2]. В меньшей степени освещены аспекты влияния отдельных атипичных антипсихотиков на систему иммунитета, между тем такие исследования являются актуальными, поскольку иммунным механизмам отводится значимая роль в патогенезе шизофрении [3].

Цель исследования: изучить иммуномодулирующий эффект атипичного антипсихотика амисульприда в клинической практике и эксперименте.

Пациенты и методы

Участники исследования

Амисульприд назначали 14 больным шизофренией (диагноз по МКБ10: F20.0, F20.1, F20.5, F20.6), 8 мужчинам и 6 женщинам, средний возраст 26,07±8,59 лет. Средняя продолжительность заболевания составляла 5,64±4,48 лет. Суточная доза препарата находилась в пределах от 200 до 800 мг/сут. Дозы препарата, темп наращивания подбирались индивидуально и были клинически

Т.П. Vetlugina¹, О.А. Lobacheva¹, Е.Л. Alperina², Е.Н. Zhukova², А.В. Semke¹, В.В. Nikitina¹, М.А. Cheido²,
G.V. Idova²

¹ Mental Health Research Institute under the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences,
Tomsk, Russian Federation

² Research Institute of Physiology under the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences,
Novosibirsk, Russian Federation

Clinical and experimental research of immunomodulatory effect of amisulpride

Study of immunomodulatory effect of atypical antipsychotic amisulpride has revealed a positive clinical effect after 6-week therapy of schizophrenic patients regarding both positive and negative symptoms. A decrease in activity of humoral immunity factors (B lymphocytes, immunoglobulins, HLA-DR⁺-cells) identified among schizophrenic patients in the process of amisulpride therapy can be attributed to a positive effect optimizing the ratio Th₁/Th₂. Amisulpride when used under experimental conditions produced a suppression of IgM-immune response in mice of the C57BL/6J strain. This effect was more expressed in animals with aggressive behavior pattern.

Key words: amisulpride, schizophrenia, C57BL/6J mice, cellular immunity, humoral immunity, IgM-immune response.

обоснованы. Эффективность терапии оценивали спустя 6 нед лечения.

Методы исследования

Для оценки иммунного статуса наблюдаемых пациентов применяли комплекс лабораторных тестов [4], включающий общий анализ крови, определение различных фенотипов иммунокомпетентных клеток (кластеров дифференцировки, CD) с использованием моноклональных антител (ООО «Сорбент», Россия), измерение концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов М, G, А, содержания циркулирующих иммунных комплексов. Иммунологическое обследование проводили в 2 точках: до начала приема амисульприда (1-я точка) и спустя 6 нед лечения (2-я точка). Контролем при сравнении служили разработанные в лаборатории клинической психонейроиммунологии ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН данные иммунного статуса 200 практически здоровых людей (региональные иммунологические нормы).

Экспериментальное исследование влияния амисульприда на иммунную реактивность проводили на 55 половозрелых самцах мышей линии C57BL/6J. Животные были получены из вивария ФГБУ «НИИ физиологии» СО РАМН, где они содержались в стандартных условиях при естественном световом режиме и получали пищу и воду без ограничений. В опытах использовали мышей без опыта конфронтаций (контроль), а также с агрессивным поведением, сформированным в модели парного дистантного сенсорного контакта в течение 20 дней [5].

Амисульприд животным вводили в течение 14 дней в дозе 5,0 мг/кг перорально, последнее введение — за 1 ч до иммунизации мышей эритроцитами барана в дозе 5×10^8 на 0,5 мл физиологического раствора, однократно, в хвостовую вену. Иммунный ответ тестировали на пике его развития в селезенке (на 4-й день после введения эритроцитов барана) по относительному (на 10^6 клеток в селезенке) и абсолютному (на селезенку в целом) числу прямых бляшкообразующих клеток, определяющих IgM-антителообразующие клетки, а также относительному числу розеткообразующих клеток, представляющих собой иммунокомпетентные клетки, включенные в иммунный ответ — антителообразующие и антигенсвязывающие [6].

При проведении исследования были соблюдены принципы информированного согласия Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование было одобрено Локальным независимым этическим комитетом НИИПЗ СО РАМН. Эксперименты на животных проведены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Директивах Европейского сообщества (86/609/ЕС) и одобрены Комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НИИ физиологии» СО РАМН.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных производили с использованием пакета Statistica, v. 7.0. Применяли U-критерий Манна–Уитни для сравнения независимых выборок. Поскольку большинство изучаемых иммунобиологических показателей не подчинялось нормальному закону распределения, использовали непараметрические критерии, их описательная статистика представлена медианой и интерквартильным размахом. Для обработки экспериментальных данных использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с применением статистического пакета Statistica Advanced for Windows v. 10.0. Описательную статистику экспериментальных данных представляли в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез в исследовании принимался за 0,05.

Результаты

В процессе лечения амисульпридом в группе больных отмечена положительная динамика психопатологической симптоматики (суммарная оценка и подшкалы позитивной, негативной и общепсихопатологической симптоматики), которая оценивалась в баллах с использованием психометрической шкалы PANSS (табл. 1). Статистически значимые благоприятные изменения в выраженности суммарной оценки психопатологической симптоматики — позитивной, негативной и общепатологической симптоматики отмечались к 6-й нед терапии у всех обследованных. Среднегрупповые значения баллов позитивной и общепатологической симптоматики снизились во 2-й точке исследования в 1,5 раза по сравнению с 1-й точкой, а общего балла и баллов негативной симптоматики — в 1,3 раза.

При иммунологическом обследовании до начала терапии в 1-й точке (табл. 2) у пациентов в периферической крови установлен количественный дефицит практически всех популяций Т лимфоцитов, снижение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, в основном за счет хелперов/индукторов CD4⁺. Т-клеточный иммунодефицит отмечен на фоне повышения числа лимфоцитов с маркерами поздней активации HLA-DR⁺, естественных киллеров CD16⁺ и клеток CD95⁺ с Fas-рецепторами готовности к апоптозу.

В 1-й точке исследования обнаружена активация факторов гуморального иммунитета с достоверным повышением в сравнении с контрольной группой, числа В лимфоцитов CD20⁺-фенотипа, концентрации сывороточного IgG, содержания циркулирующих иммунных комплексов и с тенденцией к повышению концентрации IgM (табл. 3).

14

Таблица 1. Динамика клинической симптоматики по шкале PANSS на фоне терапии амисульпридом

Клиническая симптоматика	Медиана (LQ–UQ) / Баллы		Z _w	p
	До начала терапии	Спустя 6 нед терапии		
Позитивная	19,00 (12,00–23,00)	13,00 (9,00–18,00)	2,400	0,0164
Негативная	29,00 (23,00–31,00)	22,00 (18,00–26,00)	2,711	0,0067
Общая психопатологическая	51,00 (36,00–56,00)	34,00 (28,00–47,00)	2,401	0,0164
Общий балл	95,00 (71,00–107,00)	70,00 (55,00–94,00)	2,578	0,0099

Примечание. LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль.

Таблица 2. Динамика параметров клеточного иммунитета в группах больных шизофренией в процессе лечения амисульпридом

Показатели иммунитета	Медиана (LQ–UQ) / Группы обследованных		p_k , 1-я точка	p_k , 2-я точка
	Контрольная группа	Больные шизофренией		
Лейкоциты, 10^9 /л	5,60 (4,70–6,38)	6,04 (5,50–6,20) / 5,95 (4,60–6,20)	0,240	0,450
Лимфоциты, абс.	1,87 (1,54–2,12)	2,13 (1,56–2,52) / 2,10 (1,54–2,51)	0,091	0,120
Лимфоциты, %	33,30 (28,00–39,50)	34,78 (33,00–41,00) / 36,00 (30,00–42,00)	0,288	0,274
CD2 ⁺ , %	73,18 (71,00–73,18)	70,33 (70,33–70,33) / 55,75 (55,75–55,75) $p=0,001$	0,022	0,001
CD3 ⁺ , %	66,84 (62,00–71,00)	58,71 (53,00–66,00) / 62,40 (56,00–64,00)	0,001	0,013
CD4 ⁺ , %	36,50 (36,00–36,50)	31,43 (29,00–32,00) / 32,50 (31,00–32,50)	0,001	0,001
CD8 ⁺ , %	25,32 (25,00–26,00)	23,00 (23,00–25,00) / 25,50 (25,00–28,00)	0,002	0,126
Иммунорегуляторный индекс, CD4/CD8	1,44 (1,40–1,44)	1,37 (1,28–1,38) / 1,29 (1,21–1,32)	0,003	0,001
HLA-DR ⁺ , %	18,41 (15,50–21,00)	26,29 (24,00–26,29) / 20,89 (16,00–26,00) $p=0,013$	0,001	0,001
CD16 ⁺ , %	9,30 (7,00–10,50)	15,71 (10,00–15,71) / 7,64 (6,00–8,50) $p=0,001$	0,001	0,040
CD95 ⁺ , %	11,65 (11,65–12,00)	16,29 (12,00–16,29) / 14,46 (11,00–17,00)	0,001	0,017

Примечание. В числителе — до лечения, в знаменателе — после лечения; p_k — достоверность различий по отношению к контрольной группе по U -критерию Манна–Уитни; p — достоверность различий между 1-й (до лечения) и 2-й (после лечения) точкой по критерию Вилкоксона, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль.

Таблица 3. Динамика показателей гуморального иммунитета в группе больных шизофренией на фоне лечения амисульпридом

Параметры иммунитета	Медиана (LQ–UQ) / Группы обследования		p_k , 1-я точка	p_k , 2-я точка
	Контрольная группа	Больные шизофренией		
CD20 ⁺ , %	9,00 (7,00–11,00)	10,86 (10,86–12,00) / 7,55 (6,00–9,00) $p=0,013$	0,001	0,001
IgM, г/л	1,24 (1,00–1,50)	1,49 (1,24–1,70) / 1,32 (1,20–1,49)	0,072	0,395
IgG, г/л	15,91 (13,07–19,16)	17,23 (15,80–17,32) / 14,89 (11,60–15,71) $p=0,030$	0,289	0,541
IgA, г/л	2,08 (1,47–2,74)	2,16 (1,82–2,18) / 1,91 (1,08–2,76)	0,991	0,206
Циркулирующие иммунные комплексы, усл.ед.	87,00 (60,00–110,00)	128,56 (95,0–147,0) / 104,77 (85,0–118,2)	0,001	0,038

Примечание. В числителе — до лечения, в знаменателе — после лечения; p_k — достоверность различий по отношению к контрольной группе по U -критерию Манна–Уитни; p — достоверность различий между 1-й (до лечения) и 2-й (после лечения) точкой по критерию Вилкоксона, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль.

Таблица 4. Влияние амисульприда на иммунный ответ у контрольных и агрессивных мышей линии C57BL/6J

Группа	Число бляшкообразующих клеток, на 10^6 клеток в селезенке, $M \pm m$	Число бляшкообразующих клеток на селезенку, $M \pm m$	Число розеткообразующих клеток, на 10^3 клеток селезенки, $M \pm m$
Контроль + физиологический раствор	101,4 \pm 18,4 $n=8$	13072,6 \pm 1615,7 $n=8$	8,8 \pm 0,4 $n=14$
Контроль + амисульприд	81,5 \pm 4,6 $n=8$	9922,9 \pm 422,4 $n=8$ F (1,14)=8,3; $p<0,01$	5,3 \pm 0,9 $n=6$ F (1,13)=6,9; $p<0,05$
Агрессивные мыши + физиологический раствор	159,7 \pm 28,9 $n=7$	21446,2 \pm 3807,1 $n=7$	14,6 \pm 1,5 $n=11$
Агрессивные мыши + амисульприд	70,1 \pm 8,0 $n=10$ F (1,16)=18,8; $p<0,001$	8820,3 \pm 669,7 $n=11$ F (1,16)=16,6; $p<0,001$	4,1 \pm 0,4 $n=21$ F (1,16)=18,8; $p<0,001$

Примечание. Достоверность различий указана по сравнению с соответствующим контролем. M — среднее арифметическое, m — ошибка среднего, n — число животных, F (df1, df2) — значение F-статистики с числом степеней свободы df.

В процессе лечения атипичным антипсихотиком в группе пациентов сохранялся Т-иммунодефицит на фоне изменения факторов гуморального иммунного ответа на терапию к значениям нормы (достоверное снижение числа В лимфоцитов, концентрации IgG, тенденция к снижению концентрации IgM и содержания циркулирующих иммунных комплексов). Следует также отметить снижение по отношению к 1-й точке исследования числа лимфоцитов HLA-DR⁺ и естественных киллеров CD16⁺. Содержание лимфоцитов CD95⁺ с Fas-рецепторами готовности к апоптозу у больных шизофренией оставалось высоким.

Данные о влиянии амисульприда на иммунный ответ в экспериментальных условиях приведены в табл. 4. У мышей без опыта конфронтации хроническое введение препарата в течение 10 дней в дозе 5,0 мг/кг вызвало

падение абсолютного числа бляшкообразующих клеток по сравнению с животными, получавшими физиологический раствор и лишь тенденцию к снижению относительного числа бляшкообразующих клеток. При этом у агрессивных животных отмечалось достоверно значимое угнетение как относительного, так и абсолютного количества IgM-бляшкообразующих клеток. Кроме того, у контрольных и агрессивных животных наблюдалось угнетение иммунной реакции, тестируемой по числу розеткообразующих клеток, более выраженное у мышей с агрессивным поведением.

Таким образом, в экспериментах на животных было установлено, что антипсихотик амисульприд оказывает супрессирующее влияние на IgM-иммунный ответ с более значимым изменением иммунологической реактивности у животных с агрессивным типом поведения.

Обсуждение

Гиперактивация дофаминергической системы, как известно, играет важную роль в развитии шизофрении. Амисульприд является антипсихотиком, который селективно связывается с подтипами D_2/D_3 дофаминергических рецепторов. В отличие от классических и других атипичных антипсихотиков, этот препарат не имеет сродства к серотониновым, H_1 -гистаминовым, α -адренергическим и холинергическим рецепторам [7]. Наличие атипичного фармакологического профиля может служить объяснением антипсихотического действия высоких доз амисульприда (блокада постсинаптических дофаминовых рецепторов) и его эффективности в отношении негативных симптомов при назначении в низких дозах (результат блокады пресинаптических дофаминовых рецепторов) [8]. Как показали наши исследования, амисульприд оказывал положительный клинический эффект на фоне 6-недельной терапии больных шизофренией в отношении и позитивной, и негативной симптоматики.

Известно также, что важнейшим патогенетическим механизмом при шизофрении является не только дофаминергическая активация, но и изменение нейромедиаторной активности мозга и нейроиммунного взаимодействия, которое может быть обусловлено ослаблением регулирующего влияния центральной нервной системы на иммунитет [9, 10]. Другие исследователи склонны полагать, что значимое патогенетическое звено при шизофрении — нарушение передачи сигнала между нервной и иммунной системой в связи с нарушением продукции иммунокомпетентными клетками цитокинов, основных молекул межсистемной коммуникации. Дисбаланс в системе цитокинов, активирующих T_H1/T_H2 -пути иммунного ответа в сторону T_H2 , усиление механизмов переключения адаптивного иммунного ответа с клеточного пути на гуморальный были отмечены многими авторами [11–14].

В связи с этим установленное снижение содержания факторов гуморального иммунитета (В лимфоцитов $CD20^+$ -фенотипа, иммуноглобулинов) клеток с маркерами поздней активации *HLA-DR* у больных шизофренией в процессе терапии амисульпридом можно отнести к позитивному иммуномодулирующему эффекту, оптимизирующему соотношению T_H1/T_H2 .

Как было показано в экспериментах, проведенных на мышах линии C57BL/6J, применение амисульприда приводит к значительному угнетению иммунного ответа. Этот эффект наиболее выражен у агрессивных животных, характеризующихся, с одной стороны, повышенной интенсивностью иммунного ответа, а с другой — доминированием дофаминергической системы в различных структурах мозга. Это согласуется с ранее полученными данными, что дофаминергическая система участвует в механизмах психонейроиммуномодуляции, и снижение ее активности путем разрушения мезолимбической и нигростриатной систем или фармакологической блокады D_2 -дофаминовых рецепторов нейролептиком галоперидолом приводит к подавлению иммунного ответа как у мышей контрольной группы, так и агрессивных мышей [6, 10, 15, 16]. В настоящем исследовании было продемонстрировано угнетение гуморального иммунного ответа мышей с агрессивным типом поведения на введение амисульприда. Сопоставление полученных результатов с клиническими данными в определенной степени свидетельствует об однонаправленном действии амисульприда на параметры иммунитета в клинической практике и в эксперименте.

Можно заключить, что клинический эффект амисульприда, блокирующего дофаминовые D_2/D_3 -рецепторы, реализуется за счет оптимизации активности нейромедиаторных систем мозга, играющих важную роль в регуляции иммунной функции.

REFERENCES

- Mosolov S.N., Ryvkin P.V., Serditov O.V., Ladyzhenskij M.Ja., Potapov A.V. Metabolicheskie pobochnye jeffekty sovremennoj antipsihoticheskoj farmakoterapii. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2008; 3: 75–90.
- Gorobec L.N., Matrosova M.I., Shmukler A.B. Dinamika kliniko-jendokrinnih, gormonal'nyh, biohimicheskikh, antropometricheskikh i fizikal'nyh pokazatelej u bol'nyh shizofreniej i rasstrojstvami shizofrenicheskogo spektra v processe terapii sertindolom. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2010; 20 (3): 59–67.
- Muller N., Schwarz M. Immunology in schizophrenic disorders. *Nervenarzt*. 2007; 78 (3): 253–256, 258–260, 262–263.
- Haitov R.M., Pinegin B.V. Ocenka immunnogo statusa cheloveka v norme i pri patologii. *Zhurn. Immunologija*. 2001; 4: 4–6.
- Kudrjavceva N.N., Bakshtanovskaja I.V. Nejrohimicheskij kontrol' agressii i podchinenija. *Zhurn. vyssh.nervn. dejat.* 1991; 41 (3): 459–466.
- Devoino L., Idova G., Alperina E., Cheido M. Brain neuromediator systems in the immune response control: pharmacological analysis of pre- and postsynaptic mechanisms. *Brain Res*. 1994; 633: 267–274.
- Seeman P. All roads to schizophrenia lead to dopamine supersensitivity and elevated dopamine D2 (high) receptors. *CNS Neurosci Ther*. 2011; 17 (2): 118–132.
- Avedisova A.S., Jastrebov D.V. Amisul'prid (Solian): naibolee atipichnyj iz ati-pichnyh nejroleptikov. *Farmateka*. 2006; Spec. vypusk, 2: 2–6.
- Kryzhanovskij G.N., Magaeva S.V., Makarov S.P., Sepiashvili R.I. Nejroimmuno-nopatologija. Rukovodstvo. *M.: izd-vo NII obvej patologii i patofiziologii*. 2003. 438.
- Devoino L.V., Idova G.V., Al'perina E.L. Psihonejroimmunomodul'jacija: povedenie i immunitet. Rol' «nejromediatornoj ustanovki mozga. *Izd-vo «Nauka», Novosibirsk*. 2009. 167 c.
- Semke V.Ja., Veltugina T.P., Nevidimova T.I., Ivanova S.A., Bohan N.A. Klinicheskaja psihonejroimmunologija. *Tomsk.: OOO «Izd-vo «RASKO»*, 2003. 300 c.
- Lobacheva O.A., Najdenova N.N., Veltugina T.P. Citokiny pri shizofrenii. *Patogenez*. 2006. 4 (1): 59–60.
- Veltugina T.P., Nevidimova T.I., Lobacheva O.A., Nikitina V.B. Tehnologija immuno-nokorrekcii pri psihicheskikh rasstrojstvah. *Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta*, 2010. 172 c.
- Watanabe Y., Someya T., Nawa H. Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: evidence from human studies and animal models. *Psychiatry Clin. Neurosci*. 2010; 64 (3): 217–230.
- Devoino L., Alperina E., Galkina O., Ilyutchenok R. Involvement of brain dopaminergic structures in neuroimmunomodulation. *Intern. J. Neurosci*. 1997; 91 (3–4): 213–228.
- Idova G.V., Alperina E.L., Cheido M.A. Contribution of brain dopamine, serotonin and opioid receptors in the mechanisms of neuroimmunomodulation: evidence from pharmacological analysis. *Int. Immunopharmacol*. 2012; 12 (4): 618–625.

FOR CORRESPONDENCE

Vertlugina Tamara Parfenovna, PhD, Professor, Head of Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology, Federal State Budget Institution Scientific Research Institute of Physical Health, Siberian Department, Russian Academy of Medical Sciences.

Address: 634014, Tomsk, Aleutskaya str. 4; **Tel.:** (3822) 72-44-15; **E-mail:** vetlug@mail.tomsknet.ru

Lobacheva Olga Anatolyevna, PhD, Leading Scientific Worker, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology, Federal State Budget Institution Scientific Research Institute of Physical Health, Siberian Department, Russian Academy of Medical Sciences.

Address: 634014, Tomsk, Aleutskaya str. 4; **Tel.:** (3822) 72-44-15; **E-mail:** oalobacheva@sibmail.com

Alperina Yelizaveta Lazarevna, PhD, Chief Scientific Worker, Laboratory of Neurochemical Modulation Mechanisms, Federal State Budget Institution Scientific Research Institute of Physiology, Siberian Department, Russian Academy of Medical Sciences.

Address: 630117, Novosibirsk, Academician Timakov str. 4; **Tel.:** (383) 335-98-58; **E-mail:** e.l.alperina@physiol.ru

Zhukova Yelena Nikolayevna, Candidate of Biological Sciences, Scientific Worker, Laboratory of Neurochemical Modulation Mechanisms, Federal State Budget Institution Scientific Research Institute of Physiology, Siberian Department, Russian Academy of Medical Sciences.

Address: 630117, Novosibirsk, Academician Timakov str. 4; **Tel.:** (383) 335-98-58; **E-mail:** maktub.9@mail.ru

Semke Arkadiy Valentinovich, PhD, Professor, Head of Endogenic Disorders Department, Federal State Budget Institution Scientific Research Institute of Psychological Health, Siberian Department, Russian Academy of Medical Sciences.

Address: 634014, Tomsk, Aleutskaya str. 4; **Tel.:** (3822) 72-31-51 **E-mail:** asemke@mail.ru

Nikitina Valentina Borisovna, PhD, Leading Scientific Worker, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology, Federal State Budget Institution Scientific Research Institute of psychological Health, Siberian Department, Russian Academy of Medical Sciences.

Address: 634014, Tomsk, Aleutskaya str. 4; **Tel.:** (3822) 72-44-15 **E-mail:** valentina08@sibmail.com

Cheydo Margarita Aleksandrovna, Candidate of Biological Sciences, Leading Scientific Worker, Laboratory of Neurochemical Modulation Mechanisms, Federal State Budget Institution Scientific Research Institute of Physiology, Siberian Department, Russian Academy of Medical Sciences.

Address: 630117, Novosibirsk, Academician Timakov str. 4; **Tel.:** (383) 335-97-58; **E-mail:** cheido@physiol.ru

Idova Galina Veniaminovna, PhD, Professor, Head of Laboratory of Neurochemical Modulation Mechanisms, Federal State Budget Institution Scientific Research Institute of Physiology, Siberian Department, Russian Academy of Medical Sciences.

Address: 630117, Novosibirsk, Academician Timakov str. 4; **Tel.:** (383) 335-97-58; **E-mail:** galina@physiol.ru