

- on the scientific-research. work. SPb: VMA, 2002:77. (In Russ.)).
9. Михин В. П., Коробова В. Н., Харченко А. В., Чернятина М. А., Спасский А. А. [и др.]. Значения параметров variability ритма сердца с использованием краткосрочных записей у больных с острой коронарной патологией в условиях госпитальной и постгоспитальной реабилитации. *Вестник ВолгГМУ*. 2018;10(2):39-43. [Mikhin V. P., Korobova V. N., Kharchenko A. V., Chernyatina M. A., Spasskiy A. A. [et al.]. Heart rate variability parameters values with the use of short-term records in patients with acute coronary pathology in hospital and post-hospital rehabilitation. *Vestnik VolgGMU. – Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2018;10(2):39-43]. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2018-2\(66\)-39-43](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2018-2(66)-39-43)
10. Лысенкова Н. О., Румянцев Н. О., Жилина А. Н., Кратнов А. Е. Влияние вегетативной нервной регуляции на развитие сердечных аритмий у больных ишемической болезнью сердца. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2016;5(47):163-166. [Lysenkova N. O., Romyancev N. O., Zhilina A. N., Kratnov A. E. The influence of autonomic nervous regulation on the development of cardiac arrhythmias in patients with coronary heart disease. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skiy zhurnal. – International Research Journal*. 2016;5(47):163-166. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Михин Вадим Петрович, доктор медицинских наук, профессор заведующей кафедрой внутренних болезней № 2; тел.: (4712)529856; e-mail: mikhinvp@yandex.ru

Коробова Виктория Николаевна, ассистент кафедры патофизиологии; тел.: 89155124066; e-mail: viktoriya.korobova@inbox.ru

Харченко Александр Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 2; тел.: (4712)529856; e-mail: hav46@mail.ru

Чернятина Марина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: (4712)529856; e-mail: mchernyatina@yandex.ru

Громнацкий Николай Ильич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры; тел.: (4712)529856; e-mail: gromnackijNI@kursksmy.net

Выгодин Владимир Анатольевич, старший научный сотрудник лаборатории медицинской биостатистики; тел.: 84957907172; e-mail: vladimirvygodin@mail.ru

Ледовский Сергей Михайлович, главный научный консультант НАКФФ, врач высшей квалификационной категории; тел.: 84959339595; e-mail: sport53@mail.ru

Каюшников Андрей Борисович, генеральный директор ООО «ТД» Динамика», аналитический консультант НАКФФ; тел.: 84959339595; e-mail: kab61@mail.ru

© Коллектив авторов, 2020

УДК 615.03

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15057>

ISSN – 2073-8137

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ НА УРОВНИ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ АУТОАНТИТЕЛ В КРОВИ У КРЫС

М. В. Батурина, Э. В. Бейер, О. И. Боев

Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

NEUROLEPTICS CHRONIC ADMINISTRATION INFLUENCE ON THE BLOOD LEVELS OF NEURO-SPECIFIC AUTOANTIBODIES IN RATS

Baturina M. V., Beier E. V., Boev O. I.

Stavropol State Medical University, Russian Federation

Длительное введение лабораторным крысам нейролептиков (галоперидола и рисперидона в дозах 0,1 мг/кг и 0,5 мг/кг в течение 30 суток) приводит к увеличению содержания в крови аутоантител (IgG) к дофаминовым (D1 и D2) рецепторам и к NMDA-рецепторам (NMDA1, NMDA2A, NMDA2B субъединицам рецептора). При этом галоперидол в большей степени повышает уровень аутоантител к дофаминовым D1-рецепторам, а рисперидон – к обоим типам рецепторов (D1 и D2). Оба нейролептика стимулируют выработку аутоантител к NMDA-рецепторам. Наиболее высокое содержание аутоантител в крови крыс обнаружено к NMDA2A субъединице рецептора.

Ключевые слова: нейролептики, галоперидол, рисперидон, хроническое введение, аутоантитела, дофаминовые рецепторы, NMDA рецепторы, белок S100

Long-term administration of antipsychotics to laboratory rats (haloperidol and risperidone at doses of 0.1 mg/kg and 0.5 mg/kg for 30 days) leads to an increase in blood levels of IgG-autoantibodies to dopamine (D1 and D2) receptors and to NMDA receptors (NMDA1, NMDA2A, NMDA2B receptor subunits). At the same time, haloperidol to a greater degree

increases the level of autoantibodies to dopamine D1 receptors, and risperidone – to both types of receptors (D1 and D2). Both antipsychotics stimulate the production of autoantibodies to NMDA receptors. The highest level of autoantibodies in rat blood was found for the NMDA2A receptor subunit.

Keywords: antipsychotics, haloperidol, risperidone, chronic administration, autoantibodies, dopamine receptors, NMDA receptors, protein S100

Для цитирования: Батурина М. В., Бейер Э. В., Боев О. И. ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ НА УРОВНИ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ АУТОАНТИТЕЛ В КРОВИ У КРЫС. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(2):243-246. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15057>

For citation: Baturina M. V., Beier E. V., Boev O. I. NEUROLEPTICS CHRONIC ADMINISTRATION INFLUENCE ON THE BLOOD LEVELS OF NEURO-SPECIFIC AUTOANTIBODIES IN RATS. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(2):243-246. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15057> (Russ.)

ААТ – аутоантитела

ИФА – иммуноферментный анализ

D1 – дофаминовый рецептор 1 типа

D2 – дофаминовый рецептор 2 типа

NMDA – N-метил-D-аспаратные рецепторы

В последние годы накапливается все больше экспериментальных и клинических доказательств важной роли аутоантител в генезе разного рода психопатологии и действию лекарственных веществ. Обнаружено, что аутоантитела, связываясь со специфическими нейрорецепторами, могут способствовать развитию психозов, деменции и паркинсонизма [1–3]. В качестве наиболее частых мишеней для подобного воздействия указываются дофаминовые (D1 и D2) и NMDA-рецепторы. И те и другие прямо вовлекаются в регуляцию эмоционального поведения, а нарушение их функции может приводить к возникновению психических заболеваний, в том числе шизофрении [4–6]. В связи с этим представлялось интересным оценить влияние длительного введения нейролептиков галоперидола и рисперидона на уровень антител к разным типам дофаминовых и NMDA-рецепторов.

Цель работы: изучить изменение в крови у крыс уровня аутоантител к дофаминовым рецепторам D1 и D2, к NMDA-рецепторам (NMDA1, NMDA2A, NMDA2B субъединицам рецептора) при хроническом введении галоперидола и атипичного нейролептика рисперидона.

Материал и методы. опыты выполнены на 80 белых лабораторных крысах линии Wistar массой тела 350–400 г. Эксперименты на животных проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей, и положений этического комитета Ставропольского государственного медицинского университета.

Животные были получены из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.). Вновь прибывшие крысы находились на карантине в течение 10 суток в клетках в отдельном помещении. Во время карантинного периода у животных контролировали клинические показатели состояния здоровья. После проведения карантинных мероприятий животных содержали в виварии согласно санитарным правилам и на стандартном пищевом рационе.

Были сформированы 4 группы крыс с отбором в случайном порядке по 15 особей. Первая группа крыс получала внутривенно галоперидол в дозе 0,1 мг/кг в объеме 0,2 мл. Вторая – галоперидол в дозе 0,5 мг/кг. Третья группа получала рисперидон в

дозе 0,1 мг/кг. Четвертая – также рисперидон в дозе 0,5 мг/кг. Контрольной группе крыс (20 животных) вводился физиологический раствор в объеме 0,2 мл. Инъекции (30 введений) выполнялись 5 раз в неделю в 10–11 часов.

После окончания хронического введения нейролептиков животных забивали, забирала кровь, из которой получали сыворотку. Определение уровней ААТ (IgG) выполняли с помощью ИФА тест-систем (разработка ООО НПО «Иммунотэкс, Россия»). Методика основана на иммунологической реакции между антителами в сыворотке животных и антигенами NMDA-рецепторов, D1- и D2-рецепторов (использовались крысиные рекомбинантные антигены: N-Methyl-D-Aspartate 1 (GRIN1), N-Methyl-D-Aspartate 2A (GRIN2A), N-Methyl-D-Aspartate 2B (GRIN2B), дофаминовый D1-рецептор (DRD1) и дофаминовый D2-рецептор (DRD2), S100 Calcium Binding Protein A1 (производитель Cloud-Clone Corp.)), иммобилизованными на поверхности лунок пластикового планшета, с дальнейшей детекцией образовавшегося иммунного комплекса с помощью пероксидазного конъюгата МКАТ к иммуноглобулину IgG крысы. Ферментативную активность определяли по изменению окраски хромогенной смеси. Результаты анализа регистрировались при помощи фотометра вертикального сканирования при длине волны 450 нм. Исследование проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» (Dy nex Technologies, США).

Полученные данные обрабатывались с применением критериев Стьюдента (при нормальном распределении) и Манна – Уитни. Различия между группами считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У контрольных животных, которые не получали нейролептики, в сыворотке крови были обнаружены ААТ к дофаминовым рецепторам. Их уровень не превышал 10 мкг/мл. Это вполне соответствует воззрению, что ААТ присутствуют в небольших количествах в организме здоровых животных и человека [7, 8]. При хроническом введении и галоперидола, и рисперидона у крыс обнаруживается заметное повышение ААТ к рецепторам дофамина по сравнению с контрольной группой крыс (табл.). При этом на фоне использования галоперидола в большей степени увеличивалось количество ААТ к D1-рецепторам. Прослеживалась тенденция к несколько большему увеличению титра ААТ, в частности к D2-рецепторам, при использовании препарата в дозе 0,1 мг/кг ($p = 0,0479$).

Таблица

Уровни аутоантител IgG в крови у крыс после хронического введения нейролептиков (мкг/мл)
[Ме (25 и 75 % квантили)]

Группы крыс	AAT D1	AAT D2	AAT NMDA1	AAT NMDA2A	AAT NMDA2B
Контроль	5,36 (4,1-10,9)	4,27 (2,87-6,94)	1,55 (0,95-2,05)	1,31 (1,0-2,52)	1,3 (0,77-1,95)
Галоперидол 0,1 мг/кг	313,05 (283,6-401,8)	73,69 (72,44-93,48)	164,9 (102,7-195,7)	365,2 (319,4-408,9)	18,9 (16,4-26,16)
Галоперидол 0,5 мг/кг	302,4 (253,7-376,0)	54,33 (46,66-68,65)	150,9 (117,5-193,5)	418,6 (329,7-455,8)	23,8 (18,8-35,1)
Рisperидон 0,1 мг/кг	299,1 (240,2-390,1)	337,5 (277,2-371,6)	160,7 (146,1-180,8)	253,7 (132,1-336,4)	20,1 (14,6-31,5)
Рisperидон 0,5 мг/кг	294,9 (187,2-307,1)	297,5 (227,3-347,9)	150,4 (139,9-177,7)	320,4 (306,2-404,2)	31,3 (20,8-37,2)

У крыс, получавших рisperидон, уровень ААТ к дофаминовым рецепторам был существенно выше, чем в контрольной группе (табл.). Увеличение уровня ААТ происходило одинаково как к D1-, так и к D2-рецепторам. Содержание ААТ к D2-рецепторам было достоверно выше, чем у крыс, которым вводился галоперидол в соответствующих дозах (для 0,1 мг/кг $p=0,000655$; для 0,5 мг/кг $p=0,003346$).

Хроническое введение нейролептиков изменяло уровни ААТ к NMDA-рецепторам. У крыс, получавших галоперидол, наблюдались высокие титры ААТ к NMDA1-рецепторам по сравнению с контрольной группой крыс. Уровни ААТ в крови были сходными как при введении 0,1 мг/кг, так и 0,5 мг/кг галоперидола (табл.). Содержание ААТ к субъединицам рецепторов NMDA2A у контрольных крыс было практически таким же, как и ААТ к NMDA1. Однако у животных, которым вводился галоперидол, концентрация ААТ к NMDA2A, была существенно выше, чем уровни ААТ к NMDA1. У крыс, получавших 0,1 мг/кг, это превышение было в 2,48 раза ($p=0,000655$), а при введении дозы 0,5 мг/кг – в 2,65 раза ($p=0,000982$).

Уровни ААТ к субъединицам NMDA2B у животных, получавших галоперидол, было выше по сравнению с контрольной группой ($p=0,000655$ для дозы 0,1 мг/кг и $p=0,000982$ для дозы 0,5 мг/кг), но существенно ниже, чем содержание ААТ к NMDA1 ($p=0,000655$ для дозы 0,1 мг/кг и $p=0,000982$ для дозы 0,5 мг/кг) и, особенно, NMDA2A ($p=0,000655$ для дозы 0,1 мг/кг и $p=0,000982$ для дозы 0,5 мг/кг). При этом у животных, получавших высокую дозу галоперидола (0,5 мг/кг), содержание ААТ было наибольшим.

В группах крыс, которым инъецировали рisperидон, концентрация ААТ в крови также была выше, чем у контрольных животных. Уровни ААТ к NMDA1 были сопоставимы с группами, которым вводился галоперидол. Содержание ААТ к NMDA2A также было выше, чем ААТ к NMDA1. При этом более высокие значения ААТ к NMDA2A у крыс, которым рisperидон вводился в дозе 0,5 мг/кг. Впрочем, концентрация ААТ в крови к NMDA2A была меньшей, чем при использовании галоперидола в аналогичных дозах. Уровни ААТ к NMDA2B у крыс, получавших рisperидон, были сопоставимы с показателями животных, которым длительно инъецировался галоперидол.

Таким образом, общей тенденцией при хроническом введении нейролептиков крысам было увеличение содержания ААТ к дофаминовым рецепторам. Можно было бы предположить, что наличие высоких уровней ААТ к дофаминовым рецепторам объясняется экспрессией дофаминовых рецепторов в результате длительного применения нейролептических средств. Действительно, ранее было установлено, что галоперидол и рisperидон при

длительном введении вызывают повышение количества D1-рецепторов в переднем мозге крыс [9]. Впрочем, количество D2-рецепторов в ткани мозга практически не изменялось. При хроническом введении рisperидона в дозе 0,5 мг/кг количество D2-рецепторов даже снижалось. Однако уровень ААТ к D2-рецепторам умеренно повышался при использовании галоперидола и существенно увеличивался в ответ на введение рisperидона. Возможно, что отсутствие параллелизма в изменении количества дофаминовых рецепторов в ткани мозга и уровнями ААТ к дофаминовым рецепторам обусловлено периферическими дофаминовыми рецепторами.

Интересно и другое: содержание ААТ в крови к дофаминовым рецепторам значительно увеличивалось при использовании меньшей дозы нейролептика. Следовательно, эффект не был зависимым от применяемой дозы.

В ответ на введение рisperидона, нейролептика, способного влиять на дофаминергическую и серотонинергическую передачу [10], в целом наблюдались сходные изменения уровней ААТ. Однако уровень ААТ к D2-рецепторам увеличивался гораздо сильнее, чем при использовании галоперидола в сопоставимых дозах. Интересно, что меньшая доза рisperидона (0,1 мг/кг), так же как и галоперидола, обеспечивала более высокие уровни ААТ к D1- и D2-рецепторам, чем большая доза нейролептика (0,5 мг/кг).

Увеличение уровня ААТ в крови к NMDA-рецепторам также можно объяснить нарастанием их количества (NMDA1, NMDA2A и NMDA2B субъединицы рецептора) в ткани головного мозга крыс при длительном использовании нейролептиков [11]. Впрочем, и в этом случае выявлялся диссонанс. Если количество NMDA1 субъединиц в ткани переднего мозга крыс было самым высоким и прирост их содержания при хроническом введении нейролептиков был более значительным, то уровень ААТ был более высоким к NMDA2A субъединицам. При этом введение высоких доз галоперидола и рisperидона вызывало более выраженное повышение титра ААТ к NMDA2A субъединицам.

Учитывая наличие взаимовлияния глутаматергической и дофаминергической систем [12], представлялось целесообразным попытаться оценить наличие связи между уровнями ААТ к дофаминовым и NMDA-рецепторам. Для этого был выполнен корреляционный анализ. Установлена средняя отрицательная связь между уровнем ААТ к D2 и NMDA2A в группах крыс, получавших галоперидол в дозе 0,1 мг/кг ($r=-0,54$; $p<0,05$) или рisperидон в дозе 0,1 мг/кг ($r=-0,48$; $p>0,05$). Средняя положительная связь была выявлена между уровнями ААТ к D1 и NMDA1 у крыс, получавших рisperидон 0,1

мг/кг ($r=0,52$; $p<0,05$). Обнаруженная отрицательная связь между уровнями ААТ к дофаминовым рецепторам и NMDA-рецепторам вполне согласуется с представлениями об ингибирующем влиянии D2-ассоциированного пути на глутаматергическую систему [13].

Заключение. Хроническое введение (30 дней) нейролептиков галоперидола и рисперидона (в дозах 0,1 мг/кг и 0,5 мг/кг) приводит к увеличению содержания в крови крыс аутоантител (IgG) к дофами-

новым (D1 и D2) рецепторам. При этом галоперидол в большей степени повышает уровень аутоантител к дофаминовым D1-рецепторам, а рисперидон – к обоим типам рецепторов (D1 и D2). Оба нейролептика стимулируют выработку аутоантител к NMDA-рецепторам, причем наиболее высокое содержание аутоантител в крови крыс обнаружено к NMDA2A субъединицам рецепторов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Батурина М. В., Мамцева Г. И., Боев О. И. Изучение уровней нейротропных аутоантител у больных эпилепсией, паркинсонизмом и шизофренией. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2016;4:33-35. [Baturina M. V., Mamceva G. I., Boev O. I. Izuchenie urovnej nejrotroponykh autoantitel u bol'nykh epilepsiej, parkinsonizmom i shizofreniej. *Vedomosti Nauchnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya*. – *Statement of the Scientific center of expertise of medical application products*. 2016;4:33-35. (In Russ.)].
2. Крыжановский Г. Н., Евсеев В. А., Магаева С. В. Антитела к дофамину в патогенезе паркинсонизма. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1991;112(11):470-472. [Kryzhanovskij G. N., Evseev V. A., Magaeva S. V. Antitela k dofaminu v patogeneze parkinsonizma. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i medicin*. – *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1991;112(11):470-472. (In Russ.)].
3. Kelleher E., Barry H., Cotter D. R. Autoantibodies and Psychosis. *Curr. Top. Behav. Neurosci*. 2020;44:85-123. https://doi.org/10.1007/7854_2019_90
4. Арушанян Э. Б. Происхождение антипсихотического эффекта нейролептиков: состояние проблемы вчера и сегодня. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2008;71(5):52-57. [Arushanyan E. B. Mechanisms of the antipsychotic effect of neuroleptics: problem state of the art. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. – *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2008;71(5):52-57. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2008-71-5-52-57>
5. Nakazawa K., Sapkota K. The origin of NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Pharmacol. Ther*. 2019;16:42-49. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107426>
6. Uno Y., Coyle J. T. Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci*. 2019;73(5):204-215. <https://doi.org/10.1111/pcn.12823>
7. Зайчик А. Ш., Полетаев А. Б., Чурилов Л. П. Естественные аутоантитела: иммунологические теории и превентивная медицина. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2013;11(2):3-16. [Zajchik A. Sh., Poletaev A. B., Churilov L. P. Estestvennyye autoantitela: immunologicheskie teorii i preventivnaya medicina. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. – *News of St. Petersburg's University*. 2013;11(2):3-16. (In Russ.)].
8. Морозов С. Г., Гнеденко Б. Б., Грибова И. Е. Естественные аутоантитела к антигенам мозга в норме. *Нейрохимия*. 2005;22(2):85-96. [Morozov S. G., Gnedenko B. B., Gribova I. E. Estestvennyye autoantitela k antigenam mozga v norme. *Neirohimiya*. – *Neurochemistry*. 2005;22(2):85-96. (In Russ.)].
9. Батурина М. В., Бейер Э. В., Попов А. В., Батурина В. А., Боев О. И. Влияние хронического введения галоперидола и рисперидона на количество дофаминовых рецепторов в ткани мозга у крыс. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(4):697-698. [Baturina M. V., Beier E. V., Popov A. V., Baturin V. A., Boev O. I. Effect of chronic administration of haloperidol and risperidone on the number of dopamine receptors in rat brain tissue. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(4):697-698. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14173>
10. Chopko T. C., Lindsley C. W. Classics in Chemical Neuroscience: Risperidone. *ACS Chem. Neurosci*. 2018;9(7):1520-1529. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00159>
11. Батурина М. В., Бейер Э. В., Попов А. В., Батурина В. А. Изменение плотности NMDA-рецепторов в переднем мозге крыс при хроническом введении нейролептиков. *Вестник «Биомедицина и социология»*. 2019;4(4):5-8. [Baturina M. V., Beier E. V., Popov A. V., Baturin V. A. Changes in the NMDA-receptors density in the front brain of rats under chronic administration of neuroleptics. *Vestnik «Biomedicina i sociologiya»*. – *Bulletin «Biomedicine and Sociology»*. 2019;4(4):5-8. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2019-4-4-5-8>
12. Pathmanandavel K., Starling J., Merheb V. Antibodies to Surface dopamine-2 Receptor and N-methyl-D-aspartate Receptor in the First Episode of Acute Psychosis in Children. *Biol. Psychiatry*. 2015;77(6):537-547. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.07.014>
13. Nieoullon A., Kerkerian L., Dusticier N. Presynaptic dopaminergic control of high affinity glutamate uptake in the striatum. *Neurosci Lett*. 1983;43(2-3):191-196.

Сведения об авторах:

Батурина Мария Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии с курсом ДПО; тел.: 88652713466; e-mail: nimdark@mail.ru

Бейер Эдуард Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии; тел.: 88652354881; e-mail: karokris@mail.ru

Боев Олег Игоревич, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой психиатрии; тел.: 88652560472; e-mail: psycho@stgmu.ru