

doi : 10.52485/19986173_2023_1_10

УДК 616.895.8+615-092.9

¹ Батурина М.В., ^{1,2} Боев О.И., ¹ Бейер Э.В., ^{1,2} Яровицкий В.Б.,
² Харитонов Я.П., ¹ Батурин В.А.

ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЕЙ АУТОАНТИТЕЛ К НЕЙРОРЕЦЕПТОРАМ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И У ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВВЕДЕНИИ ЖИВОТНЫМ ДОФАМИНОМИМЕТИКОВ И ИХ СОЧЕТАНИЯ С ГАЛОПЕРИДОЛОМ (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ)

¹ *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет»*

*Министерства здравоохранения Российской Федерации,
 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310;*

² *Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая специализированная психиатрическая больница №1», Ставрополь, Россия (355000, г. Ставрополь, ул. Ленина, 441)*

Цель исследования. Сравнить уровни аутоантител (ААТ) к NMDA и дофаминовым рецепторам, к дофамину и белку S100B у больных шизофренией, проходящих лечение нейролептиками, и содержание этих же ААТ у крыс при хроническом применении дофаминомиметиков и их сочетанного использования с галоперидолом.

Материал и методы. Было обследовано 93 больных шизофренией. Определяли в сыворотке крови уровни ААТ (IgG) к дофаминовым рецепторам 1 и 2 типа (DR1 и DR2), NMDA рецепторам (субъединицы NR1 и NR2A), к дофамину и белку S100B. Крысам (58 самцов) длительно внутрибрюшинно вводили: L-ДОФА (25 мг/кг) или амантадин (5 мг/кг), или комбинацию галоперидола (0,5 мг/кг) с L-ДОФА (25 мг/кг) или с амантадином (5 мг/кг). Контроль-введение физиологического раствора. После применения препаратов у животных также определяли в сыворотке крови уровни аналогичных ААТ. Оценивали выраженность корреляции между содержанием ААТ.

Результаты. Средний уровень изученных ААТ у больных шизофренией был повышен. Сильная связь выявлялась между ААТ к белку S100B, к NR2A и к дофамину. Введение крысам дофаминомиметиков вызывало повышение ААТ к нейрорецепторам. При введении L-ДОФА выявлялась связь ААТ к белку S100B с уровнем ААТ к NR2A и к дофамину. При сочетании с галоперидолом корреляция ААТ к белку S100B с другими ААТ устранялась. При использовании амантадина установлена связь ААТ к белку S100B с содержанием ААТ к NR2A, DR1 и дофамину. При сочетании с галоперидолом выявлены связи ААТ к белку S100B с ААТ к NR1, NR2A и дофамину.

Заключение. Моделирование у крыс гипердофаминергии формирует сходный с больными шизофренией аутоиммунный профиль в отношении NMDA и дофаминовых рецепторов.

Ключевые слова: больные шизофренией, аутоантитела, NMDA рецепторы, дофаминовые рецепторы, дофамин, белок S100B, L-DOPA, амантадин, галоперидол, крысы

¹ Baturina M.V., ^{1,2} Boev O.I., ¹ Beyer E.V., ^{1,2} Yarovitsky V.B., ² Kharitonova Ya.P., ¹ Baturin V.A.
 STUDY OF LEVELS OF AUTOANTIBODIES TO NEURORECEPTORS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND IN LABORATORY RATS WITH CHRONIC ADMINISTRATION OF DOPAMINOMIMETICS IN ANIMALS AND THEIR COMBINATION WITH HALOPERIDOL (CLINICAL AND EXPERIMENTAL PARALLELS)

¹ Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of Russia,
 310 Mira Street, Stavropol, 355017;

² Stavropol Regional Clinical Specialized Psychiatric Hospital No. 1, 441 Lenin Street, Stavropol, 355000

Aim of the study. To compare the levels of autoantibodies (AAB) to NMDA and dopamine receptors, to dopamine and the S100B protein in patients with schizophrenia treated with neuroleptics, and the levels of the same AAT in rats with chronic use of dopaminomimetics and their combined use with haloperidol. **Material and methods.** 93 patients with schizophrenia were examined. The levels of AAB (IgG) to dopamine receptors of types 1 and 2 (DR1 and DR2), NMDA receptors (NR1 and NR2A subunits), to dopamine and S100B protein were determined in blood serum. Rats (58 males) were administered with long-term intraperitoneal injections

of: L-DOPA (25 mg/kg), or amantadine (5 mg/kg), or a combination of haloperidol (0.5 mg/kg) with L-DOPA (25 mg/kg) or with amantadine (5 mg/kg). Control were administered with saline. After the use of drugs in animals, the levels of similar AABs in the blood serum were also determined. The severity of the correlation between the level of AAB was assessed.

Results. The average level of studied AABs in patients with schizophrenia was increased. A strong relationship was found between AAB to the S100B protein to NR2A and to dopamine. Administration of dopaminomimetics to rats caused an increase in AAB to neuroreceptors. When administered with L-DOPA, the relationship of AAB to the S100B protein with the level of AAB to NR2A and dopamine was detected. When combined with haloperidol, the correlation of AAB to the S100B protein with other AAB was eliminated. When using amantadine, an association of AAB to the S100B protein with the level of AAB to NR2A, DR1 and dopamine was established. When combined with haloperidol, AAB connections to the S100B protein with AAB to NR1, NR2A and dopamine were revealed. **Conclusion.** Modeling hyperdopaminergia in rats forms an autoimmune profile similar to that in patients with schizophrenia in relation to NMDA and dopamine receptors.

Keywords: patients with schizophrenia, autoantibodies, NMDA receptors, dopamine receptors, dopamine, S100B protein, L-DOPA, amantadine, haloperidol, rats

В последние годы большой интерес вызывают исследования аутоиммунных механизмов развития психических заболеваний. Проведены масштабные, хотя и не бесспорные, исследования роли аутоантител к нейрорецепторам (NMDA, AMPA) в развитии шизофрении [1, 2]. Ранее нам удалось обнаружить, что уровни аутоантител (ААТ) к NMDA рецепторам коррелируют с показателями шкалы PANSS у больных шизофренией [3]. Вместе с тем, в экспериментах на животных было установлено, что хроническое введение дофаминомиметиков или нейролептиков приводит к существенному повышению уровней ААТ к NMDA и дофаминовым рецепторам, к дофамину [4, 5, 6]. При этом происходило повышение уровня ААТ к белку S100B, что может рассматриваться как проявление дисфункции нейроглии в ответ на повреждение нейронов головного мозга при изменении нейромедиаторных систем (эксайтотоксичность) [7]. Если учесть, что ААТ к рецепторам могут исполнять регуляторную функцию [3], можно было предположить, что они способны изменять специфическую активность антипсихотических средств или реализовывать их побочные эффекты. В связи с этим представлялось интересным провести параллели между клиническими данными по определению уровней ААТ к нейрорецепторам и белку S100B у больных шизофренией, и результатами определения ААТ при экспериментальном моделировании состояния гипердофаминергии у крыс с помощью дофаминомиметических средств и их сочетания с нейролептиком.

Цель исследования: сравнить уровни ААТ к NMDA и дофаминовым рецепторам, к дофамину и белку S100B у больных шизофренией, проходящих лечение нейролептиками, и содержание этих же ААТ у крыс при хроническом применении дофаминомиметиков и их сочетанного использования с галоперидолом.

Материал и методы. Обследовано 93 больных шизофренией, параноидный тип. В обследуемой группе больных было 23 женщины и 70 мужчин. Средний возраст больных – $35,3 \pm 1,2$ года. Длительность болезни варьировала от 1 года до 38 лет.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие обострения психического заболевания, приводившего к госпитализации в психиатрический стационар, проведение терапии нейролептиками, соблюдение норм биомедицинской этики при обследовании больных. Критерии исключения: клинические и лабораторные признаки воспалительной, инфекционной или аутоиммунной патологии, выявленной в течение 2 месяцев, предшествующих обследованию, признаки зависимости от психоактивных веществ в анамнезе.

Обследование и лечение больных, включенных в исследование, проводилось в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями при наличии информированного согласия пациентов или их законных представителей. Все пациенты получали антипсихотическую терапию. При проведении текущего стандартного обследования больных у них забирали венозную кровь. Выделяли сыворотку и определяли в ней содержание специфических ААТ – IgG к нейрорецепторам.

Экспериментальная часть была выполнена на 58 белых крысах-самцах линии Wistar, массой тела 250-300 г. Исследование проведено в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики (изложенными в национальном стандарте «Принципы надлежащей лабораторной практики» ГОСТ Р 53434- 2009), с соблюдением Международных принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986), в соответствии с международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985), Общими этическими принципами экспериментов на животных (Россия, 2011), правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003).

Животным в течение 30 дней ежедневно внутривенно вводили: первая группа (контрольная) – физиологический раствор, вторая – L-ДОФА в дозе 25 мг/кг, третья – амантадин в дозе 5 мг/кг. Четвертой группе вводились L-ДОФА (25 мг/кг) и галоперидол в дозе 0,5 мг/кг, пятой – амантадин (5 мг/кг) и галоперидол (0,5 мг/кг).

По завершению введения лекарственных средств через 3 суток у животных забирали венозную кровь, из которой получали сыворотку и определяли содержание аутоантител.

Количественное определение ААТ в сыворотке крови больных и у экспериментальных животных проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). При этом применялись тест-системы, с учетом видоспецифичности реагентов. На твердой фазе полистироловых планшетов был иммобилизован антиген соответствующего рецептора или белка соответственно для крыс и для человека (Cloud-Clone Corp. – США, КНР). Применялись ИФА тест-системы, разработанные ООО НПО «Иммунотэкс» (Россия). Исследование проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» (Dyplex Technologies, США) при длине волны 450 нм. Определяли уровни ААТ к белку S100B и дофамину, а также содержание ААТ к нейрорецепторам: NMDA рецепторам (субъединицы NR1 и NR2A), дофаминовым рецепторам первого и второго типов (DR1 и DR2).

Статистический анализ полученных результатов измерений проводился с применением прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc., США). С помощью критерия Шапиро-Уилка оценивали нормальность распределения. Поскольку распределение величин не соответствовало ненормальному, данные представляли в виде медиан (Me) и процентилей (Q25%-75%), применяли корреляционный анализ по Спирмену с оценкой коэффициентов корреляции согласно шкале Чеддока, и критерий Манна-Уитни при парном сравнении групп животных. При сравнении качественных показателей применяли критерий Фишера. Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При обследовании больных выявлено повышение уровней аутоантител к нейрорецепторам. У части пациентов содержание в крови аутоантител было в пределах нормальных значений (до 20 Ед/мл). Однако у подавляющего большинства обследованных уровни аутоантител были повышенными (выше 20 Ед/мл). В отдельных случаях было обнаружено низкое содержание аутоантител (ниже средних значений нормы – 10 Ед/мл).

Таблица 1

Доля больных с повышенным и низким уровнями аутоантител к мозговым антигенам (в %)

Аутоантитела к антигенам	S100B	NR1	NR2A	DR1	DR2	Дофамин
Доля больных с повышенным уровнем аутоантител	63,4	82,8	74,2	81,7	88,2	87,1
Доля больных с низким уровнем аутоантител	2,1	2,1	1,1	1,1	8,6	1,1

Следует отметить, что повышенные уровни ААТ к DR2 и дофамину обнаруживались у 74-87% больных (табл. 1). Повышение содержания ААТ к белку S100B было выявлено у 63,4% больных. Это, в принципе, соответствует дофаминергической концепции развития

шизофрении, поскольку экспрессия дофаминовых рецепторов и накопление дофамина должно вызывать повышение ААТ к ним.

Важно отметить, что корреляционный анализ выявил сильную связь между содержанием ААТ к белку S100B и уровнями ААТ к NR2A ($r=0,929$; $p<0,05$) и ААТ к дофамину ($r=0,908$; $p<0,05$). Кроме того, высокая связь выявлялась также с содержанием ААТ к NR1 ($r=0,867$; $p<0,05$), к DR1 ($r=0,896$; $p<0,05$) и к DR2 ($r=0,817$; $p<0,05$).

В опытах на животных при хроническом введении дофаминиметиков (L-ДОФА и амантадина) выявлено повышение уровней ААТ к нейрорецепторам NR1, NR2A, DR1, DR2 и к дофамину (табл. 2). Уровень ААТ к белку S100B существенно не изменялся при хроническом введении L-ДОФА и амантадина, а также амантадина и галоперидола. Однако он достоверно увеличивался при совместном использовании L-ДОФА и нейролептика ($p=0,0056$)

Таблица 2

Содержание аутоантител (ААТ) в сыворотке крови у крыс, длительно получавших дофаминергические средства [Ме (Q 25-75%) (Ед/мл)]

Группы животных	ААТ к белку S100B	ААТ к дофамину	ААТ к NMDA рецептору (NR1)	ААТ к NMDA рецептору (NR2A)	ААТ к рецептору DR1	ААТ к рецептору DR2
Контрольная группа	15,3 (14-16)	17,0 (16-26)	1,8 (1,6-1,9)	1,5 (1,4-1,8)	17,1 (16-32)	21,2 (19-23)
L-ДОФА	15,0 (14-16)	151,1* (142-172)	157,2* (155-166)	157,2* (155-166)	146,3* (144-156)	41,8* (38-45)
Амантадин	15,9 (14,5-16,9)	164,0* (149 -256)	166,6* (156-216)	141,8* (137-156)	156,1* (151-190)	41,1* (39 – 49)
L-ДОФА и галоперидол	17,3 * (16-20)	225,3*# (192-452)	165,2* (162-188)	213,6*# (174-326)	254,5*# (190-288)	38,0* (32,6-40)
Амантадин и галоперидол	15,4 (14,9-16)	214,9*# (188-330)	180,3*# (168-273)	145,4* (137-156,7)	165,5* (151-89,6)	37,8* (32,6-72,7)

Примечание: * – статистически значимые различия с контрольной группой крыс (при $p<0,05$); # – статистически значимые различия между группами крыс, получавшими один антипаркинсонический препарат, и животными, которым вводился соответствующий антипаркинсонический препарат и галоперидол (при $p<0,05$).

У группы крыс, которым вводили L-ДОФА, корреляционный анализ выявил заметную связь между содержанием ААТ в сыворотке крови к белку S100B и ААТ к NR2A ($r=0,709$; $p<0,05$) и дофамину ($r=0,673$; $p<0,05$). У животных, получавших амантадин, была обнаружена высокая связь ААТ к белку S100B и ААТ к NR2A ($r=0,777$; $p<0,05$) и заметная связь с уровнем ААТ к DR1 ($r=0,669$; $p<0,05$) и к дофамину ($r=0,662$; $p<0,05$).

При сочетании L-ДОФА и галоперидола связи ААТ к белку S100B с содержанием в крови других ААТ не обнаруживалось. У животных, получавших амантадин в сочетании с галоперидолом, выявлялась высокая связь между ААТ к белку S100B и ААТ к NR1 ($r=0,788$; $p<0,05$), к NR2A ($r=0,744$; $p<0,05$) к дофамину ($r=0,774$; $p<0,05$) и заметная связь к DR1 ($r=0,669$; $p<0,05$).

Таким образом, определение связей содержания ААТ к белку S100B и ААТ к нейрорецепторам выявляет наиболее выраженные корреляции с концентрацией ААТ к NMDA рецепторам (субъединица NR2A) и к дофамину. Эта тенденция выявляется как у больных шизофренией, так и у животных, которым хронически вводятся средства, усиливающие дофаминергическую передачу. Используемые дофаминиметики различаются по механизму действия. Известно, что L-ДОФА, подвергаясь метаболизму в организме, превращается в дофамин, концентрация которого в структурах головного мозга существенно нарастает [8]. Амантадин усиливает дофаминергические механизмы опосредованно за счет неконкурентного антагонизма с NMDA рецепторами [9]. Подавление глутаматергических механизмов активирует синтез и высвобождение из пресинаптических окончаний дофамина.

Возможно поэтому в эксперименте на животных галоперидол нивелировал связи ААТ к белку S100B с ААТ к NR2A и к дофамину, которые прослеживались при введении одного L-ДОФА. Однако аналогичное воздействие амантадина на связи ААТ галоперидол не устранял.

Установлено, что у больных шизофренией повышен уровень ААТ к NMDA рецепторам [1], что согласуется с нашими данными. Вероятно, блокирующее действие ААТ снижает активность NMDA рецепторов и вызывает стимуляцию дофаминергических механизмов, что приводит к развитию психопатологии [10]. Впрочем, существует другая точка зрения, согласно которой блокада NMDA рецепторов в итоге может приводить не к снижению активности глутаматергической системы, а к развитию гиперглутаматергического состояния. Это вызывает эксайтотоксичность с гибелью нейронов головного мозга. Предполагается, что такой механизм может играть важную роль в развитии шизофрении, в частности определяет когнитивные расстройства [11]. Повышение продукции белка S100B, а следовательно, и уровня ААТ к нему, рассматривается как свидетельство активации нейроглии в ответ на гибель нейронов головного мозга при изменении баланса нейромедиаторных систем [12, 13]. Выявленная взаимосвязь уровней ААТ к белку S100B с содержанием ААТ к NMDA рецепторам и дофамину косвенно подтверждает эту гипотезу. Очевидно и другое: гипердофаминергия при параллельной блокаде DR2 с большей вероятностью может запускать механизмы эксайтотоксичности. Сочетание L-ДОФА с галоперидолом приводило к увеличению ААТ к белку S100B. При этом были обнаружены самые высокие уровни ААТ к дофамину, NMDA рецепторам и к DR1. Это согласуется с клиническими исследованиями, в которых обнаружено развитие tardive dyskinesia у больных шизофренией при лечении нейролептиками. Авторы выявили у этих пациентов развитие окислительного стресса и глутаматергической эксайтотоксичности [14, 15].

Ограничения исследования определены большим разбросом сроков заболевания больных шизофренией.

Заключение. Таким образом, при формировании у крыс гипердофаминергии и хроническом применении в этой ситуации галоперидола формируется сходный с больными шизофренией аутоиммунный ответ в отношении NMDA и дофаминовых рецепторов. Возможно, что такой экспериментальный подход может быть использован для выявления нейротоксичности вновь создаваемых антипсихотических средств.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование выполнено в рамках государственного задания АААА-А19-119010900 193-6 при финансировании ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Вклад авторов:

Батурина М.В. 40% – сбор экспериментальных данных, лабораторное исследование биологического материала, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи.

Боев О.И. 10% – разработка дизайна исследования, организация исследования в клинике, сбор данных.

Бейер Э.В. 20% – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, научное редактирование.

Яровицкий В.Б. 10% – ведение больных, сбор данных, техническое редактирование рукописи.

Харитонов Я.П. 10% – проведение исследования в клинике, сбор данных.

Батурин В.А. 10% – научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Список литературы:

1. Говорин Н.В., Васильева А.И. Влияние галоперидола и рисперидона на нейромаркеры и показатели эндотелиальной дисфункции у больных с острой шизофренией. Журнал неврологии и психиатрии. 2011. 111 (3). 54-57.

2. Pollak T.A., Beck K., Irani S.R., Howes O.D., David A.S., McGuire P.K. Autoantibodies to central nervous system neuronal surface antigens: psychiatric symptoms and psychopharmacological implications. *Psychopharmacology*. 2016. 233. 1605-1621. DOI: 10.1007/s00213-015-4156-y
3. Baturin V., Baturina M., Mamtseva G.I., Boev O., Yarovitsky V., Grudina E.V. Levels of neurotropic autoantibodies in patients with schizophrenia. *Medical News of North Caucasus*. 2016.11(2). 176-178.
4. 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.
5. Батурина М.В., Бейер Э.В., Батурина В.А. Влияние хронического введения галоперидола и рисперидона на уровень аутоантител к дофамину и дофаминовым рецепторам у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021. 84 (7). 3-5. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-7-3-5
6. Baturina M.V., Beyer E.V., Zhurbin S.A., Dergunova M.A., Baturin V.A., Grudina E.V. Influence of chronic administration of antiparkinson drugs on levels of serum autoantibodies to dopamine and NMDA receptors. *Medical News of North Caucasus*. 2022. 17(2). 178-182. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17043
7. Батурина М.В., Бейер Э.В., Журбин С.А., Филь А.А. Влияние хронического введения нейролептиков на содержание в крови белка S100 и уровень аутоантител к нему у крыс. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020. 15(4). 573-575. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15136
8. Клиническая фармакология: Национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова. М. ГЭОТАР-Медиа. 2014.
9. Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., Селивёрстов Ю.А. Амантадин при болезни Гентингтона: pros and cons. *Нервные болезни*. 2019. 2. 25-31. DOI:10.24411/2226-0757-2019-12101
10. Майорова М.А., Петрова Н.Н., Чурилов Л.П. Шизофрения как аутоиммунное заболевание: гипотезы и факты. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*, 2018. 8(4). 62-76.
11. Калитин К.Ю., Спасов А.А., Муха О.Ю., Придворов Г.В., Липатов В.А. Фармакологические мишени и механизмы действия антипсихотических средств в рамках нейрохимической теории патогенеза шизофрении. *Российский физиологический журнал*. 2021. 107(8). 927-954. DOI: 10.31857/S0869813921080070
12. Andreassen O. A., Jorgensen H. A. Neurotoxicity associated with neuroleptic-induced oral dyskinesias in rats. Implications for tardive dyskinesia? *Progress in Neurobiology*. 2000. 61(5). 525-541. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(99\)00064-7](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(99)00064-7)
13. Sacchi S., De Novellis V., Paolone G. Olanzapine, but not clozapine, increases glutamate release in the prefrontal cortex of freely moving mice by inhibiting D-aspartate oxidase activity. *Scientific Reports*. 2017. 10(7). 46288. <https://doi.org/10.1038/srep46288>
14. Бойко А.С. Окислительный стресс и глутаматергическая эксайтотоксичность в развитии лекарственно-индуцированной тардивной дискинезии. *Фундаментальные исследования*. 2014. 10(6). 1220-1226.
15. Бойко А.С., Пожидаев И.В., Черевко Н.А., Иванова С.А. Полиморфизмы гена NMDA-рецептора у больных шизофренией с тардивной дискинезией. *Фундаментальные исследования*. 2015. 1(2). 231-234.

References:

1. Govorin N.V., Vasil'eva A.I. The effect of haloperidol and risperidone on neuromarkers and indicators of endothelial dysfunction in patients with acute schizophrenia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2011. 111(3). 54-57. in Russian.

2. Pollak T.A., Beck K., Irani S.R., Howes O.D., David A.S., McGuire P.K. Autoantibodies to central nervous system neuronal surface antigens: psychiatric symptoms and psychopharmacological implications. *Psychopharmacology*. 2016. 233. 1605-1621. DOI: 10.1007/s00213-015-4156-y
3. Baturin V., Baturina M., Mamtseva G.I., Boev O., Yarovitsky V., Grudina E.V. Levels of neurotropic autoantibodies in patients with schizophrenia. *Medical News of North Caucasus*. 2016.11(2). 176-178. in Russian.
4. Baturina M.V., Beyer E.V., Boev O.I. The effect of chronic administration of neuroleptics on the levels of neurospecific autoantibodies in the blood of rats. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2020. 15(2). 243-246. in Russian.
5. Baturina M.V., Beyer E.V., Baturin V.A. The effect of chronic administration of haloperidol and risperidone on the level of autoantibodies to dopamine and dopamine receptors in rats. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2021. 84(7). 3-5. in Russian. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-7-3-5
6. Baturina M.V., Beyer E.V., Zhurbin S.A., Dergunova M.A., Baturin V.A., Grudina E.V. Influence of chronic administration of antiparkinson drugs on levels of serum autoantibodies to dopamine and NMDA receptors. *Medical News of North Caucasus*. 2022. 17(2).178-182. in Russian. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17043
7. Baturina M.V., Beyer E.V., Zhurbin S.A., Fil' A.A. The effect of chronic administration of neuroleptics on the blood content of S100 protein and the level of autoantibodies to it in rats. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2020. 15(4). 573-575. in Russian. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15136
8. *Klinicheskaya farmakologiya: Natsional'noe rukovodstvo / pod red. Yu.B. Belousova, V.G. Kukes, V.K. Lepakhina, V.I. Petrova. M. GEOTAR-Media. 2014. in Russian.*
9. Klyushnikov S.A., Illarioshkin S.N., Seliverstov Yu.A. Amantadine in Huntington's disease: pros and cons. *Nervnye bolezni*. 2019. 2. 25-31. in Russian. DOI:10.24411/2226-0757-2019-12101
10. Mayorova M.A., Petrova N.N., Churilov L.P. Schizophrenia as an autoimmune disease: hypotheses and facts. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*, 2018. 8(4). 62-76. in Russian.
11. Kalitin K.Yu., Spasov A.A., Mukha O.Yu., Pridvorov G.V., Lipatov V.A. Pharmacological targets and mechanisms of action of antipsychotic agents in the framework of the neurochemical theory of the pathogenesis of schizophrenia. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal*. 2021. 107(8). 927-954. in Russian. DOI: 10.31857/S0869813921080070
12. Andreassen O. A., Jorgensen H. A. Neurotoxicity associated with neuroleptic-induced oral dyskinesias in rats. Implications for tardive dyskinesia? *Progress in Neurobiology*. 2000. 61(5). 525-541. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(99\)00064-7](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(99)00064-7)
13. Sacchi S., De Novellis V., Paolone G. Olanzapine, but not clozapine, increases glutamate release in the prefrontal cortex of freely moving mice by inhibiting D-aspartate oxidase activity. *Scientific Reports*. 2017. 10(7). 46288. <https://doi.org/10.1038/srep46288>
14. Boyko A.S. Oxidative stress and glutamatergic excitotoxicity in the development of drug-induced tardive dyskinesia. *Fundamental Research*. 2014. 10(6). 1220-1234. in Russian.
15. Boyko A.S., Pozhidaev I.V., Cherevko N.A., Ivanova S.A. Gene polymorphisms of the NMDA-receptor in schizophrenic patients with tardive dyskinesia. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2015. 1(2). 231-234. in Russian.