

**РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

**АКТУАЛЬНЫЕ
ПРОБЛЕМЫ НЕЙРОБИОЛОГИИ
ПСИХИЧЕСКИХ
И АДДИКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ**

Сборник тезисов



Томск–2020

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»
Научно-исследовательский институт психического здоровья
Российский Фонд фундаментальных исследований

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НЕЙРОБИОЛОГИИ ПСИХИЧЕСКИХ И АДДИКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

**Российская конференция
с международным участием**

Сборник тезисов

(Томск, 6–8 октября 2020 г.)

**Под научной редакцией
академика РАН Н.А. Бохана
профессора С.А. Ивановой
профессора Т.П. Ветлугиной**

Томск

2020

УДК 616.89-008.1-056.34:616.89-008.441.13:615.214:364.622:53.047-021.121
ББК 56.14+56.145.11+52.7+56.12.16
А437

Р е ц е н з е н т ы:

Т.П. Ключник – доктор медицинских наук, профессор, директор
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва)

М.Г. Узбеков – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории патологии мозга Московского НИИ психиатрии – филиала ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского» (Москва)

А437 Актуальные проблемы нейробиологии психических и аддитивных расстройств: сборник тезисов Российской конференции с международным участием (Томск, 6–8 октября 2020 г.) / под ред. Н.А. Бохана, С.А. Ивановой, Т.П. Ветлугиной. Томск : «Интегральный переплет», 2020: 226.

ISBN 978-5-6044235-5-4

Сборник тезисов Российской конференции с международным участием «Актуальные проблемы нейробиологии психических и аддитивных расстройств» (Томск, 6–8 октября 2020 г.) включает работы как известных отечественных и зарубежных ученых в области биологической психиатрии и наркологии, так и молодых исследователей, работающих в этом направлении. Публикуемые тезисы отражают современные тенденции по аспектам патогенеза, профилактики, диагностики и лечения социально значимых заболеваний и ориентированы на обмен опытом высококвалифицированных специалистов с молодыми исследователями по фундаментальным и прикладным проблемам психиатрии и наркологии. Тематика сборника конференции освещает нейрофизиологические, нейроморфологические, молекулярно-биологические, молекулярно-генетические, психонейроиммунологические и социально-психологические основы психических расстройств и болезней зависимости, а также исследования, имеющие трансляционную направленность с внедрением в клиническую практику. Более 50% тезисов подготовлены по результатам реализации проектов, поддержанных РФФИ. Обсуждаемые проблемы представляют интерес для научных сотрудников, работающих в области биологической психиатрии и наркологии, а также для психиатров, наркологов, медицинских психологов, врачей различных специальностей.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Н.А. Бохан, С.А. Иванова, Т.П. Ветлугина (научные редакторы)
А.В. Семке, О.Ю. Федоренко, Л.А. Левчук, В.Д. Прокопьева
О.Э. Перчаткина (ответственный за выпуск)
И.А. Зеленская (выпускающий редактор)

Российская конференция с международным участием «Актуальные проблемы нейробиологии психических и аддитивных расстройств» организована при финансовой поддержке Российского Фонда фундаментальных исследований (проект № 20-015-20002).

© Актуальные проблемы нейробиологии психических
и аддитивных расстройств, 2020

© НИИ психического здоровья, 2020

Federal State Budgetary Scientific Institution
“Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy of Sciences”
Mental Health Research Institute
Russian Foundation for Basic Research

**RELEVANT PROBLEMS OF NEUROBIOLOGY
OF MENTAL AND ADDICTIVE DISORDERS**

**Russian Conference
with international participation**

Book of Abstracts

(Tomsk, October 6-8, 2020)

**Edited by
Academician of RAS N.A. Bokhan
Professor S.A. Ivanova
Professor T.P. Vetlugina**

Tomsk

2020

UDC 616.89-008.1-056.34:616.89-008.441.13:615.214:364.622:53.047-021.121
BBC 56.14+56.145.11+52.7+56.12,16
A437

R e v i e w e r s :

T.P. Klyushnik – MD, Professor, Director of the Federal State Budgetary
Scientific Institution "Scientific Center for Mental Health" (Moscow)

M.G. Uzbekov – MD, Professor, Head of the Laboratory of Brain Pathology of the Moscow
Research Institute of Psychiatry – Branch of the Federal State Budgetary Institution "National
Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky"(Moscow)

A437 Relevant problems of neurobiology of mental and addictive disorders: Book of Abstracts Russian Conference with international participation (Tomsk, October 6-8, 2020)
/ Edited by Academician of RAS N.A. Bokhan, Professor S.A. Ivanova, Professor
T.P. Vetlugina. Tomsk: Printing House Integrated Casework Ltd, 2020: 226.

ISBN 978-5-6044235-5-4

Book of Abstracts Russian Conference with international participation "Relevant problems of neurobiology of mental and addictive disorders" (Tomsk, October 6-8, 2020) includes the works of both famous Russian and foreign scientists in the field of biological psychiatry and narcology, and young researchers working in this direction. The published abstracts reflect current trends in the aspects of pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of socially significant diseases and are focused on the exchange of experience of highly qualified specialists with young researchers on fundamental and applied problems of psychiatry and narcology. The subject matter of the conference collection covers the neurophysiological, neuromorphological, molecular biological, molecular genetic, psychoneuroimmunological and socio-psychological foundations of mental disorders and addiction diseases, as well as studies with a translational orientation with implementation in clinical practice. More than 50% of theses were prepared based on the results of the implementation of projects supported by the RFBR. The discussed problems are of interest for researchers working in the field of biological psychiatry and narcology, as well as for psychiatrists, narcologists, medical psychologists, doctors of various specialties.

EDITORIAL BOARD :

N.A. Bokhan, S.A. Ivanova, T.P. Vetlugina (scientific editors)
A.V. Semke, O.Yu. Fedorenko, L.A. Levchuk, V.D. Prokopyeva
O.E. Perchatkina (Publications Assistant)
I.A. Zelenskaya (Production Editor)

Russian Conference with international participation "Relevant problems of neurobiology of mental and addictive disorders" was organized with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research (project No. 20-015-20002).

© Relevant problems of neurobiology of mental
and addictive disorders, 2020

© Mental Health Research Institute, 2020

ВЛИЯНИЕ ЦЕФТРИАКСОНА НА НЕЙРОНАЛЬНЫЙ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЙ ДЕФИЦИТ В АНИМАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

^{1,2}Т.Г. Амстиславская, ¹М.А. Тихонова,
¹А.А. Акопян, ^{1,2}А.А. Баширзаде, ³Ying-Jui Ho

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины» (НИИФФМ), Новосибирск, Россия

² Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

³ School of Psychology, Chung Shan Medical University, Taichung, Taiwan, OC; Chung Shan Medical University Hospital, Chung Shan Medical University, Taichung, Taiwan, ROC. Electronic address: yjho@csmu.edu.tw

В последние годы в психофармакологии всё большее распространение получает достаточно эффективная стратегия, заключающаяся в репозиционировании известных и широко применяемых в клинике лекарственных средств. Цефтриаксон (CEF) является безопасным и мультипотентным средством, которое десятилетиями использовалось в качестве противомикробного препарата. Получены и опубликованы убедительные доказательства его нейропротекторных свойств (Bachetti et al., 2010; Altas et al., 2013; Lujia et al., 2014), которые основаны на способности CEF увеличивать активность глутаматного переносчика подтипа 1 (GLT-1) в астроцитах и снижать, таким образом, опосредованную глутаматом эксайтотоксичность (Rothstein et al., 2005). Тем не менее детальные молекулярные механизмы и вовлечение конкретных сигнальных путей, лежащих в основе нейропротекции, опосредованной CEF, остаются недостаточно изученными. Современные возможности проведения поведенческого фенотипирования позволяют точно отслеживать поведенческие нарушения грызунов, моделирующих различные неврологические и психические расстройства. Недавно наша исследовательская группа показала, что терапия CEF улучшает когнитивный дефицит у грызунов с фармакологически моделируемой болезнью Паркинсона и ингибирует дофаминергическую дегенерацию в nigrostriatной системе, активацию микроглии в SNc и потерю клеток в области CA1 гиппокампа (Ho et al., 2014).

Аналогичные результаты были получены нами на крысах линии OXYS с генетически детерминированным ускоренным старением и признаками альцгеймероподобной патологии. На первоначальном этапе исследования была выдвинута гипотеза, что вызванная CEF нейропротекция и восстановление поведенческих нарушений могут быть обусловлены повышением уровней нейрогенеза и аутофагии.

Исследовано влияние CEF (100 мг/кг/день в течение 36 дней) на показатель аутофагии в лобной коре и гиппокампе крыс линий Wistar и OXYS. Лизосомно-осмотическая восприимчивость образцов головного мозга оказалась практически одинаковой для крыс линий Wistar и OXYS. Тогда как обработка CEF приводила к повышению значений осмотического теста в лобной коре крыс OXYS, но без какого-либо эффекта у крыс Wistar. Кроме того, проведена оценка влияния CEF на уровни нейрогенеза в зубчатой извилине (DG) гиппокампа на модели болезни Паркинсона, индуцированной нейротоксином MPTP у крыс. Повреждение MPTP приводило к снижению нейрогенеза в DG, который был улучшен CEF. Таким образом, CEF, по-видимому, активирует репаративную аутофагию в лобной коре и восстанавливает уровни нейрогенеза в DG гиппокампа, которые могут быть важными механизмами его нейропротективного действия.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 15-54-52029 ННС_а.

Библиографический список

1. Bachetti T., Di Zanni E., Balbi P., Bocca P., Prigione I., Deiana G.A., Rezzani A., Ceccherini I., Sechi G.P. In vitro treatments with ceftriaxone promote elimination of mutant glial fibrillary acidic protein and transcription down-regulation. *Exp Cell Res.* 2010Aug;316(13):2152-2165. doi:10.1016/j.yexcr.2010.05.005
2. Altaş M., Meydan S., Aras M., Yılmaz N., Ulutaş K.T., Okuyan H.M., Nacar A. Effects of ceftriaxone on ischemia/reperfusion injury in rat brain. *J Clin Neurosci.* 2013;20(3):457-461. doi:10.1016/j.jocn.2012.05.030
3. Lujia Y., Xin L., Shiquan W., Yu C., Shuzhuo Z., Hong Z. Ceftriaxone pretreatment protects rats against cerebral ischemic injury by attenuating microglial activation-induced IL-1 β expression. *Int J Neurosci.* 2014;124(9):657-665. doi:10.3109/00207454.2013.856009

ТИПЫ ТЕЧЕНИЯ ТРЕВОЖНОГО РАССТРОЙСТВА СЕПАРАЦИИ У ВЗРОСЛЫХ

И.А. Аркуша, А.С. Аведисова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ, Москва, Россия

Взгляды на диагностику тревожного расстройства сепарации (ТРС) значительно изменились с момента публикации обновленной версии DSM (DSM-5) и разработки МКБ-11. Наиболее важной трансформацией стало снятие возрастного ограничения для постановки диагноза. Это привело к активизации дискуссий и повышению исследовательского

интереса к ТРС у взрослых как в научных кругах, так и в среде клиницистов, а также к необходимости более глубокого изучения клинической картины расстройства, вопросов коморбидности, поиска прогностических факторов и разработки подходов к терапии.

Цель исследования: разработка клинической типологии ТРС.

Материалы и методы. Проведено обследование 44 амбулаторных взрослых пациентов с использованием клинического метода и психометрических инструментов (краткое международное нейропсихиатрическое интервью – MINI), структурированное клиническое интервью для симптомов сепарационной тревоги (SCI-SAS), опросник сепарационной тревоги взрослых (ASA-27), шкала Гамильтона для оценки тревоги (HARS), опросник «Опыт близких отношений» (ECR), личностный опросник для DSM-5 (PID-5).

Результаты и обсуждение. В зависимости от времени начала расстройства были выделены 2 типа течения ТРС. Первый вариант формируется в детском возрасте (в среднем в возрасте $7,6 \pm 3,6$ года), наблюдается с более высокой частотой (65,9%), сопровождается высокими уровнями сепарационной и неспецифической тревоги, ненадежными стилями привязанности (тревожно-озабоченным и избегающе-опасающимся) к двум или более значимым лицам, широким личностным профилем (эмоциональная лабильность, тревожность, повышенная отвлекаемость, персеверация, сепарационная уязвимость, ангедония), высокой коморбидностью с аффективными (61,9%), тревожными (17,1%) и личностными (6,8%) расстройствами, шизотипическими расстройствами (10,7%). Второй вариант формируется в зрелом возрасте (в среднем $33 \pm 6,2$ года), наблюдается в 2 раза реже (34,1%), чем первый, сопровождается формированием монопривязанности к супругам/партнерам, матерям (неадаптивный тревожно-озабоченный стиль), характеризуется выраженностью таких личностных черт, как жесткий перфекционизм, эмоциональная лабильность, тревожность, привлечение внимания; характеризуется более широким кругом коморбидных расстройств, в том числе аффективными расстройствами (33,3%), тревожными (преимущественно обсессивными) (20,0%) расстройствами, шизотипическими расстройствами (6,7%), расстройствами адаптации (13,3%), ипохондрическим расстройством (13,3%), соматизированным расстройством (6,7%).

Заключение. По итогам проведенного исследования выделены два варианта течения ТРС у взрослых: 1) с началом ТРС в детском возрасте, 2) с манифестацией у взрослых. Показана необходимость дальнейшего изучения клинических особенностей ТРС с целью разработки терапевтических подходов к ведению пациентов.

НЕЙРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ НАРЦИССИЗМА КАК ПРЕДИКТОРА РАЗВИТИЯ РАССТРОЙСТВ ЛИЧНОСТИ

А.А. Бадалов

**Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина,
Бишкек, Кыргызская Республика**

Термин «нарциссизм» был введен З. Фрейдом в 1914 г. и изначально обозначал направленность катексиса либидо на саму личность [1]. В последующем концептуальные рамки нарциссизма постоянно менялись. В настоящее время диапазон значений данного понятия исключительно широк: с одной стороны, он рассматривается в качестве синонима термина «аутизм» (Блейлер Э., 1911), с другой стороны – обозначает свойство психики, близкое к понятию когнитивного стиля «полезависимость/полenezависимость» [2, 3]. Соответственно исключительно обширен и спектр возможностей применения нарциссизма как диагностической единицы в клинической практике. При этом вследствие отсутствия четкой дефиниции возможность эта совершенно не реализуется. В качестве решения данной проблемы, на наш взгляд, существует единственно возможный способ – междисциплинарный подход к изучению данного феномена.

Цель работы – обоснование наличия морфофункционального базиса нарциссизма, формируемое на основании исследования его с помощью клинко-патопсихологических и нейрофизиологических методов.

Материалы и методы: в качестве объекта исследования было отобрано 183 человека с наличием у них синдрома Икара (Мюррей Г.А., 1936), который входит в состав многих распространенных расстройств личности (диссоциального, пограничного и т.д.), облигатным признаком которого является выраженный нарциссизм [4]. Дополнительно в качестве группы сравнения исследованы 265 человек без наличия синдрома Икара (контрольная группа). Все эти лица были обследованы как когнитивными, так и личностными патопсихологическими методами. Кроме того, в отношении них был проведен кросс-корреляционный анализ электроэнцефалограммы с целью определения функциональной активности головного мозга и связей отдельных его областей.

Результаты и обсуждение. Результаты проведенного клинко-патопсихологического обследования свидетельствуют о повышении у лиц обследуемой группы показателей как экспансивного, так и сенситивного нарциссизма по сравнению с контрольной группой, в особенности это касается признака «психопатия».

Получены также положительные корреляции показателей нарциссизма с уровнем интеллекта обследованных лиц, особенностями функционирования у них таких когнитивных стилей, как «полезависимость/полenezависимость», «гибкость/ригидность контроля», «импульсивность/рефлексивность», показателями уровня склонности к агрессии, девиантному поведению и развитию интернет-зависимости. В целом, согласно полученным данным экспериментального клинико-психологического обследования, в качестве основного признака у респондентов с синдромом Икара необходимо отметить нарушение интеграции эмоциональных и когнитивных процессов в структуре личности. Данные нейрофизиологического обследования демонстрируют наличие у выбранной группы лиц преимущественного нарушения работы правой теменной доли головного мозга. Количество значимых связей нижнетеменных отделов правого полушария оказалось достоверно снижено как по сравнению с контрольной группой, так и по отношению к связям других областей головного мозга у лиц с синдромом Икара.

Таким образом, учитывая, что эта область является основной ассоциативной зоной второго функционального блока, ответственного за прием, переработку и хранение поступающей в мозг информации, согласно модели интегративной работы мозга А.Р. Лурия [5], а также принимая во внимание тот факт, что главной её функцией является интегративная, следовательно, она и формирует нейронную основу нарциссизма.

Библиографический список

1. Фрейд З. О нарциссизме. Очерки по теории сексуальности. Минск, 1997: 117-144.
2. Bleuler E. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. In: Handbuch der Psychiatrie (Herausgeb. von G. Aschaffenburg). Spezieller Teil. 4. Abteilung, 1. Haelfte. Leipzig und Wien: Franz Deuticke, 1911.
3. Соколова Е.Т. Нарциссизм как клинический и социокультурный феномен. *Вопросы психологии*. 2009; 1: 67-80.
4. Murray H.A. American Icarus. In: Burton A., Harris R.E. (Eds.) *Clinical Studies of Personality*; New York, USA Harper and Row, 1955; 3: 615-641.
5. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1962: 431.

МУЛЬТИПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ В ИССЛЕДОВАНИИ БИОМАРКЕРОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА, СОЧЕТАННОГО С ШИЗОФРЕНИЕЙ

А.С. Бойко

**НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия**

Одним из наиболее частых сочетанных состояний, встречающихся при шизофрении и осложняющих её течение, является метаболический синдром (МС). Его частота встречаемости в структуре данного заболевания в 2 раза выше, чем в общей популяции населения, и наблюдается у больных шизофренией до 58,7% случаев (Eskelinen S. et al., 2015). Определенный вклад в развитие метаболических расстройств вносят гормональные нарушения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, инсулинорезистентность, гиподинамия, неправильное питание, склонность к чрезмерному употреблению алкоголя и психоактивных веществ, курение и хроническое воспаление у данной когорты населения (Алфимов П.В. и др., 2014; Корнетова Е.Г. и др., 2018). Развитие метаболических осложнений у больных шизофренией осложняет течение основного заболевания, усиливая выраженность негативных, когнитивных и аффективных нарушений, приводит к дополнительной социальной стигматизации пациентов, ухудшает качество их жизни, является причиной отказа пациентов от проводимой терапии, вызывая необходимость привлечения к ведению больных специалистов соматического профиля (Бойко А.С. и др., 2017; Kornetova E.G. et al., 2019).

Целью исследования являлось изучение спектра потенциальных сывороточных маркёров нейроэндокринных и метаболических нарушений, включающего аполипотеины, гормоны пищевого поведения, регулирующие обменные процессы, и цитокины при метаболическом синдроме у больных шизофренией.

Материал и методы. Было проведено комплексное клинко-биологическое обследование 150 пациентов с шизофренией (F20), длительно получающих антипсихотическую терапию. В общей группе обследованных больных с метаболическим синдромом оказалось 63 человека, что составило 42%, без МС – 87 человек (58%). Основными критериями включения для пациентов являлись верифицированный диагноз шизофрении в соответствии с МКБ-10, возраст 18–60 лет, получение информированного согласия пациента, отсутствие нарушений скелетного остова, органической, неврологической и тяжелой соматической патологии, приводящей к органной недостаточности.

Концентрация инсулина, лептина, грелина, аполипопротеинов (АпоА1, АпоА2, АпоС2, АпоС3, АпоЕ) и 20 цитокинов определялась на мультиплексном анализаторе MAGPIX (Luminex, USA) (ЦКП Томского НИМЦ «Медицинская геномика») с применением xMAP® Technology наборами производства MILLIPLEX® MAP (Merck, Darmstadt, Germany).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета стандартных прикладных программ SPSS 20 for Windows. Критический уровень значимости (p) составил 0,05.

Обсуждение результатов. У пациентов с метаболическим синдромом зарегистрирован более высокий уровень инсулина при сравнении с больными без МС ($p=0,021$). Аналогичные результаты выявлены относительно лептина – при наличии метаболического синдрома концентрация гормона у обследованных пациентов достоверно значимо выше ($p=0,016$) по сравнению с больными шизофренией без МС. В то же время статистически значимых различий в содержании грелина у пациентов как с МС, так и без метаболических нарушений выявлено не было.

Исследование спектра аполипопротеинов в группах больных шизофренией с метаболическим синдромом и без МС позволило выявить определенные особенности. Выполненный анализ показал значимое увеличение концентрации АпоС3 у пациентов с МС по сравнению с больными без побочных эффектов ($p<0,001$). Аналогичная ситуация наблюдалась в отношении АпоС2: у пациентов с МС был значительно более высокий уровень, чем у пациентов без МС ($p<0,001$). Стоит отметить, что у пациентов с метаболическими нарушениями наблюдается увеличение концентрации АпоЕ по сравнению с больными без МС, однако выявленные различия были только на уровне статистической тенденции ($p=0,075$).

Было проведено измерение концентраций 20 цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12(p40), IFN- α , IFN- γ , TNF- α , PDGF-AA, Flt3L, PDGF-AB/BB, IL1-RA, VEGF). При анализе содержания цитокинов в исследуемых группах больных шизофренией было выявлено статистически значимое повышение концентрации Flt-3L и IL-10 у пациентов с метаболическим синдромом по сравнению с пациентами без МС ($p=0,007$ и $p=0,036$). В сыворотке крови пациентов с МС также наблюдается снижение концентраций цитокинов IL-2 и PDGF-AB/BB по сравнению со значениями больных без МС ($p=0,004$ и $p=0,027$). При сравнении содержания остальных показателей иммунновоспаления в группах пациентов с МС и без МС значимых различий на данном этапе исследования не выявлено.

Для оценки взаимосвязей между показателями был проведен корреляционный анализ Спирмена в группах больных шизофренией без МС и пациентов с МС. Анализ корреляционных связей выявил положительную корреляцию инсулина с лептином у пациентов без МС ($P_o=0,405$, $p=0,006$) и у больных шизофренией с МС ($P_o=0,467$, $p=0,001$). В группе пациентов без МС также наблюдается отрицательная корреляционная связь инсулина и грелина ($P_o=-0,468$, $p=0,001$).

Следующие цитокины имеют положительные корреляции у больных без МС: Flt-3L с 13 цитокинами, IFN- $\alpha 2$ – с 18 цитокинами, IFN- γ – с 16 цитокинами, IL-10 – с 16 цитокинами, IL-12p40 – с 14 цитокинами, PDGF-AA – с 4 цитокинами, PDGF-AB/BB – с 9 цитокинами, IL-1RA – с 18 цитокинами, IL-1 α – с 16 цитокинами, IL-9 – с 14 цитокинами, IL-1 β – с 13 цитокинами, IL-2 – с 18 цитокинами, IL-3 – с 18 цитокинами, IL-4 – с 16 цитокинами, IL-5 – с 13 цитокинами, IL-6 – с 16 цитокинами, IL-7 – с 18 цитокинами, IL-8 – с 13 цитокинами и VEGF – с 8 цитокинами. Отличительной особенностью данной группы можно считать положительную корреляцию TNF- α со всеми 19 исследуемыми цитокинами. Также наблюдается отрицательная корреляция цитокина PDGF-AB/BB с IL-9, IL-1 β и IL-12p40. В 5 случаях зафиксированы высокие значения коэффициента Спирмана, на этом основании можно говорить о сильной корреляционной связи ($P_o>0,7$): IL-12p40 с IL-1 β ($P_o=0,746$, $p<0,001$) и с IL-9 ($P_o=0,71$, $p<0,001$); IL-1RA с IL-2 ($P_o=0,707$, $p<0,001$) и с IL-6 ($P_o=0,75$, $p<0,001$). В группе пациентов с МС выявлено значительно меньшее количество значимых корреляционных связей. Относительно цитокина VEGF не обнаружено ни одной корреляции, а Flt-3L имеет только одну положительную корреляционную связь с TNF- α . Вместе с тем в группе сравнения без МС этот цитокин коррелирует со всем спектром исследуемых цитокинов. У пациентов с МС наблюдается отрицательная корреляция между PDGF-AB/BB и IL-1 β . Остальные цитокины имеют приведенные далее положительные корреляционные взаимосвязи: IFN- $\alpha 2$ – с 8 цитокинами, IFN- γ – с 7 цитокинами, IL-10 – с 3 цитокинами, IL-12p40 – с 6 цитокинами, PDGF-AA – с 3 цитокинами, PDGF-AB/BB – с 7 цитокинами, IL-1RA – с 7 цитокинами, IL-1 α – с 9 цитокинами, IL-9 – с 6 цитокинами, IL-1 β – с 5 цитокинами, IL-2 – с 8 цитокинами, IL-3 – с 6 цитокинами, IL-4 – с 5 цитокинами, IL-5 – с 2 цитокинами, IL-6 – с 3 цитокинами, IL-7 – с 3 цитокинами, IL-8 – с 4 цитокинами, TNF- α – с 8 цитокинами.

Заключение. В соответствии с результатами исследования были выявлены дисбаланс, дисрегуляция и нарушения взаимосвязей в цитокиновом профиле, спектре аполипопротеинов и гормональной системы у больных шизофренией с метаболическим синдромом.

Полученные результаты свидетельствуют об определенной роли иммуновоспаления и нейроэндокринной регуляции в патогенезе метаболического синдрома при шизофрении. Дальнейшие исследования должны быть ориентированы на оптимизацию подхода к диагностике и оценку риска развития метаболического синдрома и на выбор оптимального алгоритма лечения, что позволит использовать индивидуальную терапевтическую тактику в рамках концепции персонализированной медицины.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ, проект № 18-15-00011.

Библиографический список

1. Алфимов П.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я., Мосолов С.Н. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы). *Современная терапия психических расстройств*. 2014; 3: 8-14.
2. Бойко А.С., Бохан Н.А., Бунева В.Н., Ветлугина Т.П., Зозуля С.А., Иванова С.А., Ключник Т.П., Корнетова Е.Г., Лосенков И.С., Олейчик И.В., Семке А.В., Смирнова Л.П., Узбеков М.Г., Федоренко О.Ю. Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение. Новосибирск, 2017: 148.
3. Корнетова Е.Г., Меднова И.А., Дубровская В.В., Бойко А.С., Иванова С.А., Семке А.В. Метаболический синдром у больных шизофренией в психиатрической практике: Пособие для врачей. Томск, 2018: 32.
4. Eskelinen S., Sailas E., Joutsenniemi K., Holli M., Suvisaari J. Clozapine use and sedentary lifestyle as determinants of metabolic syndrome in outpatients with schizophrenia. *Nord J Psychiatry*. 2015 Jul;69(5):339-45. DOI: 10.3109/08039488.2014.983544
5. Kornetova E.G., Kornetov A.N., Mednova I.A., Dubrovskaya V.V., Boiko A.S., Bokhan N.A., Loonen A.J.M., Ivanova S.A. Changes in body fat and related biochemical parameters associated with atypical antipsychotic drug treatment in schizophrenia patients with or without metabolic syndrome. *Frontiers in Psychiatry*. 2019 November; 10, Article 803. DOI: 0.3389/fpsyt.2019.00803

КАТАЛИТИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ АНТИТЕЛА И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

¹В.Н. Бунева, ²Е.А. Ермаков, ³Д.А. Паршукова,
³Л.П. Смирнова, ³С.А. Иванова, ¹Г.А. Невинский

¹ Институт химической биологии и фундаментальной медицины
СО РАН, Новосибирск, Россия

² Новосибирский национальный исследовательский государственный
университет, Новосибирск, Россия

³ НИИ психического здоровья, Томский национальный исследователь-
ский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Этиология и патогенетические механизмы шизофрении – полигенного мультифакториального заболевания – на сегодняшний день до конца не установлены. Вместе с тем отсутствие клинических биомаркеров, основанных на патологических механизмах, лежащих в основе заболевания, значительно усложняет диагностику шизофрении. Вклад иммунологических нарушений и нейровоспаления в механизм развития шизофрении подтверждается множеством исследований, в частности у пациентов с шизофренией обнаружены нарушения как в гуморальном, так и в клеточном звеньях иммунитета.

Нами представлены новые доказательства иммунологических нарушений при шизофрении. Показано, что образуются каталитически активные антитела, или абзимы, которые способны не только связывать, но и гидролизовать специфичные антигены [1]. Ранее нами при аутоиммунных и вирусных заболеваниях обнаружены каталитические антитела, гидролизующие ДНК, РНК, полисахариды и различные специфические белки. Образование каталитических антител является ранним и четким признаком иммунологических нарушений, появляющимся задолго до изменения титров аутоантител и возникновения клинических симптомов.

Показано, что некоторые субфракции антител (АТ) больных шизофренией способны гидролизовать ДНК, РНК, микроРНК, основной белок миелина (ОБМ). Помимо того, они обладают оксидоредуктазными активностями [1]. Проверкой ряда строгих критериев доказано, что исследуемые активности являются собственным свойством антител при шизофрении. Анализ исследования ферментативных свойств препаратов АТ (субстратной специфичности, рН-зависимости, влияния ионов металлов, характера активности и каталитических параметров) показал индивидуальный репертуар характеристик IgG, отличных от соответствующих канонических ферментов, у каждого человека.

Увеличение титра ауто-АТ к ДНК, нарушение процесса синтеза легкой цепи иммуноглобулинов, а также АТ с ДНК-гидролизующей активностью выявлены у преобладающего большинства (80%) пациентов с шизофренией. При этом отмечается более высокий уровень ДНКазной активности у больных с позитивной симптоматикой по сравнению с пациентами с негативной симптоматикой [2].

Показано, что 100% препаратов АТ эффективно гидролизуют РНК: $c\text{CMP} > \text{poly}(\text{C}) > \text{poly}(\text{A}) > \text{РНК}$ дрожжей [3]. Анализ гидролиза препаратами IgG четырех микроРНК (miR-137, miR-9-5p, miR-219-2-3p и miR-219a-5p), играющих важную роль в регуляции функционирования нескольких генов при шизофрении, позволил выявить сайт-специфический гидролиз этих микроРНК [4]. Кроме того, обнаружена корреляция РНКазной активности с возрастом пациентов и количеством баллов по шкале PANSS.

Анализ протеолитической активности АТ при гидролизе ОБМ показал её ассоциацию с клинико-нозологическими особенностями шизофрении: максимальная активность выявлена при непрерывном типе течения параноидной шизофрении. Прием препаратов АТ больными с ведущей негативной симптоматикой продемонстрировал повышение гидролиза ОБМ в 2 раза по сравнению с приемом препаратов у больных с ведущей позитивной симптоматикой; активность значительно возрастала с увеличением продолжительности болезни [5].

Сравнительное сопоставление H_2O_2 -зависимой пероксидазной и H_2O_2 -независимой оксидоредуктазной активностей препаратов поликлональных IgG больных шизофренией и здоровых доноров при окислении 3,3'-диаминобензидина показало, что все препараты IgG пациентов с шизофренией и здоровых доноров обладали этими активностями. При этом скорость окисления субстрата в присутствии H_2O_2 из плазмы крови больных и здоровых доноров в среднем была в 1,3–1,5 раза выше, чем при отсутствии H_2O_2 [6]. Относительная каталазная активность препаратов IgG и их фрагментов Fab и F(ab)2 из крови пациентов с шизофренией и здоровых доноров значительно варьировала от пациента к пациенту, однако активность IgG у здоровых доноров была в среднем в 15,8 раза ниже, чем у пациентов с шизофренией [7].

Установленная отрицательная корреляция между плотностью миелина и уровнем активности ОБМ-гидролизующих IgG [5] подтверждает наличие нейровоспалительных процессов и интеграцию нервной и иммунной систем организма человека при шизофрении.

Представленные данные демонстрируют проявление признаков аутоиммунных процессов у пациентов с некоторыми формами шизофрении, которые, так же как и иммунологические нарушения, несомненно, вносят вклад в патогенез заболевания. Полученные результаты позволят разработать рекомендации, предназначенные для целенаправленного назначения нейролептической терапии в комбинации (при необходимости) с иммуносупрессивными и противовоспалительными препаратами, что является важным шагом на пути к персонализированной и прецизионной медицине.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 20-15-00156, а также базового бюджетного финансирования ПФНИ, проект ГАН 2013-2020 № АААА-А17-117020210023-1.

Библиографический список

1. Buneva V.N., Ermakov E.A., Nevinsky G.A. Immune System Dysregulation and Autoimmunity in Schizophrenia: IgGs from Sera of Patients with Several Catalytic Activities. In: Psychotic Disorders – An Update / Edited by Federico Durbano. 2018: 41-101. DOI: 10.5772/intechopen.73194
2. Ermakov E.A., Smirnova L.P., Parkhomenko T.A., Dmitrenok P.S., Krotenko N.M., Fattakhov N.S., Bokhan N.A., Semke A.V., Ivanova S.A., Buneva V.N., Nevinsky G.A. DNA-hydrolysing activity of IgG antibodies from the sera of patients with schizophrenia. *Open Biol.* 2015 Sep;5(9): 150064. doi: 10.1098/rsob.150064
3. Ермаков Е.А., Иванова С.А., Бунева В.Н., Невинский Г.А. РНК- и микроРНК-гидролизующие IgG антитела из крови больных шизофренией. *Биохимия.* 2018; 83 (5): 673-694.
4. Ermakov E.A., Ivanova S.A., Buneva V.N., Nevinsky G.A. Hydrolysis by catalytic IgGs of mi croRNA specific for patients with schizophrenia. *IUBMB Life.* 2018 Feb;70(2):153-164. doi: 10.1002/iub.1712
5. Parshukova D., Smirnova L.P., Ermakov E.A., Bokhan N.A., Semke A.V., Ivanova S.A., Buneva V.N., Nevinsky G.A. Autoimmunity and immune system dysregulation in schizophrenia: IgGs from sera of patients hydrolyze myelin basic protein. *J Mol Recog Nit.* 2019 Feb;32(2):e2759. DOI: 10.1002/jmr.2759
6. Ермаков Е.А., Толмачева А.С., Бунева В.Н., Смирнова Л.П., Иванова С.А., Невинский Г.А. Особенности окислительно-восстановительных, амилазной и АТРазной активностей IgG антител из крови больных шизофренией. *Российский иммунологический журнал.* 2017; 11(20)(4): 627-640.
7. Ermakov E.A., Smirnova L.P., Bokhan N.A., Semke A.V., Ivanova S.A., Buneva V.N., Nevinsky G.A. Catalase activity of IgG antibodies from the sera of healthy donors and patients with schizophrenia. *PLOS ONE.* 2017; 12(9): e0183867. DOI: 10.1371/journal.pone.0183867

ОЦЕНКА ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МОНОЦИТОВ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА МАГНИТНОЙ СЕПАРАЦИИ

Е.Ф. Васильева, О.С. Брусов

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Актуальность. В настоящее время определена и описана роль моноцитов в патогенезе психических расстройств, таких как биполярные расстройства, шизофрения, депрессия, болезнь Альцгеймера (БА) и другие психические расстройства. Согласно современным данным, моноциты представляют собой гетерогенную популяцию с фенотипом CD14⁺ и состоят из так называемых классических моноцитов, которые являются преобладающей субпопуляцией и осуществляют фагоцитирующую функцию. Другая субпопуляция моноцитов относится к провоспалительным моноцитам, которые синтезируют биологически активные провоспалительные соединения, играющие существенную роль в хроническом иммунном воспалении. В норме в крови содержится 95% классических моноцитов и, соответственно, 5% провоспалительных моноцитов (ПМ). В патологических условиях содержание в крови ПМ увеличивается и может достигать 20%. У пациентов с психическими расстройствами количество активных циркулирующих моноцитов в крови также увеличивается. Они мигрируют через нарушенный гематоэнцефалический барьер в ЦНС, где вместе с микроглией дестабилизируют мозг и утяжеляют течение психических расстройств. В соответствии с этим представлялось необходимым изучить уровень провоспалительных моноцитов у больных шизофренией и другими психическими расстройствами, так как знания в этой области имеют большое практическое значение для улучшения состояния больных.

Целью настоящего исследования являлось определение уровня провоспалительных моноцитов с помощью нового способа количественной оценки субпопуляции ПМ в периферической крови больных и здоровых на многофункциональном счетчике и анализаторе клеток Multisizer MS-4 с помощью метода позитивной магнитной сепарации.

Обсуждение результатов. В данном сообщении представлены предварительные результаты разработки способа оценки уровня провоспалительных моноцитов у здоровых людей молодого возраста. С этой целью нами было проведено обследование 9 психически и соматически здоровых добровольцев в возрасте 18–32 года. На первом этапе исследований моноциты выделяли из периферической крови общепринятым способом в градиенте плотности в составе пула мононуклеарных клеток.

На втором этапе выделяли чистую популяцию моноцитов с фенотипом CD14⁺ методом позитивной магнитной сепарации с помощью моноклональных антител CD14⁺, меченных магнитными частицами. На третьем этапе подсчитывали на анализаторе Multisizer MS-4 количество моноцитов CD14⁺ с диаметром 12,5–15 мкм (Б) и общее количество моноцитов CD14⁺ с диаметром 9–15 мкм (О). Затем вычисляли отношение Б/О, полученный результат выражали в процентах, который рассматривали как значение ПМ.

Выводы. Полученные результаты показали, что уровень ПМ, оцененный у здоровых доноров с помощью позитивной магнитной сепарации моноцитов, составил $5,9 \pm 0,5\%$ от общего количества CD14⁺ моноцитов. Эти данные полностью соответствует опубликованной информации в литературе об уровне ПМ у здоровых людей. Вместе с этим предлагаемый нами способ определения количества ПМ является более дешевым и простым в исполнении по сравнению с существующими способами его оценки. На основании этого можно сделать предположение, что способ оценки ПМ в периферической крови человека с помощью метода магнитной сепарации может быть использован для выявления хронического воспаления у больных с психическими расстройствами.

ГОРМОНЫ СТРЕСС-РЕАЛИЗУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ И ФАКТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

**Т.П. Ветлугина, О.А. Лобачева, В.Б. Никитина,
А.И. Мандель, А.С. Бойко, Н.И. Кисель**

**НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия**

Поиск критериев прогнозирования устойчивости ремиссии при алкогольной зависимости имеет существенное значение для разработки методов эффективной терапии и индивидуальной предикции рецидива болезни. К основным прогностическим факторам формирования и устойчивости ремиссий при алкогольной зависимости исследователи наиболее часто относят клинические, социально-демографические, социально-психологические и личностные характеристики [1]. Вместе с тем в патогенез алкогольной зависимости включены процессы, связанные с повреждающим действием этанола и продуктов его метаболизма на структуры мозга, а также другие системы, органы и клетки организма [2, 3, 4, 5].

Повысить точность прогнозирования длительности терапевтической ремиссии возможно с помощью оценки объективных биологических факторов, в частности циркулирующих в крови биомолекул, отражающих важнейшие взаимосвязанные звенья патогенеза алкоголизма: стимуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с нарушением секреции глюкокортикоидов и других гормонов стресс-реализующей системы, активацию процессов воспаления с усилением продукции цитокинов микроглией и периферическими лимфоцитами.

Цель исследования: определение в динамике терапии больных с алкогольной зависимостью спектра гормонов стресс-реализующей системы и цитокинов; анализ возможных клинико-биологических взаимосвязей.

Материал и методы. Обследованы 70 мужчин в возрасте 30–60 лет (в среднем $46,11 \pm 10,09$ года), поступивших на лечение в клинику НИИ психического здоровья Томского НИМЦ с диагнозом в соответствии с МКБ-10: «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя (синдром зависимости – F10.21 и синдром отмены – F10.30)». Длительность заболевания в среднем составила $14,55 \pm 9,31$ года. Лабораторные исследования у пациентов проведены в динамике лечения: 1-я точка – на 3–5-й день поступления в стационар после алкогольной детоксикации; 2-я точка – на 15–17-й день от начала поступления и стандартной антиалкогольной терапии. Контроль при биологических исследованиях – образцы крови 38 практически здоровых мужчин соответствующего возраста. Концентрацию гормонов стресс-реализующей системы (кортизола, тестостерона, тиреотропного гормона – ТТГ, трийодтиронина свободного – Т3, тироксина свободного – Т4) определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов ИФА-БЕСТ (ЗАО «БЕКТОР-БЕСТ», Новосибирск, Россия) и регистрацией результатов на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Lazurite» (США). Концентрацию сывороточных цитокинов (IFN- γ , IL-17A, IL-10, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α) определяли на мультиплексном анализаторе MAGPIX (Luminex, USA) с наборами реагентов производства MILLIPLEX® MAP (Merck, Darmstadt, Germany).

Результаты. В сыворотке крови пациентов установлена высокая концентрация кортизола как в 1-й точке обследования, проведенного после алкогольной детоксикации, так и во 2-й точке (достоверность различий к контролю $p_k=0,0001$ в обеих точках). Следует отметить, что во 2-й точке концентрация кортизола достоверно превышала концентрацию в 1-й точке обследования ($p=0,02$).

Концентрация тестостерона у больных алкоголизмом при синдроме отмены в 1-й точке обследования превышала значения данного показателя в контрольной группе мужчин ($p_k=0,02$) и снижалась во 2-й точке (на фоне повышения кортизола) до уровня контроля, что достоверно значимо по отношению к 1-й точке исследования ($p=0,001$). Далее мы проанализировали динамику секреции гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси эндокринной регуляции, включающей тиреотропный гормон (ТТГ) и гормоны щитовидной железы – тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3). У пациентов снижение концентрации ТТГ по отношению к контрольным значениям отмечено только в 1-й точке ($p_k=0,01$). Вместе с тем уровни тироксина свободного и трийодтиронина свободного были значимо снижены по отношению к контролю как в 1-й, так и во 2-й точках обследования.

При оценке медиаторов воспаления в сыворотке крови больных алкоголизмом в обеих точках обследования установлена высокая концентрация практически всех цитокинов, в 2–4 раза превышающая уровень контроля. Наиболее значимым оказалось повышение концентрации провоспалительных цитокинов – IFN- γ и TNF- α . Таким образом, абстинентный синдром и постабстинентное состояние у больных алкоголизмом характеризуются высоким уровнем цитокинов периферической крови и про/противовоспалительным дисбалансом в сторону повышения провоспалительных медиаторов.

Для выявления клиничко-биологических взаимосвязей нами были сформированы две группы пациентов с учетом длительности последней терапевтической ремиссии: 1-ю группу составили пациенты с неустойчивой ремиссией продолжительностью до 6 месяцев; во 2-ю группу включены пациенты со сформировавшейся устойчивой ремиссией длительностью от 1 года и более. Анализировали показатели концентрации кортизола и тестостерона в сыворотке крови, взятой у пациентов на 3–5-й день поступления в стационар после алкогольной детоксикации (1-я точка). Обнаружен значимый рост по отношению к контролю концентрации кортизола в сыворотке крови больных обеих групп. Концентрация тестостерона в 1-й группе пациентов с неустойчивой ремиссией до 6 месяцев превышала уровень контроля ($p_k=0,02$), тогда как во 2-й группе пациентов с устойчивой ремиссией (1 год и более) концентрация тестостерона достоверно не отличалась от контрольных значений. Сравнительный анализ данных в группах с разной длительностью терапевтической ремиссии не выявил различий между уровнем кортизола, в то время как концентрация тестостерона в сыворотке крови пациентов с неустойчивой ремиссией превышала его концентрацию в группе пациентов с устойчивой ремиссией ($p=0,01$).

Полученные результаты позволяют рассматривать тестостерон в качестве биологического критерия, дополнительного к клиническим характеристикам, повышающего точность прогноза длительности ремиссии после проведения антиалкогольной терапии. Дальнейшие исследования будут обращены на анализ других клинко-биологических ассоциаций с целью выявления комплекса биомаркеров, которые могут быть применены для повышения точности прогноза устойчивости ремиссии и разработки подходов к персонализированной терапии и предотвращения ранних рецидивов заболевания.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Администрации Томской области, проект № 18-44-700002.

Библиографический список

1. Винникова М.А. Ремиссии при синдроме зависимости: возможности формирования, этапы течения, клинические формы. *Вопросы наркологии*. 2017; 4-5:83-102. <https://elibrary.ru/item.asp?id=30103933>
2. Анохина И.П. Основные биологические механизмы болезней зависимости от психоактивных веществ. *Вопросы наркологии*. 2017; 2-3:15-41. <https://elibrary.ru/item.asp?id=30103919>
3. Бохан Н.А., Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Мандель А.И., Невидимова Т.И., Прокопьева В.Д. Клинико-биологические предикторы формирования и профилактики зависимости от психоактивных веществ: результаты междисциплинарного изучения проблемы. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2011; 4(67):36-40. <https://elibrary.ru/item.asp?id=16835848>
4. Becker H.C. Influence of stress associated with chronic alcohol exposure on drinking. *Neuropharmacology*. 2017;1(122):115-126. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.04.028>
5. Rachdaoui N., Sarkar D.K. Pathophysiology of the Effects of Alcohol Abuse on the Endocrine System. *Alcohol Res*. 2017; 38(2):255-276. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5513689>

РОЛЬ АКТИВАЦИИ МИКРОГЛИИ В ПАТОЛОГИИ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

О.В. Вихрева, Н.А. Уранова

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Актуальность. Нейровизуализационные и постмортальные нарушения белого вещества в мозге при шизофрении, связанные с изменениями олигодендроглии и миелиновых волокон, приводят к дисфункции синаптических связей. Изменения фракционной анизотропии в миелинизированных трактах белого вещества, найденные при шизофрении в нейровизуализационных исследованиях, отражают нарушение целостности белого вещества мозга.

Между тем биологические механизмы этих изменений остаются неизвестными и требуют изучения. В последние годы активно разрабатывается гипотеза о роли нейровоспаления, связанного с активацией микроглии, в структурных изменениях мозга при шизофрении. В белом веществе префронтальной коры при шизофрении нами ранее были найдены выраженные дистрофические и деструктивные изменения олигодендроцитов и миелиновых волокон (Uranova et al., 2011; Vikhreva et al., 2016), показан рост продукции провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-1 β), численной плотности микроглии и её активация (Fillman et al., 2013). Активация микроглии сопровождается появлением амёбоидных форм этих клеток, повышением их размеров и численной плотности. Остается неизвестным участие микроглии в патологии олигодендроцитов и миелиновых волокон при шизофрении.

Цель. Провести качественное и морфометрическое ультраструктурное исследование микроглиальных клеток, контактирующих с олигодендроцитами и миелиновыми волокнами, в белом веществе префронтальной коры при шизофрении для установления возможной связи выявленных ранее нарушений миелиновых волокон с активацией микроглии.

Материал и методы. Исследовано белое вещество префронтальной коры (поле 10 по Бродману) в 25 случаях шизофрении и 25 контрольных случаях без психической патологии. Исследование проведено методом трансмиссионной электронной микроскопии и морфометрии для оценки численной плотности микроглиальных клеток и площади их ядер и цитоплазмы как показателей активности. Корреляционный анализ применяли для установления возможной связи площади микроглиальных клеток с численной плотностью и частотой патологических миелиновых волокон в группе шизофрении и в контрольной группе.

Результаты и обсуждение. Качественное исследование показало наличие часто встречаемых амёбоидных форм микроглии с инвагинациями их ядер, вакуолизацию цитоплазмы и признаки фагоцитарной активности (наличие остатков разрушенных мембран миелиновых волокон в цитоплазме) при шизофрении по сравнению с контролем. Морфометрическое исследование выявило повышение площади ядра (+35%), цитоплазмы (+34%) и всей микроглиальной клетки (+36%) в подгруппе больных шизофренией старше 45 лет по сравнению с такой же возрастной контрольной подгруппой и с подгруппой больных моложе 45 лет (все $p < 0,05$). Площади ядра и цитоплазмы микроглиальных клеток коррелировали с возрастом больных шизофренией ($r = 0,65$, $p < 0,01$; $r = 0,54$, $p < 0,05$ соответственно) в отличие от контрольной группы ($r = -0,3$, $p = 0,3$; $r = -0,1$, $p = 0,9$ соответственно).

Площадь цитоплазмы коррелировала с численной плотностью ($r=0,83$, $p=0,01$) и частотой ($r=0,63$, $p<0,05$) дегенерирующих миелиновых волокон только в группе больных шизофренией. Численная плотность дегенерирующих миелиновых волокон коррелировала с длительностью болезни ($r=0,7$, $p<0,05$). Не найдено изменений численной плотности микроглии при шизофрении ($p>0,2$). Площадь микроглиальных клеток и патология миелиновых волокон не коррелировали с постмортальным интервалом и нейролептической терапией, оцениваемой по хлорпромазиновому эквиваленту (все $p>0,15$). Характер патологии миелиновых волокон, связанной с повышением размеров микроглии при шизофрении, сходен с типами повреждений миелиновых волокон и активацией системы комплемента при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (Romanelli et al., 2016).

Выводы. Микроглия может принимать участие в патологии олигодендроцитов и миелиновых волокон и прогрессировании этой патологии при шизофрении.

АССОЦИИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ *BDNF*, *NGF*, *NRG1* С КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ, НАЛИЧИЕМ ТИПИЧНЫХ И АТИПИЧНЫХ ДЕПРЕССИВНЫХ СИМПТОМОВ И РЕМИССИЙ

Н.М. Вялова, Г.Г. Симуткин, Н.А. Бохан, С.А. Иванова

НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Введение. Депрессивные расстройства относятся к социально значимым психическим заболеваниям, их распространенность неуклонно возрастает и может достигать 20%. Бремя болезни определяется значительной продолжительностью заболевания и его динамикой (в 50% случаев заболевание приобретает рекуррентное течение). Основным методом терапии умеренной и тяжелой депрессии является терапия антидепрессивными препаратами, однако эффективность психофармакотерапии не превышает 40–60% [1].

В последние годы широко исследуется возможность использования знаний о полиморфизмах генов нейротрофических факторов для прогноза или оценки эффективности ответа на терапию [2]. Поиск генетических маркеров, ассоциированных с развитием депрессивных расстройств и ответом на фармакотерапию, поможет выделить группы лиц

повышенного риска психических расстройств для наблюдения этих пациентов уже на начальных этапах заболевания и предотвратить неблагоприятную тенденцию в динамике расстройств [3].

Целью исследования является оценка возможных ассоциаций полиморфных вариантов генов нейротрофических факторов BDNF, NGF, NRG1 с клиническими формами депрессивных расстройств, наличием типичных и атипичных депрессивных симптомов и ремиссий.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено с соблюдением протокола, утвержденного ЛЭК НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, и в соответствии с Хельсинской Декларацией. Обследованы 222 пациента с депрессивными расстройствами (168 женщин и 54 мужчины) с диагностированным текущим депрессивным эпизодом разной степени тяжести, в возрасте от 20 до 60 лет. Пациенты с текущей депрессией имели следующие диагнозы по МКБ-10: депрессивный эпизод (F32, 104 чел. – 46,8%), рекуррентное депрессивное расстройство (F33, 81 чел. – 36,5%), биполярное аффективное расстройство (F31, 37 чел. – 16,7%). Формирование групп и клиническая верификация диагноза выполнены на базе отделения аффективных состояний НИИ психического здоровья. Тяжесть депрессивных симптомов оценивалась по шкале Гамильтона для оценки депрессии (HDRS-17) и шкале Общего клинического впечатления (CGI-S) (до начала терапии, на 14-й и 28-й дни терапии). Кроме того, степень улучшения состояния пациента оценивалась с помощью CGI-I. Наличие ремиссии оценивалось по шкале HDRS-17 (за наличие ремиссии принимался балл 7 и менее после 28 дней терапии) и шкале CGI-S (за наличие ремиссии принимался балл 2 и менее после 28 дней терапии).

В рамках данного исследования пациентам с депрессивными расстройствами в качестве базисной терапии назначались средние терапевтические дозы антидепрессантов различных групп: большинство пациентов получали селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Группу контроля составили 147 психически и соматически здоровых доноров русской популяции Сибирского региона (Томск и Томская область) в возрасте от 20 до 60 лет.

В качестве материала для исследования была использована венозная кровь. ДНК выделяли из крови стандартным фенол-хлороформным микрометодом. Генотипирование образцов ДНК больных с текущим депрессивным эпизодом проведено по полиморфным вариантам rs6265 гена *BDNF*, rs6330 гена *NGF* и rs3924999 гена нейрегулина 1 *NRG1* методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с помощью флуоресцентных зондов на амплификаторе «Quant Studio5» фирмы Applied Biosystems (США).

Экспериментальные исследования проводились в центре коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского национального исследовательского медицинского центра.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы SPSS 20.0, различия считали значимыми при $p < 0,05$. Критерий Хи-квадрат был использован для оценки равновесия Харди–Вайнберга, а также для сравнения частот генотипов и аллелей. Для сравнения количественных переменных был использован однофакторный дисперсионный анализ.

Результаты исследования. Проведено генотипирование образцов ДНК пациентов с депрессивными расстройствами и здоровых лиц. Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфным вариантам rs6265 гена *BDNF*, rs6330 гена *NGF* и rs3924999 гена *NRG1* в группе пациентов с аффективными расстройствами и здоровых индивидов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга.

В результате анализа исследуемого полиморфного варианта rs6265 гена *BDNF* было выявлено, что частота аллеля Т в выборке пациентов в 1,8 раза выше, чем в группе здоровых доноров (32,8% и 18,3% соответственно, $p = 0,0003$). Генотипы СТ и ТТ полиморфного варианта rs6265 гена *BDNF* в выборке пациентов с аффективными расстройствами встречаются статистически значимо чаще, чем в группе здоровых индивидов: СТ (38,3% и 27,8% соответственно) и ТТ (13,6% и 4,4% соответственно), ОШ=1,62, 95% ДИ=0,94-2,78, $p = 0,003$. Выявленная ассоциация согласуется с литературными данными.

В частотах встречаемости генотипов и аллелей полиморфного варианта rs6330 гена *NGF* и rs3924999 гена *NRG1* между выборками пациентов с аффективными расстройствами и здоровыми лицами достоверно значимых отличий выявлено не было.

Определение частот аллелей и генотипов полиморфных rs6265 гена *BDNF*, rs6330 гена *NGF* и rs3924999 гена *NRG1* по клинико-нозологическим формам заболевания (единственный депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство, биполярное аффективное расстройство) достоверно значимых отличий не выявило.

Для изучения связи тяжести депрессии и полиморфизмов генов *BDNF*, *NGF* и *NRG1* проведено изучение зависимости средних суммарных баллов по шкалам CGI-S и SIGH-SAD от исследуемых генотипов в группах больных депрессивными расстройствами до начала терапии и на 14-й и 28-й дни терапии. По результатам исследования обнаружено статистически значимое снижение баллов ($p < 0,05$) по всем исследуемым шкалам, что свидетельствует об улучшении клинического состояния пациентов вследствие проводимой фармакотерапии.

Показана ассоциация полиморфного варианта rs6265 гена *BDNF* со средней суммой баллов по шкале SIGH-SAD для типичных депрессивных симптомов до начала терапии ($p=0,03$). Пациенты, имеющие генотип C/C, набрали большие суммы баллов до начала терапии ($24,62 \pm 1,00$), чем пациенты, имеющие генотипы C/T ($20,41 \pm 1,08$) и T/T ($22,40 \pm 1,41$). Выявлена ассоциация полиморфного варианта rs6265 гена *BDNF* и со средней суммой баллов по шкале CGI-S до лечения ($p=0,012$) и на 28-й день терапии ($p=0,001$). У пациентов, имеющих генотип C/C, зафиксированы большие суммы баллов по шкале CGI-S до начала терапии ($4,81 \pm 1,14$) по сравнению с пациентами с генотипами C/T ($4,16 \pm 0,14$) и T/T ($4,04 \pm 0,33$). Большую сумму баллов по шкале CGI-S на 28-й день терапии набрали пациенты, имеющие генотип C/T ($2,40 \pm 0,11$), в отличие от пациентов с генотипами C/C и T/T. Вероятно, генотип C/T ассоциирован с более поздним ответом на антидепрессивную терапию.

Полиморфный вариант rs6330 гена *NGF* ассоциирован со средними суммами баллов по шкале SIGH-SAD на 28-й день терапии для типичных ($p=0,45$) и атипичных ($p=0,46$) депрессивных симптомов. У пациентов с генотипом A/C зарегистрирован наименьший балл по шкале SIGH-SAD для типичных и атипичных депрессивных симптомов по сравнению с пациентами, имеющими генотипы A/A и C/C.

Также изучено распределение генотипов по полиморфизмам rs6265 гена *BDNF*, rs6330 гена *NGF* и rs3924999 гена *NRG1* в группах пациентов с клинической ремиссией и без таковой, оцененной по критериям шкалы HDRS-17 и шкалы CGI-S. По критерию шкалы Гамильтона доля пациентов с ремиссией была преобладающей (174 человека – 78,4%), без ремиссии – 21,6% (48 человек). По критерию шкалы CGI-S численность пациентов с ремиссией составила 64,3% (143 человека), без ремиссии – 35,7% (79 человек).

В ходе исследования не было обнаружено отклонения частот генотипов SNP исследуемых генов от принципа равновесия Харди–Вайнберга ($p>0,05$). Статистически достоверно значимых различий в частотах встречаемости генотипов и аллелей среди групп пациентов с ремиссией и без таковой, оцененной по обоим критериям, выявлено не было ($p>0,05$).

Установлено, что с клинической ремиссией, оценка которой проводилась по шкале HDRS-17, ассоциирован rs3924999 гена *NRG1*. Выявлено, что у пациентов без ремиссии с достоверно более высокой частотой встречался генотип A/A (27,3%) в сравнении с пациентами с клинической ремиссией (11,6%; $p=0,029$).

Заключение. Проведенные исследования позволяют сделать заключение об участии генов основных нейротрофинов (*BDNF*, *NGF* и *NRG1*) в патогенезе депрессивных расстройств. Выявлена ассоциация полиморфного варианта rs6265 гена *BDNF* с депрессивными расстройствами. Продемонстрирована ассоциация rs6265 гена *BDNF* со средней суммой баллов по шкале SIGH-SAD для типичных депрессивных симптомов до начала терапии и ассоциация rs6330 гена *NGF* – со средними суммами баллов по шкале SIGH-SAD на 28-й день терапии для типичных и атипичных депрессивных симптомов. Носительство генотипа C/T полиморфного варианта rs6265 гена *BDNF* ассоциировано с более поздним ответом на антидепрессивную терапию. Показано, что носительство генотипа AA полиморфного варианта rs3924999 гена *NRG1* является фактором, затрудняющим своевременное формирование ремиссии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 17-29-02205.

Библиографический список

1. Ochi T., Vyalova N.M., Losenkov I.S. Osmanova D., Mikhailitskaya E., Loonen A., Bosker F., Simutkin G., Bokhan N., Wilffert B., Ivanova S. Investigating the potential role of BDNF and PRL genotypes on antidepressant response in depression patients: a prospective inception cohort study in treatment-free patients. *Journal of Affective Disorders*. 2019; 259: 432-439. DOI: 10.1016/j.jad.2019.08.058
2. Kocabas N.A., Antonijevic I., Faghel C., Forray C., Kasper S., Lecrubier Y., Linotte S., Massat I., Mendlewicz J., Noro M., Montgomery S., Oswald P., Snyder L., Zohar J., Souery D. Brain-derived Neurotrophic Factor Gene Polymorphisms: Influence on Treatment Response Phenotypes of Major Depressive Disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011 Jan;26(1):1-10. doi: 10.1097/yc.0b013e32833d18f8
3. Левчук Л.А., Вялова Н.М., Михалицкая Е.В., Семкина А.А., Иванова С.А. Роль BDNF в патогенезе неврологических и психических расстройств. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; 6: 58. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28267>

ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНОГО АФФЕКТИВНОГО РАССТРОЙСТВА НА ПРОСТРАНСТВЕННУЮ ОРГАНИЗАЦИЮ БИОПОТЕНЦИАЛОВ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ЛИЦ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

С.А. Галкин

**НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия**

Введение. Алкогольная зависимость в 6% случаев является причиной смертности населения во всём мире (Разводовский Ю.Е. и др., 2019). Аффективные расстройства занимают второе место по распространенности среди заболеваний, приводящих к нетрудоспособности (Краснов В.Н., 2011). В совокупности эти расстройства составляют 25% всех расстройств в психиатрической практике (ВОЗ, 2015). Известно, что каждое из этих расстройств удваивает риск развития другого. Около 30% пациентов с аффективными расстройствами сообщают об алкогольной зависимости (Краснов В.Н., 2011). И наоборот, депрессивные симптомы очень часто встречаются при алкогольной зависимости (Розин А.И. и др., 2018). По сравнению с изолированными расстройствами пациенты с коморбидностью имеют более высокий риск рецидива алкогольной зависимости, прекращения лечения, попыток суицида, а также значительные дифференциально-диагностические затруднения (Бохан Н.А., Семке В.Я., 2009; Галкин С.А., 2019). Тем не менее в настоящее время патофизиологические механизмы развития коморбидности алкогольной зависимости и аффективных расстройств остаются неясными. Кроме того, существует потребность в разработке точных и объективных критериев диагностики коморбидности. Предполагается, что вовлечение систем стресса в нейрорадаптивные изменения, сопровождающие алкогольную зависимость и нарушения в эмоциональной сфере, будет обеспечивать общий интерфейс для нейронных изменений, которые могут быть отражены в изменениях уровня функциональной активности головного мозга. Клиническая польза электроэнцефалографии (ЭЭГ) в психиатрии значительно возросла с появлением методов количественного анализа, таких как количественная ЭЭГ (кЭЭГ), которые могут помочь определить характерные профили ЭЭГ, связанные с психическими расстройствами (Лапин И.А. и др., 2017).

Цель исследования. Выявить особенности биоэлектрической активности головного мозга у алкогользависимых пациентов с коморбидным аффективным расстройством и без него.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе отделений клиник НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (отделение аффективных состояний и отделение аддиктивных состояний), согласно протоколу, утвержденному локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН. Было обследовано 86 пациентов. Из них 56 пациентов (34 мужчины и 22 женщины, средний возраст – 42 года [36; 45]) с алкогольной зависимостью (F10.2 по МКБ-10) и 30 пациентов (15 мужчин и 15 женщин, средний возраст – 40 лет [38; 48]) с коморбидным течением алкогольной зависимости и аффективного расстройства: депрессивного эпизода, биполярного аффективного расстройства, рекуррентного депрессивного расстройства или дистимии. Критериями включения в исследование были: установленный диагноз алкогольной зависимости и/или коморбидности алкогольной зависимости и аффективного расстройства по МКБ-10, возраст 25-50 лет, добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие выраженных органических нарушений головного мозга, умственная отсталость, эпилепсия, беременность, черепно-мозговые травмы любой степени тяжести.

Исследование биоэлектрической активности головного мозга проводилось при помощи 16-канального энцефалографа «Неврополиграф» по международной системе «10-20». Проводилась фоновая проба с закрытыми глазами в течение не менее 2 минут в состоянии спокойного бодрствования. На полученных записях ЭЭГ удалялись артефактные фрагменты при помощи ICA-анализа. Сигналы обрабатывались с помощью быстрого преобразования Фурье, анализировались значения абсолютной спектральной мощности (мкВ^2), внутри- и межполушарной когерентности θ -, α - и β -ритмов в стандартных частотных диапазонах. Частоты среза фильтров верхних и нижних частот составляли 1,5 и 30 Гц. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы Statistica 10. Данные представлены в виде Median [Q1; Q3]. Проверка согласия с нормальным законом распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Полученные данные не подчинялись нормальному закону распределения. Использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни для оценки различий между двумя независимыми выборками. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Анализ спектральной мощности ЭЭГ-ритмов выявил статистически значимо более высокие значения общей бета-активности у пациентов с коморбидностью алкогольной зависимости и аффективного расстройства по сравнению с пациентами, страдающими только алкогольной зависимостью (9,4 [7,6; 10,6] vs 6,8 [5,1; 11,5], $p = 0,037$).

При этом более детальный анализ показал, что у пациентов с коморбидностью наблюдались статистически значимо более высокие значения бета-мощности именно в правом полушарии головного мозга по сравнению с алкогользависимыми пациентами без аффективных расстройств (8,6 [7,1; 11,8] vs 7,6 [5,1; 11,7], $p=0,039$). Анализ данных общей по всем частотным диапазонам межполушарной когерентности не выявил статистически значимых различий между исследуемыми группами пациентов ($p>0,05$). Тем не менее были обнаружены статистически значимые различия показателей внутриполушарной когерентности. У алкогользависимых пациентов с коморбидным аффективным расстройством обнаружены более низкие значения внутриполушарной когерентности по сравнению с пациентами, страдающими только алкогольной зависимостью (0,27 [0,24; 0,31] vs 0,31 [0,25; 0,35], $p=0,032$). Аналогичным образом более детальный анализ показал статистически значимые различия внутриполушарной когерентности именно в правом полушарии головного мозга (0,23 [0,2; 0,3] vs 0,3 [0,25; 0,39], $p=0,014$).

Заключение. Таким образом, было показано, что наличие сопутствующего (коморбидного) аффективного расстройства у лиц с алкогольной зависимостью приводит к повышению бета-активности (десинхронизации) и снижению внутриполушарной корковой интеграции в правой гемисфере головного мозга.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 18-313-00147.

Библиографический список

1. Разводовский Ю.Е., Зотов П.Б. Потребление алкоголя и гендерный градиент уровня общей смертности в России. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2019; 1 (102): 56–61. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-1\(102\)-56-61](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-1(102)-56-61)
2. Краснов В.Н. Депрессия как социальная и клиническая проблема современной медицины. *Российский психиатрический журнал*. 2011; 6: 8–10.
3. Розин А.И., Рощина О.В., Пешковская А.Г., Белокрылов И.И. Коморбидные сочетания алкогольной зависимости и депрессивных расстройств. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 4 (101): 40–45. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-4\(101\)-40-45](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-4(101)-40-45)
4. Галкин С.А. Клинико-нейрофизиологические особенности коморбидности алкогольной зависимости и аффективных расстройств. *Неврологический вестник* (Казань). 2019; 51(3): 57–59.
5. Лапин И.А., Абакумова А.А., Арзуманов Ю.Л. Возможности ранней объективной диагностики тяжелого течения алкоголизма по данным спектрального анализа ЭЭГ. *Вопросы наркологии*. 2017; 6: 74–76.

ВЗАИМОСВЯЗЬ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ С КЛИНИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

С.А. Галкин, А.Г. Пешковская

**НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия**

Введение. Нарушение высших психических (когнитивных) функций является распространенным последствием хронического потребления алкоголя (Пешковская А.Г., Галкин С.А., 2018). Известно, что даже умеренное потребление алкогольных напитков оказывает значимое влияние на умственную деятельность (Андрианова Е.Д. и др., 2013; Бохан Н.А. и др., 2017). В литературе встречаются данные о том, что когнитивные функции ухудшаются в прямой зависимости от тяжести и продолжительности алкоголизма (Пешковская А.Г. и др., 2016). Другие исследователи высказывают предположение, что когнитивный дефицит может быть обнаружен только у тех алкогользависимых пациентов, которые употребляли алкоголь регулярно в течение 10 и более лет (Максимова И.В., 2018). Однако связь между продолжительностью и количеством употребления алкоголя и развитием когнитивного дефицита по-прежнему остается не до конца ясной. Разработка практических стратегий для терапии алкогольной зависимости требует понимания природы когнитивных функций и осмысления их взаимодействия с клиническими особенностями формирования и течения аддиктивных расстройств.

Материалы и методы. На базе четвертого наркологического отделения (отделение аддиктивных состояний) НИИ психического здоровья Томского НИМЦ обследовано 90 пациентов с установленным диагнозом алкогольной зависимости (F10.2 по МКБ-10) после детоксикации. В качестве клинических данных использованы: возраст первой пробы алкоголя, возраст начала злоупотребления алкоголем, давность заболевания и количество госпитализаций, а также шкалы тревоги Гамильтона (HARS), общего клинического впечатления (CGI-s) и шкала оценки состояния отмены алкоголя (CIWA-Ar). Когнитивная батарея тестов включала в себя задачу Go/Nogo для оценки ингибиторного контроля, тест Corsi – объем пространственной рабочей памяти и цветовой тест Струпа – когнитивная гибкость и уровень внимания. Анализ корреляций клинических и когнитивных параметров у пациентов с алкогольной зависимостью осуществлялся с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Обсуждение результатов. Выполненный статистический анализ данных выявил статистически значимые корреляции между клиническими особенностями формирования и течения алкогольной зависимости. Обнаружено, что возраст первой пробы алкоголя оказывал значимое влияние на уровень ингибиторного контроля ($r=-0,4206$, $p=0,006$). Показано, что объем пространственной рабочей памяти имел обратную корреляцию с давностью алкоголизма ($r=-0,2216$, $p=0,049$) и количеством госпитализаций ($r=-0,2508$, $p=0,034$). Установлено, что тяжесть течения расстройства, оцениваемая по шкалам CGI-s и CIWA-Ar, оказывала значимое влияние на когнитивную гибкость и внимание в тесте Струпа ($p>0,05$).

Выводы. Таким образом, по материалам проведенного исследования нами было показано, что клинические особенности формирования и течения алкогольной зависимости оказывают гетерогенное воздействие на высшие психические функции.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Администрации Томской области, проект № 19-413-703007.

Библиографический список

1. Пешковская А.Г., Галкин С.А. Когнитивный контроль при алкогольной зависимости и его нейрокорреляты. *Вопросы наркологии*. 2018; 12(171) : 65-80.
2. Андрианова Е.Д., Дамулин И.В., Сиволап Ю.П. Когнитивные расстройства при алкоголизме. *Наркология*. 2013; 12, 6(138): 79-85.
3. Бохан Н.А., Мандель А.И., Иванова С.А., Прокопьева В.Д., Артемьев И.А., Невидимова Т.И., Мастерова Е.И., Воеводин И.В., Аболонин А.Ф., Шушпанова Т.В. Старые и новые проблемы наркологии в контексте междисциплинарных исследований. *Вопросы наркологии*. 2017; 1: 26-62.
4. Пешковская А.Г., Мандель А.И., Иванова С.А., Прокопьева В.Д. Влияние алкоголизма на когнитивные функции у представителей коренного населения Сибири. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2016; 4(93): 105-109.
5. Максимова И.В. Когнитивные и электроэнцефалографические изменения у пациентов с алкогольной зависимостью, перенесших судорожный припадок. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 2 (99): 89–92. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-89-92](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-89-92)

ЭКЗОГЕННАЯ МАКРОРИТМИКА ДЕПРЕССИИ И ТРЕВОГИ АЛКОГОЛЬНОГО ГЕНЕЗА У ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРА

О.А. Гильбурд, А.Э. Филоненко

**БУ ВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный
университет», Сургут, Россия**

Введение. Климат северного города Сургута типичен для всего региона Среднего Приобья, природная и техногенная среда которого является экологически агрессивной, определяет высокую напряжённость и хрупкость механизмов адаптации и создаёт почву для инициации и рецидивирования различных психических расстройств [1]. Чувствительность к патогенному влиянию «продолженного мультифакториального северного стресса» [2] определяется уровнем антропоэкологической адаптации, в свою очередь коррелирующим с северным стажем, и здесь наиболее напряжённым для переселенцев является первое трёхлетие жизни на Севере [3]. Сезонность манифестации, в частности эмоциональных расстройств, связана с пониженной инсоляцией во время долгой зимы, а также с резкими осенне-весенними флуктуациями атмосферного давления, электромагнитных переменных и среднесуточных температур, что отражается на самочувствии северян, в особенности тех, которым свойственна соматовегетативная и эмоциональная лабильность [3, 4]. Последнее весьма типично для лиц, страдающих алкогольной зависимостью [5]. Совокупностью указанных обстоятельств определяется актуальность нашей работы.

Цель. Сравнительный анализ сезонных флуктуаций депрессии и тревоги алкогольного генеза при различном северном стаже жителей.

Материалы и методы. Основную группу составили 50 мужчин в возрасте от 29 до 45 лет с подтверждённым диагнозом активной алкогольной зависимости второй стадии и длительностью проживания в Сургуте от 1 года до 3 лет. Среди них тяжёлый синдром отмены алкоголя у 21 больного стереотипно осложнялся депрессией продолжительностью 2–4 недели; у остальных 29 больных сходная по тяжести алкогольная абстиненция стереотипно осложнялась ундулирующей тревогой продолжительностью 1–3 недели.

В группу сравнения вошли 37 мужчин того же возраста с тем же диагнозом, родившихся и постоянно живущих в Сургуте; из них у 14 синдром отмены алкоголя привычно осложнялся депрессией, а у 23 – тревогой. В сочетании с антропоэкологическим подходом применялись клинко-психопатологический, клинко-динамический и статистический методы исследования.

Алкогольная депрессия распознавалась на основании ряда симптомов: стойкое снижение настроения, утрата интереса к чтению, просмотру телепередач, занятию спортом, общению с друзьями; ангедония, расстройство сна и аппетита, неуверенность в своем будущем, сниженная самооценка, ожидание неудач, пессимистические суждения, суточные колебания настроения с утяжелением к вечеру, переживание безысходности, тоски, чувство изменённости окружающей действительности или собственного «Я», появление суицидальных мыслей и тенденций.

Алкогольная тревога характеризовалась такими симптомами, как неясное ощущение надвигающейся или вероятной угрозы, напряжённое ожидание неопределённой опасности, мышечное напряжение и неспособность к расслаблению, двигательное беспокойство, усиленное реагирование на неожиданности или испуг, затруднения в сосредоточении внимания или «пустота в голове», страх потери контроля над собой, страх смерти, страх несчастья, которое может произойти с близкими, переживание неустойчивости или предбормочного состояния, повышенная раздражительность, затрудненное (из-за беспокойства) засыпание, вариативные вегетативные симптомы: головокружение, усиленное или учащенное сердцебиение, потливость, тремор или дрожь, сухость во рту, затруднения в дыхании, чувство удушья, боль или дискомфорт в груди, тошнота, отрыжка, жжение в желудке, понос и другие признаки «абдоминального дистресса», приливы жара или озноб, онемение или ощущение покалывания. Следует подчеркнуть, что вне синдрома отмены алкоголя депрессивная и тревожная симптоматика у представителей обеих групп отсутствовала.

Результаты. Для выявления возможного влияния «северного стресса» на клинико-динамические характеристики депрессии и тревоги алкогольного генеза проанализированы результаты 3-летнего (2017-2019 гг.) катамнестического наблюдения за пациентами обеих групп. В течение этого периода мы регистрировали и вели количественный учет всех рецидивов депрессивной и тревожной симптоматики у каждого пациента. В результате по окончании катамнестического периода оказалось, что в основной группе суммарно наблюдались 64 рецидива алкогольной депрессии и 91 рецидив алкогольной тревоги, в группе сравнения суммарно отмечены 31 рецидив депрессии и 42 рецидива тревоги. На следующем этапе исследования все рецидивы депрессии и тревоги были распределены по климатическим сезонам с учётом их реальной продолжительности в регионе Среднего Приобья: зима – с ноября по апрель (6 месяцев), весна – с мая по июнь (2 месяца), лето – с июля по август (2 месяца), осень – с сентября по октябрь (2 месяца).

Учитывая, что депрессия у пациентов обеих групп имела алкогольную природу, можно было ожидать, что её рецидивирование (как и прочие проявления алкогольной зависимости) не будет иметь сезонной предпочтительности. Однако оказалось, что более половины всех рецидивов депрессии в основной группе приходится на зимний период, когда на Севере в течение полугода сохраняется низкая инсоляция ($p < 0,01$) (табл. 1). В то время как в группе потаторов с оптимальной антропоэкологической адаптацией (уроженцев Сургута) рецидивы алкогольной депрессии ассоциированы с демисезонным периодом, что, впрочем, не имеет статистической достоверности ($p > 0,05$).

Т а б л и ц а 1. Сезонное распределение рецидивов алкогольной депрессии в зависимости от северного стажа

Северный стаж	Зима		Весна		Лето		Осень		Всего	
	Абс.	%%	Абс.	%%	Абс.	%%	Абс.	%%	Абс.	%%
1-3 года	37	57,8%	10	15,6%	4	6,3%	13	20,3%	64	100%
С рождения	5	16,1%	15	48,4%	—	—	11	35,5%	31	100%

Известно, что затяжное ультрафиолетовое голодание нарушает метаболизм мелатонина и серотонина, способствуя развитию депрессивного синдрома (Симуткин Г.Г., 2010). По-видимому, формирование особого хронобиологического модуса алкогольной депрессии у переселенцев первого трёхлетия жизни в Среднем Приобье обусловлено мощным патопластическим влиянием «продолженного мультифакториального северного стресса». Как показано в таблице 2, анализ распределения рецидивов алкогольной тревоги выявил иную направленность формирования её сезонного макроритма.

Т а б л и ц а 2. Сезонное распределение рецидивов алкогольной тревоги в зависимости от северного стажа

Северный стаж	Зима		Весна		Лето		Осень		Всего	
	Абс.	%%	Абс.	%%	Абс.	%%	Абс.	%%	Абс.	%%
1-3 года	9	9,8%	45	49,5%	21	23,1%	16	17,6%	91	100%
С рождения	10	23,8%	10	23,8%	11	26,2%	11	26,2%	42	100%

Очевидно, что тревога у северных мигрантов, страдающих алкогольной зависимостью, обнаруживает тенденцию к росту числа рецидивов, ассоциированному с сезонным увеличением инсоляции, количества магнитных бурь, частоты смены знака межпланетного магнитного поля, и достигает максимума в весенний период, на который приходится почти половина всех тревожных рецидивов ($p < 0,001$). В группе сравнения значимые сезонные колебания манифестации алкогольной тревоги не зарегистрированы ($p > 0,05$).

Заключение. Таким образом, сезонные флуктуации алкогольной депрессии и тревоги у переселенцев в первые три года жизни на Севере имеют разнонаправленные тенденции и обусловлены воздействием региональных природно-климатических факторов, среди которых важную роль играют дефицитарный либо избыточный уровень инсоляции, а также солнечная активность, магнитные возмущения и колебания атмосферного давления.

Библиографический список

1. Хрущов В.Л. Здоровье человека на Севере (медицинская энциклопедия северянина). М.: Астра, 1994: 508.
2. Казначеев В.П. Очерки теории и практики экологии человека. М., 1983: 260.
3. Короленко Ц.П. Психофизиология человека в экстремальных условиях. Л.: Медицина, 1978: 272.
4. Симуткин Г.Г. Особые паттерны течения аффективных расстройств. Томск: Изд-во Томского университета, 2010: 416.
5. Бохан Н.А. Клинико-патодинамические закономерности и терапия алкоголизма с коморбидным экзогенно-органическим поражением головного мозга: Автореф. дис. ...докт. мед. наук. Томск, 1996: 46.

МОБИЛЬНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ГЕНОМА В ПАТОГЕНЕЗЕ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

¹ Б.Г. Гольдин, ² И.А. Гольдина

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

² НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Россия

Введение. Разработка валидных диагностических критериев психических расстройств, основанных на выявлении нейробиологических маркеров ключевых аспектов патогенеза данных заболеваний, позволяющих выработать патогенетически обоснованные стратегии лечения, является актуальной задачей современной медицины. Несмотря на значительное количество исследований в этой области, в настоящее время диагностика психических расстройств основывается преимущественно на феноменологических параметрах. Наличие реципрокных взаимоотношений между нервной и иммунной системами, установленные в настоящее время изменения в функционировании иммунной системы при психических расстройствах (шизофрении, биполярном расстройстве, аффективных расстройствах, аутизме), а также высокая степень коморбидности их с аутоиммунными, инфекционными и хроническими воспалительными заболеваниями подтверждают гипотезу о наличии общих для данных патологических процессов механизмов патогенеза.

Результатами современных исследований выявлено, что при аффективных и других психических нарушениях происходит изменение соотношения глюкокортикоидных рецепторов α/β , активация моноцитарно-макрофагального звена иммунитета, повышение уровня экспрессии ряда провоспалительных генов, увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, а также преобладание Т-хелперов I типа, активация микроглии в головном мозге [1, 2].

Среди этиологических факторов психических расстройств рассматриваются персистирующие инфекции, изменяющие иммунный статус организма больного, в частности представители мобильных элементов генома – эндогенные ретровирусы (ЭР).

ЭР – провирусная форма экзогенных ретровирусов, постоянно присутствующих в геноме человека в неактивной форме. Активация некоторых видов ЭР возможна и зависит от структуры конкретного ретровируса. Она регулируется на нескольких уровнях – на уровне различных стрессовых сигналов (повреждение тканей, суперинфекция, факторы внешней среды, гормональные изменения), эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов, а также внутриклеточных факторов транскрипции, механизмов сплайсинга. Внутриклеточные факторы транскрипции мобильно и специфично модулируются стрессовыми факторами, что вызывает экспрессию ЭР, а в ряде случаев синтез вирусных белков, обладающих иммуномодулирующими свойствами. Активация ЭР ассоциирована с некоторыми видами рака, воспалительными, аутоиммунными, неврологическими, психическими заболеваниями. Согласно данным литературы, а также результатам, полученным нами ранее, ЭР человека I класса HERV-E λ 4–1 ассоциирован с психическими заболеваниями – шизофренией и биполярным расстройством, а также рядом аутоиммунных заболеваний – системной красной волчанкой, рассеянным склерозом, ревматоидным артритом. Причем частота и уровень его экспрессии в мононуклеарных клетках крови (МНК) больных коррелируют с активностью заболевания [3, 4, 5]. Данный ЭР репликационно компетентен, способен к продукции белков, антитела к HERV-E λ 4–1 в сыворотке крови здоровых индивидов не обнаруживаются.

Учитывая, что депрессия в настоящее время представляется как полиэтиологическое заболевание, среди её этиологических факторов рассматриваются инфекционные агенты. В патогенезе данного заболевания выявлены изменения иммунологических параметров, а также наличие иммунотропных свойств у ЭР человека HERV-E λ 4–1, транскрипты которого идентифицированы в головном мозге больных психическими заболеваниями.

Целью настоящего исследования явилось выявление ассоциации активации данного ЭР и аффективных расстройств в форме депрессивных реакций или депрессии.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 38 больных (18 мужчин и 20 женщин) с установленным диагнозом аффективного расстройства в виде рекуррентной депрессии (РД) (G35, F33.00), 36 больных (18 мужчин и 18 женщин) с депрессивными реакциями (F43). Все больные были в возрасте 24–49 лет, с длительностью заболевания на момент включения в исследование 3–12 месяцев. Контрольную группу составили 36 клинически здоровых лиц из числа доноров (из них 20 мужчин и 16 женщин в возрасте 24–46 лет) Новосибирского центра крови. Диагноз рекуррентной депрессии или депрессивного расстройства был установлен на основании клинических критериев МКБ-10. Протокол исследования разработан в соответствии с Хельсинской Декларацией ВМА «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами надлежащей клинической практики», утверждёнными Приказом МЗ РФ № 200н от 01.04.2016 г. Выраженность клинической симптоматики депрессии определяли по шкалам М. Гамильтона и А.Т. Бека, а также при проведении клинического обследования психиатром.

Экспрессию гена *env* ЭР человека HERV-E λ 4–1 определяли в МНК однократно, до начала медикаментозной терапии. МНК выделяли при помощи центрифугирования венозной крови с добавлением гепарина на градиенте плотности фиколла 1,078 г/см³ (Lymphocyte separation medium, MP Biomedicals, LLC, Eschwege, Germany). Выделение тотальной РНК проводили методом фенольной экстракции, с использованием тест-системы ВекторРНК – экстракция (Вектор-Бест, Новосибирск). Амплификацию ДНК осуществляли в программируемом амплификаторе «Терцик», ДНК-технологии, Москва), с использованием пар олигонуклеотидных праймеров к гену *env* ЭР HERV-E λ 4–1. Полученные фрагменты кДНК анализировали при помощи электрофореза в 2% геле агарозы с добавлением 0,00001% бромистого этидия (ВекторДНК – ЭФ, Вектор-Бест, Новосибирск). Положительными считали образцы с наличием в геле полосы кДНК, соответствующей ожидаемому размеру ампликона.

Результаты и обсуждение. Клинически у всех больных, включенных в исследование, были выявлены признаки аффективных расстройств в форме депрессивных реакций или РД. Группа больных РД характеризовалась нарушением настроения, преимущественно в сторону угнетения. Изменения настроения сопровождалось снижением об-

щего уровня эмоциональной и физической активности, имели тенденцию к повторяемости. Начало отдельных эпизодов подавленного настроения в ряде случаев было связано со стрессовыми ситуациями и событиями. Группа больных с депрессивными реакциями характеризовалась развитием аффективной симптоматики во всех случаях в ответ на физическое или психологическое стрессовое воздействие, сочетанием сниженного фона настроения с симптомами тревоги, вегетативными нарушениями в виде тахикардии, гиперемии кожных покровов, гипергидроза.

Экспрессия гена env ЭР HERV-E λ 4–1 была выявлена во всех исследуемых группах. При этом частота её в группе условно-здоровых доноров была незначительной и не превышала 3% случаев. Частота экспрессии гена env ЭР HERV-E λ 4–1 в группе больных с депрессивными реакциями достоверно не превышала таковую у доноров. Тогда как в группе больных РД данный параметр значительно превосходил значения в группах условно-здоровых лиц и больных с депрессивными реакциями. Установлена прямая корреляционная связь между степенью выраженности РД и уровнем мРНК гена env ЭР HERV-E λ 4–1, следовательно, активация гена env ЭР HERV-E λ 4–1 в МНК больных аффективными расстройствами ассоциирована с развитием РД.

Известно, что одним из механизмов реализации биологических эффектов ЭР является выработка протеинов, обладающих имунотропными свойствами. HERV-E λ 4–1 является репликационно компетентным, следовательно, его активация сопровождается продукцией вирусных протеинов. Ранее мы выявили наличие иммуномодулирующих свойств у синтетического ретровирусного олигопептида, гомологичного консервативному региону env ЭР человека HERV-E λ 4–1 [5]. Таким образом, активация ЭР HERV-E λ 4–1, выявленная нами у больных РД, может обуславливать изменения в иммунном статусе этих больных и определяет актуальность дальнейших исследований роли ЭР HERV-E λ 4–1 в патогенезе депрессии с целью выявления возможных диагностических маркеров данного заболевания и разработки новых патогенетически обоснованных стратегий терапевтической коррекции.

Заключение. В результате проведенного исследования была установлена различная частота экспрессии env HERV-E λ 4–1 в МНК здоровых и больных аффективными расстройствами в форме депрессивных реакций и РД. У больных РД данный показатель значительно превышал таковой у больных с депрессивными реакциями и условно-здоровых лиц, что свидетельствует об ассоциации рекуррентной депрессии с активацией представителя мобильных элементов генома – ЭР HERV-E λ 4–1.

Библиографический список

1. Гольдин Б.Г., Гольдина И.А. Цитокины в этиологии и патогенезе депрессии. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017; 19(11):17-25. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7417-2017-19-11-17-25>
2. Гольдин Б.Г. ФНО- α в формировании когнитивной недостаточности при аффективных расстройствах. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2018; 20(10):14-17. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-10-14-17>
3. Гольдина И.А., Гольдин Б.Г. Экспрессия гена ENVELOPE эндогенного ретровируса человека HERV-E λ 4–1 при аффективных расстройствах. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016; 18(11):49-54.
4. Гольдина И.А., Гольдин Б.Г. Дифференцированная экспрессия эндогенного ретровируса человека HERV-E λ 4–1 при аффективных расстройствах. *Медицинская иммунология*. 2017; 19(5):215.
5. Гольдина И.А., Маркова Е.В. Влияние эндогенного ретровируса HERV-E λ 4–1 на функциональную активность клеток иммунной системы у больных рассеянным склерозом. *Якутский медицинский журнал*. 2019; 4:32-35. DOI:10.25789/YMJ.2019.68.07

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО РЕАГИРОВАНИЯ ПРИ ДЕПРЕССИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ НА ФОНЕ АУТОИММУННОГО ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹И.А. Гольдина, ¹Е.В. Маркова, ²Б.Г. Гольдин

1 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия

2 ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Рассеянный склероз (РС) в настоящее время признается социально значимым, полиэтиологическим, аутоиммунным, демиелинизирующим заболеванием нервной системы, поражающим преимущественно людей молодого возраста и приводящим к прогрессирующей неврологической дисфункции, потере трудоспособности, когнитивной недостаточности и аффективным расстройствам [1]. Неуклонный рост заболеваемости РС, так же как и необратимость неврологической симптоматики, недостаточная релевантность современных методов мониторинга активности патологического процесса, многофакторность механизмов патогенеза определяют актуальность поиска эффективных, патогенетически обоснованных способов диагностики и лечения не только клинических проявлений основного патологического процесса – нейровоспаления, сопровождающегося демиелинизацией, но и сопутствующей патологии, в частности аффективных расстройств [2].

РС и аффективные расстройства характеризуются наличием ряда общих механизмов патогенеза, обуславливающих принципиальную возможность формирования сопутствующих расстройств настроения у больных РС, значительно ухудшающих качество жизни и комплаентность пациентов: нейроэндокринных нарушений, в частности дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и повышения выработки кортизола, снижения продукции моноаминов, нарушения процессов нейропластичности (снижения содержания мозгового нейротрофического фактора, уменьшения объема гиппокампа с демиелинизацией), глутамат-индуцированной эксайтотоксичности, нейровоспаления, сопровождающегося локальными и системными нарушениями иммунного гомеостаза, активации лимфоцитов, астроцитов и клеток микроглии, которая непосредственно модулирует нейротрансмиссию [2, 3, 4, 5].

Выявление у больных рассеянным склерозом ангедонии, сниженного фона и суточных колебаний настроения, суицидальных мыслей, пессимистической или негативной модели мышления и нарушения функциональности, непропорциональной степени физической несостоятельности свидетельствует в пользу наличия у них депрессивной симптоматики. Вклад аффективной симптоматики в качество жизни больных рассеянным склерозом часто остается недооцененным. Данными современной литературы подтверждается, что аффективные расстройства, которые встречаются чаще при РС, чем при других аутоиммунных заболеваниях, во многих случаях остаются вовремя не диагностированными и выпадают из поля зрения клиницистов. Следовательно, больные могут не получать своевременного и адекватного объема терапии. В связи с этим разработка релевантных методов диагностики этой патологии с учетом наличия иммунологических механизмов патогенеза депрессии у лиц, страдающих РС, приобретает важное научно-практическое значение.

Целью настоящего исследования было выявление частоты развития рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) и определение особенностей цитокинового статуса при данном расстройстве у больных РС.

Материал и методы. Объектом исследования являлись 90 больных, в том числе 37 мужчин в возрасте 38,0 (31,0; 47,0) года и 53 женщины в возрасте 39,0 (31,0; 50,0) года. Все больные имели установленный диагноз РС, удовлетворяющий критериям McDonald (2005), в модификации 2010 г., непрерывно-прогредиентный тип течения заболевания, длительность которого составляет в среднем 17,0 (14,0; 18,0) года.

Степень выраженности системного воспаления оценивали стандартными общеклиническими лабораторными методами исследования.

Определение продукции цитокинов в культуральных супернатантах мононуклеарных клеток крови больных проводили на основе метода твердофазного варианта иммуноферментного анализа. С этой целью мононуклеарные клетки крови больных выделяли при помощи центрифугирования венозной крови с добавлением гепарина на градиенте плотности фиколла 1,078 г/см³ (Lymphocyte separation medium, ICNBiomedicalsInc.) при 1500 оборотах/мин в течение 40 минут. Клетки, собранные из интерфазы, отмывали в среде 199, осаждали центрифугированием, ресуспендировали в концентрации 20x10⁶/мл в культуральной среде RPMI-1640, содержащей 10% сыворотки крови человека АВ (IV), 10 мМ Нерес, 4x10⁻⁵М 2-меркаптоэтанол, 2 МмL-глутамин, 40 мкг/мл гентамицина. Затем культивировали при температуре 37°C и содержании в атмосфере 5% CO₂ в течение 24–72 часов, в зависимости от условий эксперимента.

Диагноз рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) был установлен по клиническим критериям МКБ-10. Степень выраженности симптоматики депрессивных расстройств определяли по общепринятым шкалам депрессии М. Гамильтона и А.Т. Бека, а также с учетом результатов проведения клинического обследования психиатром.

Обсуждение результатов. Непрерывно-прогредиентное течение рассеянного склероза в значительном количестве случаев сопровождалось развитием РДР, в структуре которого преобладали умеренный и тяжелый депрессивные эпизоды, характеризовавшиеся наличием как когнитивных, так и соматических симптомов. Аффективная симптоматика у больных рассеянным склерозом заключалась в нарушении настроения, преимущественно в сторону угнетения, снижении самооценки и уровня эмоциональной и физической активности с тенденцией к повторяемости, сочетании когнитивно-аффективных симптомов с соматическими проявлениями (вегетативными нарушениями в виде тахикардии, гиперемии кожных покровов, гипергидроза, нарушениями сна и аппетита). Отдельные эпизоды подавленного настроения были связаны с физическими или психологическими стрессовыми воздействиями и событиями. У исследованных больных РС депрессивный эпизод (ДЭ) легкой степени характеризовался повторными эпизодами сниженного настроения, утратой интересов и способности получать удовольствие, повышенной утомляемостью, нарушением сна, снижением аппетита, а также сниженной самооценкой и чувством неуверенности в себе, низкой способностью к сосредоточению и вниманию.

У больных рассеянным склерозом с ДЭ средней степени тяжести наблюдалось, наряду с перечисленными выше симптомами, пессимистическое видение будущего, длительность повторных депрессивных эпизодов составляла от 2 недель до нескольких месяцев, больные испытывали значительные трудности при выполнении социальных обязанностей, текущих домашних дел. Тяжелый ДЭ у исследуемой категории больных характеризовался повторными эпизодами значительно беспокойства или выраженной двигательной заторможенности, чувством никчемности и вины, потери самоуважения, неспособности исполнять профессиональную деятельность, нарушением настроения в сторону угнетения, а также выраженной соматической симптоматикой – нарушениями сна и пищевого поведения, сопровождающимися снижением массы тела, значительной утомляемостью. Больные испытывали трудности с принятием решений, концентрацией внимания, сосредоточения. Повторные эпизоды депрессивной симптоматики так же наблюдались на протяжении не менее 2 недель.

Больные РС с ДЭ легкой и средней степени тяжести не отличались по показателям общеклинических лабораторных исследований от группы больных без аффективных симптомов. Тогда как при тяжелом депрессивном эпизоде отмечалось повышение уровня фибриногена в сыворотке крови, что свидетельствовало о большей выраженности системного воспаления у данной категории больных РС.

При исследовании иммунологических параметров было установлено, что у больных РС с депрессивным эпизодом легкой степени, в отличие от больных без депрессивной симптоматики, отмечалась более высокая продукция ИЛ-6. Содержание ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6 в культуральных супернатантах мононуклеарных клеток крови больных РС с тяжелым депрессивным эпизодом превышало соответствующие параметры больных с легкой депрессивной симптоматикой. Была выявлена прямая корреляционная связь между степенью выраженности депрессивного расстройства и спонтанной продукцией ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6 мононуклеарными клетками крови больных РС в культуре.

Заключение. РДР, в структуре которого преобладают умеренный и тяжелый депрессивные эпизоды, в значительном количестве случаев сопровождается непрерывно-прогредиентное течение рассеянного склероза. Степень тяжести клинических проявлений данного аффективного расстройства у больных РС коррелирует с изменением у них ряда иммунологических показателей, в частности с нарушением функциональной активности иммунокомпетентных клеток: развитие тяжелой депрессивной симптоматики сопровождается повышением продукции провоспалительных цитокинов.

Следовательно, выявление и анализ степени повышения продукции провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками крови может служить важным дополнительным критерием мониторинга степени тяжести рекуррентного депрессивного расстройства у больных РС, а также являться возможной мишенью патогенетически обусловленной терапии.

Библиографический список

1. Гольдина И.А., Маркова Е.В. Нейроиммунные механизмы патогенеза рассеянного склероза. Красноярск: Научно-инновационный центр, 2018: 150. DOI: 10.12731/978-5-906314-89-5
2. Rossi S., Studer V., Motta C., Polidoro S., Perugini J., Macchiarulo G., Giovannetti A.M., Pareja-Gutierrez L., Calò A., Colonna I., Furlan R., Martino G., Centonze D. Neuroinflammation drives anxiety and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2017;89(13):1338-1347. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004411
3. Гольдин Б.Г., Гольдина И.А. Цитокины в этиологии и патогенезе депрессии. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017;19(11):17-25.
4. Гольдин Б.Г. ФНО- α в формировании когнитивной недостаточности при аффективных расстройствах. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2018; 20(10):14-17. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-10-14-17>
5. Гольдина И.А., Маркова Е.В. Влияние эндогенного ретровируса HERV-E λ 4-1 на функциональную активность клеток иммунной системы у больных рассеянным склерозом. *Якутский медицинский журнал*. 2019;4:32-35. DOI:10.25789/YMJ.2019.68.07

КЛИНИКО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ С АНТИПСИХОТИК-ИНДУЦИРОВАННОЙ АКАТИЗИЕЙ

А.А. Гончарова

НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Актуальность исследования. Большинство авторов акатизия рассматривается как двигательное нежелательное явление антипсихотической терапии у пациентов с шизофренией. Однако до настоящего времени факторы риска развития акатизии остаются не до конца изученными. В то же время появление нового поколения антипсихотиков не решило проблему двигательных нежелательных явлений, в том числе и акатизии. Фундаментальная роль общей конституции не установлена в отношении антипсихотик-индуцированной акатизии у больных шизофренией.

Однако опубликованные единичные исследования показывают влияние отдельных антропометрических показателей (таких как длина тела, окружность талии, бедер, отношение окружности талии к окружности бедер) на возникновение двигательных лекарственно-индуцированных нежелательных явлений, которые были отмечены у мужчин, принимающих оланзапин (de Araújo A.A. et al., 2015).

Цель исследования. Выявить клинико-конституциональные факторы риска развития акатизии у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию.

Материалы и методы. Проведено обследование 250 больных (135 мужчин и 115 женщин) в среднем возрасте 40 [32; 50] лет, с длительностью заболевания 13 [7; 22] лет и возрастом манифестации шизофренического процесса 23 [19; 30] года, с верифицированным диагнозом шизофрении по МКБ-10. Все эти пациенты находились на стационарном лечении в отделении эндогенных расстройств и получали базисную антипсихотическую терапию в дозировках, одобренных Минздравом России. Исследование осуществлено в соответствии с этическими стандартами, разработанными в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Оценка акатизии выполнена с использованием Шкалы акатизии Барнса (Barnes Akathisia Rating Scale – BARS) (Barnes T.R., 1989). Все пациенты, включенные в выборку, прошли антропометрическое обследование по методике В.В. Бунака (Бунак В.В., 1941). Идентификация конституционально-морфологических типов и соматической половой дифференциации была проведена с помощью вычисления индекса Rees–Eysenk (Rees W.L., Eysenk H.J., 1945) и Tanner (Brooksbank B.W. et. al., 1970). Статистический анализ выполнен с использованием онлайн-калькулятора MedCalc®. Пороговое значение достигнутого уровня значимости (p) было принято равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Акатизия на фоне приема антипсихотической терапии была выявлена у 92 (36,8%) обследованных пациентов с шизофренией. Изучена клиническая выраженность акатизии по шкале BARS. Обнаружено, что незначительно выраженная акатизия была наиболее распространенной и выявлена у 38 (41,3%) обследованных, умеренно выраженная – у 30 (32,6%), заметно выраженная – у 17 (18,5%), сильно выраженная – у 7 (7,6%).

Помимо того, установлено, что злоупотребление алкоголем повышало риск развития акатизии в 4 раза у женщин – ОШ=3,7 (95% ДИ: 1,52–9,25; p=0,004). Выявлено, что курящие женщины имели в 4 раза более высокий риск развития акатизии – ОШ=4,2 (95% ДИ: 1,73–10,29; p=0,0015) по сравнению с мужчинами.

Изучение роли общей конституции как структурного биомаркера развития антипсихотик-индуцированной акатизии позволит задать вектор исследований на стыке клинической фармакологии, клинической антропологии и отдельных медицинских дисциплин.

Таким образом, каждый конституционально-морфологический тип был проанализирован как возможный фактор риска. Однако статистически значимые различия не были выявлены в группах больных шизофренией с акатизией и без акатизии (астенический тип – $p=0,661$, мезостенический тип – $p=0,368$, гиперстенический тип – $p=0,073$). Также выполнена оценка риска развития акатизии в зависимости от соматической половой дифференциации. При этом установлено, что больные шизофренией с андроморфным типом имели шанс развития антипсихотик-индуцированной акатизии в 2 раза выше – ОШ=1,73 (95% ДИ: 1,02-2,94; $p=0,039$). В то время как для мезоморфного и гинекоморфного типов различия не были установлены – ОШ=0,64 (95% ДИ: 0,37-1,1; $p=0,112$) и ОШ=0,84 (95% ДИ: 0,46-1,54; $p=0,581$) соответственно.

Выводы. Женщины, злоупотребляющие алкоголем или табакокурением, имеют риск развития антипсихотик-индуцированной акатизии в 4 раза выше по сравнению с мужчинами. Пациенты с андроморфным типом соматической половой дифференциации имеют риск возникновения акатизии практически в 2 раза более высокий по сравнению с пациентами с мезоморфным и гинекоморфным типами. Полученные в ходе исследования результаты требуют дальнейшего изучения и уточнения и могут быть положены в основу разработки не только адекватных мер прогнозирования развития антипсихотик-индуцированной акатизии у больных шизофренией, но и создания персонализированных программ её профилактики.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 19-315-90010 Аспиранты «Конституционально-биологические и социально-средовые факторы развития и персистирования лекарственно-индуцированной акатизии у больных шизофренией» (2019-2021 гг.).

Библиографический список

1. de Araújo A.A., Ribeiro S.B., Dos Santos A.C., Lemos T.M., Medeiros C.A., Guerra G.C., de Araújo Júnior R.F., Serrano-Blanco A., Rubio-Valera M. Quality of Life and Hormonal, Biochemical, and Anthropometric Profile Between Olanzapine and Risperidone Users. *Psychiatr Q.* 2016 Jun;87(2):293-304. DOI: 10.1007/s11126-015-9385-z

АНТИТЕЛА К НЕЙРОМЕДИАТОРАМ КАК ВОЗМОЖНЫЕ МАРКЕРЫ В ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ЖЕНСКОГО АЛКОГОЛИЗМА

**Т.В. Давыдова, *Т.И. Невидимова, Л.А. Ветрилэ,
И.А. Захарова, *Д.Н. Савочкина, *С.А. Галкин**

ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

*** НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия**

Актуальность. Алкоголизм является широко распространенным в популяции заболеванием, в основе которого, согласно современным представлениям, лежат нейрохимические изменения в мезолимбических структурах мозга. С другой стороны, алкоголь, модулируя передачу сигналов в различных типах клеток мозга, изменяет экспрессию генов и молекулярно-клеточные нейроиммунные взаимодействия, регулирующие нейровоспаление, которое играет важную роль в развитии зависимости от него [2]. Хроническое злоупотребление алкоголем может вызвать тяжелые нарушения в нейроиммунной системе, что приводит, в свою очередь, к длительным нарушениям в работе мозга и развитию зависимости. Психические расстройства, сопутствующие алкогольной зависимости, в частности депрессивные расстройства, также могут иметь в своей основе нейроиммунные механизмы возникновения и развития [1].

Современные данные свидетельствуют о том, что конвергентные нейроиммунные связи могут быть вовлечены в развитие алкогольной зависимости и депрессивных расстройств. В связи с этим изучение особенностей молекулярных нейроиммунных механизмов развития алкоголизма и связанных с ним коморбидных расстройств (депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство, другие расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ) играет ключевую роль в разработке их персонализированной профилактики и лечения.

Особый интерес исследователей вызывает изучение факторов нейроиммунных взаимодействий в нейротрансмиттерных системах мозга, к которым в первую очередь можно отнести антитела к нейромедиаторам. Антитела к нейромедиаторам в настоящее время могут рассматриваться в качестве нейроиммунных маркеров болезней зависимости (наркомании, алкоголизма и др.) [3, 4]. Кроме того, алкоголь является мощным модулятором иммунной системы и вызывает изменение экспрессии медиаторов воспаления, как на периферии, так и в центральной нервной системе.

Оценка уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, участвующих в развитии нейровоспаления, может также служить возможным маркером развития хронического злоупотребления алкоголем и связанной с ним коморбидной патологии.

В связи с этим **целью** настоящего исследования было определение содержания аутоантител к нейромедиаторам и баланса цитокинов у женщин с алкогольной зависимостью, коморбидными аффективными и аддиктивными расстройствами, депрессивным синдромом.

Материал и методы. Исследование выполнено на базе отделения аддиктивных состояний и лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН.

Критериями включения пациентов в группу обследованных алкоголизмом явились верифицированный диагноз, письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критерием исключения было наличие эндогенных психических расстройств и умственной отсталости, неврологической патологии, соматических расстройств в стадии обострения. Для контрольной группы здоровых лиц критериями включения были письменное информированное согласие добровольца на участие в исследовании, возраст и пол, сопоставимые с основной группой. Критерием исключения было наличие психических расстройств, неврологической патологии, соматических расстройств в стадии обострения.

Антитела к нейромедиаторам дофамину (ДА), норадреналину (НА), серотонину (5-ОТ), глутамату (Глу) и ГАМК определяли методом твердофазного ИФА. В качестве тест-антигенов использовали конъюгаты нейромедиатора с бычьим сывороточным альбумином (БСА). Конъюгированные антигены ДА-БСА и 5-ОТ-БСА синтезировали с использованием диазотированного белка. Конъюгаты НА-БСА, ГЛУ_БСА и ГАМК-БСА синтезировали с помощью глutarового альдегида. Цитокины ИЛ-6 и ИЛ-10 определяли методом ИФА с помощью иммуноферментных наборов «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Полученные данные статистически обрабатывали с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни.

Обсуждение результатов. Соотношение содержания провоспалительного (ИЛ-6) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов в сыворотке крови при алкоголизме незначительно отличалось от контрольного уровня. При депрессии (вне зависимости от коморбидности с аддиктивной патологией) это соотношение существенно повышалось, а у 20% обследованных пациентов-женщин в явной форме указывало на преобладание воспаления над компенсаторными процессами.

Пациенты с зависимостью от алкоголя характеризовались более высоким уровнем аутоантител к серотонину по сравнению с группой здоровых людей, но средний уровень антител к дофамину, норадреналину, глутамату и ГАМК практически не отличался от контрольных значений. Пациенты с депрессией характеризовались снижением уровня антител к названным нейромедиаторам, причем снижение особенно заметно при депрессии, осложненной алкоголизмом. Исключением являлся повышенный уровень аутоантител к серотонину при коморбидности депрессии с алкоголизмом.

Таким образом, сниженный уровень аутоантител к нейромедиаторам у пациентов-женщин с алкоголизмом может свидетельствовать о развитии депрессивной симптоматики и обострении патологического влечения к алкоголю. Нельзя исключить и то, что рост уровня антител к серотонину на фоне сниженного уровня антител к дофамину, норадреналину, ГАМК указывает на переход от обострения патологического влечения к его реализации, то есть систематическому употреблению алкоголя, сопровождающемуся выбросом серотонина. Предполагается, что подобный тип реакции может быть биомаркером риска формирования алкоголизма при депрессии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 19-013-00330 «Раннее выявление депрессивных расстройств в профилактике алкоголизма у женщин».

Библиографический список

1. Neupane S.P. Neuroimmune Interface in the Comorbidity between Alcohol Use Disorder and Major Depression. *Front Immunol.* 2016 Dec 27;7:655. doi: 10.3389/fimmu.2016.00655
2. Erickson E.K., Grantham E.K., Warden A.S., Harris R.A. Neuroimmune signaling in alcohol use disorder. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019 Feb; 177:34-60. doi: 10.1016/j.pbb.2018.12.007
3. Невидимова Т.И., Давыдова Т.В., Ветрилэ Л.А., Савочкина Д.Н., Захарова И.А., Галкин С.А. Нейроиммунная характеристика коморбидности депрессии и алкоголизма. *Медицинский академический журнал.* 2019; 19(1S): 94-96. <https://journals.eco-vector.com/MAJ/article/view/19343>
4. Ветрилэ Л.А., Невидимова Т.И., Давыдова Т.В., Захарова И.А., Савочкина Д.Н., Галкин С.А., Бохан Н.А. Аутоантитела к нейромедиаторам дофамину, норадреналину, серотонину, глутамату и ГАМК при коморбидном течении депрессии и алкогольной зависимости. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(4): 5-12. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.5-12

РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *MIR135A2* И *MIR2113* В РАЗВИТИИ АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ

¹Ю.Д. Давыдова, ¹А.В. Казанцева, ¹Р.Ф. Еникеева, ²Р.Н. Мустафин,
³М.М. Лобаскова, ³С.Б. Малых, ^{1,2}Э.К. Хуснутдинова

¹ Институт биохимии и генетики Уфимского федерального
исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия

² Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

³ Психологический институт Российской академии образования, Уфа, Россия

Актуальность. Согласно опубликованным в литературе современным данным, нестабильные социально-экономические и экологические факторы динамично развивающегося общества оказывают значительное влияние на психологический статус индивида, нарушения которого могут выражаться в развитии аффективных реакций, включая повышенную агрессивность. Проявления агрессии и агрессивного поведения (АП) в человеческом обществе являются одной из важнейших социальных проблем и причиной не только снижения качества жизни и роста смертности населения, но и значительных экономических издержек общества. Согласно мировой статистике, нанесение тяжкого и особо тяжкого вреда здоровью входит в первую десятку в ряду причин смертности населения и представляет собой важную социальную проблему в большинстве стран мира. Данные Генеральной прокуратуры Российской Федерации указывают, что за 2019 г. в стране было совершено более 2 млн преступлений, из которых 389,4 тыс. приходится на тяжкие и 104,7 тыс. на особо тяжкие преступления. В то же время излишняя агрессивность, встречаемая в популяции, может рассматриваться в качестве эндофенотипа крайних форм АП, что диктует изучение предпосылок формирования агрессивности в пределах «нормы реакции».

Несмотря на интенсивно проводимые исследования, причины формирования агрессивного поведения всё ещё остаются не до конца изученными, что обусловлено сложным взаимодействием как средовых, так генетических и эпигенетических факторов. Среди последних особое внимание отводится изучению микроРНК – малых одноцепочечных некодирующих молекул РНК, регулирующих посттранскрипционную экспрессию генов [1]. Известно, что многие микроРНК вовлечены в регуляцию процессов нейрогенеза, глиальной дифференцировки и синаптической пластичности, критичных для функционирования центральной нервной системы (ЦНС).

Так, повышенная экспрессия микроРНК *miR-135a-2* (*MIR135A2*, 12q23.1) в вентральной области среднего мозга на ранних этапах эмбрионального развития приводит к снижению числа дофаминергических нейронов, что впоследствии может проявляться в развитии ангедонии, депрессии и АП [2]. Кроме того, показано, что связывание *MIR-135A2* с мРНК генов-мишеней *HTR1A* и *SLC6A4* серотонинергической системы, являющихся классическими генами-кандидатами при изучении нарушений эмоциональной регуляции, может приводить к снижению уровня их трансляции на 50% [1]. Другой микроРНК, широко исследуемой в связи с деятельностью ЦНС, является *hsa-miR-2113* (*MIR2113*, 6q16.1), которая ассоциирована с особенностями когнитивного функционирования, успешностью в обучении и риском развития биполярного расстройства, однако практически нет данных о её вовлечённости в формирование АП [3].

По литературным данным, ряд средовых факторов (место проживания, характер детско-родительских взаимоотношений, наличие зависимостей, а также этническая и половая принадлежность индивида) может оказывать влияние на механизмы эпигенетической регуляции [4], детерминирующей индивидуальный уровень агрессивности. Исходя из этого, в рамках психогенетических исследований особо актуальным представляется учёт модулирующего эффекта средового компонента в анализе ассоциаций полиморфных локусов генов микроРНК с исследуемыми индивидуальными особенностями личности.

Цель исследования: выполнить оценку основного эффекта полиморфных локусов генов *MIR135A2* (rs10459194) и *MIR2113* (rs10457441), а также ген-средовых взаимодействий (gene-environment interaction, G×E) в развитии агрессивного поведения у психически здоровых индивидов.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 999 индивидов (80,55% женщин и 19,45% мужчин) без наследственной отягощённости психическими заболеваниями (средний возраст обследованных составлял 19,98±1,80 года), из них: русских – 327, татар – 242, удмуртов – 233, башкир – 112, метисов – 85. Для определения уровня агрессивности был использован опросник уровня агрессивности Басса-Перри (Buss-Perry Aggression Questionnaire, BPAQ-29). Генотипирование полиморфных локусов осуществлялось методом ПЦР в реальном времени. Статистическая обработка данных включала линейный регрессионный анализ (PLINK v.1.9). Для коррекции на множественность сравнений была осуществлена процедура FDR (False Discovery Rate).

Результаты и обсуждение. Результаты оценки распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов *MIR135A2* (rs10459194) и *MIR2113* (rs10457441) соответствовали распределению по закону Харди–Вайнберга ($p=0,88$ для rs10459194, $p=0,75$ для rs10457441). В результате линейного регрессионного анализа не было выявлено ассоциации полиморфных локусов генов *MIR135A2* и *MIR2113* с вариациями уровня агрессивности ($p>0,05$).

Последующий стратификационный анализ показал, что в группе индивидов башкирской этнической принадлежности наблюдался повышенный уровень агрессивности при наличии аллеля rs10457441*С ($\beta=5,63$, $r^2=0,04$, $p=0,03$). Дальнейший анализ ген-средовых взаимодействий позволил обнаружить, что уровень отцовской опеки модулирует ассоциацию локусов rs10459194 гена *MIR135A2* и rs10457441 гена *MIR2113* с уровнем агрессивности. Так, установлено, что у носителей аллелей rs10457441*С ($\beta=3,66$, $r^2=0,02$, $p=0,01$) и rs10459194*С ($\beta=3,12$, $r^2=0,01$, $p=0,04$), воспитывавшихся в условиях пониженной опеки со стороны отца, наблюдаются повышенные показатели агрессивности. Предполагается, что это может быть обусловлено тем, что стиль воспитания, основанный на недостаточном внимании к ребёнку со стороны отца, приводит к возникновению острых аффективных реакций экстрапунитивного типа, которые характеризуются внешней направленностью, вымещением негативных эмоций на других и провоцирующих агрессивные формы поведения индивида.

Заключение. Таким образом, в настоящем исследовании выявлен этно-специфичный характер ассоциации гена *MIR2113* с уровнем агрессивности и установлен модулирующий эффект уровня отцовской опеки на ассоциацию полиморфных локусов rs10459194 гена *MIR135A2* и rs10457441 гена *MIR2113* с агрессивностью. Полученные результаты согласуются с имеющимися литературными данными, согласно которым miR-135a-2 и hsa-miR-2113 могут быть вовлечены в регуляцию экспрессии генов дофаминергической и/или серотонинергической систем, что укладывается в современные представления о нейромедиаторной теории развития как АП, так и повышенной агрессивности в пределах нормы реакции.

Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки РФ (№ АААА-А16-116020350032-1) при частичной поддержке гранта Республики Башкортостан молодым учёным на 2020 г. (договор № 9ГР) и РФФИ, проект № 17-29-02195 офи_м.

Образцы ДНК взяты из ЦКП «Коллекция биологических материалов человека» ИБГ УФИЦ РАН, поддержанного Программой биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашение № 007-030164/2).

Библиографический список

1. Issler O., Haramati S., Paul E.D. Maeno H., Navon I., Zwang R., Gil S., Mayberg H.S., Dunlop B.W., Menke A., Awatramani R., Binder E.B., Deneris E.S., Lowry C.A., Chen A. MicroRNA 135 is essential for chronic stress resiliency, antidepressant efficacy, and intact serotonergic activity. *Neuron*. 2014; 83(2): 344-360. DOI 10.1016/j.neuron.2014.05.042
2. Anderegg A., Awatramani R. Making a mes: A transcription factor-microRNA pair governs the size of the midbrain and the dopaminergic progenitor pool. *Neurogenesis* (Austin). 2015 April; 2(1):e998101. DOI 10.1080/23262133.2014.998101
3. Davies G., Armstrong N., Bis J.C. et al. Genetic contributions to variation in general cognitive function: a meta-analysis of genome-wide association studies in the CHARGE consortium (N=53949). *Mol. Psychiatry*. 2015Feb;20(2): 183-92. DOI 10.1038/mp.2014.188
4. Мустафин Р.Н., Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф., Давыдова Ю.Д., Малых С.Б., Викторов В.В., Хуснутдинова Э.К. Эпигенетика суицидального поведения. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2019; 23(5):600-607. DOI 10.18699/VJ19.531

АНТИТЕЛА С ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

¹Е.А. Ермаков, ²Л.П. Смирнова, ²С.А. Иванова,

³Г.А. Невинский, ²А.В. Семке, ³В.Н. Бунева

¹ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

² НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

³ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия

Актуальность. Окислительный стресс вносит существенный вклад в патогенез шизофрении, объединяя влияние генетических, иммунологических и средовых факторов. На данном этапе существует множество доказательств увеличения прооксидантных процессов при шизофрении [1]. В частности показаны несостоятельность неферментативной антиоксидантной системы и дисбаланс в ферментативной антиоксидантной системе, а также обнаружены маркеры продуктов реакций свободнорадикального окисления в различных биологических жидкостях больных шизофренией [2]. Кроме того, участие иммунной системы в реализации эффектов воспаления и других нарушений также способствует развитию прооксидантного состояния [3].

Поэтому в организме больных активируются различные защитные и компенсаторные механизмы. Сравнительно недавно у здоровых людей обнаружены иммуноглобулины, способные катализировать окислительно-восстановительные реакции [4]. Можно предположить, что образование таких каталитически активных антител (абзимов) является компенсаторным механизмом, направленным против активированного окислительного стресса.

Цель. Данная работа посвящена исследованию окислительно-восстановительной активности поликлональных IgG при шизофрении.

Материал и методы. В исследовании участвовали 22 пациента с простой шизофренией, а также 21 здоровый донор, сопоставимые по клинико-демографическим показателям. Средний возраст в группе пациентов составил $38,2 \pm 9,6$ года, длительность заболевания – $9,4 \pm 6,1$ года. Для получения поликлональных IgG использовали аффинную хроматографию на Protein G-Sepharose. Активность полученных IgG изучали по окислению субстрата 3,3'-диаминобензида (ДАБ) в присутствии H_2O_2 (пероксидазная активность) и в отсутствии H_2O_2 (оксидоредуктазная активность). В другой серии экспериментов исследовали каталазную активность спектрофотометрическим методом по уменьшению оптической плотности с течением времени, вызванному расщеплением H_2O_2 при добавлении исследуемого образца.

Обсуждение результатов. Показано, что препараты поликлональных IgG больных шизофренией обладают пероксидазной и оксидоредуктазной активностью и способны эффективно окислять ДАБ. Проверкой жестких критериев доказано, что активность проявляют непосредственно исследуемые IgG. С помощью критерия Вальда–Вольфовица обнаружено, что средний уровень пероксидазной и оксидоредуктазной активности IgG у больных шизофренией статистически значимо ($p < 0,008$) выше в 1,8 и 1,5 раза соответственно, чем у здоровых доноров. Также выявлено, что среднее значение пероксидазной активности антител выше в 1,5 раза, чем оксидоредуктазной активности. Таким образом, поликлональные IgG пациентов с шизофренией и здоровых доноров более эффективно окисляют ДАБ в присутствии H_2O_2 . Ингибирование пероксидазной активности в присутствии йод-ацетамида говорит о важной роли –SH групп в катализе. Помимо того, выявлена способность IgG катализировать разложение H_2O_2 , т.е. каталазная активность. Показано, что каталазная активность IgG пациентов в 15,8 раза выше, чем IgG здоровых доноров. Ингибирование каталазной активности IgG с помощью необратимого ингибитора каталазы 3-амино-1,2,4-триазола указывает на наличие гистидина в каталитическом участке активного центра IgG.

По результатам ингибиторного анализа с использованием хелатирующего агента этилендиаминтетрауксусной кислоты обнаружено, что каталазная активность IgG зависит от присутствия ионов металлов. Добавление ионов металлов приводило к увеличению активности IgG. Наибольшее влияние оказывал CO_2^+ . Различные препараты IgG демонстрировали несколько оптимумов pH в диапазоне от 4,0 до 9,5. Полученные данные указывают на наличие индивидуального репертуара каталитических антител, а также на большое разнообразие каталитических активностей IgG у различных больных. В целом необходимо отметить, что уровень активности, а также кинетические константы (K_m , k_{cat}) окислительно-восстановительных реакций, катализируемых IgG, значительно ниже, чем у классических антиоксидантных ферментов.

Природа выявленной окислительно-восстановительной активности IgG при шизофрении пока еще остается предметом исследований. Появление каталитических антител с оксидоредуктазной активностью среди всего пула IgG организма может являться компенсаторной реакцией на недостаточность работы антиоксидантных систем и преобладание прооксидантных процессов. Продукты свободнорадикального окисления могут выступать в качестве гаптен, имитировать структуры промежуточных соединений окислительно-восстановительных реакций и стимулировать, таким образом, антиген-зависимое образование IgG. Все эти процессы могут приводить к образованию пула IgG, имеющих схожую структуру домена Fab со структурой активных центров антиоксидантных ферментов.

Кроме того, образующиеся IgG также могут приобретать дополнительные окислительно-восстановительные свойства при связывании с различными ионами металлов за счет гистидиновых кластеров в различных доменах IgG. Вместе с тем показана способность IgG связывать гем и использовать его в качестве ко-фактора [5]. Благодаря этому IgG могут приобретать полиреактивность и окислительно-восстановительные свойства. Каталазная активность IgG может объясняться наличием множества восстановленных остатков цистеина в молекуле, которые могут окисляться до сульфеновой кислоты в присутствии H_2O_2 . Учитывая способность глутатиона, а также белка тиоредоксина восстанавливать сульфеновую кислоту до цистеина, возможно предположить, что каталитические IgG и тиоредоксин образуют замкнутую систему, участвующую в удалении активированных кислородных метаболитов. Однако, принимая во внимание низкую каталитическую активность IgG по сравнению с классическими антиоксидантными ферментами, вклад IgG в общую антиоксидантную активность может быть не очень значимым.

Тем не менее вследствие высокого содержания в крови, а также с учетом способности накапливаться в очагах воспаления IgG с окислительно-восстановительной активностью могут принимать участие в ограничении окислительных нарушений в крови или в области воспаления. В целом окислительно-восстановительная активность IgG может отражать уровень окислительного стресса и являться его маркером в организме. Таким образом, параметры, отражающие окислительные нарушения, могут быть использованы для стратификации больных шизофренией с целью назначения корректирующей антиоксидантной терапии.

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФ, проект № 18-15-00053 (эксперименты, связанные с анализом окислительно-восстановительной активности IgG), РФФИ, проект № 20-015-00156 (работы по выделению и характеристике IgG больных шизофренией), а также стипендии Президента РФ № СП-2258.2019.4.

Библиографический список

1. Wu J.Q., Kosten T.R., Zhang X.Y. Free radicals, antioxidant defense systems, and schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013 October 1; 46: 200-206. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.02.015
2. Щигорева Ю.Г., Смирнова Л.П., Кротенко Н.М., Бойко А.С., Корнетова Е.Г., Семке А.В. Активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах периферической крови у больных шизофренией с tardive dyskinesia. *Современные проблемы науки и образования*. 2013; 5: 341-341. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=10475>
3. Bitanihirwe B.K.Y., Woo T.U.W. Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2011 January; 35(3):878-93. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.10.008
4. Tolmacheva A.S., Blinova E.A., Ermakov E.A., Buneva V.N., Vasilenko N.L., Nevinsky G.A. IgG abzymes with peroxidase and oxidoreductase activities from the sera of healthy humans. *Journal of Molecular Recognition*. 2015 Sep; 28(9):565-580. doi: 10.1002/jmr.2474
5. Ricoux R., Sauriat-Dorizon H., Girgenti E., Blanchard D., Mahy J.P. Hemoabzymes: towards new biocatalysts for selective oxidations. *Journal of Immunological Methods*. 2002 November; 269(1-2): 39-57. doi: 10.1016/S0022-1759(02)00223-5

СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ИММУННЫХ КЛЕТОК В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

**С.Я. Жанаева, М.М. Геворгян, С.С. Дземидович,
Е.А. Альперина, Г.В. Идова**

**ФГБНУ «Научно-исследовательский институт физиологии
и фундаментальной медицины», Новосибирск, Россия**

Актуальность. Болезнь Паркинсона (БП) является хроническим нейродегенеративным заболеванием, встречающимся у 1–2% населения преимущественно в возрасте старше 65 лет. Заболевание обусловлено прогрессирующей гибелью дофаминовых (DA) нейронов nigro-стриатной системы на фоне накопления белка альфа-синуклеина в интранейрональных структурах, называемых тельцами Леви. В последние годы показана роль нейровоспаления и нарушений функционирования иммунной системы в развитии БП. Вместе с тем взаимосвязь между этими процессами в мозге и изменениями в функционировании периферической иммунной системы до настоящего времени мало изучена.

Целью настоящего исследования являлся анализ количественного содержания субпопуляций Т- и В-лимфоцитов и моноцитов в крови у пациентов с БП в зависимости от клинической картины заболевания и по сравнению со здоровыми лицами, не имеющими симптомов БП.

Материал и методы. В исследовании участвовали пациенты с идиопатической формой БП, проходившие обследование в А1 клинике НИИФФМ, и практически здоровые лица близкого возраста. Диагноз БП устанавливали согласно международными клинко-диагностическими критериями Банка головного мозга общества БП Великобритании (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank). Стадию заболевания оценивали в соответствии со шкалой Modified Hoehn and Yahr Scale. Степень выраженности проявлений паркинсонизма оценивали с помощью шкалы Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Проведение исследования было одобрено Комитетом по биомедицинской этике НИИФФМ, все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Мононуклеарные клетки (МНК) выделяли с использованием пробирок BD Vacutainer CPT, содержащих антикоагулянт и разделительную систему гель/Ficoll. Кровь забирали в пробирки из локтевой вены, инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа и центрифугировали при 1800 g в течение 20 минут. Суспензию МНК готовили к определению согласно общепринятым протоколам.

Для определения основных популяций Т-лимфоцитов (Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-регуляторных клеток) использовали моноклональные антитела, конъюгированные с флюорохромами (указанными в скобках): CD3 (FITC), CD4 (APC-Cy7), CD8 (perCP) и CD25 (PE). В-лимфоциты и В-регуляторные клетки определяли с использованием CD19 (FITC) и CD25 (PE), моноциты – с использованием CD14 (PE-Cy7) антител (все антитела производства BD PharmingenTM, USA). Субпопуляции Т- и В-лимфоцитов определяли методом поэтапного гейтирования. Для окрашивания клеток 25 мкл суспензии МНК культивировали со смесью антител (по 1,5 мкл каждого антитела) в течение 15 минут в защищенном от света месте. После окрашивания лизировали контаминирующие МНК эритроциты в BD FACS Lysing Solution (Becton Dickinson, USA) в течение 10 минут, клетки однократно отмывали в PBS, осадок ресуспендировали в 100 μ l PBS. Анализ образцов проводили на проточном лазерном цитофлюориметре FACS Calibur (Becton Dickinson). Результаты обрабатывали в программе CellQuest.

Полученные данные анализировали с помощью статистических программ SPSS версия 23.0 и Statistica 10. Характер распределения исследуемых параметров оценивали с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для оценки возможных влияний факторов группы (БПБ, здоровые лица), пола, возраста, стадии и продолжительности заболевания на состав лейкоцитов в периферической крови проводили множественный регрессионный анализ. Дальнейшую оценку межгрупповых различий осуществляли с помощью дисперсионного анализа ANOVA, попарное сравнение проводили с применением Fisher LSD теста.

Обсуждение результатов. В исследовании приняли участие 19 пациентов с верифицированным диагнозом БП (в том числе 13 женщин, 6 мужчин) и 11 практически здоровых лиц (из них 4 мужчин, 7 женщин). Средний возраст ($M \pm m$, min-max) в группах пациентов с БП и здоровых испытуемых составил $63,4 \pm 1,69$ года (48 – 77) и $59,6 \pm 1,63$ года (51 – 68) соответственно. В группу больных были включены пациенты со II (32%) и III (68%) стадиями БП и продолжительностью заболевания от 3 до 15 лет (в среднем $8,3 \pm 0,77$ года).

Результаты множественного регрессионного анализа показали, что фактор группы оказывал значимое влияние на показатели содержания $CD3^+$ Т-лимфоцитов и $CD3^+CD4^+CD25^+$ Т- и $CD19^+CD25^+$ В-регуляторных лимфоцитов. Содержание $CD3^+$ Т-лимфоцитов и $CD3^+CD4^+CD25^+$ Т-регуляторных клеток у больных с БП было достоверно ниже [$F(1,26)=6,99$, $p<0,05$ и $F(1,23)=4,97$, $p<0,05$].

В то время как содержание $CD19^+CD25^+$ В-регуляторных лимфоцитов, напротив, оказалось более чем в 3 раза выше [$F(1, 24)=10,22$, $p<0,01$], чем в группе здоровых лиц. Содержание $CD3+CD4^+$ Т-хелперов и цитотоксических $CD3+CD8^+$ Т-лимфоцитов, так же как и моноцитов, у больных с БП не отличалось от таковых показателей в группе здоровых лиц. Параметры пола, возраста, продолжительности заболевания и стадии его развития не оказывали значимого влияния на содержание исследованных популяций моноцитов, Т- и В-клеток в периферической крови.

Выводы. Таким образом, идиопатическая форма БП характеризуется изменением содержания в периферической крови Т-клеток и регуляторных Т- и В-клеток, которые, как известно, включены в воспалительные и аутоиммунные процессы и могут отражать происходящий при БП процесс нейровоспаления.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 18-015-00226.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА С УЧЕТОМ ГЕНДЕРНОГО ФАКТОРА

Н.Б. Захаров

ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, Киров, Россия

Целью работы явилось установление влияние гендерного фактора на психопатологическую симптоматику лиц с расстройствами шизофренического спектра (РШС).

Материалом для настоящей работы явились результаты изучения 402 пациентов мужского и женского пола, проходивших лечение в условиях стационара психиатрической больницы с расстройствами шизофренического спектра (F20 – F29 «Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства») по МКБ-10. В зависимости от клинического состояния и причин нахождения в стационаре было выделено 4 клинико-социальные группы пациентов: I группа – пациенты с первичными госпитализациями в психиатрический стационар; II группа – пациенты с повторными госпитализациями в психиатрический стационар в течение года; III группа – больные, проходившие принудительное лечение в психиатрическом стационаре общего типа; IV группа – пациенты с непрерывным пребыванием в стационаре более 1 года. Обследование пациентов всех выделенных групп проводилось методом случайной выборки. Далее приведены количественные показатели численности обследованных пациентов сформированных групп и их возраста.

- 106 пациентов I группы с дебютом или обострением заболевания, из них 54 женщины (50,9%) и 52 мужчины (49,1%). Средний возраст женщин составил $34,4 \pm 9,9$ года (от 24 лет до 61 года), мужчин – $28,6 \pm 9,6$ года (от 17 лет до 51 года).

- 106 пациентов II группы, из них 54 женщины (50,9%) и 52 мужчины (49,1%). Средний возраст женщин составил $45,3 \pm 12,4$ года (от 20 до 70 лет), мужчин – $45,4 \pm 13,4$ года (от 25 до 78 лет).

- 82 пациента III группы, из них 42 женщины (51,2%) и 40 мужчин (48,8%). Средний возраст женщин составил $39,0 \pm 12,0$ года (от 21 года до 66 лет), мужчин – $44,1 \pm 12,1$ года (от 23 до 70 лет). Средняя длительность заболевания от начала манифестации психоза составила $14,4 \pm 8,7$ года у мужчин и $13,2 \pm 8,9$ года – у женщин.

- 108 пациентов IV группы, в том числе 56 мужчин (51,9%) и 52 женщины (48,1%). Средний возраст женщин составил $60,4 \pm 13,5$ года (от 42 до 78 лет), мужчин – $49,8 \pm 9,9$ года (от 38 до 62 лет).

Методы. В работе использовался в качестве основного клинико-психопатологический метод, включавший получение субъективного и объективного анамнеза с применением медицинских карт стационарного больного у 100% пациентов, анализ жалоб, результатов клинического обследования с оценкой психического статуса и данных, полученных при работе с медицинской документацией. Психопатологическая квалификация психических нарушений и диагностика РШС проводились согласно диагностическим критериям МКБ-10, разделы F20–F29. Для уточнения степени выраженности психопатологической симптоматики и оценки позитивных, негативных и общепатологических симптомов была использована шкала PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale (Kay S.R. et al., 1987).

Результаты. В группе I отсутствовали различия между выраженностью психопатологической симптоматики при поступлении по шкале PANSS ($77,9 \pm 16,4$ у женщин и $79,1 \pm 14,2$ у мужчин). При выписке из стационара в этой группе пациентов у женщин наблюдалась более выраженная редукция симптоматики ($36,9 \pm 4,3$ и $42,9 \pm 15,1$; $p < 0,05$). Позитивные симптомы характеризовались приблизительно одинаковыми количественными показателями ($9,3 \pm 1,3$ у женщин и $9,9 \pm 2,3$ у мужчин). В то же время при оценке негативных ($8,1 \pm 1,6$ у женщин и $10,1 \pm 6,2$ у мужчин; $p < 0,05$) и общепатологических ($19,2 \pm 2,3$ у женщин и $22,9 \pm 6,5$ у мужчин; $p < 0,001$) симптомов прослеживалось влияние гендерного фактора. В группе II уровень психопатологической симптоматики также не отличался между женщинами и мужчинами при поступлении в стационар, а при выписке значительно меньше был у женщин ($53,9 \pm 8,6$ и $60,1 \pm 7,2$; $p < 0,001$) за счет изменения негативных

($18,6 \pm 5,2$ и $23,3 \pm 6,5$; $p < 0,001$) и общепатологических ($22,5 \pm 4,4$ и $23,7 \pm 5,6$ без достоверной разницы) симптомов.

Среди обследованных нами пациентов, находившихся на принудительном лечении (группа III), у женщин обнаружена большая выраженность психопатологических симптомов при поступлении по сравнению с мужчинами ($69,2 \pm 12,9$ и $58,8 \pm 10,0$; $p < 0,001$) за счет позитивных ($17,0 \pm 6,3$ и $12,4 \pm 3,7$; $p < 0,001$) и общепатологических ($36,5 \pm 7,0$ и $29,2 \pm 4,3$; $p < 0,001$) симптомов. Негативные проявления были менее выраженными ($15,7 \pm 4,4$ и $17,2 \pm 3,7$ без достоверной разницы). При выписке из стационара показатели всех групп симптомов были приблизительно равны у женщин и мужчин, за исключением общепатологических ($29,5 \pm 3,9$ и $25,6 \pm 5,3$; $p < 0,001$).

Пациенты группы IV характеризовались высоким уровнем «застигшей» психопатологической симптоматики ($91,4 \pm 16,4$ у женщин и $85,2 \pm 15,8$ у мужчин; $p < 0,05$), практически не изменившейся под действием лечебно-реабилитационных мероприятий ($88,9 \pm 16,6$ у женщин и $83,4 \pm 15,9$ у мужчин). Однако если позитивные и негативные симптомы были приблизительно равны и стабильны у мужчин и женщин, то на общепатологические симптомы (в начале исследования $44,5 \pm 6,1$ у женщин и $39,2 \pm 4,7$ у мужчин; $p < 0,05$) и на их динамику ($p < 0,001$) оказывал влияние гендерный фактор ($42,2 \pm 5,5$ и $37,3 \pm 4,8$; $p < 0,05$).

Установлено влияние гендерного фактора на динамику клинических характеристик больных с расстройствами шизофренического спектра. Так, у женщин группы I при выписке из стационара выявлены меньшие показатели притупленного аффекта ($p < 0,05$), нарушений внимания ($p < 0,05$), волевых расстройств ($p < 0,01$), ослабленного контроля импульсивности, агрессивности ($p < 0,001$), загруженности психическими переживаниями ($p < 0,05$), активной социальной устранимости ($p < 0,001$); у женщин группы II – притупленного аффекта ($p < 0,001$), эмоциональной отгороженности ($p < 0,001$), трудностей в общении ($p < 0,01$), пассивно-апатической социальной отгороженности ($p < 0,01$), нарушений абстрактного мышления ($p < 0,001$), нарушений спонтанности и плавности речи ($p < 0,001$), стереотипного мышления ($p < 0,001$); у женщин группы III – большие показатели чувства вины ($p < 0,05$), снижения критичности к своему состоянию ($p < 0,001$) и расстройств воли ($p < 0,01$); у женщин группы IV – меньшие значения тревоги ($p < 0,01$).

Таким образом, выявлено влияние гендерного фактора на выраженность и динамику психопатологической симптоматики лиц с расстройствами шизофренического спектра, что необходимо учитывать для совершенствования терапии в условиях психиатрического стационара.

ОБ ОРГАНИЗАЦИИ ПСИХОПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЫ С УЧАЩИМИСЯ СТАРШИХ КЛАССОВ В ГОРОДЕ КИРОВЕ

М.В. Злоказова, Н.В. Семакина

ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, Киров, Россия

Для оптимизации психопрофилактической работы и повышения качества выявления донозологических форм пограничных психических расстройств (ППР) и оказания своевременной психолого-психотерапевтической помощи подросткам 14–17 лет в г. Кирове был разработан и внедрен в практику «Порядок межведомственного взаимодействия образовательных организаций (школ) и медицинских учреждений по профилактике психических нарушений» (Постановление комиссии по делам несовершеннолетних и защите их прав муниципального образования «Город Киров» от 19.12.2019). Принципиально новым в данном Порядке стало внедрение программированного психодиагностического скрининг-анкетирования (скрининг) (Семакина Н.В., Злоказова М.В., 2017) в качестве подготовительного этапа психиатрического профилактического обследования.

Цель – разработать и внедрить модель межведомственного взаимодействия по профилактике психических расстройств и девиаций поведения в контингенте старшеклассников в г. Кирове.

Материалы и методы. В соответствии с Порядком межведомственного взаимодействия... обследовано 2 090 учащихся 9–10-х классов 18 образовательных школ г. Кирова (№ 8, 10, 14, 16, 18, 20, 21, 27, 28, 30, 31, 32, 51, 52, 57, 58, 59, 60, 70), средний возраст школьников составил $15,9 \pm 0,89$ года.

Авторами использовался психодиагностический метод: программированное психодиагностическое скрининг-анкетирование (скрининг) для выявления групп риска по депрессии, тревожным и астеническим расстройствам (Семакина Н.В., Злоказова М.В., 2017); опросник на выявление депрессии (Ковач М., валидизирован А.Б. Холмогоровой и др. [2011]), опросник суицидального риска (модифицирован Т.Н. Разуваевой [2012]).

Статистическая обработка проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2016, описательной статистики.

Обсуждение результатов. На начальном этапе исследования в соответствии с разработанным Порядком межведомственного взаимодействия... был проведен программированный психодиагностический скрининг среди старшеклассников 18 общеобразовательных школ г. Кирова.

По результатам скрининга 452 чел. (21,6%) были внесены в группу риска (ГР) по депрессии, из них было отмечено преобладание подавленного настроения у 303 чел. (67,0%), признаки ангедонии – у 259 чел. (57,3%), негативная самооценка – у 179 чел. (39,6%), неэффективность в школе – у 96 чел. (20,8%), межличностные проблемы – у 23 чел. (5,1%). При этом депрессивные признаки сочетались с тревожными мыслями у 366 чел. (80,9%), с астеническими проявлениями – у 295 чел. (65,3%). Анализ семейных отношений у этих подростков показал наличие наказаний со стороны родителей – 101 чел. (22,3%), противоречивое воспитание – 74 чел. (16,4%).

На втором этапе исследования проводилось психодиагностическое обследование подростков из ГР школьными психологами, в процессе которого среди них была выявлена депрессия (по М. Ковач) у 93 чел. (20,6%) и обнаружен суицидальный риск (по Т.Н. Разуваевой) у 12 чел. (2,7%). Этим учащимся была оказана психологическая помощь в школе, а родителям были выданы рекомендации о необходимости проведения консультации ребенка у психотерапевта.

Третий этап (профилактический осмотр подростков психиатром с использованием результатов скрининга) позволил при клиническом обследовании обратить более пристальное внимание на подростков ГР и при необходимости дать рекомендации родителям для более углубленного психолого-психотерапевтического обследования в медицинских учреждениях. Результаты психиатрических профилактических осмотров позволили выявить в школах, реализующих Порядок межведомственного взаимодействия..., 64 подростка (3,1%) с признаками психоэмоциональных нарушений (эмоциональная лабильность, депрессивные состояния, тревожность), все они были направлены на консультацию к психотерапевту или психиатру в медицинские учреждения города. За три месяца реализации Порядка межведомственного взаимодействия... по направлениям от психологов школ и психиатров, проводивших профилактические осмотры, на консультацию к психиатру в детский клинический клинко-диагностический центр и психотерапевтам Центра психотерапии Кировской областной клинической психиатрической больницы им. академика В.М. Бехтерева обратилось 20 чел. (1,0%). Из их числа тревожно-астенические состояния на фоне повышенных школьных нагрузок диагностированы у 11 чел. (0,5%), депрессивные расстройства – у 9 чел. (0,4%).

В рамках реализуемого Порядка межведомственного взаимодействия... для повышения информированности родителей старшеклассников и педагогов о признаках ППР, аутоагрессивного и зависимого поведения во всех 18 школах были проведены психообразовательные

лекции, на которых обращалось внимание на важность выявления ранних и донозологических симптомов ППР, необходимость выполнения рекомендаций, выданных школьными психологами и психиатрами. Для школьных психологов прочитаны лекции о признаках ППР у подростков и дана информация о медицинских учреждениях, в которых может быть оказана психотерапевтическая и психиатрическая помощь.

Выводы. Таким образом, в результате разработки и внедрения Порядка межведомственного взаимодействия образовательных организаций (школ) и медицинских учреждений в систему профилактических осмотров внедрен психодиагностический скрининг в качестве подготовительного этапа профилактического психиатрического обследования подростков. Практическая его реализация, обучение школьных психологов выявлению ППР, проведение просветительской психообразовательной работы с педагогами и родителями старшеклассников – всё это способствует своевременному выявлению подростков с донозологическими и ранними симптомами ППР, улучшает их обращаемость за психотерапевтической и психиатрической помощью и позволяет проводить адресную психопрофилактическую работу с подростками из ГР.

АЛКОГОЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ

Д.В. Зяблицев, А.Р. Шибанов

ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России, Новокузнецк, Россия

Актуальность. Сочетание алкоголизма с алкогольным поражением печени представляет важную проблему с учетом социальной значимости данных заболеваний, в связи с фактом утяжеления течения алкогольной зависимости, а также под влиянием факторов, усугубляющих токсическое воздействие [1, 2]. Систематическое или частое употребление спиртных напитков может привести к значительным функциональным и структурным изменениям в печени, которые формируют понятие алкогольного поражения печени или алкогольной болезни печени. Согласно статистике, примерно 30–40% всех заболеваний приходится именно на алкогольное поражение печени.

Цель: оценить встречаемость алкогольного поражения у пациентов с зависимостью от алкоголя с различными количественными характеристиками злоупотребления алкоголем.

Материал и методы. Обследованы 50 пациентов (мужчин и женщин) в возрасте от 35 до 65 лет с установленным диагнозом «зависимость от алкоголя» (F10.2). Критерием для постановки диагноза (F10.2) являлось наличие не менее трех из нижеперечисленных критериев (МКБ-10): сильная потребность или необходимость принять алкоголь, нарушение способности контролировать прием алкоголя, физиологическое состояние отмены алкоголя, признаки роста толерантности, прогрессирующее снижение альтернативных интересов в пользу употребления алкоголя. Пациенты, включенные в исследование, проходили стационарное лечение в 2010–2012 гг. Всем им проводилось комплексное обследование, лабораторные исследования специфических маркеров алкогольного поражения печени (АЛТ, АСТ, общий билирубин, ЩФ, ГГТП, альбумин). Проводилась количественная оценка употребления алкоголя в пересчете на алкогольные порции (согласно данным ВОЗ, одна порция эквивалентна 150 граммам сухого вина, или 250 граммам пива, или 30 граммам 40-процентного алкогольного напитка).

Полученные результаты. При анализе 50 случаев заболевания у 7 пациентов (14%) установлена сочетанная форма заболевания: диагноз «зависимость от алкоголя» (F10.2) с алкогольным поражением печени (шифр по МКБ-10 K70). Во всех 7 случаях доза потребляемого алкоголя превышала безопасные значения более 21 порции для мужчин и 14 порций для женщин. Средний показатель составил 42 порции в неделю. У большинства пациентов (43 – 86%) установлен диагноз «зависимость от алкоголя» (F10.2) при отсутствии признаков алкогольного поражения печени, средний показатель составил 28 алкогольных порций в неделю.

Выводы. Таким образом, средняя частота встречаемости сопутствующего алкогольного поражения печени составила 14%. Диагноз алкогольного поражения печени установлен у лиц со средним показателем потребления алкоголя 42 алкогольные порции в неделю.

Библиографический список

1. Бохан Н.А., Мандель А.И., Артемьев И.А., Ветлугина Т.П., Солонский А.В., Прокопьева В.Д., Иванова С.А., Невидимова Т.И. Эпидемиология, клинико-патобиологические закономерности и профилактика психических и поведенческих расстройств в результате злоупотребления психоактивными веществами (региональный аспект). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2006; 3 (42): 25–32.
2. Семке В.Я., Мельникова Т.Н., Бохан Н.А. Нейробиологические механизмы алкоголизма. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2002; 102 (8): 61–66.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ: ФОКУС НА ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ГЕНЫ

С.А. Иванова

**НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский
медицинский центр РАН, Томск, Россия**

Актуальность. Антипсихотические препараты являются основой лечения пациентов с шизофренией. Одним из распространенных нежелательных явлений антипсихотической терапии является гиперпролактинемия (ГП) [1]. Особая роль в патогенезе развития антипсихотик-индуцированных побочных эффектов принадлежит генетическим факторам, которые могут быть основой чувствительности развития осложнений у многих пациентов [2, 3].

Основным методологическим подходом в классической фармакогенетике является изучение «фармакокинетических» генов, отвечающих за кинетику препаратов, и «фармакодинамических» генов (генов мишеней действия лекарственных средств). Наиболее изучаемыми генами при антипсихотик-индуцированной ГП являются полиморфизмы генов системы цитохромов и дофаминовых рецепторов [4, 5].

В последние годы особый интерес представляют исследования генов, которые кодируют нейромедиаторные транспортеры и транспортеры лекарственных средств, принимающих участие в процессах всасывания, распределения и выведения препаратов из организма. К ним относится ген множественной лекарственной устойчивости *MDR*, кодирующий белок Р-гликопротеин (Pgp). В качестве генов-мишеней для психотропных средств, кроме генов нейромедиаторных рецепторов, рассматриваются гены, кодирующие ферменты синтеза и метаболизма нейромедиаторов дофамина и серотонина.

Целью настоящего исследования явилось исследование ассоциаций полиморфных вариантов гена дофаминового транспортера *SLC6A3*, гена белка множественной лекарственной устойчивости *MDR1* и генов *COMT*, *MAO-A*, *MAO-B*, *TPH1*, *TPH2* с развитием лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией.

Материал и методы. Исследование проводилось согласно этическим принципам ведения исследований человека согласно протоколу, утвержденному локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья. Обследовано 446 больных с диагнозом шизофрения (F20) согласно МКБ-10 (международная классификация болезней 10-го пересмотра). Средний возраст пациентов составил 41,5±13,4 года (возрастной диапазон – от 18 до 65 лет).

Клинико-психопатологическая симптоматика оценивалась по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS), шкале общего клинического впечатления (CGI), шкале оценки побочного действия (UKU). Концентрацию пролактина в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов PRL Test System (Monobind Inc., США). В соответствии с международными критериями гиперпролактинемия диагностируется в тех случаях, если концентрация пролактина в сыворотке крови утром натощак выше 20 нг/мл у мужчин и выше 25 нг/мл у женщин.

ДНК выделяли из периферической крови стандартным фенол-хлороформным методом. Проведено генотипирование 8 полиморфных вариантов гена *MDR* (rs1045642, rs2032582, rs4148739, rs28401781, rs2235040, rs9282564, rs2235015, rs2032583), 12 полиморфных вариантов гена *SLC6A3* (rs3756450, rs2550956, rs6347, rs2617605, rs3863145, rs250686, rs464049, rs4975646, rs1048953, rs11133767, rs27048, rs40184) и 17 полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты синтеза и метаболизма нейромедиаторов: *COMT* (rs4680, rs6269, rs4633, rs4818, rs769224, rs165774, rs174696), *MAO-A* (rs6263, rs1137070), *MAO-B* (rs1799836), *TPH1* (rs1800532, rs7933505, rs684302) и *TPH2* (rs7305115, rs4290270, rs1386494, rs1487278) с использованием генетических анализаторов StepOnePlus (Applied Biosystems, США) и The MassARRAY® System (Agena Bioscience, США).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы SPSS 20.0 и программы R, используя пакет SNPassoc. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Проведен анализ с помощью построения моделей логистической регрессии, включающих побочный эффект терапии (гиперпролактинемия) в качестве зависимой переменной и полиморфизмов в качестве предикторов.

Обсуждение результатов. На основании результатов о концентрации пролактина в сыворотке крови гиперпролактинемия была диагностирована у 227 пациентов (основная группа). У 219 пациентов (группа сравнения) концентрация пролактина находилась в пределах нормы. Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп пациентов с шизофренией представлена в таблице 1.

Выявлены ассоциации между наличием нейролептической гиперпролактинемии у пациентов и полиморфными вариантами гена *MDR1* (rs1045642, rs2032582, rs4148739) с использованием логистического регрессионного анализа с учетом нескольких ковариат: возраст, пол, длительность заболевания, курение, ведущая симптоматика (позитив-

ная/негативная) и доза антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте. Статистически значимые результаты были получены для полиморфного варианта rs2550956 гена *SLC6A3* ($\chi^2=9,992$; $p=0,007$), что свидетельствует о его участии в развитии ГП. Гетерозиготный генотип TC rs2550956 встречался значительно реже у пациентов с повышенным уровнем пролактина, что предполагает наличие протективного эффекта (OR 0,54; 95% CI: 0,36–0,81). При ассоциативном анализе полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма и синтеза дофамина и серотонина выявлены ассоциации полиморфного варианта rs6323 гена *MAO-A* с ГП у мужчин и rs1799836 гена *MAO-B* с развитием ГП как у мужчин, так и женщин.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики обследованных пациентов с гиперпролактинемией и с нормальным уровнем пролактина

Признак		Больные без ГП, n=219	Больные с ГП, n=227	p-value
Пол	женщины	96 (43,8%)	129 (56,8%)	0,006
	мужчины	123 (56,2%)	98 (43,2%)	
Возраст		42,9±13,6	40,2±13,2	0,030
Длительность заболевания		14,0 (8,0; 22,0)	11,0 (4,0; 22,0)	0,036
Доза антипсихотика в CPZeq		370,5 (200,0;675,0)	500,0 (253,0;750,0)	0,005
Концентрация пролактина, нг/мл		12,9 (8,1; 16,8)	49,6 (32,6;76,3)	p<0,001

Заключение. Дальнейшее выявление полиморфных вариантов генов, обладающих предрасполагающими или протективными эффектами, и валидизация молекулярно-генетических панелей риска развития лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии при шизофрении перспективны для разработки персонализированной терапии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 17-29-06035 «Новые подходы к фармакогенетике антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией».

Библиографический список

1. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: Медпрактика, 2007: 312.
2. Корнетова Е.Г., Иванова С.А., Семке А.В., Бородюк Ю.Н., Бойко А.С. Гиперпролактинемия как побочный эффект антипсихотической терапии больных шизофренией. Пособие для врачей. Томск, 2015 : 28.

3. Кибитов А.О., Иващенко Д.В., Сычев Д.А. Фармакогенетический подход к повышению эффективности и безопасности антипсихотической фармакотерапии шизофрении. *Современная терапия психических расстройств*. 2017; 1: 2-13. DOI: 1021265/PSYPH.2017.40.4982
4. Ivanova S.A., Osmanova D.Z., Freidin M.B., Fedorenko O.Y., Boiko A.S., Pozhidaev I.V., Semke A.V., Bokhan N.A., Agarkov A.A., Wilffert B., Loonen A.J. Identification of 5-hydroxytryptamine receptor gene polymorphisms modulating hyperprolactinaemia in antipsychotic drug-treated patients with schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2017. 18(3): 239-246. doi: 10.1080/15622975.2016.1224926
5. Fedorenko O.Y., Loonen A.J., Vyalova N.M., Boiko A.S., Pozhidaev I.V., Osmanova D.Z., Bokhan N.A., Ivanov M.V., Freidin M.B., Ivanova S.A. Hyperprolactinemia and CYP2D6, DRD2, HTR2C genes polymorphism in patients with schizophrenia. *Physiology and Pharmacology*. 2017. 21(1): 25-33. <http://hdl.handle.net/11370/93547c8c-6fbf-484c-96a3-da7bfac71d2b>

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ГЕНЕТИЧЕСКИ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННЫХ К БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА МЫШЕЙ ЛИНИИ A53T РАЗНОГО ВОЗРАСТА

**Г.В. Идова, Е.А. Альперина, М.М. Геворгян,
М.А. Тихонова, С.Я. Жанаева**

**ФГБНУ «Научно-исследовательский институт физиологии
и фундаментальной медицины», Новосибирск, Россия**

Актуальность исследования. Болезнь Паркинсона в настоящее время признана одним из наиболее распространенных хронических нейродегенеративных расстройств, проявляющихся с возрастом. Основными нейропатологическими признаками являются внутрицитоплазматическое накопление белка альфа-синуклеина (тельца Леви) и хроническое нейровоспаление, которые приводят впоследствии к гибели дофаминовых (DA) нейронов и прогрессирующему дефициту нигрострирного DA. Иммунные клеточно-молекулярные показатели играют важную роль в патогенетических механизмах БП и могут отражать воспалительные процессы в центральной нервной и периферической иммунной системах. Изменения уровня цитокинов, субпопуляционный состав вырабатывающих их иммунных клеток, а также экспрессия Толл-подобных рецепторов (TLR) на Т-, В клетках и моноцитах могут быть индикаторами возникновения и течения заболевания.

В настоящее время широко используемой экспериментальной моделью для изучения БП являются трансгенные мыши линии B6.CG – Tg(Pnpr-SNCA*A53T)23Mklе/J (A53T), полученные на основе модификации гена белка альфа-синуклеина [3]. Характерной особенностью данной линии является увеличение по мере старения уровня экспрессии мутантного гена человеческого альфа-синуклеина в корковых и подкорковых структурах мозга, в том числе в нейронах черной субстанции, которое сопровождается, нейровоспалением. Наряду с этим происходит изменение распределения и функции DA транспортера и экспрессии D1- и DA- рецепторов, что влечет за собой изменение DA нейротрансмиссии и дегенерацию DA нейронов и, как следствие, усугубление моторных признаков паркинсонизма [2, 3].

Цель исследования – выявить особенности субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток периферической крови, экспрессии на них TLR2 и TLR4, а также спектра продукции цитокинов у трансгенных мышей линии A53T различного возраста.

Материалы и методы. Работа выполнена на мышах-самцах линии A53T с гиперэкспрессией мутации A53T альфа-синуклеина человека под контролем прионного промотора Pnpr. Мыши линий A53T (n=21) и WT (дикий тип – контроль) (n=21) разных возрастов (2,0–2,5 и 9,5–10,0 месяца) были получены из SPF-вивария Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск). Все опыты проведены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Директивах Европейского Сообщества (86/609/EC), и одобрены Комитетом по биомедицинской этике НИИФФМ. У мышей линий A53T и WT в возрастах 2,0–2,5 месяца (n=10 в каждой группе) и 9,5–10,0 месяца (n=11 в каждой группе) проводили оценку поведенческих и иммунологических параметров. Двигательную активность анализировали в соответствии с тестом «открытое поле», используя автоматическую систему регистрации Noldus (Noldus Information Technology, Нидерланды). Координацию и баланс оценивали на аппаратно-программном комплексе «Ротарод+» (ООО «Нейроботикс Трейдинг», Москва) при разной скорости вращения барабана.

У мышей определялось процентное содержание CD3⁺ Т-клеток, CD19⁺ В-лимфоцитов и их субпопуляций – CD3⁺CD4⁺ Т-хелперов (Th) и CD3⁺CD4⁺CD25⁺ CD127 регуляторных Т-лимфоцитов, CD19⁺CD25⁺ регуляторных В-лимфоцитов, а также CD11b⁺CD11b⁺CD115⁺ моноцитов и экспрессию TLR2 и TLR4 на этих клетках с помощью меченых моноклональных антител многоэтапным гейтированием на проточном лазерном цитофлуориметре “FACS CANTO II”, Becton Dickinson (США).

Кроме того, у мышей линий A53T и WT в образцах культуральных мононуклеарных клеток (МНК) определяли содержание спонтанной и индуцированной митогенами продукции про- (ИНФ-гамма, ИЛ-6, ИЛ-17) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов согласно протоколу фирмы-производителя на мультиплексном анализаторе белков и нуклеиновых кислот Milliplex Luminex 200 (Merk Millipore, Германия) с помощью наборов “Mouse Cytokine/Chemokine” и программного обеспечения “xPONENT” и “Analist” для обработки результатов.

Статистический анализ данных проводили с помощью программы STATISTICA 10.0. Достоверность различий в группах оценивали методами параметрической статистики – t-критерием Стьюдента или непараметрическим методом Манна–Уитни. Выявленные различия считали статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ поведения в тесте «открытое поле» показал возрастные особенности у мышей A53T по показателю общей двигательной активности, оцениваемой по суммарному пройденному пути. В возрасте 2 месяцев трансгенные мыши не отличались от мышей WT, а в возрасте 10 месяцев этот показатель был у них существенно выше, чем в контроле ($p < 0,05$). Исследовательское поведение при сравнении всех возрастных групп мышей A53T и WT не различалось, при этом отмечалось равное число вертикальных стоек. Показатель тревожности, оцениваемый по времени нахождения мышей в центре арены, обнаружил тенденцию к его повышению только у 2-месячных мышей A53T. Число актов дефекаций было существенно (в 6 раз) снижено у молодых мышей A53T по сравнению с контролем ($p < 0,01$). В то время как у старых животных, хотя количество актов дефекаций и снижалось более чем в 2 раза, разница с контролем оказалась недостоверной. Полученное изменение у трансгенных мышей, по-видимому, объясняется низкой моторикой кишечника, нарушениями DA и накоплением α -синуклина в нейронах толстой кишки, что характерно для БП [5]. Нельзя исключить и связь меньшего числа дефекаций с повышенной тревожностью у молодых мышей A53T, у которых отмечалась тенденция к её увеличению в тесте «открытое поле».

Что касается координации и баланса в тесте ротород, то у молодых мышей линий A53T и WT эти параметры практически не различались. В то же время у старых мышей A53T обнаружена тенденция к уменьшению латентного времени падения, особенно на высокой скорости вращения валика (ротород), когда оно на 30% было ниже, чем у мышей WT, что говорит о начавшихся с возрастом серьезных нарушениях поведения, отличных от молодых трансгенных мышей.

Показано, что молодые и старые мыши A53T характеризуются существенными изменениями популяций Т-, В-клеток и моноцитов в периферической крови по сравнению с исходной линией мышей WT. Процентное содержание CD3⁺ Т-клеток и CD3⁺CD4⁺ Т-хелперов у трансгенных 2-месячных мышей увеличивалось ($p < 0,05$), в то время как содержание CD3⁺CD4⁺CD25⁺ Т-регуляторных клеток оставалось неизменным. Содержание CD19⁺ В-клеток было снижено, а число недавно открытой [4] новой популяции CD19⁺CD25⁺ регуляторных клеток не отличалось между линиями, так же как и CD11b⁺CD115⁺ моноцитов. Процент CD11b⁺ моноцитов был снижен, а CD11b⁺CD115⁺ от числа CD11b⁺ моноцитов увеличен более чем в 2 раза. Для старых трансгенных мышей A53T, проявляющих с возрастом поведенческие признаки паркинсонизма, при неизменном процентном содержании CD3⁺ Т-клеток характерно увеличение CD3⁺CD4⁺ Т хелперов ($p < 0,05$) и особенно CD3⁺CD4⁺CD25⁺ Т-регуляторных клеток, которые играют ведущую роль в патогенезе многих психопатологий [1]. Количество их у старых животных, в отличие от молодых животных, повышается почти в 2 раза, по сравнению с линией мышей WT ($p < 0,01$). У 10-месячных мышей A53T и WT содержание CD19⁺ В-клеток и их субпопуляции CD19⁺CD25⁺ В-регуляторных клеток было равным. Процентное содержание регуляторных клеток от CD19⁺ В-клеток имело ярко выраженную тенденцию к повышению, а содержание CD11b⁺CD115⁺ моноцитов имело тенденцию к снижению по сравнению с контролем.

Оценка экспрессии TLR2 и TLR4 позволила получить следующие закономерности. Процентное число Т-регуляторных клеток, несущих маркеры TLR2 или TLR4, так же как и экспрессирующих одновременно оба типа TLR, было выше у молодых животных линии A53T, чем у мышей WT ($p < 0,05$). Содержание CD11b⁺CD115⁺ моноцитов только с TLR4 в сравнении с их числом в контроле оказалось повышенным ($p < 0,05$), тогда как число моноцитов, экспрессирующих только TLR2 или оба типа TLR (2 и 4), не отличалось между группами. Количество Т-регуляторных клеток, экспрессирующих TLR4, у старых мышей A53T было выше, чем в контроле ($p < 0,05$), а количество несущих TLR2 и оба типа TLR не отличалось от контрольного уровня. Интересно, что процент В-регуляторных клеток с TLR4 ($p < 0,05$) и одновременно с TLR2 и TLR4, в отличие от молодых мышей A53T, был также повышен. Относительно того, что касается моноцитов, то у старых мышей A53T число этих клеток, экспрессирующих оба типа TLR, достоверно увеличивалось по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Определение цитокинов показало повышенную спонтанную продукцию ИЛ-6 и сниженную продукцию ИЛ-10 в культуральном супернатанте клеток крови молодых и старых мышей линии A53T по сравнению с контролем. В то же время содержание ИФН-гамма, ИЛ-4 и ИЛ-17 у мышей A53T незначительно отличалось от уровня данных цитокинов у контрольных мышей WT.

Выводы. Таким образом, у трансгенных мышей линии A53T изменены не только некоторые параметры поведения, но и модифицировалась клеточная картина содержания основных субпопуляций иммунных клеток в периферической крови, зависящая от возраста животных. Увеличение экспрессии TLR2 и TLR4 на Т-регуляторных клетках у молодых мышей данной линии и на Т- и В-регуляторных клетках и моноцитах у старых животных, а также преобладание у них провоспалительного цитокина ИЛ-6 над содержанием ИЛ-10 могут свидетельствовать о наличии нейровоспаления, одного из ключевых патофизиологических механизмов БП.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 18-015-00226 и частично за счет федерального бюджета на проведение фундаментальных исследований (тема № АААА-А16-116021010228-0).

Библиографический список

1. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Алешкин В.А. Регуляторные Т-клетки: современные подходы и оптимизация их численности. *Вестник Российской АМН*. 2011; 8: 24-33.
2. Gao H.M., Zhang F., Zhou H. et al. Neuroinflammation and α -synuclein dysfunction potentiate each other, driving chronic progression of neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Environ Health Perspect*. 2011 Yun;119 (6): 807-14. doi: 10.1289/ehp.1003013
3. Oaks A.W., Frankfurt M., Finkelstein D.I., Sidhu A. Age-dependent effects of A53T alpha-synuclein on behavior and dopaminergic function. *PLoS One*. 2013 April; 8(4), e60378. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060378>
4. Sakkas L.I., Daoussis D., Mavropoulos A., Liossis S.-N.C., Bogdanos D.P. Regulatory B cells: New players in inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 June; 48(6):1133-1141. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.10.007>
5. Shannon K.M., Keshavarzian A., Dodiya H.B., Jakate S., Kordower J.H. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases. *Mov Disord*. 2012 May; 27(6):716-9. doi: 10.1002/mds.25020

ПОИСК МАРКЕРОВ ОСТРОТЫ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ И ТЯЖЕСТИ НЕГАТИВНЫХ СИМПТОМОВ ШИЗОФРЕНИИ У БОЛЬНЫХ В СОСТОЯНИИ ОБОСТРЕНИЯ

Н.С. Карпова, О.С. Брусов, М.И. Фактор

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», ФАНО, Москва, Россия

Введение. На данный момент известно, что системное воспаление, нейровоспаление (НВ) могут играть ключевую роль в патофизиологии шизофрении. Доказательства наличия НВ *in vivo* при шизофрении были получены сравнительно недавно с использованием позитронно-эмиссионной томографии [Holmes S.E. et al., 2014]. В наших публикациях было показано, что тромбодинамические маркеры гемостаза отражают остроту системного воспаления, НВ у больных шизофренией в состоянии обострения [Брусов О.С. и др., 2018].

Цель исследования. Используя тест тромбодинамики, определить наличие связи тромбодинамических показателей гемостаза плазмы крови с негативными симптомами шизофрении в состоянии обострения.

Материалы и методы. Были обследованы 14 пациенток в возрасте от 17 до 35 лет (средний возраст составлял $26,36 \pm 8,64$ года), находившихся на лечении в клинике ФГБНУ НЦПЗ на базе Отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний. В том числе 9 пациенток с приступообразной шизофренией (в соответствии с МКБ-10 F20.01), 5 – с малопрогредиентной шизофренией (шизотипическое расстройство, по МКБ-10 F21.4). Ведущим синдромом в клинической картине течения шизофрении у 3 больных (21,43%) являлся сенесто-ипохондрический, у 4 (28,57%) – галлюцинаторно-параноидный, у 7 (50,00%) – депрессивно-бредовый. У всех больных при поступлении в стационар утром, натошак производили забор крови из локтевой вены. Проводили тест тромбодинамики (ТД) на плазме крови больных, как описано нами ранее [Брусов О.С. и др., 2018].

Результаты. Корреляционный анализ показал, что у больных шизофренией параметр времени задержки роста тромба от активатора (Tlag, мин) статистически значимо отрицательно коррелирует с выраженностью негативной симптоматики, определенной по сумме баллов негативной субшкалы PANSS (Pearson $r = -0,61$, $p = 0,02$). Было установлено наличие отрицательной корреляции показателя Tlag со вторым (эмоциональная отгороженность, Pneg_2) и с седьмым (стереотипное мышление, Pneg_7) симптомами негативной субшкалы PANSS: Pearson $r = -0,67$, $p = 0,001$ и Pearson $r = -0,78$, $p = 0,0001$ соответственно.

Было продемонстрировано, что параметр плотности (D, усл. ед.) сгустка, растущего от активатора, статистически значимо отрицательно коррелирует с выраженностью негативной симптоматики, определенной по сумме баллов негативной субшкалы PANSS (Pearson $\rho=-0,56$, $p=0,03$), а также со вторым и седьмым симптомами данной субшкалы: Pearson $\rho=-0,66$, $p=0,01$ и Pearson $\rho=-0,69$, $p=0,006$ соответственно. Показано, что параметры теста ТД, такие как скорости роста сгустка от активатора (V, Vi и Vst), величина тромба на 30-й минуте ТД (CS) и время появления спонтанных сгустков (Tsp) статистически значимо не коррелируют с тяжестью негативной симптоматики у больных шизофренией.

Выводы. Впервые подтверждено наличие отрицательной корреляции параметров ТД Tlag и D с выраженностью негативной симптоматики, определенной по сумме баллов негативной субшкалы PANSS. Установлена сильная корреляционная связь этих показателей ТД со вторым и седьмым симптомами негативной субшкалы PANSS. Таким образом, показатели ТД Tlag и D могут быть использованы в качестве маркеров, связанных с остротой НВ у больных шизофренией в состоянии обострения.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ИНТЕРНЕТ- ЗАВИСИМОСТИ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.О. Кибитов

**Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии
и наркологии им. В.П. Сербского, Москва, Россия**

Интернет-зависимость (ИЗ) признана одним из распространенных вариантов нехимических зависимостей и имеет значительные негативные социально-экономические, медицинские, гуманитарные и нравственно-этические последствия для общества. Отмечается значительное ухудшение социального функционирования, психического и соматического здоровья, психологического и социального благополучия человека. Зачастую у лиц с ИЗ имеется потребность в квалифицированной медицинской помощи с максимальным уровнем персонализации. Частота встречаемости ИЗ в популяции достаточно высока (5–12%), что определяет возможность проведения популяционных генетических исследований ИЗ, в том числе для выявления потенциальных генетических маркеров риска развития ИЗ.

Отсутствие возможностей клинической диагностики ИЗ в рамках современной Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) создает значительные проблемы при проведении исследований популяционного уровня, в том числе и генетических. В настоящее время изучение феномена ИЗ проводится с использованием психометрических шкал, которые позволяют оценить наличие или высокий риск наличия ИЗ без постановки клинического диагноза. Наиболее адекватной и применимой в РФ является Шкала интернет-зависимости CIAS (Chinese Internet Addiction Scale) [5].

Принято считать, что факторами риска развития ИЗ являются специфические особенности функционирования центральной нервной системы, имеющие высокий уровень генетического контроля и проявляющиеся как своеобразный психологический паттерн. При возможности нелимитированного использования интернета лица с такими особенностями быстро переходят к болезненному и патологическому его использованию – формируется болезнь зависимости от интернета (интернет-зависимость). В молодом возрасте отсутствие квалифицированной медицинской помощи и адекватной персонализированной терапии может приводить к существенным последствиям для индивидуума в психической, соматической и социальных сферах. Персонализированные варианты профилактики в этой возрастной группе наиболее эффективны и могут значительно снизить заболеваемость и сдерживать проявления генетического риска. В ситуации, когда терапевтические подходы к ИЗ только разрабатываются, отсутствуют стандарты не только фармакологической, но и психолого-психотерапевтической помощи, особую актуальность приобретают комплексные, мультидисциплинарные исследования ИЗ, результаты которых крайне востребованы в целях профилактики и ранней диагностики заболевания.

В результате анализа мировых научных данных нами была сформулирована базовая гипотеза и определены главные цели комплексного междисциплинарного исследования для поиска и валидации системы маркеров высокого риска развития ИЗ как клинического, биологического, генетического и психологического феномена. Базовая гипотеза нашего исследования предполагает, что имеется несколько систем генетического влияния на риск формирования ИЗ: 1) влияние генов, контролирующих непосредственно патофизиологический субстрат ИЗ – систему укрепления мозга; 2) влияние генов, контролирующих формирование базовых психологических структур личности, некоторые из которых являются критическими для формирования ИЗ; 3) влияние генов, контролирующих сложные системы реакций на стрессоры.

Очевидно, что имеется высокий уровень генетической общности между этими градациями, а также значительный плеiotропный эффект. Поиск генетических маркеров, имеющих связь с этими уровнями влияния, может быть успешен при корректном комплексном подходе. Вероятно, что имеется ряд психологических маркеров, наличие которых увеличивает, в свою очередь, риск формирования ИЗ. Однако ограниченное число генов и их полиморфизмов в составе любого генетического исследования могут не обнаружить связи с такими психологическими маркерами. Это предположение обуславливает комплексный характер маркеров, которые могут быть выявлены в результате нашего исследования как комбинации генетического маркера и психологического маркера в том или ином варианте. Изучение влияния детских психотравмирующих ситуаций на механизмы развития ИЗ представляется также очень важным моментом в рамках концепции взаимодействия «геном – окружающая среда» и специфики механизмов реакции на стрессоры. Уровень психотравмирующей нагрузки в детстве может выступать также существенным модификатором и внутрикомплексного маркера и в рамках системы комплексных маркеров.

В 2019 г. в России начато национальное мультицентровое исследование, целью которого является выявление и валидизация системы комплексных молекулярно-генетических и психологических маркеров высокого риска развития интернет-зависимости. Используется широкая генетическая панель исследования, сформированная на основе патогенетических концепций – 31 полиморфный локус в 21 гене: полиморфные варианты в генах, контролирующих нейромедиаторные системы (дофаминовую – ДА), серотониновую, ГАМК-глутамат), эндогенную опиоидную систему и систему нейротрофинов. Применяется комплексная панель психометрических инструментов (17 шкал), включающая психиатрические и психологические шкалы, а также шкалы для оценки детского психотравмирующего опыта. Междисциплинарный проект сочетает в себе преимущества генетического исследования в двух методологических вариантах (категориальный и дименсиональный) и психологического исследования с использованием квантифицируемых показателей для количественного анализа [1].

Первые результаты этого исследования позволили выявить предварительные генетические и психологические маркеры риска ИЗ. В результате пилотного этапа по поиску генетических маркеров риска развития ИЗ изучены молодые взрослые: лица с ИЗ (суммарный балл ИЗ по шкале CIAS 65 и выше, 44 человека, 25% женщин, 21,67 (SD 4,62) года в сравнении со здоровыми индивидуумами (балл по CIAS менее 65, 120 человек, 26,7% женщин, 23,14 (1,96) года.

По результатам анализа с использованием регрессионных моделей впервые выявлен предварительный генетический маркер ИЗ, обладающий ненулевой прогностической мощностью (AUC 0,662): функциональный полиморфизм rs6265 гена нейротрофического фактора мозга (*BDNF*) увеличивает вероятность развития ИЗ в 2,7 раза ($p=0,018$). Кроме того, подтверждена роль другого маркера риска – полиморфизма rs2229910 гена нейротрофического рецептора тирозинкиназы типа 3 (*NTRK3*) ($p=0,039$). Обнаруженный протективный генетический маркер – полиморфизм eхon 3 VNTR 48bp гена дофаминового рецептора типа 4 (*DRD4*), напротив, снижает вероятность развития ИЗ на 67,5% ($p=0,032$). Выявлены ряд модулирующих маркеров риска и эффект межгенного взаимодействия: генов дофаминового рецептора типа 2 и мю-опиоидного рецептора. Все генетические маркеры-модуляторы риска ИЗ связаны с ДА нейромедиацией, что подтверждает активное вовлечение системы «награды» мозга в этиологию и патогенез ИЗ.

Исследование носит предварительный характер, однако факт выявления значимых генетических маркеров риска развития ИЗ, имеющих значительный патогенетический смысл, подтверждает правильность выбранной исследовательской стратегии и требует продолжения исследования в этом направлении с большим объемом выборок [2].

В отдельном исследовании на этой же выборке были выявлены связи (ассоциации) полиморфизма генов нейромедиаторных систем с риском формирования разной степени выраженности ИЗ, отдельных симптомов и последствий ИЗ, оцененных по шкале CIAS. Определены потенциальные маркеры риска симптомов ИЗ по подшкалам и надшкальным оценкам шкалы CIAS: компульсивные симптомы – *BDNF* rs6265 ($p=0,009$), *GRIN2A* rs2072450 ($p=0,041$), *THV81M* rs6356 ($p=0,085$, тренд); симптомы отмены – *BDNF* rs6265 ($p=0,052$), *GRIN2A* rs2072450 ($p=0,088$), *Fyn* rs706895 ($p=0,028$), *OPRK1* rs6473797 (CT+CC) ($p=0,082$, тренд); симптомы толерантности – *BDNF* rs6265 ($p=0,010$); проблемы с управлением временем – *BDNF* rs6265 ($p=0,061$); ключевые симптомы ИЗ – *BDNF* rs6265 ($p=0,013$), *Fyn* rs706895 ($p=0,049$); проблемы, связанные с ИЗ, – *BDNF* rs 6265 ($p=0,074$); общий балл ИЗ: *BDNF* rs6265 ($p=0,028$).

Таким образом, наибольшая чувствительность и очевидная связь практически со всеми симптомами и проявлениями ИЗ установлены в отношении маркера «функциональный полиморфизм rs6265 гена нейротрофического фактора мозга (*BDNF*)». Представленные в работе результаты получены на небольшой группе участников и являются предварительными.

Тем не менее продемонстрированное значительное количество важных ассоциаций генетических полиморфизмов с выраженностью интернет-зависимости и различными симптомами ИЗ представляется перспективным направлением и дает основания для предположений о возможных механизмах формирования ИЗ [3].

На этой же выборке были получены предварительные данные и определена модель психологических предикторов интернет-зависимости, включающая в себя индивидуально-личностные характеристики: высокий уровень «импульсивности планирования» по шкале импульсивности Баррата (Barratt Impulsiveness Scale; BIS) как отсутствие предусмотрительности и способности следовать планам на будущее); низкий уровень выраженности такой черты личности, как «самонаправленность» (опросник темперамента и характера Клонинджера (Temperament And Character Inventory, TCI-125). Согласно психобиологической модели личности Клонинджера, «самонаправленность» отражает недостаток осознания собственных возможностей и ограничений, отсутствие целеустремленности и ответственности. Дополнительно в число психологических предикторов вошел показатель психотравмирующего опыта детства, связанного с проживанием в сообществе с высоким уровнем насилия. Оценка проведена по международному опроснику неблагоприятного детского опыта (Adverse Childhood Experiences International Questionnaire, ACE-IQ) [4].

На следующих этапах продолжения исследования будут изучены взаимодействия между генетическими и психологическими маркерами, а также проанализированы их иерархические взаимоотношения в рамках категориальных и дименсиональных фенотипов интернет-зависимости и построения комплексных маркеров ИЗ с учетом эффектов психотравмирующих событий детства на расширенных выборках. По результатам этого исследования планируется получить систему валидных комплексных генетических и психологических маркеров ИЗ. В случае достаточной прогностической мощности и после валидации, выполненной на независимых выборках, возможно будет предложить систему комплексных маркеров с учетом их иерархических взаимоотношений для практического применения в качестве инструментов оценки риска формирования клинических и доклинических форм интернет-зависимости в целях профилактики и ранней диагностики заболевания.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 18-29-2207.

Библиографический список

1. Кибитов А.О., Егоров А.Ю., Трусова А.В., Николишин А.Е., Гречаный С.В., Рыбакова К.В., Илюк Р.Д., Солдаткин В.А., Баранок Н.В., Яковлев А.Н., Познизовский П.А., Ханыхов В.В., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Соловьева М.Г., Крупицкий Е.М., Шмуклер А.Б. Система комплексных молекулярно-генетических и психологических маркеров высокого риска развития интернет-зависимости: возможности изучения, дизайн и методология исследования. *Наркология*. 2019;8: 18-39. <https://elibrary.ru/item.asp?id=41107160>
2. Кибитов А.О., Соловьева М.Г., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Гречаный С.В., Солдаткин В.А., Яковлев А.Н., Илюк Р.Д., Николишин А.Е., Познизовский П.А., Вантей В.Б., Громыко Д.И., Долгих Н.В., Ерофеева Н.А., Ильичев А.Б., Магомедова Е.А., Нечаева А.И., Пашкевич Н.В., Поздняк В.В., Семенова Ю.В., Сидоров А.А., Ханыхов В.В., Хуторянская Ю.В., Крупицкий Е.М., Шмуклер А.Б., Егоров А.Ю. Пилотное исследование генетических маркеров риска интернет-зависимости: роль генов нейротрофического фактора мозга (*BDNF*) и дофаминового рецептора типа 4 (*DRD4*). *Вопросы наркологии*. 2019; 6: 27-72.
3. Кибитов А.О., Чупрова Н.А., Гречаный С.В., Соловьева М.Г., Бродянский В.М., Меркулова Т.В., Николишин А.Е., Солдаткин В.А., Яковлев А.Н., Илюк Р.Д., Крупицкий Е.М., Шмуклер А.Б., Егоров А.Ю. Генетические маркеры риска выраженности симптомов и проявлений интернет-зависимости по шкале CIAS: предварительные результаты. *Вопросы наркологии*. 2020; 1(184): 60-82.
4. Трусова А.В., Гречаный С.В., Солдаткин В.А., Яковлев А.Н., Илюк Р.Д., Чупрова Н.А., Николишин А.Е., Познизовский П.А., Кибитов А.А., Вантей В.Б., Громыко Д.И., Долгих Н.Н., Ерофеева Н.А., Ильичев А.Б., Магомедова Е.А., Нечаева А.И., Пашкевич Н.В., Поздняк В.В., Семенова Ю.С., Сидоров А.А., Ханыхов В.В., Хуторянская Ю.В., Крупицкий Е. М., Шмуклер А.Б., Егоров А.Ю., Кибитов А.О. Предикторы развития интернет-аддикции: анализ психологических факторов. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2020; 1: 72-82. DOI: 10.31363/2313-7053-2020-1-72-82
5. Chen S.H., Weng L.C., Su Y.J., Wu H.M., Yang, P.F. Development of Chinese Internet Addiction Scale and its psychometric study. *Chin. J. Psychol.* 2003; 45(3): 279–294. DOI: 10.1037/t44491-000

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ПРОИЗВОЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С НАРУШЕНИЯМИ ПОВЕДЕНИЯ

И.С. Кожевникова, А.В. Грибанов, И.С. Депутат, М.Н. Панков
ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет
имени М.В. Ломоносова», Архангельск, Россия

Актуальность исследования. В последнее время всё отчетливее проявляется тенденция к росту социально обусловленных заболеваний. В связи с чем внимание не только специалистов медицинских учреждений различного профиля, но и общественности привлечено к социальным аспектам психического и физического здоровья детей и подростков. Всё большее распространение в детской популяции типов поведения, опасных для здоровья и психологического благополучия, негативно влияет на психологический, социальный, педагогический статус детского населения и закономерно приводит к увеличению численности детей и подростков с нарушениями когнитивного и личностного развития.

Известно, что поведенческие факторы, опасные для здоровья, тесно связаны с противоправными (делинквентными) формами поведения. Общее ухудшение показателей здоровья в детской популяции приводит к тому, что уже на начальном этапе обучения в школе многие дети имеют отклонения в развитии и поведении. В связи с этим на первый план выступают трудности обучения и отклонения в поведении, когда имеет место функциональная незрелость структур головного мозга, включающая в себя гиперактивность, двигательную расторможенность, моторную неловкость, рассеянность, повышенную утомляемость, инфантилизм и импульсивность.

Одним из основных параметров нормального функционирования психики является её произвольная регуляция. Она затрагивает все сферы деятельности ребенка: его поведение, возможности самоконтроля, оценки прогнозирования последствий собственных действий, мотивации достижений и пр. Ранние трудности с произвольной регуляцией способствуют появлению проблем в поведении. Например, недостаток процессов торможения, проявляющийся в импульсивности, может быть сопряжен с экстернализованными проблемами ребенка, включая агрессию и избыточную подвижность. Недостаток же произвольной регуляции внимания связан как с экстернализованными, так и интернализованными проблемами, включая тревожность и депрессию, агрессию и избыточную подвижность.

Адаптивный характер деятельности (изменение поведения ребенка в соответствии с требованиями ситуации); модулирование интенсивности, частоты и продолжительности вербальных и моторных действий в социальных и образовательных ситуациях; возможность для индивида задерживать действие относительно желаемого объекта или генерировать социально одобряемое поведение при отсутствии внешнего контроля – все эти характеристики произвольной регуляции так или иначе нарушены у детей с поведенческими нарушениями.

Значимость адекватной произвольной регуляции для психического здоровья, образовательной и социальной успешности детей чрезвычайно высока. Произвольность деятельности и поведения важна в контексте воспитания ребенка и его социализации (ценности, нравственные нормы, навыки коммуникации), а знания об особенностях протекания произвольной регуляции в контексте различных вариантов нормально-го и аномального развития ребенка, с учетом нарастающей распространенности поведенческих расстройств в популяции, становятся весьма актуальными.

Материал и методы. В представленном исследовании принимали участие 51 ребенок с нарушениями поведения (основная группа) и 27 здоровых детей 1-й и 2-й групп здоровья без признаков нарушений поведения (контрольная группа). Возраст детей варьировал от 7 до 9 лет. Для оценки нарушений поведения использовали метод интервьюирования родителей и учителей, наблюдение за поведением ребенка, анализ карт развития (форма 112), исследование индивидуально-личностных особенностей и социальных факторов.

Произвольная регуляция психической деятельности оценивалась посредством нейропсихологической диагностики по следующим показателям: трудности овладения знаниями в процессе обучения, усвоения программы деятельности, запоминания материала учебной программы, импульсивность, инертность, трудности контроля, установление взгляда на объекте, удержание взгляда, слежение, синкинезии. Каждый из показателей причин дезадаптации оценивался в баллах: 0 баллов испытуемый получал при отсутствии признака и точном выполнении задания, 1 балл – при наличии единичных ошибок, 2 балла – при наличии грубых ошибок при выполнении задания.

Полученные результаты исследования анализировались с помощью статистического пакета SPSS 12.0 for Windows. Для сравнения качественных показателей (долей) использовался 95% доверительный интервал (95% ДИ), критерий χ^2 (хи-квадрат Пирсона). Критический уровень значимости $p \leq 0,05$.

Обсуждение результатов. В ходе анализа полученных данных были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами по произвольной регуляции деятельности. Так, различие обнаружено по показателю «Трудности контроля за протеканием деятельности» ($\chi^2=5,38$; $df=1$; $p=0,02$). В контрольной группе младших школьников преобладает точный контроль за выполнением заданий, тогда как в группе детей с поведенческими нарушениями наблюдаются нарушения в области контроля за собственными действиями.

Также получены статистически значимые различия по показателю «Импульсивность». В группе детей, имеющих поведенческие нарушения, отмечаются опережающие реакции, хотя в большинстве случаев с последующим исправлением ($\chi^2=5,71$; $df=1$; $p=0,017$), тогда как у детей контрольной группы проявления импульсивности не наблюдаются.

Статистически значимо большее количество набранных баллов зарегистрировано у детей основной группы и по показателю «Трудности усвоения и удержания программы действий» ($\chi^2=7,26$; $df=1$; $p=0,007$), что указывает на наличие у них затруднений при усвоении программы деятельности и удержании полученной информации в оперативной памяти на протяжении всего исследования.

У детей с нарушениями поведения страдает функция самоконтроля. Большинство детей основной группы (80,4%) допускают ошибки при выполнении экспериментальных заданий, причем 51,0% из них исправляют возникающие ошибки, а 29,4% – нет. Вместе с тем в контрольной группе около половины испытуемых (44,4%) получили по данному параметру минимальное количество баллов, что свидетельствует об отсутствии трудностей контроля за протеканием деятельности.

Большинство детей контрольной группы (92,6%) не проявляют признаков импульсивности при выполнении заданий, тогда как в основной группе количество таких детей в 1,3 раза меньше (68,6%).

При этом 29,0% детей основной группы проявляют импульсивность с последующим самоисправлением. Импульсивность у детей с нарушениями поведения указывает на наличие опережающих реакций, невозможность выдерживать необходимый темп деятельности, стабильно высокое количество ошибок при выполнении заданий. По всей видимости, у таких детей страдает функция торможения непосредственных реакций, наблюдается повышенная отвлекаемость, имеются трудности в области усвоения и удержания программы деятельности.

В зарубежной литературе произвольная регуляция рассматривается в структуре понятия «управляющие функции». Именно управляющие функции обеспечивают процессы программирования, удержания последовательности выполнения программы, достижения общей цели

и конечного результата деятельности, а также саморегуляцию и самоконтроль за выполнением программы. Помимо того, управляющие функции участвуют в регуляции эмоций и социального поведения. Нарушения в работе этих механизмов вызывают различные изменения поведения и снижают успешность обучения.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Архангельской области, проект № 18-415-292004.

Библиографический список

1. Моросанова В.И., Бондаренко И.Н. Диагностика саморегуляции человека. М. : Когито-центр, 2015: 304.
2. Савина Е.А. Проблема развития произвольной регуляции у детей в современной западной психологии [Электронный ресурс]. *Современная зарубежная психология*. 2015; 4(4): 45-54. doi: 10.17759/jmfp.2015040407
3. Семенова О.А., Мачинская Р.И. Развитие произвольной регуляции деятельности у детей младшего школьного возраста. *Вопросы практической педиатрии*. 2007; 2(6): 17-23.
4. Симановский А.Э. Диагностика структуры произвольной регуляции у детей младшего школьного возраста. *Ярославский педагогический вестник*. 2016; 4: 96-100.
5. Basso F., Abrahao M.H. Teaching Activities that Develop Learning Self-Regulation. *Education & Reality*. 2018; 43(2): 23-127. <https://doi.org/10.1590/2175-623665212>

НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫЕ ФАКТОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕВРОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Т.А. Кожевникова, В.В. Костарев, Н.С. Эйдемиллер

**Красноярский государственный педагогический университет
им. В.П.Астафьева, Красноярск, Россия**

Актуальность исследования обусловлена тем, что психоэмоциональное перенапряжение приводит к нарушениям иммунологических функций и сбоям в системе нейрогормонального регулирования, лежащим в основе формирования клинических форм невротических расстройств [1, 2]. Невротические расстройства характеризуются множественными и разнообразными нарушениями иммунологической реактивности и изменениями функционирования эндокринной системы, поэтому в клинической практике могут рассматриваться как нейроиммуноэндокринологическая проблема [3, 4]. В связи с чем **целью** нашей работы явилось изучение нейроиммуноэндокринных нарушений у пациентов с невротическими расстройствами.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 86 женщин с диагностированными невротическими расстройствами (НР). Средний возраст пациентов составил $43,7 \pm 3,8$ года. Диагноз выставлялся на основании клинико-психопатологического обследования в соответствии с МКБ-10 (шифр F4 «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства»). Основные признаки заболевания характеризовались сниженным настроением, угнетенностью и подавленностью, гиподинамией, общим соматическим дискомфортом, легко возникающей усталостью, снижением трудоспособности, повышенной утомляемостью. Пациенток часто беспокоили головные боли, нарушения сна и разнообразные вегетативные расстройства. Сфера общения пациенток значительно снижалась, после периода вынужденных контактов с окружающими возникала потребность побыть в одиночестве с минимальным количеством раздражителей. Наряду с астеническими нарушениями у больных имелось чувство внутренней напряженности, постоянной тревоги, неуверенности, усиленных опасений за свое здоровье. Большинство больных были фиксированы на функционировании того или иного органа или на проблемах работы, нарушенных внутрисемейных отношениях, вследствие чего появлялись навязчивые мысли и действия.

В комплексную программу изучения нейроиммуноэндокринного статуса включали оценку следующих показателей: 1) субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови исследовали методом проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре BECKMAN COUTER с идентификацией моноклональными антителами; 2) концентрацию сывороточных иммуноглобулинов основных классов и интерлейкинов определяли иммуноферментным анализом с использованием наборов ЗАО «Вектор»; 3) концентрацию гормонов определяли в сыворотке крови методом иммунохимического анализа на приборе ARCHITECT/1000SR.

Обсуждение. Результаты исследования показали наличие у обследованных дисбаланса показателей клеточного иммунитета, который характеризовался снижением $CD3^+CD4^+$ Т-лимфоцитов ($p < 0,05$; $p < 0,01$), нормальным количеством $CD8^+$ Т-лимфоцитов и уменьшением показателя иммунорегуляторного индекса (ИРИ).

Изменения гуморального иммунитета были связаны со снижением уровней IgA, IgM относительно контроля ($p < 0,001$, $p < 0,01$) и с увеличением концентраций IgG и IgE ($p < 0,05$, $p < 0,001$). Понижение уровней IgA и увеличение концентраций IgE свидетельствовало о падении энергии иммунокомпетентных клеток.

Анализ результатов исследований интерлейкинов у пациентов НР установил, что концентрация IL-2, IL-4, IL-6 была снижена и достоверно отличалась от нормы ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$). Цитокины являются регуляторами иммунных реакций, их снижение у пациентов с невротическими расстройствами нарушает нормальную регуляцию иммунного ответа. Пониженная концентрация IL-2 дезорганизует функционирование $CD4^+$, $CD8^+$ клеток, В-лимфоцитов, натуральных киллеров. Сниженная концентрация IL-4 у пациентов с невротическими расстройствами относительно обследованных контрольной группы ($p < 0,01$) свидетельствует, прежде всего, об истощении его продукции Т-клетками и, как следствие, сопровождается повреждением секреции различных изотипов антител. Так как IL-4 является важнейшим медиатором, обеспечивающим проявление хелперных функций Т-клетками, уменьшение его содержания подтверждает наличие ИДС у обследованных. Достоверное фоновое снижение количества IL-6 приводит к дисрегуляции в работе иммунокомпетентных клеток соединительной ткани, в частности астроцитов головного мозга и гемopoэтических клеток костного мозга.

Анализ результатов исследования гормонального спектра у пациенток с невротическими расстройствами выявил следующие нарушения. Уровни ЛГ, ФСГ, пролактина достоверно превышали контрольные значения ($p < 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,01$), а концентрация прогестерона, напротив, была ниже контрольных величин ($p < 0,01$). Гормональный спектр женщин с НР характеризовался выраженным снижением эстрадиола ($p < 0,01$) и увеличением тестостерона ($p < 0,05$).

Выводы. Таким образом, установлено, что нарушения механизмов регуляции и авторегуляции психонейроиммунной и эндокринной систем являются одним из важнейших аспектов возникновения и развития заболеваний, в основе которых лежат эти процессы. В настоящее время предполагается, что причиной развития невротических расстройств и психосоматических заболеваний является не столько нарушение отдельных звеньев нейроиммуноэндокринной системы, сколько дисфункция, дисбаланс всей системы. Основным этиологическим фактором невротических расстройств является психоэмоциональный стресс, приводящий к нарушениям психологического статуса, нервной, иммунной и эндокринной систем, вызывающий дисфункцию центральных механизмов регуляции.

Библиографический список

1. Иванова С.А. Психонейроиммуномодуляция в клинике и терапии невротических и аффективных расстройств: Дис. ... д.м.н. Томск, 2000: 308. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23553208>
2. Аксенов М.М., Гычев А.В., Белокрылова М.Ф., Семке В.Я., Ветлугина Т.П., Никитина В.Б., Перчаткина О.Э., Рудницкий В.А., Левчук Л.А., Костин А.К. Стрессоустойчивость и дезадаптация при непсихотических психических расстройствах (итоги комплексной темы НИР ФГБУ «НИИПЗ»

- СО РАМН, 2009-2012 гг.). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2013; 4(79):11-17. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20149360>
3. Ветлугина Т.П., Никитина В.Б., Лобачева О.А., Семке А.В., Аксенов М.М., Лебедева В.Ф., Бохан НА. Иммунологические критерии прогноза течения и терапии психических расстройств. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2016; 2(91):10–14. <https://elibrary.ru/item.asp?id=26110144>
 4. Никитина В.Б., Лобачева О.А., Ветлугина Т.П., Аксенов М.М., Лебедева В.Ф. Нейроиммуноэндокринные нарушения при психических расстройствах и болезнях зависимости. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 2(99):45–55. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-45-55](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-45-55)

ВЛИЯНИЕ КЛИНИКО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Е.Г. Корнетова

**НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия**

Введение. Когнитивные нарушения развиваются на самых ранних стадиях шизофренического процесса и составляют основную часть функциональных проблем, связанных с болезнью. Когнитивный дефицит среди лиц с шизофренией, по разным оценкам, составляет приблизительно 1,5–3 стандартных отклонения ниже нормативных [1]. Чаще всего он манифестирует ухудшениями внимания и восприятия, разных видов памяти (рабочей, вербальной, автобиографической), мышления или исполнительских функций и проблемно-решающего поведения. Наиболее выраженными и частыми исследователи признают нарушения вербальной и пространственной памяти, слухового и зрительного гнозиса, недостаток устойчивости и избирательности внимания, сниженный контроль мыслительной деятельности, её организации [2].

Сопоставление выявленного «когнитивного профиля» с показателями PANSS выявило значимое преобладание выраженности симптоматики по всем её шкалам при нарушениях внимания, зрительной памяти, исполнительской функции и ориентации/координации по сравнению с остальными проявлениями когнитивного дефицита [3]. Наличие указанных признаков нейрокогнитивного снижения ассоциировано с тяжестью шизофренического процесса в целом. При сравнении эффективности атипичных антипсихотиков с конвенциональными показано преимущество первых в коррекции отдельных нейропсихологических показателей у больных шизофренией [4], особенно на начальном этапе терапии до наступления клинической ремиссии [5].

Достаточно часто в реабилитационной тактике при шизофрении используется комбинированная терапия, особенно сочетание антипсихотических и антихолинергических препаратов, которые традиционно назначаются пациентам с целью коррекции двигательных нежелательных явлений. Исследования о влиянии на когнитивные функции одновременного применения антипсихотиков и тригексифенидила носят ограниченный характер. Можно предположить, что длительное применение подобных комбинаций в лечении может усугублять основные когнитивные нарушения у пациентов с шизофренией, что в конечном итоге влияет на их качество жизни.

Целью исследования являлась оценка взаимосвязи клинико-терапевтических показателей с выраженностью нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией.

Материалы и методы. Обследовано 118 больных шизофренией в возрасте 34 [29; 41] лет, с длительностью заболевания 10 [4; 16] лет. В качестве базисной терапии конвенциональные антипсихотические препараты получали 33 пациента (28%), атипичные антипсихотические препараты второго поколения – 85 (72%) больных. Сопутствующую терапию тригексифенидилом принимали 58 человек (49,1%), не принимали – 60 человек (50,9%). Диагностика когнитивных функций проведена всем пациентам по шкале краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS), клинико-психопатологической симптоматики – с использованием шкалы позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS). Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием критерия Краскела–Уоллиса ANOVA с процедурой множественного сравнения, критерия χ^2 Пирсона и кластерного анализа методом К-средних.

Результаты. Нейрокогнитивный дефицит образовал три кластера нарушений, отличающихся между собой клинической выраженностью: 1) легкий, 2) умеренно выраженный, 3) выраженный. Длительность приема тригексифенидила была оценена у 58 пациентов в годах на основании анамнестических данных, включая медицинскую документацию. Различий между кластерами установлено не было. Также кластеры выраженности НКД у пациентов с шизофренией не различались в зависимости от принимаемой базисной антипсихотической терапии конвенциональными и атипичными антипсихотическими препаратами. Оценка общей антипсихотической нагрузки показала, что хлорпромазиновый эквивалент (CPZeq) не различался как между кластерами, так и в группах пациентов, получавших в качестве базисной терапии конвенциональные или атипичные антипсихотики.

По субшкале позитивных симптомов PANSS пациенты с легким нейрокогнитивным дефицитом имели меньший средний суммарный балл по сравнению с больными с выраженным нейрокогнитивным дефицитом ($p=0,011$), которые, в свою очередь, значимо продолжительнее получали антипсихотическую терапию по сравнению с пациентами с умеренным ($p=0,014$) и легким ($p=0,01$) нейрокогнитивным дефицитом. При этом длительность приема конвенциональных антипсихотиков не различалась между кластерами. Следовательно, имеющиеся результаты по антипсихотикам в целом получены за счет атипичных препаратов ($p=0,005$ и $p=0,001$ соответственно). Тригексифенидил не оказывал влияния на выраженность нейрокогнитивного дефицита.

Заключение. Выраженность позитивных симптомов шизофрении была ниже у пациентов с легким нейрокогнитивным дефицитом. Наиболее выраженные нейрокогнитивные нарушения отмечаются у пациентов, получающих атипичные антипсихотические препараты. Влияние тригексифенидила и атипичных антипсихотиков второго поколения на когнитивные показатели у пациентов с шизофренией остается открытым вопросом и требует дальнейшего изучения и рассмотрения данного вопроса с учетом общей лекарственной нагрузки.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 18-315-20019 «Новые подходы к генетике клинического полиморфизма и нейрокогнитивного дефицита при шизофрении».

Библиографический список

1. Саркисян Г.Р., Гурович И.Я., Киф Р.С. Нормативные данные для российской популяции и стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией». *Социальная и клиническая психиатрия*. 2010; 23 (3): 13-19.
2. Bora E. Differences in cognitive impairment between schizophrenia and bipolar disorder: Considering the role of heterogeneity. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2016; 70 (10): 424-433. DOI:10.1111/pcn.12410
3. Корнетов А.Н., Корнетова Е.Г., Голенкова А.В., Козлова С.М., Аржаник М.Б., Самойленко Ж.А., Бойко А.С., Семке А.В. Нейрокогнитивный дефицит в клиническом полиморфизме шизофрении: типология, выраженность и синдромальные перекрытия. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(2):107-118. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-2-107-118
4. Шмуклер А.Б., Сюняков Т.С. Когнитивные нарушения у больных шизофренией. *Современная терапия психических расстройств*. 2018; 4: 8-17. DOI: 10.21265/PSYPH.2018.47.21772
5. Цыганков Б.Д., Ханнанова А.Н., Некрасова С.В. Нарушения внимания и исполнительной функции у больных параноидной шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2013; 113(7):11-15.

ПОЛИМОРФНЫЙ ВАРИАНТ ГЕНА *BDNF* rs6265 И ТЯЖЕСТЬ ДЕПРЕССИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

¹Л.А. Левчук, ¹И.С. Лосенков, ²Н.Дж.В. Малдер, ¹Н.М. Вялова,
²А. Лунен, ³Ф.Дж. Боскер, ¹Г.Г. Симуткин, ¹А.С. Бойко,
¹Н.А. Бохан, ^{2,4}Б. Уиллфферт, ²Э. Хак, ²А.Ф. Шмидт, ¹С.А. Иванова

¹ НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

² Unit of Pharmacotherapy, Epidemiology & Economics, Groningen Research Institute of Pharmacy, University of Groningen, Groningen, Netherlands

³ University Centre for Psychiatry, University Medical Centre Groningen, University of Groningen, Groningen, Netherlands

⁴ Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Netherlands

Введение. Депрессия является клинически и биологически гетерогенным расстройством. Нейротрофическая теория развития депрессии наиболее полно объясняет морфологические изменения, которые происходят в головном мозге пациентов с депрессией. Нейротрофические факторы играют решающую роль в развитии мозга, процессах гибели, выживаемости и пластичности нейронов, они широко вовлечены в патогенез основных психических и неврологических расстройств (Loonen A.J., Ivanova S.A., 2016). Среди различных нейротрофических факторов мозговой нейротрофический фактор (*BDNF*) играет важную роль в этиологии депрессии. *BDNF* отвечает за поддержание синаптической функциональности и нейронной пластичности, нарушение его регуляции связано с патогенезом расстройств настроения и тревожных расстройств (Levchuk L.A. et al., 2020). Таким образом, *BDNF* оказывает влияние на функционирование ЦНС, а дисфункция в системе нейротрофических факторов может привести к снижению нейрональной пластичности и адаптивных реакций на стрессовые ситуации и развитию депрессивных расстройств.

Целью настоящего исследования явилось изучение ассоциации полиморфизма SNP rs6265 гена мозгового нейротрофического фактора *BDNF* у больных депрессивными расстройствами с тяжестью депрессивной симптоматики.

Исследование проведено с соблюдением протокола, утвержденного комитетом по биомедицинской этике НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук и в соответствии с основными принципами Хельсинской Декларации ВМА.

Материал и методы. В исследование включены 222 пациента с депрессивными расстройствами (по МКБ-10 F32–F33) в возрасте от 18 до 70 лет, проходивших лечение в отделении аффективных состояний клиник НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. Группу контроля составили 134 психически и соматически здоровых донора, соответствующих по полу и возрасту, не имеющих хронических заболеваний и не состоящих на диспансерном учете, без признаков перенесенных острых инфекционных заболеваний на момент обследования.

Выраженность депрессивных симптомов оценивалась по шкале депрессии Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS-17) и шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (Clinical Global Impression – Severity, CGI-S) (до начала и на 14-й и 28-й дни терапии). Количественно ответ на терапию оценивался по шкале общего клинического впечатления об улучшении психического состояния пациентов (Clinical Global Impression – Improvement, CGI-I) (на 14-й и 28-й дни терапии). Наличие ремиссии оценивалось по шкале HDRS-17 (критерий ремиссии – 7 баллов и менее после 28 дней терапии) и шкале CGI-S (критерий ремиссии – 2 балла и менее после 28 дней терапии). В процессе терапии наблюдали статистически значимое снижение баллов по шкалам депрессии Гамильтона, CGI-S и CGI-I ($p < 0,01$).

ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным фенол-хлороформным методом. Контрольные измерения концентрации ДНК производили на приборе Thermo Scientific NanoDrop 8000 UV-Vis Spectrophotometers. Генотипирование по SNP rs6265 гена *BDNF* проводили методом Real-Time ПЦР с помощью флуоресцентных Taq-man зондов с использованием наборов реагентов TaqMan® SNP Genotyping Assay фирмы Applied Biosystems (США). Амплификацию и анализ результатов осуществляли с помощью прибора «StepOnePlus» фирмы Applied Biosystems (США). Для статистической обработки данных использовался пакет программ SPSS 24.0.

Результаты. Исследование частот встречаемости генотипов и аллелей SNP гена *BDNF* не обнаружило отклонений частот генотипов SNP от равновесия Харди–Вайнберга ($p > 0,05$). Показана тенденция к повышению частоты аллеля G SNP rs6265 в группе пациентов по сравнению с группой здоровых ($\chi^2 = 3,290$; $p = 0,07$).

Анализ зависимости балла по шкале депрессии Гамильтона до начала терапии и на 14-й и 28-й дни терапии от полиморфизмов гена *BDNF* показал, что пациенты с генотипом G/G имели наиболее низкий балл HDRS-17 на 14-й день терапии по сравнению с пациентами с дру-

гими генотипами ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание, что для пациентов с генотипом G/G SNP rs6265 также характерна тенденция к снижению балла по HDRS-17 до начала терапии и на 28-й день терапии ($p = 0,079$ и $p = 0,078$, соответственно).

Исследование зависимости балла по шкале CGI-S шкалы общего клинического впечатления, оценивающей степень тяжести психического состояния пациентов, от полиморфизма гена *BDNF* выявило тенденцию к повышению балла по шкале CGI-S до начала терапии у лиц с генотипом A/A SNP rs6265 гена *BDNF* ($p = 0,078$). Это согласуется с нашими предыдущими результатами о связи полиморфизма SNP rs6265 с тяжестью депрессии по шкалам HDRS-17 и CGI-S при поступлении в стационар (Losenkov I.S. et al., 2020). Пациенты с гетерозиготным генотипом A/G SNP rs6265 гена *BDNF* имели наименьший балл по шкале CGI-S на 28-й день терапии, что свидетельствует, вероятно, о более легком типе течения депрессивного расстройства и хорошем ответе на антидепрессивную терапию у носителей этого генотипа и согласуется с данными других исследователей (Kocabas N.A. et al., 2011; Ochi T. et al., 2019). Изучение зависимости балла по шкале CGI-I шкалы общего клинического впечатления, оценивающей степень улучшения психического состояния пациентов, от полиморфизма гена *BDNF* не выявило статистически значимых различий.

Заключение. Таким образом, полученные результаты согласуются с итоговыми данными исследований, проведенных в последние годы, и свидетельствуют об участии нейротрофической системы в патогенезе аффективных расстройств и о вкладе полиморфного варианта гена *BDNF* rs6265 в выраженность депрессивной симптоматики и формирование ответа на антидепрессивную терапию.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 17-29-02205 «Разработка молекулярно-генетической панели депрессивных расстройств на основе полиморфизмов генов нейрональных киназ, нейротрофических белков и генов серотонинергической системы».

Библиографический список

1. Kocabas N.A., Antonijevic I., Faghel C., Forray C., Kasper S., Lecrubier Y., Linotte S., Massat I., Mendlewicz J., Noro M., Montgomery S., Oswald P., Snyder L., Zohar J., Souery D. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms: influence on treatment response phenotypes of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011; 26(1):1-10. doi:10.1097/yic.0b013e32833d18f8
2. Levchuk L.A., Meeder E.M.G., Roschina O.V., Loonen A.J.M., Boiko A.S., Mikhailitskaya E.V., Epimakhova E.V., Losenkov I.S., Simutkin G.G., Bokhan N.A., Schellekens A.F.A., Ivanova S.A. Exploring brain derived neurotrophic

- factor and cell adhesion molecules as biomarkers for the transdiagnostic symptom anhedonia in alcohol use disorder and comorbid depression. *Frontiers in Psychiatry*. 2020; 11. Article 296. doi: 10.3389/fpsy.2020.00296
3. Loonen A.J., Ivanova S.A. Circuits regulating pleasure and happiness – mechanisms of depression. *Front Hum Neurosci*. 2016; 10: 571. doi:10.3389/fnhum.2016.00571
 4. Losenkov I.S., Mulder N.J.V., Levchuk L.A., Vyalova N.M., Loonen A.J.M., Bosker F.J., Simutkin G.G., Boiko A.S., Bokhan N.A., Wilffert B., Hak E., Schmidt A.F., Ivanova S.A. Association Between BDNF Gene Variant Rs6265 and the Severity of Depression in Antidepressant Treatment-Free Depressed Patients. *Front. Psychiatry*. 2020;11. Article 38. doi: 0.3389/fpsy.2020.00038.
 5. Ochi T., Vyalova N.M., Losenkov I.S., Levchuk L.A., Osmanova D.Z., Mikhailitskaya E.V., Loonen A.J.M., Bosker F.J., Simutkin G.G., Bokhan N.A., Wilffert B., Ivanova S.A. Investigating the potential role of BDNF and PRL genotypes on antidepressant response in depression patients: a prospective inception cohort study in treatment-free patients. *Journal of Affective Disorders*. 2019; 259: 432-439. doi:10.1016/j.jad.2019.08.058

ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ МИКРОДЕЛЕЦИЙ И МИКРОДУПЛИКАЦИЙ ГЕНА *CNTN6* В ВЫБОРКЕ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И У ЗДОРОВЫХ ИНДИВИДОВ

¹М.Е. Лопаткина, ²С.А. Иванова, ¹И.Н. Лебедев

¹ НИИ медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

² НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Введение. Благодаря прогрессу и новым технологиям в области молекулярно-генетических методов диагностики интеллектуальных нарушений и задержки развития стало возможным выявление большого числа микроструктурных хромосомных aberrаций или вариаций в числе копий участков ДНК (CNV). Данные CNV могут лежать в основе патогенеза заболеваний, связанных с нарушением нервно-психического развития (нарушения интеллектуального развития и развития речи, дисфункции сенсорной интеграции, расстройств аутистического спектра, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, эпилепсии, детского церебрального паралича, а также психических расстройств, в частности биполярного аффективного расстройства, шизофрении, синдрома Туретта, обсессивно-компульсивного расстройства и др.).

Сбор клинической и генеалогической информации о пациентах с выявленными CNV важен для изучения функции генов, локализованных в регионе перестройки. Однако интерпретация клинической значимости CNV и установление гено-фенотипических корреляций зачастую осложняется тем, что в область перестройки попадает сразу несколько генов с различными функциями. Изучение случаев моногенных и внутригенных CNV, когда в области перестройки локализован единственный ген или его часть, у пациентов с нарушением интеллектуального и психического развития может способствовать пониманию патогенеза данных состояний.

В ходе проводимых в лаборатории цитогенетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ обследований детей с интеллектуальными нарушениями и задержкой развития были выявлены 3 пациента с уникальными реципрокными хромосомными мутациями в регионе 3p26.3, затрагивающими единственный ген *CNTN6* [Kashevarova et al., 2014]. Данный ген кодирует нейрональную молекулу межклеточной адгезии, экспрессируется преимущественно в ЦНС и играет важную роль в процессах нейрогенеза. В ряде последних работ показана потенциальная роль CNVs, затрагивающих *CNTN6*, в патогенезе заболеваний, связанных с нарушением нервно-психического развития (умственной отсталости, расстройств аутистического спектра, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, шизофрении, биполярного аффективного расстройства и др.).

Материал и методы. Для оценки распространенности микроделций и микродупликаций, затрагивающих ген *CNTN6*, в группе пациентов с нервно-психическими заболеваниями был проведен скрининг с помощью ПЦР в режиме реального времени и матричной сравнительной геномной гибридизации (объем выборки пациентов – n=857 и контрольной выборки – n=200). При проведении исследования в группе пациентов с идиопатической умственной отсталостью и задержкой интеллектуального развития не было обнаружено ни одного нового случая изменения числа копий гена *CNTN6*. Совместно с сотрудниками лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья была подготовлена выборка образцов ДНК пациентов с клиническим диагнозом шизофрении (рубрика F20 по МКБ-10) и проведена ПЦР-диагностика микроструктурных аберраций в регионе 3p26.3 с целью выявления вероятного носительства микроделций и микродупликаций гена *CNTN6*. В исследованной выборке у 86 больных шизофренией микроструктурные аберрации, затрагивающие ген *CNTN6*, обнаружены не были.

Т а б л и ц а 1 – Частота микроделений и микродупликаций гена *CNTN6* в выборке пациентов с нарушением нервно-психического развития и в группе здоровых индивидов

	Делеция <i>CNTN6</i>	Дупликация <i>CNTN6</i>	Объем вы- борки	Диагноз	Автор
2	1*	1	1057	УО, задержка развития, РАС	Настоящее исследование Kashevarova et al., 2014
0	0	0	86	Шизофрения	Настоящее исследование
12	7	5	3724	Задержка развития, РАС, УО, судороги, СДВГ, БАР	Hu et al., 2015
10	1	9	2434	Синдром Туретта	Huang et al., 2017
4	4	0	633	РАС	Mercati et al., 2016
4	2	2	901	РАС	Pinto et al., 2014 (Autism Genome Project)
14	14	0	5891	Нарушение нервно-психического развития, РАС	Brain & Body Genetic Resource Exchange database (цит. по Mercati et al., 2016)
19	6	13	20226	Задержка развития, УО, РАС, депрессия, судороги, СДВГ, ОКР, синдром Туретта, болезнь Паркинсона, апраксия	Repnikova et al., 2019
8	2	6	2739	РАС	Higginbotham E.J., 2020
7	3	4	15749	Задержка развития, УО, лицевые дисморфии, множественные врожденные пороки развития, РАС	Kaminsky E.B. et al., 2011
80	40	40	53440	1 : 668	
0	0	0	200	здоровые	Настоящее исследование
3	1	2	4093	здоровые	Huang et al., 2017
13	1	12	8936	здоровые	Mercati et al., 2016
16	2	14	13229	1 : 833	

П р и м е ч а н и е. В 1-м столбце указано число пациентов с CNV, затрагивающими ген *CNTN6*. * – Семейный случай микроделеции гена *CNTN6* у брата и сестры. РАС – расстройства аутистического спектра, УО – умственная отсталость, СДВГ –синдром дефицита внимания и гиперактивности, БАР – биполярное аффективное расстройство, ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство.

С учетом описанных нами ранее пациентов и данных литературы оценена суммарная частота изолированных микроделений и микродупликаций *CNTN6*, которая составила 1:668 (0,15%). Данное соотношение рассчитано на основании собственных результатов (микроделения гена *CNTN6* у брата и сестры, рассматриваемые как одно мутационное событие, а также микродупликация *CNTN6*), и литературных данных о 78 носителях перестройки и суммарном объеме выборок для исследования (53 440 человек) (табл. 1)

Соотношение случаев микроделения и микродупликации *CNTN6* в группе пациентов с нарушением нервно-психического развития составило 1:1. Стоит отметить, что хромосомные мутации, затрагивающие ген *CNTN6*, также встречаются у здоровых людей. С учетом результатов настоящего исследования, а также опубликованных данных литературы частота микроделений и микродупликаций гена *CNTN6* в выборке здоровых индивидов составила 1:833 (16 случаев выявленных CNV, затрагивающих ген *CNTN6*, в контрольной выборке индивидов объемом 13 229 человек). Соотношение случаев микроделений и микродупликаций *CNTN6* в данной группе составило 1:7. Превалирование микродупликаций среди всех выявленных хромосомных мутаций, затрагивающих ген *CNTN6*, в группе здоровых индивидов, вероятно, может указывать на более тяжелое клиническое проявление микроделений *CNTN6* и, соответственно, их ранее выявление при проведении молекулярной диагностики, а также на неполную пенетрантность микродупликаций *CNTN6*.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 19-315-90105.

Библиографический список

1. Kaminsky E.B., Kaul V., Paschall J. et al. An evidence based approach to establish the functional and clinical significance of copy number variants in intellectual and developmental disabilities. *Genet. Med.* 2011 Sep; 13(9):777–784. doi: 10.1097/GIM.0b013e31822c79f9
2. Kashevarova A.A., Nazarenko L.P., Schultz-Pedersen S. et al. Single gene microdeletions and microduplication of 3p26.3 in three unrelated families: *CNTN6* as a new candidate gene for intellectual disability. *Mol. Cytogenet.* 2014; 7(1): 97. DOI:10.1186/s13039-014-0097-0
3. Higginbotham E.J. Characterizing Genomic Duplication in Autism Spectrum Disorder (PhD thesis). Graduate Department of Molecular Genetics. University of Toronto, 2020.
4. Hu J., Liao J., Sathanoori M. et al. *CNTN6* copy number variations in 14 patients: A possible candidate gene for neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders. *J. Neurodev. Disord.* 2015; 7(1): 26. doi: 10.1186/s11689-015-9122-9

5. Huang A.Y., Yu D., Davis L.K. et al. Rare Copy Number Variants in *NRXN1* and *CNTN6* Increase Risk for Tourette Syndrome. *Neuron*. 2017 Jun; 94(6): 1101-1111.e7 doi: 10.1016/j.neuron.2017.06.010
6. Mercati O., Huguet G., Danckaert A. et al. *CNTN6* mutations are risk factors for abnormal auditory sensory perception in autism spectrum disorders. *Mol. Psychiatry*. 2017 Apr; 22(4): 625–633. doi: 10.1038/mp.2016.61
7. Pinto D., Delaby E., Merico D. et al. Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders. *Am J Hum Genet*. 2014 May; 94(5):677–694. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.03.018
8. Repnikova E.A., Lyalin D.A., McDonald et al. *CNTN6* copy number variations: Uncertain clinical significance in individuals with neurodevelopmental disorders. *Eur J Med Genet*. 2020 Jan; 63(1):103636. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.02.008>

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИИ

Е.В. Маркова, М.А. Княжева

**ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной
и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия**

Актуальность исследования. Иммунная и нейроэндокринная системы играют важнейшую роль в поддержании гомеостаза в норме и при психической дезадаптации. Психо- и иммунопатология тесно взаимосвязаны: патологические изменения в функционировании обеих систем происходят одновременно и взаимообусловлены. В последние десятилетия всё в большей степени проявляют себя последствия острого и хронического стресса, вызванного информационными перегрузками, экологическим неблагополучием, стихийными бедствиями, техногенными катастрофами, военными столкновениями и межэтническими конфликтами, актами терроризма, которые могут приводить к болезненной «ломке» социально-биологических механизмов адаптации, снижению адекватности при оценке окружающей обстановки и, как следствие, формированию нарушений в психоэмоциональной сфере, проявляющихся в развитии поведенческих расстройств (агрессии и депрессии). Всё это приводит к их неуклонному росту в современном мире и увеличению числа связанных с этим соматических заболеваний. Терапия поведенческих расстройств, применяемая в настоящее время, не обеспечивает полного излечения. Очевидно, это происходит в связи с формированием «порочного круга», разорвать который возможно лишь путем нормализации регуляторной взаимосвязи ЦНС и иммунной системы.

Известно, что нарушение нейроиммунного взаимодействия является существенным звеном в патогенезе указанных расстройств, оказывая негативное влияние на их течение, утяжеляя клиническую картину, снижая эффективность терапии; в силу чего актуальным является поиск новых подходов к их лечению. Методом выбора при этих формах нейроиммунной патологии, очевидно, может стать клеточная иммунотерапия. Однонаправленное влияние большинства психоактивных веществ (ПАВ) на ЦНС и иммунную систему подтверждает межсистемную взаиморегуляцию и позволяет рассматривать иммунные клетки в качестве модельных объектов для воздействия на межсистемную функциональную взаимосвязь. Имеется достаточный массив данных о ведущей роли иммунокомпетентных клеток и их биологически активных продуктов в патогенезе ряда заболеваний нервной системы, в том числе поведенческие, аддиктивные расстройства, нейродегенеративные заболевания, органические поражения ЦНС и др., что обуславливает возможность и перспективность клеточной иммунотерапии при психонейроиммунопатологических процессах.

Клеточные технологии, относящиеся к критическим технологиям, основаны на манипуляциях с клетками вне организма, в результате чего клетки приобретают более высокий терапевтический потенциал. Предполагается, что клеточная иммунотерапия будет иметь преимущество по сравнению с лечением фармакологическими препаратами, поскольку терапевтический эффект будет проявляться без необходимости длительного лечения больных и организм будет «лишён» побочных эффектов лекарственных средств. Вводимые клетки в силу наличия хемотаксических сигналов имеют большую возможность для целевого попадания в очаг повреждения. Немаловажным является также тот факт, что вводимые клетки способны к секреции широкого спектра факторов, продуцируемых в физиологических концентрациях и оказывающих регуляторный эффект на функциональную активность обеих адаптационных систем, что абсолютно невозможно выполнить с помощью применения комплекса из отдельных регуляторных молекул. Кроме того, клеточная иммунотерапия позволит преодолеть проявляющуюся в настоящее время в психиатрии резистентность больных к общепринятым психофармакологическим средствам.

Ранее была установлена возможность и охарактеризованы основные механизмы направленной модуляции поведенческих реакций трансплантацией клеток иммунной системы с определенной функциональной активностью, в том числе и путем непосредственного контакта с клетками ЦНС [1, 2].

Целью настоящей работы являлась демонстрация эффектов трансплантации иммунокомпетентных клеток с модулированной *in vitro* функциональной активностью на модели депрессивно-подобного состояния.

Материал исследования. В качестве доноров и реципиентов нами использовались мыши (CBA $\times$ C57BL/6)F1 в 3-месячном возрасте. При этом учитывалось наличие в популяции мышей (CBA $\times$ C57BL/6)F1 с активным и пассивным типами поведения, представители которых обладают определенными структурно-функциональными характеристиками нервной и иммунной систем и различной психофизиологической формой реакции в ответ на воздействие стрессовых факторов [1, 3].

Исходя из вышеуказанного для формирования однородных экспериментальных групп все мыши были предварительно протестированы в «открытом поле». В исследование были включены только особи с пассивным типом поведения, наименее устойчивые к стрессовым воздействиям, у которых было сформировано депрессивно-подобное состояние методом сенсорного контакта с опытом 10-кратных ежедневных поражений в межсамцовых конфронтациях с доминирующим партнером.

Методы. Иммунные клетки для трансплантации получали в стерильных условиях из суспензии спленоцитов депрессивно-подобных мышей, обрабатывали *in vitro* кофеином и внутривенно вводили сингенным реципиентам. В контрольной группе животных подготовка и трансплантация иммунных клеток проводились в аналогичных условиях эксперимента. Исключением являлось лишь то, что последние культивировались без присутствия кофеина.

У депрессивно-подобных реципиентов через 48 часов после трансплантации иммунных клеток регистрировались поведенческие паттерны с использованием компьютеризованного оборудования фирмы Noldus International Technology. Определяли выраженность ангедонии по потреблению (слизывание) 1-процентного раствора сахарозы и воды в условиях свободного выбора методом автоматизированного круглосуточного мониторинга с помощью мультифункциональной системы поведенческого фенотипирования лабораторных животных IntelliCage (NewBehavior). Содержание ряда регуляторных цитокинов в патогенетически значимых для депрессивного состояния структурах головного мозга и культуральных супернатантах иммунокомпетентных клеток оценивали на основе метода иммуноферментного анализа.

Результаты. Трансплантация иммунных клеток с модулированной кофеином функциональной активностью вызывала у реципиентов в депрессивно-подобном состоянии существенное увеличение временных периодов мобильности, снижение периодов пассивного плавания (дрейф + полная неподвижность) с исчезновением периодов полной неподвижности в воде при выполнении теста принудительного плавания, используемого для оценки состояния депрессивности у животных; стимуляцию двигательной и исследовательской активностей в «открытом поле»; снижение ангедонии, считающейся главным признаком депрессии в экспериментальных моделях, выявляемое по предпочтению потребления раствора сахарозы (в процентном отношении от общего количества потребляемой жидкости) по сравнению с контрольной группой животных. Различия по указанным показателям между контрольной и опытной группами депрессивно-подобных реципиентов регистрировались в течение 8–10 дней после клеточной трансплантации и были ассоциированы со стимуляцией нейрогенеза в гиппокампе [4].

У депрессивно-подобных реципиентов наблюдалось также изменение содержания ряда регуляторных цитокинов в патогенетически значимых для депрессивно-подобного состояния структурах головного мозга, преимущественно в сторону снижения провоспалительных цитокинов. В частности в гиппокампе выявлено снижение ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИНФ- γ и повышение ИЛ-4, ИЛ-10; в гипоталамусе – снижение ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- γ ; в префронтальной коре – снижение ИНФ- γ , в стриатуме – повышение ИЛ-10. У депрессивно-подобных реципиентов наблюдалось также снижение продукции провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИНФ- γ) и повышение противовоспалительных (ИЛ-10 и ИЛ-4) цитокинов спленоцитами, которое регистрировалось на фоне снижения катаболизма триптофана в селезенке.

Цитокины, являясь не только иммунорегуляторами, но и нейромодуляторами, вовлекаются в механизмы формирования депрессивного состояния. При проявлениях депрессии провоспалительные цитокины изменяют нейрохимическую установку мозга, снижают нейротрофический фактор мозга (BDNF) и посредством связывания с TrkB-рецепторами могут неблагоприятно влиять на нейрогенез и нейропластичность. Кроме того, они могут воздействовать на систему глутамата путем активации фермента, индоламин-2,3-диоксигеназы, который катаболизирует триптофан в кинуренин с последующим образованием нейроактивных метаболитов, которые, в свою очередь, путем рецептор-опосредованного воздействия снижают нейротрансмиссию и повышают эксайтотоксичность [5].

Вышесказанное объясняет связь между депрессией, воспалением, психоэмоциональным стрессом и нейродегенеративными процессами, преимущественно регистрируемыми в гиппокампе. Показанный нами эффект модулированных ПАВ иммунокомпетентных клеток купировать поведенческие паттерны депрессивно-подобного состояния, снижать катаболизм триптофана и стимулировать нейрогенез в гиппокампе у депрессивно-подобных животных регистрируется на фоне снижения продукции спленоцитами провоспалительных и повышения противовоспалительных цитокинов, равно как и аналогичного изменения количественного содержания указанных цитокинов в патогенетически значимых для депрессивного состояния структурах головного мозга. Это позволяет судить о цитокинопосредованном механизме продемонстрированных эффектов клеточной трансплантации.

Заключение. Представленные результаты свидетельствуют о том, что у депрессивно-подобных животных иммунные клетки, обработанные экстракорпорально кофеином, воздействуя на основные патогенетические механизмы депрессии, оказывают позитивный психонейроиммунотулирующий эффект, что обуславливает возможность и перспективность иммунотерапии данной патологии аутологичными иммунными клетками с модулированной *in vitro* ПАВ функциональной активностью.

Библиографический список

1. Маркова Е.В. Иммунная система и высшая нервная деятельность. Механизмы нейроиммунных взаимодействий в реализации и регуляции поведенческих реакций. Saarbrücken, 2012: 260.
2. Clark S.M., Vaughn C.N., Soroka J.A., Li X., Tonelli L.H. Neonatal adoptive transfer of lymphocytes rescues social behaviour during adolescence in immune-deficient mice. *European Journal of Neuroscience*. 2018; 47: 968–978. DOI:10.1111/ejn.13860
3. Маркова Е.В., Княжева М.А., Рюмина Т.В., Козлов В.А. Особенности функционирования клеток иммунной системы у особей с агрессивным и депрессивноподобным типами поведения. *В мире научных открытий*. 2014; 8 (56):131-147. DOI: 10.12731/wsd-2014-8-10
4. Маркова Е.В., Княжева М.А., Савкин И.В., Тихонова М.А., Амстиславская Т.Г. Способ стимуляции нейрогенеза в гиппокампе. Патент на изобретение RU 2675111, 17.12.2018. Заявка № 2017110987 от 31.03.2017; 30(S1): 1567.
5. Himmerich H., Patsalos O., Lichtblau N., Ibrahim M.A.A., Dalton. B. Cytokine Research in Depression: Principles, Challenges, and Open Questions. *Front Psychiatry*. 2019 February 7; 10:30. doi: 10.3389/fpsy.2019.00030

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ ТЯЖЕЛЫХ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

¹А.В. Марусин, ²А.Н. Корнетов, ¹М.Г. Сваровская,
¹К.В. Вагайцева, ¹А.В. Бочарова, ¹В.А. Степанов

¹ НИИ медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

² ФГБУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Томск, Россия

Введение. Фундаментальной проблемой является комплексное изучение процессов психического развития и психического здоровья, формируемых путём сложного взаимодействия биологических и социальных процессов в ходе онтогенеза. Актуальным является выявление молекулярно-генетических маркеров нарушений функций центральной нервной системы и определение их связи с поведенческими и/или когнитивными паттернами у людей с психическими расстройствами и у здоровых лиц.

Целью настоящего исследования являлось выявление общих молекулярно-генетических паттернов подверженности к тяжелым поведенческим расстройствам (шизофрения и болезнь Альцгеймера) с ранговыми (порядковыми) психическими признаками личности, темперамента и характера у лиц молодого возраста.

Материалы и методы. Исследование выполнено на выборке из 150 молодых людей – студентов медицинского вуза (36 мужчин и 114 женщин). Средний возраст равен 22,8 года (min – 20,6; max – 28 лет). Русские составили 94% выборки. Все участники подписали информированное согласие. ДНК выделена из периферической венозной крови стандартным фенол-хлороформным методом. Участники обследованы при помощи психодиагностического инструмента: «Шестнадцатифакторный личностный опросник» (16PF) [1]. Мультиплексное генотипирование проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF) [2].

Соответствие распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга (PXB), наблюдаемую и ожидаемую гетерозиготность проводили общепринятыми методами популяционной биометрии [3]. Для анализа связи изученных полиморфных вариантов с факторами теста Кеттелла использован непараметрический медианный тест. Принят 5%-й уровень статистической значимости p . Все расчеты выполнены в программе Statistica 5.0.

В таблице представлены 29 изученных полиморфных варианта, гены, в которых они расположены, а также ранее выявленные взаимосвязи с помощью широкогеномного анализа ассоциаций (GWAS).

№	rs	Ген	Болезнь/Локализация
1	rs1010304	<i>CHD6</i>	Интрон
2	rs1031381	<i>NCAPD3</i>	Когнитивные способности
3	rs10489202	<i>MPC2, BRP44, DCAF6</i>	Шизофрения
4	rs11064768	<i>CCDC60</i>	Шизофрения
5	rs11191580	<i>NT5C2</i>	Шизофрения
6	rs12125971	<i>ZNF365</i>	Высокий интеллект
7	rs12140439	<i>SEC16B</i>	Шизофрения
8	rs12922317	<i>RUNDC2A</i>	Шизофрения
9	rs12989701	<i>BIN1</i>	Болезнь Альцгеймера
10	rs138880	<i>BRD1</i>	Шизофрения
11	rs1466662	<i>DCHS2</i>	Болезнь Альцгеймера
12	rs1532278	<i>CLU</i>	Шизофрения
13	rs1635	<i>NKAPL</i>	Шизофрения
14	rs16887244	<i>LSM1, WHSC1L1</i>	Шизофрения
15	rs16897515	<i>POM121L2</i>	Шизофрения
16	rs17203055	<i>ARHGAP31</i>	Шизофрения
17	rs17512836	<i>TCF4</i>	Шизофрения
18	rs17594526	<i>TCF4</i>	Шизофрения
19	rs17693963	<i>MHC</i>	Шизофрения
20	rs3826656	<i>CD33</i>	Болезнь Альцгеймера
21	rs433598	<i>ACSM1</i>	Шизофрения
22	rs4420638	<i>APOC1</i>	Когнитивные способности
23	rs472926	<i>CDON</i>	Болезнь Альцгеймера
24	rs4765905	<i>CACNA1C</i>	Шизофрения
25	rs561655	<i>PICALM</i>	Болезнь Альцгеймера
26	rs6859	<i>PVRL2</i>	Болезнь Альцгеймера
27	rs7004633	<i>MMP16</i>	Шизофрения
28	rs7341475	<i>RELN</i>	Шизофрения
29	rs7561528	<i>BIN1</i>	Болезнь Альцгеймера

Результаты и обсуждение. Показана статистически значимая ассоциация фактора А и полиморфного варианта № 21 в гене *ACSM1* ($p=0,047$), для которого ранее выявлена связь с шизофренией методом GWAS. Фактор А оценивает замкнутость – общительность человека. С факторами В (интеллект) и С («эмоциональная нестабильность – эмоциональная стабильность») не обнаружено взаимосвязей ни с од-

ним из 29 вариантов. С фактором Е («подчиненность – доминантность») обнаружены две ассоциации полиморфных маркеров № 1 в гене *CHD6* ($p=0,032$) и № 12 (*CLU*; $p=0,025$). Хромодоменная геликаза 6 ДНК-связывающий белок (*CHD6*) мало изучена. Ранее в экспериментах по подавлению экспрессии показано, что *CHD6* является негативным модулятором репликации вируса гриппа. Ген кластерина (*CLU*) ассоциирован с шизофренией. С фактором F («сдержанность – экспрессивность») выявлена связь с маркером № 6 (*ZNF365*; $p=0,005$), для которого методом GWAS показана ассоциация с высоким интеллектом.

С факторами G («низкая нормативность поведения – высокая нормативность поведения») и H («робость – смелость») ассоциаций не обнаружено. Показаны ассоциации вариантов № 9 и 29, расположенных в одном и том же гене *BIN1*, связанным с болезнью Альцгеймера (БА) и фактором I («жесткость – чувствительность») ($p=0,045$ и $0,0004$ соответственно). Не выявлено взаимосвязей генетической изменчивости 29 полиморфных вариантов с факторами L («доверчивость – подозрительность»), M («практичность – мечтательность») и N («прямолинейность – дипломатичность»). Для маркера № 21 (*ACSM1*), ассоциированного с шизофренией, обнаружена взаимосвязь с фактором O («спокойствие – тревожность») ($p=0,018$).

С фактором Q1 («консерватизм – радикализм») ассоциированы варианты № 4 (*CCDC60*) и 14 (*LSM1*, *WHSC1L1*), ранее продемонстрировавших взаимосвязь с шизофренией ($p=0,008$ и $0,02$ соответственно). Домен, содержащий 60 спиралей (*CCDC60*), по данным GWAS, помимо шизофрении, ассоциирован с обучающими тестами, количеством отложений церебрального амилоида и не долевым внутримозговым кровоизлиянием. Ген *LSM1* является членом семейства LSM РНК-связывающих белков и ассоциирован также с систолическим давлением крови. Фактор Q2 («конформизм – неконформизм») связан с двумя полиморфными вариантами № 1 в гене *CHD6* ($p=0,035$) и 25 (*PICALM*; $p=0,001$). Как было показано выше, вариант № 1 ассоциирован с фактором Е, а последний маркер связан с БА. Фактор Q4 («расслабленность – напряженность») не показывает ассоциаций, тогда как фактор Q3 («низкий самоконтроль – высокий самоконтроль») взаимодействует с тремя маркерами № 3 (*MPC2*; $p=0,013$), 6 (*ZNF365*; $p=0,024$) и 22 (*APOC1*; $p=0,034$). Ранее методом GWAS были продемонстрированы ассоциации: *MPC2* с шизофренией, *ZNF365* с высоким интеллектом и *APOC1* с умственными способностями.

Заключение. Таким образом, в ходе настоящего исследования выявлены статистически значимые ассоциации для семи факторов теста Кеттелла – А, Е, F, О, Q1, Q2, Q3 и 12 полиморфных вариантов. При этом варианты № 1 и 6 повторяются для двух факторов Е+Q2 и F+Q3 соответственно. Возможно, полученные данные свидетельствуют об общем генетическом паттерне наследуемости психических и неврологических расстройств с вариабельностью когнитивных и личностных признаков.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 20-015-00397.

Библиографический список

1. Капустина А.Н. Многофакторная личностная методика Р. Кеттелла. СПб.: Речь, 2004: 104.
2. Степанов В.А., Трифонова Е.А. Мультиплексное генотипирование однонуклеотидных полиморфных маркеров методом масс-спектрометрии MALDI-TOF: частоты 56 SNP в генах иммунного ответа в популяциях человека. *Молекулярная биология*. 2013; 47(6): 976-986. DOI: 10.7868/S0026898413060153
3. Животовский Л.А. Популяционная биометрия. М. : Наука, 1991: 270.

СОВРЕМЕННЫЙ СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ, ТЕРАПИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

В.Г. Митихин, Т.А. Солохина, Г.В. Тюменкова

ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

Актуальность исследования. На современном этапе изучения тенденций в области нейробиологических исследований психических и аддиктивных расстройств можно говорить о том, что совершенствование нейropsychиатрической помощи связано с внедрением системных подходов к развитию научных основ в данной сфере. Это обусловлено тем, что причинные факторы или факторы риска психической патологии могут подключаться на многих уровнях: генетическом, нейрональном и средовом, вовлекая индивидуальные особенности, а также семейный и социальный контекст. При этом существенное значение приобретает факт, что подобное понимание мультифакториальной и многоуровневой природы патологии вмещает в себя представления о том, что воздействия на каждом из этих разных уровней могут повлиять на начало и течение заболевания, а следовательно, должны учитываться при первичной профилактике и последующей психосоциальной терапии и реабилитации пациентов [1, 2].

Для повышения валидности диагностики психических расстройств на текущем этапе развития психиатрии предлагается использовать дименсиональные оценки, которые являются существенным дополнением к диагностике категориальной. Дименсиональные оценки в психиатрии представляют собой ранговые оценки, полученные с помощью психометрических инструментов (шкал, опросников) и отражающие оценку степени выраженности симптомов.

Ранговые (дименсиональные) шкалы широко используются в психиатрической и неврологической практике для сравнительной оценки тяжести психопатологических состояний в динамике (например, в процессе психофармакотерапии или психосоциальной реабилитации), для оценки выраженности неврологических, нейрокогнитивных и социальных нарушений. К наиболее известным и широко используемым относятся такие шкалы, как шкала PANSS, оценки медикаментозного комплаенса (прогноз уровня приверженности больного к длительному приёму медикаментов), оценки психического статуса (PSE), шкала социального функционирования, шкала Гамильтона, шкала комы Глазго и десятки других шкал.

В структуру диагностического руководства по психическим расстройствам DSM-5, введенного в действие в 2013 г., наряду с категориями были введены дименсиональные аспекты диагноза. В 2008 г. Национальный Институт психического здоровья США (NIMH) представил проект по Исследовательским критериям доменов (RDoC), цель которого была определена как «Создание новых подходов к классификации психических расстройств для научных исследований на основе дименсий поведения и нейробиологических показателей» [1].

Современные подходы к диагностике расстройств в психиатрии можно кратко описать следующим образом: клинические (категориальные) системы классификации → дименсиональные модели классификации (например, DSM-5) → нейробиологические модели классификации (эндофенотипы в рамках проекта RDoC). Корректно согласовать и интегрировать эти подходы в указанной цепочке мешает возникающее в настоящее время противоречие: для проведения исследований в рамках RDoC необходимы надежные классификации расстройств, но для создания точных и доказательных классификаций нужны данные нейробиологических исследований.

Цель работы: анализ проблем, возникающих при диагностике психопатологических состояний, оценке их тяжести, а также при оценке эффективности психосоциального лечения и реабилитации.

Материал и методы. Материалом для данной работы послужила совокупность российских и зарубежных научных публикаций, посвященных использованию и обработке данных в области психических расстройств (см., например, ссылки в [3]).

Методы анализа данных: клинический, статистический, ранговые методы, методы системного анализа данных (в частности алгоритмы метода анализа иерархий – МАИ).

Обсуждение результатов. Слабой стороной дименсионального подхода является существенное размытие классификационной границы – отнесение клинически сходных состояний в одну группу (спектры). На наш взгляд, это следствие некорректной обработки ранговых данных. Ранги представляют собой метки (отметки), между которыми определены лишь операции равенства («равно») и порядка («меньше-больше»). Для ранговых (дименсиональных) шкал не имеет смысла вычисление простейших статистических характеристик ранговых выборок, таких как среднее (средний балл), дисперсия и т.д. Это хорошо известные факты из теории измерений и теории шкал, которые вошли в учебники по математическим методам обработки данных (см., например, ссылки в [3]).

В медицине (и в частности в психиатрии) при оценке состояния и поведения пациента необходимо принимать решения (оценка состояния, постановка диагноза и др.) на основе анализа разнородной информации. Эти сведения иерархически организованы и включают как числовые (кардинальные) показатели (например, возраст, длительность заболевания, частота госпитализаций, результаты биоанализов), так и нечисловые (ранговые, дименсиональные) показатели (выраженность психопатологических симптомов, характеристики социального поведения и окружения). В настоящее время наиболее естественным и эффективным методом принятия решения для многокритериальных проблем, в которых должна обрабатываться разнородная информация (количественная и качественная), является метод анализа иерархий (МАИ) [3, 4].

Анализ проблем оценивания психопатологических состояний на основе категориальных и психометрических (ранговых) шкал и субшкал показывает, что эти задачи могут быть представлены в виде соответствующих иерархий, структуру которых необходимо учитывать при обработке исходной информации [3]. Поэтому применение аппарата МАИ в этих ситуациях наиболее естественно. К основным достоинствам МАИ относится использование шкалы отношений (фундаментальной шкалы) для обработки разнородных данных на основе экспертной, клинической информации. Эта шкала была разработана по принципу базовых соотношений модели нервного возбуждения (известный закон «стимул – реакция», или закон Вебера–Фехнера) и апробирована в разнообразных по сфере приложениях метода МАИ к проблемам принятия решений [3, 4].

Для корректного преобразования исходной ранговой информации в числовые (кардинальные) данные предлагается использовать процедуры МАИ. Реализация процедур МАИ для обработки психометрической информации основана на применении нормативного подхода МАИ. Нормативный подход в МАИ базируется на использовании экспертных парных сравнений уровней психометрической шкалы для формирования числовой шкалы интенсивностей психометрических оценок [3, 4]. В работе [3] на простейших примерах, имеющих общемедицинскую значимость, продемонстрирована техника использования нормативного подхода МАИ, показана несостоятельность интерпретации ранговой информации как числовой информации, а также слабая разрешающая способность ранговых методов.

На практике могут использоваться как индивидуальные экспертные оценки лечащего врача (персонализированный метод ведения пациента), так и усредненные оценки группы экспертов (для случая бригадного метода ведения пациента).

Перспективность использования иерархических моделей для классификации и оценки тяжести психических расстройств показывает пример разработки «Иерархической таксономии психопатологий» (HiTOP) представительным консорциумом психиатров [5]. В настоящее время HiTOP лучше, чем традиционные диагностические системы, согласуется с генетической «архитектурой» самих психических расстройств и с влиянием факторов среды. Возможно, дименсиальные подходы, сформулированные в HiTOP, приведут к появлению клинически содержательных и полезных подходов к характеристике общей тяжести психопатологии.

Выводы. Фундаментальное отличие предлагаемого подхода на основе МАИ от рангового подхода – формирование результатов обработки психометрической (дименсиональной) информации в шкале отношений (числовой шкале), что обеспечивает корректную интеграцию психометрических и нейробиологических характеристик при рассмотрении процедур диагностики, психосоциальной терапии и реабилитации. Подход также обеспечивает широкое применение математических операций, построение адекватных моделей соответствующих процессов и корректное использование получаемых оценок в клинической практике и научных исследованиях.

Библиографический список

1. Cuthbert B. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry*. 2014; 13 (1): 28–35. doi.org/10.1002/wps.20087
2. Ястребов В.С., Митихин В.Г., Солохина Т.А., Митихина И.А. Научные основы организации психиатрической помощи: разработка концептуальной базы современной психиатрической службы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116 (9): 4-12. doi: 10.17116/jnevro2016116914-12
3. Митихин В.Г., Солохина Т.А. Обработка полученных при использовании психометрических шкал ранговых данных на основе метода анализа иерархий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(2): 49-54. doi:10.17116/jnevro201911902149
4. Саати Т.Л. Принятие решений при зависимостях и обратных связях: Аналитические сети / пер. с англ. М.: Изд-во ЛКИ; 2008: 360.
5. Krueger R.F., Kotov R., Watson D. et al. Progress in achieving quantitative classification of psychopathology. *World Psychiatry*. 2018 October; 17(3): 282-93. doi:10.1002/wps.20566

УРОВЕНЬ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ И АФФЕКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Е.В. Михалицкая, А.С. Бойко

**НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия**

Актуальность. Аддиктивные и аффективные расстройства нередко являются коморбидными заболеваниями, каждое из которых повышает риск развития другого и оказывает взаимное неблагоприятное влияние. Результаты ряда исследований подтверждают высокую частоту коморбидности алкогольной зависимости с депрессивными расстройствами [1]. При этом аффективные расстройства часто остаются недиагностированными, что в свою очередь может стать причиной снижения эффективности терапии и ухудшения прогноза течения как аддиктивных, так и аффективных расстройств [2].

Транскрипционные факторы, такие как CREB и NF-κB, регулируют экспрессию разнообразных генов ЦНС и совсем недавно стали рассматриваться в качестве белков, участвующих в патогенезе алкогольной зависимости и аффективных расстройств.

Транскрипционный фактор CREB содержит С-концевой основной домен, который обеспечивает связывание ДНК, и лейциновый домен, который облегчает димеризацию. Таким образом, CREB способен связывать CRE-последовательность ДНК и регулировать экспрессию генов, тем самым регулируя широкий спектр клеточных функций, в том числе нейротрансмиссию, клеточные функции, сигнальную трансдукцию, транскрипцию, метаболизм и нейропластичность. Фосфорилирование и активация CREB в клетках осуществляется в ответ на действие факторов роста. Показано, что он играет важную роль в развитии зависимости от психоактивных веществ, а кроме того, вовлечен в поведенческие модели тревоги и депрессии [3].

NF-κB хорошо известен как активатор воспалительных и нейроиммунных реакций в ЦНС. Этот фактор транскрипции экспрессируется в нейронах и глии, где регулирует как физиологические процессы, так и нейродегенерацию. Ядерная активация NF-κB связана с индукцией нескольких провоспалительных хемокинов, цитокинов, оксидаз, протеаз и других нейроиммунных генов. Активация провоспалительного каскада NF-κB с одновременным снижением нейротропной передачи сигналов CREB приводит к повышенной возбудимости, повреждению нейронов и реорганизации сети, что также может представлять собой механизм, способствующий развитию алкоголизма [4].

Цель. Изучить содержание транскрипционных факторов CREB и NF- κ B в мононуклеарах периферической крови пациентов с алкогольной зависимостью и депрессивными расстройствами.

Материал и методы. Исследование было проведено на выборке из 52 больных с алкогольной зависимостью (F10.2 по МКБ-10), 51 больного с аффективными расстройствами (F31, F32, F33, F34 по МКБ-10), 11 больных с коморбидным течением алкогольной зависимости и депрессивных расстройств. В качестве контрольной группы были исследованы 59 психически и соматически здоровых лиц. Исследование проводилось на базе ЦКП Томского НИМЦ «Медицинская геномика». Из крови больных и здоровых лиц были выделены мононуклеары на градиенте плотности фиколл-урографина с последующим приготовлением клеточных лизатов с использованием реагентов MILLIPLEX MAP Lysis buffer for Multiplexing (Merck, Германия). Измерение содержания транскрипционных факторов CREB и NF- κ B было проведено с помощью мультиплексного анализатора MAGPIX с использованием наборов 9-Plex Multi-Pathway Total Magnetic Bead Kit MILLIPLEX® MAP. Конечные результаты содержания исследуемых аналитов представлены в виде отношения к нормализующему контролю GAPDH. Статистическая обработка результатов произведена с помощью программы Statistica 12 с использованием критерия Краскела–Уоллиса. Все конечные результаты содержания исследуемых аналитов в мононуклеарах крови представлены в виде отношения к нормализующему контролю GAPDH.

Результаты. При исследовании содержания транскрипционного фактора CREB в мононуклеарах периферической крови больных и психически здоровых лиц получили следующие результаты. При сравнении 4 исследуемых групп были выявлены статистически значимые различия в относительном содержании внутриклеточного CREB ($p=0,0183$). Содержание CREB в мононуклеарах периферической крови пациентов с текущим депрессивным эпизодом на момент поступления в стационар было статистически значимо выше (3,81 [3,21 – 4,59]) аналогичного показателя у больных с алкогольной зависимостью (3,23 [1,98 – 3,91]) ($p=0,021$).

При исследовании содержания транскрипционного фактора NF- κ B наблюдалась схожая картина. В мононуклеарах периферической крови 4 исследуемых групп были выявлены статистически значимые различия ($p=0,0175$). Содержание NF- κ B в мононуклеарах периферической крови пациентов с аффективными расстройствами было статистически значимо выше (5,05 [3,03 – 7,03]), чем данный показатель в группе больных с алкогольной зависимостью (3,92 [1,59 – 5,34]) ($p=0,0137$).

Вывод. Аффективные расстройства в отличие от алкогольной зависимости сопровождаются активацией транскрипционных факторов CREB и NF- κ B, что может свидетельствовать о различиях в патогенезе алкогольной зависимости и аффективных расстройств.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 19-315-90032.

Библиографический список

1. Andersen A.M., Pietrzak R.H., Kranzler H.R. et al. Polygenic scores for major depressive disorder and risk of alcohol dependence. *JAMA Psychiatry*. 2017 Nov 1;74(11):1153-1160. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.2269
2. Рошина О.В., Розин А.И., Счастный Е.Д., Бохан Н.А. Клиническое значение коморбидности аффективных расстройств и алкогольной зависимости. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18(4): 110-118. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-4-110-118
3. Hettema J.E., Hendricks P.S. Motivational interviewing for smoking cessation: a meta-analytic review. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2010 Dec;78(6):868-84. doi: 10.1037/a0021498
4. Vetreno R.P., Crews F.T. Current hypotheses on the mechanisms of alcoholism. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014; 125: 477-497. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62619-6.00027-6>

КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОМАТОФОРМНЫХ РАССТРОЙСТВ

А.И. Мухаметова, В.В. Васильев

**ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»
Минздрава РФ, Ижевск, Россия**

Актуальность. Соматоформные расстройства являются на сегодняшний день одним из распространенных видов психической патологии. Анализ литературных данных позволяет утверждать, что частота данных расстройств в населении нашей страны составляет 1–6% (Боброва М.А., 2012; Андрищенко А.В., 2014; Пережогин Л.О., 2015; Прибытков А.А., Еричев А.Н., 2017), а их распространенность среди пациентов общесоматической сети может достигать 30–40% (Собенников В.С., Белялов Ф.И., 2010; Чижова А.И., 2011; Кухтевич И.И., 2017). Сообщается, что соматоформные расстройства создают серьезное финансовое бремя для системы здравоохранения (Цыганков Б.Д., Куличенко А.Д., 2015). Представляется вполне закономерным, что в последние годы данная проблема активно изучается в нашей стране. Однако до настоящего времени среди отечественных исследователей отсутствует единство взглядов на классификацию, этиологию и патогенез указанных психических расстройств.

Цель исследования: провести клинико-психологическое исследование соматоформных расстройств и дать их диагностическую характеристику с позиций нозологического подхода.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе отделения неврозов Республиканской клинической психиатрической больницы Министерства здравоохранения Удмуртской Республики (г. Ижевск). Было обследовано 26 пациентов, страдающих расстройствами, относящимися к рубрике МКБ-10 «Соматоформные расстройства» (F45). Большинство из них (13 человек) страдали соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы, у 8 было диагностировано ипохондрическое расстройство, у 2 – соматизированное расстройство, у 1 – устойчивое болевое расстройство, еще у 2 – другие соматоформные расстройства. Среди обследованных было 7 мужчин и 19 женщин. Средний возраст пациентов составил $37,7 \pm 2,01$ года.

Методами исследования явились клинико-психопатологический (критерии МКБ-10, психиатрическая синдромология), клинико-anamnestический (разработанный нами анамнестический опросник) и экспериментально-психологический (опросник невротических состояний Яхина–Менделевича, индивидуально-типологический опросник Л.Н. Собчик, Торонтская алекситимическая шкала).

Результаты и обсуждение. Выявление ведущих психопатологических синдромов в рамках настоящего исследования осуществлялось путем клинико-психопатологического анализа, дополненного данными, полученными с помощью опросника Яхина–Менделевича. В большинстве случаев ведущим психопатологическим синдромом у исследуемых пациентов оказался синдром генерализованной тревоги (38,48%), несколько реже встречались астенический, истероконверсионный, обсессивно-фобический и субдепрессивный синдромы (на все приходилось по 15,38%). Все перечисленные синдромы были представлены у пациентов своими соматизированными вариантами.

Изучение личностных черт пациентов с помощью индивидуально-типологического опросника Л.Н. Собчик позволило констатировать у них определенные типы характера. Было обнаружено, что чаще других у исследуемых пациентов встречались психастенический и истерический типы характера (по 30,77%), при этом истерический тип характера был представлен исключительно у лиц женского пола. По уровню алекситимии большая часть пациентов (65,38%) соответствовала алекситимическому типу личности, 34,62% – промежуточному типу. Личностей неалекситимического типа среди исследуемых пациентов не оказалось вовсе. Данный результат косвенно подтверждает значимую роль алекситимии в генезе соматоформных расстройств.

При анализе ведущих этиологических факторов развития психического расстройства (по данным анамнестических опросников) преобладание психогенных факторов выявлено у 65,39% пациентов, экзогенных факторов – у 26,92%, эндогенных факторов – у 7,69%. С точки зрения нозологического подхода, у большинства (73,07%) исследуемых пациентов были диагностированы неврозы, у 19,23% – неврозоподобные расстройства органической этиологии, по 3,85% случаев приходилось на доли циклотимии и неврозоподобной шизофрении. Указанный результат говорит о нозологической неоднородности соматоформных расстройств, на чём уже акцентировали внимание ранее некоторые исследователи (Чутко Л.С., 2011; Прибытков А.А., Еричев А.Н., 2017).

Заключение. Таким образом, проведенное исследование позволило получить представление о ряде клинико-психологических характеристик контингента больных соматоформными расстройствами. К важнейшим из выявленных характеристик относятся доминирование у указанной категории больных синдрома генерализованной тревоги, преобладание среди них лиц с психастеническим и истерическим типами характера, высокий уровень алекситимии, нозологическая неоднородность имеющихся психических расстройств. Знание указанных характеристик может быть полезно с точки зрения построения общей патогенетической концепции соматоформных расстройств, а также с позиций разработки психофармакологических и психотерапевтических подходов к их лечению. Необходимо подчеркнуть, что, учитывая малый объем исследуемой выборки, результаты, полученные в ходе настоящего исследования, следует считать предварительными.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ЮНОШЕСКИХ ЭНДОГЕННЫХ ГЕБОИДНЫХ ДЕПРЕССИЙ

И.В. Олейчик, С.А. Зозуля, Е.Р. Николаева, Т.П. Ключник

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Актуальность. Проблема ранней диагностики и типологии юношеских эндогенных депрессий остается одним из наиболее сложных вопросов современной психиатрии, что обусловлено целым рядом особенностей клинической картины этих состояний, существенно отличающейся от таковой при депрессиях, возникающих в зрелом возрасте. Наиболее социально значимыми, а к тому же крайне трудными для диагностики вариантами юношеских эндогенных депрессий являются так называемые гебоидные депрессии, маскированные грубыми расстройствами поведения.

Важное патогенетическое звено в развитии эндогенных депрессий – изменение функционирования иммунной системы, а некоторые иммунологические показатели могут рассматриваться также в качестве объективных критериев для оценки тяжести депрессивных расстройств.

Цель исследования: клинико-иммунологическая дифференциация юношеских эндогенных гебоидных депрессий.

Материалы и методы. Обследовано 37 пациентов женского пола с юношескими эндогенными гебоидными депрессиями различной нозологической принадлежности (по МКБ-10): расстройства шизофренического спектра – F20.0, F25.1, F21.4 (46,7%); аффективные заболевания – F31-34 (35,0%); расстройства личности – F60-61 (18,3%). Средний возраст больных составил $19,25 \pm 2,82$ года, медиана – 19 лет. Группу контроля составили 30 здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами. Для определения степени тяжести депрессии использовали шкалу Гамильтона HDRS. В плазме крови исследуемых определяли активность/уровень иммунологических маркеров, отражающих выраженность текущего патологического процесса в мозге. Определение активности маркеров воспаления – лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ) проводили спектрофотометрическим методом, уровень аутоантител к нейроантигенам S100b и основному белку миелина (ОБМ) определяли методом иммуноферментного анализа. Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы IBM SPSS Statistics 23.

Результаты. В ходе анализа клинического материала выделено три типологических варианта юношеских гебоидных депрессий. 1-я группа – экзистенциально-гебоидные депрессии (n=11) улиц с мрачным мировоззрением, протестным поведением по отношению к существующим нормам, которое, согласно вышеописанным взглядам, приобретало характер эпатажа, вызывающего демонстративное несоблюдение социальных норм и приличий на «идейной» основе. Аутоагрессивное и суицидальное поведение так же несло демонстративный и нарочито гротескный характер, служило «подтверждением» следования изложенным идеалам. Больные были полны иронии, сарказма и критики существующих социальных устоев и правил, группировались с близкими по взглядам сверстниками, излагали свои мысли в социальных сетях, при этом испытывали пессимизм в плане возможности «что-либо изменить в этом мире». В структуре депрессии доминировал дисфорический радикал, характеризующийся полиморфизмом основных проявлений, с сочетанием апатии, адинамии, тоски, тревоги, носивших субклинический, стертый характер. Критика к своему поведению обычно отсутствовала, идей самообвинения не выявлялось.

2-я группа – гебоидные депрессии у лиц с расторможенностью влечений (n=19). Такие пациенты характеризовались промискуитетом, делинквентным поведением и криминальными поступками (воровство, хулиганство, грабеж, разбой, насилие), нарушениями пищевого поведения (обжорство, чревоугодие, вплоть до уровня булимии, сменявшееся анорексией), массивной алкоголизацией и употреблением различных ПАВ, а в ряде случаев импульсивными влечениями (клепто-, дромо-, пиромания). Данные поступки с известной критикой оценивались пациентами, которые говорили о своей «неспособности совладать с инстинктами», «безволии», «мягкотелости», «греховности». При этом подобное поведение носило и черты антидепрессивного: вышеописанные антисоциальные, приносящие удовольствие поступки на время уменьшали выраженность депрессии, тимический компонент которой был выражен сильнее, чем в 1-й группе (тоска, тревога, психическая анестезия проявлялись достаточно ярко). Идеи самообвинения после совершенных проступков часто становились психологической основой для нанесения самоповреждений и совершения суицидальных попыток, которые имели место на высоте рапгуса, не носили демонстративного характера и нередко оказывались завершенными.

3-я группа – гебоидные депрессии у лиц с «моральной дефицитарностью» (n=7). Пациенты с этим вариантом депрессии отличались подчеркнутым устранением от совместных дел семьи, школы, круга общения, возникновением клинической картины, напоминающей шизофренический дефект. Пациенты становились ленивыми, эгоцентричными, равнодушными, черствыми к близким, неряшливыми, отказывались от всех видов труда и активности из-за их «бессмысленности», подолгу смотрели телепередачи без разбора или слушали громкую музыку, требовали еды и обслуживания от родственников. В ответ на отказ становились агрессивными, злобными, конфликтными, проявляли гневливость, порою с разрушительным поведением. Часто не соблюдали личную гигиену, длительно не выходили из дома, время проводили в постели. Препятствовали родителям массу претензий, необоснованных обид, утверждали, что имеют право на праздный и иждивенческий образ жизни, так как «не просили их рожать, для того чтобы вечно трудиться, ведь жизнь дана для удовольствий». Признаки депрессии выражались в усилении «лени» в первой половине дня, наличии неразвернутых проявлений апатии, адинамии, психической анестезии, депрессивной деперсонализации. Суицидальные и аутоагрессивные тенденции были редкими. Отмечалось смутное ощущение своей измененности, утраты прежних интересов и влечений. При этом отчетливых внешних проявлений сниженного настроения не выявлялось, идеи самообвинения

и критика к своему поведению практически отсутствовали. Больные выглядели скорее высокомерными и самодовольными, иногда даже дурашливыми. Тем не менее обращали на себя внимание медлительность пациентов в речи, однообразие модуляций голоса, неловкость, неторопливость и диспластичность в движениях, что может свидетельствовать о стертых признаках идеомоторного торможения.

При определении иммунологических показателей в выделенных типологических группах выявлена активация воспалительных реакций в виде повышения активности протеолитического фермента нейтрофилов ЛЭ ($p < 0,01$) и её ингибитора – острофазного белка $\alpha 1$ -ПИ ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. Отмечено, что при относительно умеренном повышении активности ЛЭ во всех обследованных группах активность $\alpha 1$ -ПИ в каждой из групп была различной, статистически значимо увеличиваясь от 1-й группе к 3-й ($p < 0,05$). Сходная тенденция была выявлена и в отношении уровня аутоантител к нейроантигенам S100b ($p < 0,05$) и ОБМ ($p < 0,02$).

2-я группа пациентов с гебоидными депрессиями с расторможенностью влечений по уровню активации иммунной системы занимала промежуточное положение между 1-й и 3-й группами, была наиболее гетерогенной и характеризовалась большим разбросом значений всех изучаемых иммунных маркеров, в том числе и активности ЛЭ. При межгрупповом сравнении статистически значимых различий ни по одному из показателей не было выявлено. Предположительно, такой разброс может быть связан с различными клинико-психопатологическими особенностями пациентов данной группы на момент обследования, что требует проведения дополнительного анализа с увеличением объема исследуемой выборки.

Заключение. Таким образом, в ходе исследования показано, что уровень активации иммунной системы, отражающий активность патологического процесса в головном мозге, как было установлено ранее, в выделенных типологических группах пациентов нарастает с усилением тяжести их клинического состояния (Клюшник Т.П. и др., 2017). Более высокий уровень активации иммунной системы характерен для пациентов с гебоидными депрессиями с картиной «моральной дефицитарности», что, предположительно, позволяет рассматривать эти депрессии как наиболее тяжелые. Депрессии, ассоциированные с наличием повышенного уровня аутоантител к нейроантигенам (аутоиммунный компонент), преимущественно имеют более сложную структуру, что, по-видимому, требует коррекции терапевтической и реабилитационной тактики в отношении таких больных.

Полученные результаты подтверждают патогенетическую роль иммунных механизмов в развитии юношеских гебоидных депрессий и открывают новые возможности для решения вопросов диагностики, прогноза и мониторинга состояния пациентов с юношескими гебоидными депрессиями в ходе проведения психофармакотерапии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 20-013-00129 А.

СВЯЗЬ ДЕФИЦИТА ИСПОЛНИТЕЛЬНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ С РАБОЧЕЙ ПАМЯТЬЮ У ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

А.Г. Пешковская, С.А. Галкин

**НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия**

Введение. Основные когнитивные нарушения, наблюдающиеся при алкогольной зависимости, включают нарушения рабочей памяти и исполнительных функций (англ. executive functions) (Пешковская А.Г., Галкин С.А., 2018). В широком смысле, исполнительное функционирование – обобщающий термин для всех процессов, используемых для управления и контроля познания (McCabe D.P. et. al., 2010). Исполнительное функционирование имеет значение в организации рабочей памяти, обеспечивая кодирование, поиск и воспроизведение информации с сохранением последовательности и интеграцией разных типов информации в семантические единицы (Галкин С.А. и др., 2019). По данным ряда исследований, исполнительное функционирование участвует в сознательных аспектах мнестического процесса, обеспечивая функционирование памяти за счет использования более эффективных стратегий принятия решений (Del Missier F. et. al., 2013; Bernardin F. et. al., 2014). Таким образом, мы предполагаем, что снижение исполнительного функционирования, являющееся характерной чертой больных алкогольной зависимостью, имеет связь с нарушениями рабочей памяти.

Цель. Изучить связь дефицита исполнительного функционирования с рабочей памятью у пациентов с алкогольной зависимостью (АЗ).

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе отделения аддиктивных состояний клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Обследовано 60 пациентов (18 женщин и 42 мужчины) в возрасте 30–50 лет с диагнозом «Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ, синдром алкогольной зависимости (F10.2 по МКБ-10), после детоксикации».

Критерии включения: верифицированный диагноз аддитивного расстройства в соответствии с МКБ-10, информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании, возраст 30–50 лет. Критерии исключения: наличие выраженных органических нарушений головного мозга, умственная отсталость, эпилепсия, отказ от участия в исследовании.

В качестве группы контроля было обследовано 30 психически и соматически здоровых лиц (17 женщин и 13 мужчин), сопоставимых по полу, возрасту и уровню образования с пациентами.

Оценка уровня исполнительного функционирования выполнена с помощью задачи Go/Nogo. Участники должны были нажимать на кнопку при появлении на экране компьютера сигнала Go и не нажимать на кнопку при появлении сигнала Nogo. Сигналы предъявлялись в случайном порядке. Время предъявления сигнала составляло 500 мс, интервал между сигналами – 800 мс. Исследование рабочей памяти осуществлялось с помощью теста Корси (Corsi Block Tapping Test). На экране компьютера появляются 9 кубиков, которые окрашиваются цветом в определенной последовательности. Каждому участнику исследования необходимо запомнить и воспроизвести эту последовательность. Тест начинается с последовательности из 2 кубиков, при правильном ответе её длина увеличивается. Проба прекращается в случае двух ошибочных воспроизведений подряд. Условной нормой считается правильное воспроизведение последовательности, состоящей из 5 и более единиц (объем рабочей памяти). Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы Statistica 10.0. Данные представлены в виде Median [Q1; Q3]. Проверка соответствия нормальному закону распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Полученные данные не подчинялись нормальному закону распределения. Использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни для оценки различий между двумя независимыми выборками (контроль vs. пациенты). Анализ корреляций когнитивных параметров осуществлялся с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. При сравнении групп (пациенты с АЗ и контроль) было получено статистически значимо большее количество ошибок в задаче Go/Nogo ($p = 0,00021$) у пациентов с АЗ по сравнению с контрольной группой. Также были выявлены статистически значимые различия по тесту Corsi, по результатам которого пациенты с АЗ показали более низкие значения по сравнению с контролем ($p = 0,012$).

В ходе корреляционного анализа Спирмена выявлены статистически значимые корреляции между показателями в задаче Go/Nogo (количество ошибок) и тесте Corsi (уровень рабочей памяти) ($r=-0,4756$; $p=0,0001$) у пациентов с алкогольной зависимостью.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что пациенты с алкогольной зависимостью имеют выраженные когнитивные снижения в сравнении с психически и соматически здоровыми лицами. Корреляционный анализ показал, что большое количество ошибок при активации исполнительной функции ассоциировано со значительным снижением объема рабочей памяти у пациентов с алкогольной зависимостью. Наши результаты подтверждают гипотезу о том, что дефицит исполнительного функционирования, характерный для пациентов с алкогольной зависимостью, вовлечен в дисфункцию рабочей памяти у этой категории пациентов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Администрации Томской области, проект № 19-413-703007.

Библиографический список

1. Пешковская А.Г., Галкин С.А. Когнитивный контроль при алкогольной зависимости и его нейрокорреляты. *Вопросы наркологии*. 2018; 12(171): 65-80.
2. McCabe D.P., Roediger H.L., McDaniel M.A., Balota D.A., Hambrick D.Z. The relationship between working memory capacity and executive functioning: evidence for a common executive attention construct. *Neuropsychology*. 2010 Mar;24(2):222-243. <https://doi.org/10.1037/a0017619>
3. Галкин С.А., Пешковская А.Г., Симуткин Г.Г., Васильева С.Н., Рощина О.В., Иванова С.А., Бохан Н.А. Нарушения функции пространственной рабочей памяти при депрессии легкой степени тяжести и их нейрофизиологические корреляты. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2019; 119(10): 56-61. DOI: 10.17116/jnevro201911910156
4. Del Missier F., Mäntylä T., Hansson P., Bruine de Bruin W., Parker A.M., Nilsson L.G. The multifold relationship between memory and decision making: an individual-differences study. *Journal of Experimental Psychology Learning Memory and Cognition*. 2013;39(5), 1344-1364. 2013; 5: 1344–1364. DOI:10.1037/a0032379
5. Bernardin F., Maheut-Bosser A., Paille F. Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects. *Front Psychiatry*. 2014 Jul 16;5:78. doi: 10.3389/fpsy.2014.00078

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЯХ

¹В.М. Полецкий, ¹В.В. Колмогорова, ²О.В. Даровских

¹ ГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

² ГБУЗ «Челябинская областная клиническая специализированная психоневрологическая больница № 1», Челябинск, Россия

Введение. Герпетические вирусные инфекции активно изучаются специалистами различных медицинских специальностей, так как они могут проявляться разными симптомами – от поражения слизистых оболочек и кожи до более тяжёлых поражений в виде энцефалитов, височной медианной эпилепсии, рассеянного склероза, лимбического энцефалита и т.д. Список клинических расстройств постоянно пополняется по мере прогресса вирусологической диагностики. Позиция психиатров в этом процессе достаточно обособленная, так как они обычно привлекаются интернистами для терапии психотических расстройств при вирусных энцефалитах. Пограничные психические расстройства, за исключением синдрома хронической усталости, не рассматриваются как нарушения, имеющие вирусную природу.

Материал и методы исследования. В исследование вошли 23 пациента, которые находились от 2 до 7 лет на «Д» учете у врачей-интернистов различных специальностей (терапевты, кардиологи, гастроэнтерологи, неврологи) и получали различную терапию, соответствующую выставленному диагнозу, без существенной положительной динамики. В дальнейшем обследованные больные были направлены на консультацию к врачам-психиатрам в ГБУЗ «ОКСПНБ № 1» г. Челябинска. Пациенты находились под нашим наблюдением с 2017 г. по 2019 г. Из 23 больных было 9 мужчин и 14 женщин, средний возраст составил 35 ± 4 года. У всех исследуемых наблюдались различные нервно-психические расстройства, которые сопровождались астенодепрессивной и ипохондрической симптоматикой, соматоформной вегетативной дисфункцией сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. Кроме того, наблюдались диссоциативная (конверсионная) симптоматика, нарушения сна, синестезии, парестезии и сенестопатии различной локализации, головокружения, тревожные и панические расстройства. Выявленные нервно-психические расстройства классифицировались нами в соответствии с МКБ-10 в рубриках F40–48 и F50–59.

Исследование проводилось клинико-психопатологическим, иммунологическим, нейрофизиологическим и нейровизуальными методами исследования.

Результаты исследования. У всех пациентов болезненному состоянию предшествовала нетяжелая ОРВИ, сопровождающаяся герпетическими высыпаниями. После стихания острых проявлений в 16 наблюдениях появлялась астеническая симптоматика, к которой в течение 1 месяца присоединялись другие неврозоподобные симптомы. У 7 пациентов неврозоподобные расстройства в виде тревожности, депрессии, вегетативной нестабильности, панических атак появлялись сразу по миновании острого периода ОРВИ. Пациенты долго и без эффекта получали симптоматическую терапию у врачей-интернистов. Симптомы усиливались, усложнялись, появлялись новые расстройства, снижалось качество жизни. На ЭЭГ у всех обследуемых обнаружены нарушения биоэлектрической активности головного мозга в виде снижения индекса альфа-ритма и увеличения медленных ритмов, ухудшение выполнения функциональных проб на усвоение ритмов, инверсия и восстановление ритмов на световое воздействие, рост индекса альфа-ритма при форсированном дыхании. При обзорных МРТ головного мозга у 22 обследуемых не было обнаружено грубых органических расстройств, за исключением нерезко выраженных признаков гидроцефалии. В одном случае у 39-летней женщины с диссеминированными сенестопатиями и парестезиями обнаружено 5 мелких очагов демиелинизации в подкорковых отделах мозга.

Иммунологическое исследование проводилось на наличие α , β , γ -герпесвирусов (за исключением вируса герпеса человека 8 типа, HHV-8). Исследовались IgM, IgG и полимеразная цепная реакция. У всех пациентов ПЦР была отрицательная, что свидетельствовало об отсутствии ДНК вируса в крови. Титры IgM не превышали референтных значений, что свидетельствовало об отсутствии текущего воспалительного процесса. В то же время уровень IgG был резко повышен, его титр превышал референтные значения в 20–50 раз (клинически значимым является повышение титра более чем в 4 раза). Выявлено значительное повышение титров IgG на следующие виды вирусов: у 11 пациентов обнаружен HVS-1, у 3 – HVS-4(EBV) и HVS-6A, у 8 – HVS-4(EBV), у 1-HSV-2 (VZV).

В связи с обнаруженными данными была высказана гипотеза, что возникновение различных нервно-психических расстройств у обследованных пациентов вызвано последствиями герпетической инфекции.

После получения информированного добровольного согласия всем исследуемым проводилась противовирусная терапия. Препараты на-

значались с учётом мировых стандартов противогерпетической терапии и включали сочетанный курс иммуномодуляторов, противовирусных и гормональных препаратов. Длительность курса терапии составляла 14 дней. За 7 до начала терапии отменялись все психотропные и соматотропные препараты, которые получали пациенты. После окончания курса терапии с клинических позиций оценивалась её эффективность и через 14 дней повторно исследовалась динамика IgG.

Результаты терапии. В одном случае наблюдалась полная редукция тревоги, головокружений, вегетативно-сосудистой нестабильности, что было расценено как выздоровление. В то же время через месяц вышеуказанные симптомы стали появляться вновь и потребовался повторный курс терапии, после которого наблюдается полная ремиссия в течение 2 лет. У остальных 22 испытуемых улучшение было менее выраженным. В первую очередь у пациентов отмечались улучшение настроения, рост психофизической активности, стабилизация вегетативных показателей и улучшение сна. Вместе с тем сохранялись парестезии, сенестопатии и нейропатические боли. Больные указывали на общее улучшение самочувствия, которого не было в течение болезни. Никаких побочных эффектов терапии не наблюдалось, все испытуемые выражали уверенность, что повторные курсы других противовирусных препаратов будут более результативными. Исследование IgG через 14 дней выявило его снижение только на 5–10%.

Выводы. На основании полученных данных можно предположить, что α -, β -, γ -герпесвирусы из слизистой оболочки носа у части больных могут мигрировать в головной мозг, поражая отдельные нервные клетки, ядра и ганглии. Поражение не носит характера классического воспалительного процесса и не диагностируется. Вирус, внедряясь в ДНК и РНК нервных клеток, приводит не к апоптозу, а к неправильному функционированию нейронных сетей с клиническими проявлениями, обусловленными локализацией поражения. Сложность диагностики и терапии таких состояний обусловлена, с одной стороны, отсутствием вируса и вирусного ДНК в крови, а с другой стороны – понятной клиницистам неврозоподобной симптоматикой, объясняемой функциональными нарушениями. По нашему мнению, необходимо помнить о нейротропности α -, β -, γ -герпесвирусов, проводить соответствующую иммунологическую диагностику и назначать комплексную противовирусную терапию в необходимых случаях. Основанием такой терапии может быть обнаружение крайне высоких титров IgG, более чем в 4 раза превышающих референтные значения. Представляются перспективными исследования, направленные на поиск препаратов для «ремонта» изменённой вирусом ДНК или РНК нервных клеток.

ФАКТОРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛИЗМОМ

В.Д. Прокопьева, Е.Г. Ярыгина, Т.Г. Бурдовицина, Н.А. Бохан

**НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия**

При разработке новых методов лечения алкогольной зависимости необходимо иметь информативные критерии оценки качества проведенного лечения. Одним из основных таких критериев является показатель устойчивости терапевтической ремиссии (ТР). В настоящее время для прогноза устойчивости ТР, как правило, используют клинические и социально-психологические показатели [1], хотя биологические факторы могут существенно повысить точность прогноза. Учитывая роль окислительного стресса (ОС) в патогенезе алкоголизма [2], при выборе наиболее перспективных биологических факторов, которые могут оказаться полезными для повышения точности прогноза длительности ТР, в поле зрения целесообразно включать показатели, отражающие степень выраженности окислительного стресса. К ним относятся признанные периферические маркеры ОС – окисленные белки (карбонилированные белки, КБ) и продукты перекисного окисления липидов (ТБК-реактивные продукты, ТБК-РП) плазмы крови.

С целью оценки потенциала карбонилированных белков и ТБК-реактивных продуктов как кандидатов на роль биомаркеров терапевтической ремиссии проведено их исследование в динамике терапии больных алкоголизмом.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 89 мужчин, больных алкоголизмом. Пациенты поступали на лечение в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Диагноз больных по МКБ-10 квалифицировался как «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя (синдром зависимости – F10.21 и синдром отмены – F10.30)». Группу контроля составили 38 практически здоровых мужчин соответствующего возраста.

Лабораторные исследования пациентов проведены в динамике стандартной терапии абстинентного синдрома и постабстинентного состояния: 1-я точка на 3–5-й день поступления пациента в стационар; 2-я точка – на 15–17-й день от начала поступления на фоне терапии. Забор крови для получения плазмы осуществляли из локтевой вены утром натощак с использованием стерильной системы однократного применения с ингибитором свертывания крови Sodium Heparin.

Исследование выполнено с соблюдением принципов информированного согласия Хельсинской Декларации ВМА, его проведение одобрено локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 112 от 26.06.2018 г.).

Окислительную модификацию белков в плазме крови оценивали по уровню карбонилированных белков (КБ) с использованием 2,4-динитрофенилгидразина. Общий белок определяли с помощью набора TotalProtein 120 фирмы Cormay (Poland) по прилагаемому протоколу. Окислительную модификацию липидов оценивали по содержанию ТБК-РП с применением набора реактивов ТБК АГАТ (ООО «Агат-Мед», РФ) по прилагаемому протоколу. Методики были адаптированы для измерения оптической плотности конечных продуктов реакции в планшетах (Orangescientific, Бельгия) на спектрофотометре EPOCH (BioTek Instruments, USA).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ STATISTICA для Windows, версия 12.0. Описательная статистика представлена медианой (Me) и межквартильным интервалом (LQ–UQ). Оценку достоверности межгрупповых различий проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни, для зависимой выборки использовали тест Вилкоксона. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

У больных алкоголизмом в 1-й точке исследования обнаружено статистически значимое по отношению к контрольной группе повышение уровня карбонилированных белков – 0,39 (0,34–0,47) и 0,35 (0,28–0,43) нмоль/мг соответственно (* $p=0,013$) и ТБК-реактивных продуктов – 2,84 (2,21–3,39) и 2,45 (2,10–2,80) нмоль/мл соответственно (* $p=0,025$). Дальнейшее лечение приводило к позитивной динамике уровня окисленных белков и липидов, что выражалось в статистически значимом снижении карбонилированных белков по отношению к 1-й точке – до 0,38 (0,31–0,45) нмоль/мг, а также ТБК-реактивных продуктов – до 2,50 (2,13–2,97) нмоль/мл; $p < 0,01$ в обоих случаях. При этом различия в концентрации окисленных биомакромолекул во 2-й точке обследования на начальном этапе формирования терапевтической ремиссии по сравнению с контролем были статистически не значимы (для КБ и для ТБК-РП $p > 0,05$).

Позитивная динамика окисленных белков и липидов плазмы крови больных алкоголизмом в процессе терапии показала перспективность их дальнейшего изучения с целью выявления связи с другими биологическими и клиническими параметрами для включения в комплекс периферических биомаркеров прогноза устойчивости терапевтической ремиссии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Администрации Томской области, проект № 18-44-700002.

Библиографический список

1. Винникова М.А. Ремиссии при синдроме зависимости: возможности формирования, этапы течения, клинические формы. *Вопросы наркологии*. 2017; 4-5: 83-102.
2. Бохан Н.А., Прокопьева В.Д., Иванова С.А., Ветлугина Т.П., Епимахова Е.В., Плотников Е.В., Ярыгина Е.Г., Бойко А.С. Окислительный стресс и его коррекция у больных алкогольной зависимостью (итоги исследований в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ). *Вопросы наркологии*. 2018; 3(163): 27-59.

**КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ СИНДРОМА
ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ СРЕДИ ПРОФЕССИЙ
«ЧЕЛОВЕК – ЧЕЛОВЕК»**

¹С.В. Пронин, ²М.Г. Чухрова, ¹Н.А. Малкина, ¹М.А. Пронина

¹ ФГБНУ «Научный Центр психического здоровья», Москва, Россия

² Новосибирский государственный педагогический университет,
Новосибирск, Россия

Актуальность исследования. Распространенность синдрома эмоционального выгорания (СЭВ) достигает до 30% среди медицинского персонала и преподавателей школ и вузов. На данный момент не определены критерии диагностики и профилактики СЭВ. Отсутствие точности диагностики и однозначной трактовки этого состояния не позволяет учитывать последствия его проявлений как среди медперсонала, так и среди учителей – ошибки, конфликтность, нарушение лечебной и учебной технологии, зависимость от ПАВ, аутоагрессивность, прекращение работы из-за болезненности, психической дезадаптации, порождающие дефицит кадров, низкий профессиональный потенциал и деперсонализацию труда. Подобная проблема касается тех специалистов, чья работа тесно связана с интенсивным и эмоционально напряженным взаимодействием с людьми: работников социальных служб, юристов, сотрудников пенитенциарной системы и правоохранительных органов. У этих специалистов наиболее часто наблюдаются психические и физиологические реакции на широкий круг ситуаций в трудовой деятельности. Со временем они начинают испытывать неудовлетворенность работой, теряют к ней интерес, формально исполняют свои обязанности. Расстройства постепенно прогрессируют, развиваются невротические и психосоматические явления.

Такие реакции являются проявлением феномена, известного как профессиональный стресс и, как следствие, синдрома профессионального выгорания (Freudenberger Н., 1974), определенного так же как синдром «бессильного помощника» (Schmidbauer W., 1977) или как «синдром эмоционального истощения» (Maslach С., 1981). Актуален поиск ответов, насколько СЭВ нозологичен, т.е. близок к определенному диагнозу МКБ-10, и является хроническим, статическим состоянием. Или же это невротическое переходное состояние, имеющее в основе социально-психологическую полиэтиологичность, и поэтому верифицируется с большими трудностями. На данный момент нет общепринятого, согласованного на международном уровне определения «выгорания». Это или сам синдром, или конечное состояние определенного процесса стигматизации профессиональной деятельности? Возможно, это динамический процесс «адаптация – дезадаптация – нозологическое состояние». Симптоматология СЭВ чрезвычайно сложная и неспецифическая. Необходима верификация факторов, приводящих к СЭВ, и выявление «неспецифичности – специфичности» между ними. Важно получение ответов, что предрасполагает, сдерживает это состояние, является триггерными и постоянными факторами СЭВ. На данный момент нет действующего стандартизированного международного инструмента для диагностики и дифференциальной диагностики с использованием внешних рейтинговых шкал. Эпидемиология и экономика с точки зрения распространенности СЭВ, экономической значимости недостаточно изучены. Этиопатогенез (например, нейробиология, функциональная асимметрия головного мозга и т.п.) не до конца изучены. Отсутствуют систематические исследования в области терапии, позволяющие на основе фактических данных оценить отдельные психотерапевтические процедуры и степень их воздействия.

Концептуализация проблемы. В современных исследованиях профессионального выгорания отчетливо доминирует феноменологический или симптомоцентрический подход. Это означает, что данный феномен определяется и объясняется посредством составления списка его основных проявлений или симптомов. Выявленные признаки объединяются в гомогенные группы – в соответствии с этим различают одно-, двух- трех- и более факторные теории, акцентирующие внимание соответственно на одном, двух, трех или более компонентах выгорания. На конференции в Сан-Франциско (Professional burnout..., 1993 г.) было принято решение о принятии в качестве ведущей 3-компонентной модели К. Маслач и С. Джексона, включающей в свою структуру 3 группы признаков: эмоциональное истощение, деперсонализация (цинизм) и редукция личных достижений.

При этом под эмоциональным истощением понимается чувство эмоциональной опустошенности и усталости, вызванное собственной работой. Деперсонализация предполагает циничное отношение к деятельности и объектам своего труда, уход от работы и эмоциональных контактов. Редукция профессиональных достижений связана со снижением ощущения компетентности и продуктивности работы.

В МКБ-10 в разделе «Связанные проблемы со здоровьем» главы XXI (нотация Z, «Факторы, влияющие на здоровье и способствующие укреплению здоровья») существует подкатегория ICD-10 Z73.0 «Выгорания: состояние «полное истощение». Должна ли эта категория адекватно описывать жалобу, должна ли быть тщательно рассмотрена? Адаптивные расстройства, депрессивные расстройства, тревожные расстройства или приступы паники, и их роль в этом процессе? В этих случаях результирующая клиническая картина (например, «Депрессивный эпизод, ICD-10 F32») должна быть указана как диагноз. С другой стороны, отмечается падение примерно на треть числа публикаций, посвященных СЭВ в период с 2012 г. по 2019 г. Потерю интереса к этой проблеме связывают с более дифференцированной диагностической практикой, где стал чаще выставляться диагноз «депрессивное расстройство». По оценке некоторых исследователей, возможно, депрессия в конечном итоге и является причиной так называемого СЭВ. Но при этом не учитываются как таковая сама профессиональная деятельность, её особенности и модели защиты от избыточного стресса, позволяющие сохранить работоспособность персоналу.

В качестве другой точки изучения негативных профессиональных феноменов рассматривается понятие стресса, предложенное Г. Селье в рамках концепции адаптационного синдрома. Большинство существующих исследований так или иначе разделяют этот классический взгляд, связывая феномен выгорания с профессиональным стрессом или дезадаптацией к условиям деятельности. Например, анализ зарубежных публикаций за 1993–2012 гг. по проблеме профессионального выгорания у среднего медицинского персонала выявил выраженные разногласия по вопросу о распространенности феномена профессионального выгорания. По данным разных исследователей, число медсестер, подтверждающих наличие у них признаков данного синдрома, варьировало от 10,7% до 50,0%. Ввиду чего авторы анализа сделали вывод о ведущей роли условий деятельности (организационных детерминант) на фоне менее выраженного личностного вклада. В настоящее время существует несколько теорий, выделяющих стадии эмоционального выгорания.

Дж. Гринберг предлагает рассматривать эмоциональное выгорание как пятиступенчатый прогрессирующий процесс. При этом популярная динамическая модель Б. Перлман и Е.А. Хартман представляет четырехстадийное развитие эмоционального выгорания.

К тому же субъективно воспринимаемый уровень стресса возрос в последние годы, в частности факторы стресса включают психоэмоциональную, когнитивную и коммуникативную нагрузку на профессиональную деятельность. Необходимо учитывать её длительность, потоки информационного воздействия (компьютинг профессиональной деятельности). На наш взгляд, не в полной мере используются возможности дескриптивного статистического анализа, который позволяет оценить значимость и направленность неопределенных ответов («затрудняюсь с выбором» и т.п.), что значительно повышает точность прогноза устойчивости работы персонала. Важно принимать во внимание в концептуальной модели структуру болезненности персонала, также анализируя её связь с брачностью, психосоматическими нарушениями, получая в итоге степень ассоциативности в целом как с дезадаптивным поведением персонала, так и с его связью с конфликтным поведением пациентов.

Другой подход предлагает рассмотрение СЭВ как элемента аддиктивного, зависимого поведения с двумя основными полюсами – зависимость (беспомощность) от других и оппозиция к другим (безразличие). Это хроническое невротическое состояние с элементами «все делаю правильно – лучше еще раз проконтролировать себя».

Нами предлагается трехмерная модель оценки проявлений СЭВ – соматовегетативная, психическая и поведенческая. В данный момент оцениваются только психический и поведенческий компоненты без учета болезненности персонала и связи с СЭВ. Включение психофизиологического экспресс-тестирования выводит диагностику этого состояния на объективный уровень.

Материал и методы. Нами было обследовано более 500 человек из числа лиц «помогающих профессий», проживающих в разных регионах России, в том числе с применением психофизиологических и нейропсихологических тестов. Было показано, что в основе синдрома эмоционального выгорания лежат нейрофизиологические механизмы, характерные для состояния хронического стресса, связанные с правополушарным доминированием на фоне левополушарного дефицита, нарушением согласованной деятельности полушарий головного мозга и нарушением межполушарного переноса эмоционально значимой информации (Чухрова М.Г. и др., 2020).

При этом синдром выгорания проявляется не узко определенной клинической картиной, а является целостным системным результатом длительного процесса усиления эмоционального, информационного и физического истощения. Следует подчеркнуть, что индикатором функционального состояния и системного функционирования организма может выступать оценка variability ритма сердца, которая находится под воздействием центральных регуляторных механизмов (Рябыкина Г.В., Соболев А.И., 1996; Орлов Р.С., Ноздрачев А.Д., 2006; Myrtek M., 2004). К тому же этот параметр непосредственно связан с межполушарной асимметрией психических процессов (Чухрова М.Г., Леутин В.П., 2014). Спектральный анализ ритма сердца, т.е. оценка variability длительности R-R интервалов, в настоящее время считается одним из эффективных методов описания симпатических и парасимпатических влияний на синусовый узел сердца (Heart, 2004).

Таким образом, существует возможность объективизации соматовегетативного состояния обследованного персонала, выявляющего в ходе анкетирования признаки синдрома эмоционального выгорания, и сопоставления его с поведенческими и психическими компонентами синдрома, осуществляемого в рамках предложенной нами ранее гемодинамической теории оценки аутоагрессивности (Пронин С.В. и др., 2018). Данная модель проясняет также связь болезненности и конфликтности в производственном коллективе, определяет роль потребления алкоголя и некоторых психоактивных веществ, а также обуславливает направление стратегий профилактики СЭВ. При применении модели ассоциативности психосоматического контента с СЭВ открываются новые возможности выявления групп высокого риска формирования СЭВ.

Заключение. Из вышесказанного следует, что синдром эмоционального выгорания представляет собой совокупную и многокомпонентную характеристику функционального состояния организма человека, при анализе которого необходимо учитывать в совокупности соматовегетативные, психические и поведенческие компоненты в векторе их взаимосвязи и взаимозависимости. Прогнозирование и стратегии профилактики СЭВ должны быть выстроены с учетом всех представленных компонентов.

НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАЗВИТИЯ ВЫСШИХ ПСИХИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

А.В. Пустовая

**Психолого-дефектологический центр «Мир семьи», Новосибирск, Россия
Томский государственный университет, Томск, Россия**

Выявление актуального уровня развития высших психических функций у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) является одним из важнейших этапов проведения нейропсихологического обследования. На основе выявленных нарушений развития можно построить наиболее эффективный лечебно-реабилитационный маршрут. Нейропсихологическое обследование направлено не только на выявление дефицитности (несформированности) высших психических функций, но так же и на анализ сформированности регуляторных функций (программирования, регуляции, контроля).

Согласно МКБ-10, определена специфика основных проявлений аутизма, а именно: аномалии и задержки в развитии, проявляющиеся у ребенка в возрасте до 3 лет; психопатологические изменения во всех сферах деятельности: в эквивалентных социальных взаимодействиях, функциях общения и поведения, которое ограничено, стереотипно и монотонно; также отмечаются фобии, расстройства сна и приема пищи, вспышки раздражения и направленная на себя агрессивность.

Следует указать на то, что особое значение имеют показатели уровня сформированности/несформированности тех психических функций, навыков и умений, которые наиболее востребованы социальной ситуацией развития ребенка (посещение детского сада и обучение в школе, интеграция в современное общество).

Обследование ребенка включает в себя 4 основные части.

Первая часть направлена на установление контакта с ребенком, так как при обследовании ему необходимо несколько минут на адаптацию перед тем, как начать выполнять задание.

Вторая часть, или основной этап обследования, предполагает использование различных тестовых заданий в игровом формате. Желательно, чтобы родители не отвлекали ребенка в ходе обследования, поэтому им можно предложить заполнить анкеты и опросники. В случаях, когда ребенку бывает сложно сидеть за столом положенное по возрасту время, продолжить обследование можно стоя у стола. Очень важный элемент – похвала ребенка за успешно выполненные задания, в случае необходимости исследователем искусственно создается ситуация успеха.

Третья часть – это пауза для отдыха, перерыв предоставляется при признаках утомления: ребенку 2–3 лет – через 10 минут обследования, 4–5 лет – через 15–20 минут, в 6 лет – через 20–30 минут, ребенку 7 лет и старше – через 30–40 минут.

Четвертая часть, или заключительная беседа. Главная задача завершающего собеседования – доведение до понимания и осознания родителями проблем ребенка, их причин (путем совместного анализа заполненного родителями опросника) и вероятностных прогнозов развития ребенка.

С целью оценки нейропсихологических показателей развития высших психических функций у детей с расстройствами аутистического спектра было проведено нейропсихологическое обследование 30 детей в возрасте от 3 до 6 лет с диагнозом F84.0 (диагноз поставлен врачом-психиатром). По результатам беседы с ребенком, общения с родителями, анализа поведения ребенка во время паузы, а также специальных проб, основанных на нейропсихологических тестах А.Р. Лурия, оценивалось социальное развитие и актуальное состояние ребенка.

Т а б л и ц а. Основные нейропсихологические показатели, полученные в результате обследования (средние значения в баллах)

Оценка коммуникативного развития	2,8 балла
Оценка эмоционального развития	2,8 балла
Оценка развития бытовых навыков	2,8 балла
Оценка развития сферы общих знаний	2,8 балла
Оценка развития игровой деятельности	2,9 балла
Средний показатель по блоку	2,8 балла.
Исследование нейродинамического и регуляторного развития оценивается с помощью наблюдения за ребенком в процессе обследования	
Оценка общей активности в процессе обследования	2,9 балла
Оценка регуляторных показателей общего поведения	2,9 балла
Средний показатель по блоку	2,9 балла
Исследование когнитивного развития оценка уровня овладения сенсорными эталонами, уровня развития целостного образа предмета, сформированности пространственных представлений, памяти, речи и интеллекта	
Зрительно-пространственное восприятие	2,8 балла
Слуховое восприятие	2,7 балла
Импрессивная речь	2,7 балла
Экспрессивная речь	2,8 балла
Память	2,7 балла
Интеллект	2,8 балла
Средний показатель по блоку	2,7 балла

Исследование движений и действий, анализ общего двигательного развития и мышечный тонус: уверенность, плавность и координация движений, развитие мелкой моторики, конструктивная деятельность, сукцессивная организация движений	
Общее двигательное развитие	2,5 балла
Развитие мелкой моторики	2,7 балла
Праксис позы пальцев	2,7 балла
Конструктивная деятельность	2,8 балла
Сукцессивная организация движений	2,8 балла
Средний показатель по блоку	2,7 балла.
Итоговый результат	
Общий показатель нейропсихологического обследования по всем четырем сферам	11,1 балла

Критерии оценки уровня суммарных показателей нейропсихологического обследования: 1) 0–0,29 – вариант нормативного развития; 2) 3–4,9 – легкая степень задержки (дефицитарности) психического развития; 3) 5–6,9 – средняя степень задержки (дефицитарности) психического развития; 4) 7 и более баллов – грубая степень задержки (дефицитарности) психического развития. Как видно из критериев оценивания нейропсихологических показателей, результаты обследованных детей относятся к категории «грубая степень задержки (дефицитарности) психического развития» и свидетельствуют о том, что с данным контингентом детей необходимо проведение комплексной реабилитационной работы, направленной на коррекцию выявленных дефектов.

НЕЙРОИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА СИНТЕТИЧЕСКИХ ЛИГАНДОВ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

И.В. Савкин, Е.В. Маркова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия

В настоящее время активно исследуется роль иммунной системы в патогенезе различных ментальных нарушений, в частности химических и поведенческих аддикций. Одним из молекулярных механизмов, лежащих в основе нейроиммунных взаимодействий, как в норме, так и при патологии является общность рецепторной системы иммуноцитов и нейронов относительно таких сигнальных молекул, как цитокины и нейромедиаторы.

Особый интерес вызывает присутствие рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), являющихся основной мишенью действия этанола в ЦНС, также на поверхности Т-лимфоцитов, что предполагает возможность непосредственной регуляции иммунного ответа, осуществляемой нейромедиаторами торможения. Согласно современной парадигме, существенным патогенетическим механизмом хронического алкоголизма является нейровоспаление. Причём в патологический процесс вовлечены клеточные компоненты как неадоптивного, так и адоптивного иммунитета. Ключевую роль в поддержании патологического состояния играют молекулы ГАМКа-рецепторного (ГАМКа-Р) комплекса, молекулы семейства Toll-подобных рецепторов (TLRs) и цитокины. Потребление этанола вызывает стабильную продолжительную активацию микроглии преимущественно в гиппокампе, опосредованную TLRs [1]. Недавно выявлен альтернативный путь активации TLR4, опосредованный ГАМКа-Р, приводящий к изменению в балансе лигандов про- и противовоспалительных цитокинов на нейронах, вовлеченный в механизмы нарушения процессов высшей нервной деятельности при алкоголизме [2].

Мета-хлорбензгидрилмочевина (мХБГМ) и орто-фторбензонал являются искусственными лигандами БДР-ГАМКа-Р комплекса, обладающими, как было нами ранее установлено, иммуномодулирующими свойствами, опосредованными лимфоцитарными ГАМКа-Р [3, 4, 5].

Целью данной работы было исследование влияния иммуномодуляторов с ГАМКа-Р-опосредованным действием на показатели функциональной активности нервной и иммунной систем при длительной алкоголизации в эксперименте.

Материалы и методы. Исследование выполнено на мышах-гибридах F1 (СВА х С57Bl/6). Принималось во внимание наличие в популяции самцов-мышей (СВА×С57Bl/6)F1 с активным и пассивным типами поведения, представители которых характеризуются определенными структурно-функциональными характеристиками нервной и иммунной систем и различной психофизиологической реакцией на прием психоактивных веществ, и в частности этанола. Поэтому для формирования однородных экспериментальных групп животных все мыши были предварительно протестированы в «открытом поле». В исследование были включены только особи со средним уровнем поведения, которые были разделены на 2 группы. Мыши первой группы подвергались принудительной алкоголизации (10% раствор этанола в качестве единственного источника жидкости) в течение 6 месяцев. Мыши второй группы содержались в обычных условиях вивария и составили контрольную группу интактных животных.

Формирование химической зависимости у длительно алкоголизованных мышей оценивалось путем однократной инъекции налоксона (в дозе 3 мг/кг, подкожно) с последующей визуальной регистрацией признаков «синдрома отмены» (корчи, судороги, скрежет зубами, отхаркивания «мокрой собаки», прыжки, птоз, диарея).

У длительно алкоголизованных мышей регистрировали также эффекты мХБГМ и орто-фторбензонала *in vivo* после внутрижелудочного курсового введения субстанций в течение 10 дней на поведенческие паттерны: алкогольную мотивацию по уровню потребления раствора этанола в условиях свободного выбора с водой (двух-бутылочный тест), параметры ориентировочно-исследовательского поведения (в тесте «открытое поле»); уровень цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ в отдельных структурах головного мозга – гиппокампе, стриатуме, префронтальной коре, гипоталамусе), а также в супернатантах иммунокомпетентных клеток методом иммуноферментного анализа, показатели гуморального и клеточного иммунного ответа. Эффект указанных синтетических лигандов бензодиазепиновых рецепторов на пролиферативную активность спленоцитов длительно алкоголизованных животных был оценен также в условиях *in vitro*.

Результаты. У длительно алкоголизованных животных в результате взаимодействия Toll-подобных рецепторов с лигандами происходит активация транскрипционных факторов, например NF-kB. Помимо того, отмечается повышение экспрессии набора провоспалительных цитокинов, что приводит к инициации и модулированию нейровоспаления и иммунопатологических реакций [1, 2]. Провоспалительные цитокины являются также триггерами депрессивно-подобного поведения, характерного для алкоголизма.

В настоящем исследовании регистрировалось повышенное содержание ряда провоспалительных цитокинов в структурах головного мозга, как проявление характерного для хронического алкоголизма нейровоспаления. Кроме того, выявлена повышенная продукция указанных медиаторов клетками иммунной системы, о чем свидетельствует их более высокое содержание в культуральных супернатантах спленоцитов по сравнению с таковыми в соответствующих образцах интактных животных аналогичного возраста. Проведено курсовое внутрижелудочное введение обоих вышеобозначенных синтетических лигандов бензодиазепиновых рецепторов у длительно алкоголизованных животных.

В результате продемонстрированы достоверное снижение потребления алкоголя в условиях свободного выбора с водой, стимуляция ориентировочно-исследовательского поведения, стимуляция гуморального и клеточного иммунного ответа, оцененные по количеству (абсолютному и относительному) колониеобразующих клеток селезенки и по высоте реакции гиперчувствительности замедленного типа соответственно. Указанные изменения регистрировались на фоне модуляции баланса про- и противовоспалительных цитокинов в структурах головного мозга в сторону снижения первых.

Иммунокомпетентные клетки селезенки длительно алкоголизированных мышей после курсового введения указанных синтетических лигандов бензодиазепиновых рецепторов с выявленными иммуномодулирующими свойствами также характеризовались снижением продукции провоспалительных цитокинов и повышением противовоспалительного цитокина IL-10.

Вместе с тем в условиях *in vitro* установлена способность обоих синтетических лигандов бензодиазепиновых рецепторов восстанавливать сниженную длительным токсическим воздействием этанола пролиферативную активность спленоцитов ГАМКа-Р-опосредованным образом.

Заключение. Представленные результаты демонстрируют позитивное нейроиммуномодулирующее влияние мХБГМ и орто-фторбензонала при длительной алкоголизации, обуславливающее перспективность их использования в терапии хронического алкоголизма.

Исследование выполнено в рамках темы из Плана НИР НИИФКИ (номер госрегистрации 01201356998).

Авторы выражают благодарность к.м.н. Т.В. Шушпановой, ведущему научному сотруднику НИИ психического здоровья Томского НИМЦ Российской академии наук за предоставление для экспериментальных исследований оригинальных соединений мХБГМ и орто-фторбензонала).

Библиографический список

1. Lawrimore C.J., Coleman L.G., Zou J., Crews F.T. Ethanol Induction of Innate Immune Signals Across BV2 Microglia and SH-SY5Y Neuroblastoma Involves Induction of IL-4 and IL-13. *Brain Sciences*. 2019; 9(9): 228. DOI:10.3390/brainsci9090228
2. Aurelian L., Balan I. GABA A R $\alpha 2$ -activated neuroimmune signal controls binge drinking and impulsivity through regulation of the CCL2/CX3CL1 balance. *Psychopharmacology* (Berl). 2019 Oct;236(10):3023-3043.doi: 10.1007/s00213-019-05220-4
3. Маркова Е.В., Савкин И.В., Шушпанова Т.В., Княжева М.А., Аникеева О.С. Иммуномодулятор. Патент на изобретение RU 2691143, 11.06.2019. Заявка № 2018112582 от 06.04.2018.

4. Маркова Е.В., Савкин И.В., Княжева М.А., Гольдина И.А., Шушпанова Т.В., Новожеева Т.П. Иммуномодулятор. Патент на изобретение RU 2702114, 04.10.2019. Заявка № 2019118143 от 11.06.2019.
5. Markova E, Savkin I, Anikeeva O., Shushpanova T. Immunomodulatory effect of original anticonvulsant meta-chloro-benzhydryl-urea in mice with experimental alcoholism. *European Psychiatry*. 2019; 56(S): S662-S663.

НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ЛИЦ ЖЕНСКОГО ПОЛА

¹Д.Н. Савочкина, ²Л.А. Ветрилэ, ²И.А. Захарова,

¹С.А. Галкин, ¹Т.И. Невидимова, ²Т.В. Давыдова

¹ НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

² ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

Введение. К развитию депрессии приводит сложное взаимодействие социальных, психологических и биологических факторов. В последние годы появляется все больше результатов исследований, показывающих влияние различных иммунологических факторов на психическое состояние человека [1]. Одним из ключевых параметров в нейроиммунологических взаимодействиях являются цитокины, приобретающие этиопатогенетическую роль при аффективных расстройствах как медиаторы нейроиммунного взаимодействия [2]. Цитокины активно взаимодействуют с опиоидными, дофаминергическими, серотонинергическими и другими нейромедиаторными системами, включаясь в патогенез аффективных расстройств [3, 4].

Материалы и методы. Исследование проведено на базе отделения аффективных состояний клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии. Клиническая верификация осуществлялась врачами психиатрами в соответствии с МКБ-10. Всего было обследовано 65 человек. В основную группу вошли 35 женщин с диагнозами «Депрессивный эпизод» или «Рекуррентное депрессивное расстройство» (шифры по МКБ-10 F32 и F33 соответственно). Психопатологическая симптоматика тяжести заболевания оценивалась по шкале общего клинического впечатления (CGI). Помимо CGI, в комплекс обследования пациента входили шкалы депрессии Гамильтона и Бека, шкалы тревоги Шихана и Спилбергера–Ханина. Группу сравнения составили 30 человек (условно здоровые лица) без признаков психических расстройств, неврологической патологии, соматических расстройств в стадии обострения.

Для количественного определения митоген-стимулированной продукции TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-10 в культуральной жидкости использовали «Наборы реагентов ProCon» фирмы ЗАО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

Статистическая обработка данных. Для оценки полученных данных, их сравнения и выявления статистически значимых различий между группами была использована программа «Statistica», версия 6.0 для Windows. Для проверки нормальности распределения использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Распределение отличалось от нормального, поэтому для описательных статистик использовали непараметрические критерии. Для проверки значимости различий в группах использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Уровень значимости был принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Характерными симптомами депрессивных расстройств были снижение настроения, отсутствие инициативы, снижение интереса к жизни, нарушение сна, чувство беспокойства, раздражительность. По шкале общего клинического впечатления CGI тяжесть психического состояния у лиц женского пола соответствовала умеренно выраженному расстройству. Необходимо отметить, что пациентки характеризовались высоким средним суммарным баллом по шкале депрессии Гамильтона, шкале тревоги Шихана, шкале депрессии Бека и высоким уровнем личностной тревоги по шкале Спилберге-ра–Ханина. У лиц с депрессивными расстройствами оценка митоген-стимулированной продукции провоспалительных цитокинов в супернатанте цельной крови выявила рост концентрации IL-1 β и IL-2 по сравнению с лицами группы сравнения, что может свидетельствовать о вероятно имеющемся воспалении и активизации иммунной системы у данных больных. Оценка митоген-стимулированной продукции цитокинов в супернатанте цельной крови показала достоверное снижение концентрации TNF- α у лиц с аффективными расстройствами.

Как TNF- β , так и IL-1 кроме местного действия оказывают еще и системное: активируют иммунную, эндокринную и нервную системы. Результаты некоторых экспериментальных и клинко-лабораторных исследований показали, что депрессивные расстройства ассоциированы с супрессивным влиянием на иммунную систему, в частности на клеточный иммунитет, а именно со снижением количества циркулирующих В- и Т-лимфоцитов, снижением митоген-активированной пролиферации лимфоцитов и активностью натуральных киллеров, мобилизацией регуляторных Т-лимфоцитов [5].

Контроль за действием провоспалительных цитокинов осуществляется противовоспалительными цитокинами, к которым относятся IL-10, IL-13, IL-4. Они не только могут подавлять синтез провоспалительных цитокинов, но и способствовать синтезу рецепторных антагонистов интерлейкинов. Соотношение между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами – важный момент в регуляции возникновения и развития воспалительного процесса. От этого баланса зависят течение и исход болезни. Оценка митоген-стимулированной продукции цитокинов в супернатанте цельной крови показала достоверное повышение концентрации противовоспалительного цитокина IL-10 у лиц с аффективными расстройствами по сравнению с лицами группы сравнения.

Полученные результаты позволяют предположить, что наличие аффективных расстройств у лиц женского пола ассоциировано с разнонаправленными отклонениями характера реагирования цитокиновой системы и требуют дальнейшего изучения. Иммунологический подход в анализе формирования депрессивных расстройств у лиц женского пола существенно обогащает клиническую практику и позволяет получить новую информацию о системных психобиологических процессах.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 19-13-0033.

Библиографический список

1. Valkanova V., Ebmeier K.P., Allan C.L. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of Affective Disorders*. 2013 September; 150, 3(25):736-744. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.004>
2. Neupane S.P. Neuroimmune interface in the comorbidity between alcohol use disorder and major depression. *Front Immunol*. 2016. 7:655. doi: 10.3389/fimmu.2016.00655
3. Anderson G., Maes M. Bipolar disorder: role of immune-inflammatory cytokines, oxidative and nitrosative stress and tryptophan catabolites. *Curr Psychiatry Rep*. 2015; 17(2):8. doi: 10.1007/s11920-014-0541-1
4. Misiak B., Beszlej J.A., Kotowicz K., M Szewczuk-Bogusławska, Samochowiec J., Kucharska-Mazur J., Frydecka D. Cytokine alterations and cognitive impairment in major depressive disorder: From putative mechanisms to novel treatment targets. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2018 Jan 3;80(Pt C):177-188. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.04.021
5. Suzuki H., Savitz J., Teague T.K., Gandhapudi S.K., Tan C., Misaki M., McKinney B.A., Irwin M.R., Drevets W.C., Bodurka J. Altered Populations of Natural Killer Cells, Cytotoxic T-Lymphocytes, and Regulatory T-Cells in Major Depressive Disorder: Association with Sleep Disturbance. *Brain Behav Immun*. 2017 Nov;66:193-200. doi: 10.1016/j.bbi.2017.06.011

АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТАРНЫХ ФЕРМЕНТОВ У БОЛЬНЫХ ПОЗДНО МАНИФЕСТИРУЮЩЕЙ ШИЗОФРЕ- НИЕЙ И ШИЗОФРЕНОПОДОБНЫМИ ПСИХОЗАМИ

¹О.К. Савушкина, ^{1,2}И.С. Бокша, ¹Е.Б. Терешкина, ¹Т.А. Прохорова,
¹В.С. Шешенин, ¹В.В. Почуева, ¹В.А. Воробьева, ¹Г.Ш. Бурбаева

¹ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

² ФГБУ «НИЦЭМ» им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

Введение. Актуальность исследований галлюцинаторно-бредовых психозов в позднем возрасте обусловлена увеличением продолжительности жизни людей и повышением численности пожилых пациентов с этой патологией. Важными представляются исследования с использованием мультидисциплинарного подхода, в том числе выполненные с оценкой биохимических показателей крови.

Исследования патофизиологии шизофрении концентрируются вокруг нарушений нейропластичности, в регуляции которой ключевую роль выполняют митохондрии. Поэтому в настоящем исследовании мы выбрали в качестве объектов митохондриальные ферменты – цитохром с-оксидазу (ЦО, дыхательный фермент) и глутаматдегидрогеназу (ГДГ, фермент обмена глутамата) в тромбоцитах больных шизофренией. С патологией митохондрий тесно связан окислительный стресс, поскольку одним из основных источников образования активных форм кислорода (АФК) служит митохондриальная дыхательная цепь переноса электронов. Из-за сброса электронов из этой цепи на кислород происходит образование АФК, обладающих высокой цитотоксичностью. Одним из важнейших антиоксидантов является восстановленный глутатион, ферментативные превращения которого, наряду с другими ферментами, осуществляют глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза (ГР) и глутатион-S-трансфераза (ГТ).

Ранее при исследовании митохондриальных ферментов в тромбоцитах больных шизофренией в юношеском возрасте и лиц контрольной группы нами обнаружено влияние наличия психоза не только на уровни активности ЦО и ГДГ, но и на корреляционные зависимости, связывающие данные показатели (а именно коэффициенты корреляции активностей ЦО и ГДГ различались в группе больных и контрольной группе). Исследование тромбоцитарных ферментов глутаматного, энергетического и антиоксидантного обмена при психозах – инновационный подход. Ожидаемая его перспектива – предполагается обнаружение биохимических предикторов эффективности антипсихотической терапии.

В настоящем исследовании изучалась активность митохондриальных ферментов – цитохром с-оксидазы (ЦО, дыхательный фермент), глутаматдегидрогеназы (ГДГ, фермент обмена глутамата), а также антиоксидантных ферментов глутатионредуктазы (ГР) и глутатион-S-трансферазы (ГТ) в тромбоцитах больных с поздно манифестирующими шизофреноподобными психозами и психически здоровых лиц.

Цель работы: обнаружение клинико-биологических корреляций в группе больных с поздно манифестирующими шизофреноподобными психозами.

Задачи исследования: определение активности ЦО, ГДГ, ГР и ГТ в тромбоцитах больных позднего возраста с шизофреноподобным психозом, выявление особенностей активности тромбоцитарных ферментов в данной возрастной группе, обнаружение возможных корреляций активности исследуемых тромбоцитарных ферментов с отдельными клиническими параметрами, характеризующими состояние больных и его тяжесть.

Материал и методы. В исследовательскую выборку включены больные геронтопсихиатрического стационара (28 женщин) в возрасте от 45 до 80 лет (медиана 66,5 года) с диагнозом шизофрения (рубрика F20.0) (n=20) и хроническое бредовое расстройство (F22) (n=8) по классификации МКБ-10. Исключались пациенты с деменцией. Возраст манифестации заболевания составлял 44–78 лет (медиана 55 лет). Длительность течения заболевания варьировала от 1 года до 29 лет (медиана 7 лет). Всем больным проводилась психофармакотерапия с применением типичных и атипичных нейролептиков с учетом тяжести и клинико-психопатологических особенностей состояния.

Оценки состояния больных и взятие крови для определения активности ферментов проводились в день перед началом курса фармакотерапии (0-й день, базовые уровни активности ферментов) и на 28-й день терапии с использованием общепринятых оценочных шкал PANSS, HAMD, MMSE, CGI. Эффективность терапии определялась по динамике изменения суммарных баллов по шкалам в двух точках (до начала – по окончании курса терапии).

Контрольная группа включала 23 женщины в возрасте от 44 лет до 81 года (медиана 57 лет).

Образцы крови собирались в вакутейнеры с цитратом натрия, тромбоциты выделяли центрифугированием с цитратным буфером и лизировали с лаурилмальтозидом. Активности всех указанных ферментов определялись спектрофотометрическими кинетическими методами с использованием планшетного спектрофотометра xMark (Bio-Rad).

Удельная активность ЦО определялась по скорости ферментативного окисления кислородом воздуха химически восстановленного ферроцитохрома с до феррицитохрома с. Данное исследование выполнялось посредством колориметрии – мониторинга кинетики снижения поглощения реакционной среды при 550 нм. Активность ГДГ определялась по убыли поглощения NADH, регистрируемого при 340 нм. Активность ГР определялась по окислению NADPH (по убыли поглощения, регистрируемого при 340 нм) в реакции восстановления окисленного глутатиона. Активность ГТ определялась по скорости образования хромогенных конъюгатов глутатиона с 1-хлоро-2,4-динитробензолом (по нарастанию поглощения, регистрируемого при 340 нм). После определения концентрации белка для всех ферментов рассчитывали удельную активность.

Для статистического анализа применялся модуль «непараметрический анализ» программы Statistica 8.0 (StatSoft), при этом различия и корреляции считали достоверными при $p < 0,05$. Кроме того, применяли кластерный анализ того же программного обеспечения.

Результаты и их обсуждение. В целом эффективность терапии в обследованной группе больных оказалась высокой. После проведения 28-дневного курса антипсихотической терапии был достигнут клинический эффект с достоверным снижением сумм баллов по всем используемым шкалам – PANSS, HAM-D, CGI-S (тест парных сравнений Вилкоксона, $p < 0,01$). При сравнении показателей общей группы больных с показателями контрольной группы с использованием U-теста Манна–Уитни обнаружено, что активность ГДГ в тромбоцитах пациентов как до, так и после курса лечения достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$ и $p < 0,001$), тогда как активность других ферментов достоверно не различалась. Активности ферментов ни в контрольной группе, ни у больных не были связаны с возрастом. Достоверных изменений активности ЦО, ГДГ, ГР и ГТ в ходе лечения больных не было обнаружено (тест парных сравнений Вилкоксона, $p > 0,1$).

Проведен кластерный анализ случаев (пациентов) по признакам (начальной активности исследуемых ферментов ЦО, ГДГ, ГР и ГТ) с заданным числом кластеров, равным 3. Достоверные различия между тремя полученными кластерами до лечения обнаружены как методом Краскела–Уоллиса для ЦО ($p = 0,01$), ГДГ ($p = 0,02$) и ГТ ($p = 0,00001$), так и медианным тестом для ЦО ($p = 0,01$), ГДГ ($p = 0,01$) и ГТ ($p = 0,00001$). После лечения различия между кластерами выявлены медианным тестом только для ЦО ($p = 0,01$).

Различий по общей оценке по шкалам PANSS, HAM-D, MMSE, CGI между кластерами не обнаружено.

В кластер 1 попали пациенты ($n=9$) с активностью ЦО, ГДГ, ГР и ГТ, достоверно не отличающейся от активности в контроле. В кластер 2 включены пациенты ($n=12$) с активностью ГДГ и ГТ, достоверно отличающейся от активности в контроле ($p<0,001$). К кластеру 3 отнесены пациенты ($n=6$) с активностью ЦО, достоверно отличающейся от активности в контроле ($p<0,001$). Обнаружены достоверные взаимные корреляции между активностями ферментов как в контрольной группе ЦО и ГР ($R=0,45$, $p=0,03$ – с поправкой Бонферрони недостоверна), так и в общей группе больных до лечения ЦО и ГР ($R=0,6$, $p=0,0003$), ГДГ и ГТ ($R=0,6$, $p=0,003$), ГР и ГТ ($R=0,4$, $p=0,03$ – с поправкой Бонферрони недостоверна). В полученных кластерах взаимные корреляции между активностями ферментов до лечения иные. Так, в кластере 1 ЦО и ГДГ связаны обратной корреляцией ($R=-0,7$, $p=0,04$), однако после введения поправки Бонферрони связь становится недостоверной. В кластере 2 связаны корреляциями ЦО и ГР ($R=0,4$, $p=0,008$), в кластере 3 – ГДГ и ГСТ ($R=0,9$, $p=0,005$).

Обнаружены достоверные корреляции активностей ферментов с баллами, набранными по психометрическим шкалам. В кластере 1 до лечения активность ЦО положительно коррелирует с общей оценкой по подшкале позитивных синдромов PANSS ($R=0,9$, $p=0,001$) и отрицательно – с общей оценкой по шкале MMSE ($R=-0,9$, $p=0,002$). В кластере 2 после лечения активность ГР обратно коррелирует с суммой баллов как по PANSS ($R=-0,9$, $p=0,001$), так и по её подшкале негативных синдромов ($R=-0,8$, $p=0,004$), а также с суммой баллов по CGI-S ($R=-0,9$, $p=0,001$). Обнаруженные в кластере 3 корреляции после введения поправки Бонферрони оказались недостоверными.

Заключение. Выявлен ряд корреляций, связывающих активности изученных ферментов ЦО, ГДГ, ГР и ГТ между собой, а также с отдельными клиническими параметрами, характеризующими тяжесть психического состояния у больных с поздней манифестацией психозов. В выделенном нами кластере 1 больных старшего возраста активности ЦО и ГДГ связывает отрицательная корреляция. Это говорит о противоположной направленности биохимических (возможно, компенсаторных) процессов при психозах в позднем возрасте в сравнении с молодыми больными шизофренией, у которых, как показано в наших предыдущих исследованиях, ЦО и ГДГ связаны положительной корреляцией. Кроме того, обнаруженные связи биохимических параметров с клиническими показателями позволяют надеяться на то, что при увеличении числа обследованных больных удастся оценить биохимические параметры в качестве возможных предикторов эффективности терапии.

СВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ И ОТНОШЕНИЯ К РЕБЁНКУ У ЖЕНЩИН, ПОЛУЧИВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ПО ПРОГРАММЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

А.В. Силаева, Т.Г. Бохан, О.В. Терехина

Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

Введение. Большая часть зарубежных и отечественных исследований, посвященных проблемной области изучения психологических аспектов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), обращает внимание на особенности психического здоровья женщин в период их участия в программе ЭКО [1]. При этом существует дефицит исследований, посвященных изучению психического здоровья и особенностям реализации материнства женщин этой группы. Учитывая, что психическое здоровье и психологическое благополучие матери определяют особенности психического и интеллектуального развития ребёнка [2], является важным уделить внимание оценке этих компонентов здоровья женщины, для которых ЭКО стало успешным и позволило погрузиться в материнство.

Цель исследования – выявление связи психического здоровья матери и отношения к ребёнку в период раннего детства.

Материалы и методы. Выборка включала 100 женщин с беременностью ЭКО (средний возраст 32 года) и 200 женщин с естественным зачатием (ЕЗ) (средний возраст 28 лет). Тестовые методики: опросник психического здоровья после рождения ребёнка [3], опросник адаптивного функционирования [4], опросник о чувствах и отношении к ребёнку [5]. Статистические методы: описательная статистика, критерий U Манна–Уитни, метод ранговой корреляции Спирмена пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23. Сбор данных проводился спустя 18 месяцев после родов в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации и с соблюдением процедуры сбора информированного согласия.

Результаты. В обеих исследуемых группах женщин психическое здоровье характеризуется отсутствием депрессии, агрессивного поведения, нарушений правил поведения, навязчивого поведения. Однако в группе женщин с индуцированной беременностью у 7,7% женщин наблюдаются выраженные симптомы депрессии, а в группе с ЕЗ ряд симптомов (такие как плохой аппетит, беспокойный сон, одиночество, грусть и недостаток энергии) характерен для 19,2% женщин, указанные симптомы имеют выраженный характер у 2% женщин.

Кроме того, у 2,8% женщин с естественным зачатием в картине психического благополучия выявлены паттерны агрессивного поведения. В то время как у всех женщин группы с беременностью ЭКО симптомы указанного поведения, превышающие нормативные показатели, отсутствуют. Из результатов сравнительного анализа следует, что симптомы депрессии в картине психического здоровья отмечаются у значительно меньшего количества женщин группы ЭКО, чем в группе с ЕЗ ($U=2881,0$ при $p=0,013$). По таким переменным, как «агрессивное поведение» ($U=8467,0$ при $p=0,057$), «нарушение правил поведения» ($U=8791,0$ при $p=0,154$), «навязчивое поведение» ($U=8490,0$ при $p=0,051$) значимых различий не обнаружено.

Полученные показатели в обеих исследуемых группах по 4 шкалам, свидетельствующим о родительской компетентности, нормативные и высокие. К числу этих шкал относятся: 1) восприятие качеств ребенка (представление о качествах личности, интеллектуальных способностях, характеристиках внешности ребёнка как об исключительных); 2) воспринимаемое влияние родителей (оценка родителем эффекта собственного поведения на развивающегося ребенка); 3) взаимодействие с ребенком (удовольствие от проведенного с ребёнком времени, проявление нежности и любви во время взаимодействия с ним); 4) родительская самооффективность (воспринимаемая способность выполнять задачи, связанные с ролью родителя).

Гиперопека (чрезмерная забота о безопасности и защите ребёнка) среди женщин обеих сравниваемых групп выражена на среднем уровне. Родительское враждебно-реактивное поведение (враждебное, карательное, строго ограничительное поведение родителя в ответ на трудное поведение ребёнка) со стороны матерей в обеих группах выражено на уровне ниже среднего. Вместе с тем для 6,6% опрошенных женщин с беременностью ЭКО и для 7,8% женщин с ЕЗ характерен высокий уровень выраженности репрессивного поведения по отношению к ребёнку.

Данные сравнительного анализа позволили обнаружить, что женщины группы ЭКО значительно чаще демонстрируют родительскую самооффективность, чем женщины из группы сравнения ($U=8514,0$ при $p=0,048$). Наряду с этим не обнаружено статистически значимых различий по 5 шкалам: «восприятие качеств ребенка» ($U=9289,5$ при $p=0,377$), «взаимодействие с ребенком (родительское тепло)» ($U=8629,0$ при $p=0,066$), «воспринимаемое влияние родителей» ($U=8678,0$ при $p=0,081$), «гиперопека» ($U=9583,0$ при $p=0,638$), «родительское враждебно-реактивное поведение» ($U=8804,0$ при $p=0,117$).

В результате корреляционного анализа показателей психического здоровья и составляющих отношения к ребенку в исследуемых группах были обнаружены следующие связи. В группе женщин, дети которых появились на свет благодаря применению вспомогательных репродуктивных технологий, родительское враждебно-реактивное поведение положительно связано с паттернами агрессивного ($r=0,399$, $p=0,000$) и навязчивого ($r=0,264$, $p=0,010$) поведения. Этот факт может означать применение родителем наказания ребенка в ответ на его трудное поведение при условии наличия тенденций к дезадаптивному поведению у матери. У женщин группы ЕЗ родительское враждебно-реактивное поведение имеет прямую связь с депрессией ($r=0,229$, $p=0,001$), агрессивным ($r=0,354$, $p=0,000$), навязчивым ($r=0,234$, $p=0,001$) поведением и переменной «нарушение правил поведения» ($r=0,264$ $p=0,000$). В то время как чрезмерная забота о защите и безопасности ребенка имеет слабую прямую связь с депрессией ($r=0,155$, $p=0,025$).

Обсуждение. Обобщая полученные результаты исследования в соответствии с поставленной целью, можно говорить о выявленных достоверных различиях в психическом и психологическом компонентах здоровья женщин с естественной и индуцированной беременностью. Эти различия проявляются в показателях психического здоровья и отношении к ребёнку. У женщин группы ЭКО значимо реже наблюдаются симптомы депрессии и более выражена способность выполнять задачи, связанные с ролью родителя, которая формируется в процессе становления долгожданного материнства. Специфические связи, характерные только для выборки ЭКО, не обнаружены, а существующие связи являются слабыми. Таким образом, желанное материнство, осознанная подготовка к нему является фактором, определяющим выбор адаптивных родительских стратегий воспитания и залогом психической стабильности.

Выводы. Для женщин, чье материнство стало возможным благодаря репродуктивной технологии ЭКО, в период развития раннего детства их детей характерно отсутствие депрессии и паттернов дезадаптивного поведения, однако среди женщин группы ЭКО обнаружена группа риска по выраженности симптомов аффективного расстройства настроения. Также у женщин с индуцированной беременностью родительские навыки, обеспечивающие благоприятное развитие ребёнка, соответствуют высокому уровню, а вероятность использования в воспитании ребёнка карательных мер определяется наличием тенденции к агрессивному поведению.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 19-313-90040.

Библиографический список

1. Захарова Е.И., Якупова В.А. Внутренняя материнская позиция женщин, беременность которых наступила с помощью эко. *Национальный психологический журнал*. 2015. 1(17):96-104. doi: 10.1162/npj.2015.0111
2. Василенко Т.Д., Воробьева М.Е. Качество взаимодействия матери и ребенка как фактор формирования здоровья. *Педиатр*. 2016; VII(1):151-155. doi: 10.17816/PED71151-155
3. Poulin C., Hand D., Boudreau B. Validity of a 12-item version of the CES-D used in the National Longitudinal Study of Children and Youth. *Chronic Diseases in Canada*. 2005 March; 26(2-3):65-72.
4. Achenbach T.M., Rescorla L.A. Manual for the Aseba Adult Forms & Profiles: For Ages 18-59: Adult Self-Report, Adult Behavior Checklist / by Thomas M. Achenbach. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, and Families, 2003:216.
5. Boivin M., Perusse D., Dionne G., Sayset V., Zoccolillo M., Tarabulsky G.M., Tremblay N., Tremblay R.E. The genetic-environmental etiology of parents' perceptions and self-assessed behaviors toward their 5-month-old infants in a large twin and singleton sample. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005 Jun;46(6):612-30. doi: 10.1111/j.1469-7610.2004.00375.x

ВЛИЯНИЕ МИЕЛОПЕПТИДОВ НА ИНДУЦИРОВАННОЕ МОРФИНОМ УСЛОВНО-РЕФЛЕКТОРНОЕ ПРЕДПОЧТЕНИЕ МЕСТА И СИНАПТИЧЕСКУЮ ПЛАСТИЧНОСТЬ ГИППОКАМПА

М.В. Старостина, Н.А. Береговой, Н.С. Сорокина

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной
и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия

Введение. Иммунорегуляторные молекулы, такие как цито- и хемокины, пептиды и полипептиды тимуса, не только играют важную роль в функциональной активности иммунной системы, но и обеспечивают её взаимодействие с нервной системой, участвуя в регуляции нейрональной и синаптической пластичности, взаимодействии нейронов и глиоцитов, стерильном нейровоспалении. Полученные в последние годы нами данные позволяют полагать, что к этой же группе молекул-коннекторов могут быть отнесены регуляторные пептиды костного мозга – миелопептиды. При изучении влияния иммуномодуляции на формирование хронической зависимости от морфина ранее нами было обнаружено, что введение миелопида существенно увеличивает время, необходимое для развития зависимости, причем его действие обусловлено входящими в его состав миелопептидами [1].

Показано, что миелопептиды способны взаимодействовать с клетками нейронального происхождения, вызывая дифференцировку клеток нейробластомы C-1300 и оказывая нейропротекторное действие при морфиновой токсичности и депривации кислорода и глюкозы в культуре [2].

В последние годы получено множество подтверждений тому, что зависимость можно рассматривать как «болезнь патологического обучения», подразумевая под этим вовлеченность в развитие зависимости нормальных механизмов обучения и памяти, а сформированную при этом память называют «аддитивной» или «аберрантной». Аддитивная память демонстрирует высокую стабильность, что свидетельствует о глубоких изменениях в различных структурах мозга и модификации их взаимодействия. Естественным представляется поиск способов нарушить формирование долговременной аддитивной памяти или усилить её угасание.

Одной из базовых моделей для исследования ассоциативного обучения при развитии наркотической зависимости является условно-рефлекторное предпочтение места (conditioned place preference, УРПМ), основанное на том, что контекстуальные стимулы могут приобретать свойства «подкрепляющих» при одновременном использовании их с веществами, вызывающими аддикции. Используя эту модель, можно выделить стадии формирования, консолидации и угасания аддитивной памяти, а также вызвать активацию долговременной памяти и её реконсолидацию.

Цель: изучить влияние миелопептидов на индуцированное морфином УРПМ и синаптическую пластичность гиппокампа мышей.

Материал и методы. Использовали метод выработки УРПМ при исходно сбалансированном выборе отсека экспериментальной установки. Протокол эксперимента включал адаптацию животных к экспериментальной камере, определение исходного предпочтения отсеков, выработку УРПМ (кондиционирование), тест на экспрессию УРПМ, угашение навыка (экстинкцию) и восстановление предпочтения при введении морфина. Препараты в 0,9% растворе NaCl вводили внутривентрально: морфин гидрохлорид – 10 мг/кг, миелопептид и глицин – 2,5 мкг/мышь, миелопептиды (МП) – 0,05 мкг/мышь.

Контролем служил 0,9-процентный раствор хлорида натрия.

Предпочтение оценивали как отношение времени, проведенное животным в ассоциированном с морфином отсеке, ко времени, проведенному в отсеке, ассоциированном с введением физиологического раствора.

Обсуждение. У животных контрольной группы не было обнаружено выработки УРПМ, показатели оставались на уровне первичного тестирования при прекондиционировании. Мыши, получавшие морфин при выработке УРПМ, демонстрировали значительное увеличение времени пребывания в отсеке, ассоциированном с введением морфина. В ходе экстинкции показатели предпочтения возвращались к базовым значениям, инъекция морфина после угашения приводила к восстановлению УРПМ.

Введение животным миелопептида полностью блокировало формирование индуцированного морфином УРПМ. Глицин, содержание которого в миелопиде составляет около 98%, не оказывал влияния на экспрессию УРПМ в использованной нами дозе. Следовательно, эффект миелопида определялся именно миелопептидами. При изучении действия миелопептидов обнаружено, что МП-1 и МП-2 полностью блокируют выработку УРПМ. МП-4 достоверно снижал показатели экспрессии и восстановления УРПМ. При введении мышам МП-3 не было обнаружено достоверного увеличения времени пребывания в ассоциированном с морфином отсеке. Однако при восстановлении УРПМ после периода экстинкции у животных выявлено достоверное предпочтение этого отсека. Можно сделать предположение, что МП-3 препятствует актуализации экспрессии УРПМ, и этот факт требует дополнительного изучения. Таким образом, выявлено влияние миелопида и миелопептидов 1, 2, 4 на формирование и консолидацию обусловленной морфином памяти.

Гиппокамп – структура, играющая принципиальную роль в обучении и памяти, прежде всего в качестве «компаратора», оценивающего новизну поступающей информации и определяющего необходимость её дальнейшего сохранения. Гиппокамп принимает участие в формировании аддиктивной памяти как место суперпозиции одновременно поступающих сигналов от структур, связанных с подкреплением, и контекстуальных стимулов. Представляло интерес изучение воздействия миелопептидов на синаптическую пластичность этой структуры. В качестве модели была использована длительная посттетаническая потенция (ДПТП) в системе синаптических связей «коллатерали Шаффера – пирамидные нейроны области CA1» в срезах гиппокампа мыши [3, 4].

Внеклеточная регистрация возбуждающих постсинаптических потенциалов (ВПСП) проводилась при помощи стеклянных микроэлектродов из stratum radiatum области CA1 гиппокампа. Стимуляция проводилась биполярным концентрическим металлическим электродом. Стимулы наносились в область коллатералей Шаффера.

Для индукции долговременной потенциации (длительной посттетанической потенциации, ДПТП) использовалась тетанизация или высокочастотная стимуляция (3 пачки импульсов длительностью 1 с, частотой 100 Гц, интервал между пачками 10 с).

Применяемые вещества предварительно растворялись во внешнем физиологическом растворе. Все эксперименты начинались с определения «базовой линии» ВПСР в течение 10 минут до внесения веществ либо высокочастотной стимуляции. Миелопептиды в конечной концентрации 0,01 мкг/мл вносились в экспериментальную камеру за 20 минут до высокочастотной стимуляции.

Исследованные миелопептиды не оказывали влияния на параметры синаптической пластичности, регистрируемые на сравнительно коротких временных интервалах – на амплитуду, форму и латентность ВПСР, регистрируемых в stratum radiatum CA1 гиппокампа. Кроме того, не обнаружено существенного влияния применяемых миелопептидов на парную фасцилитацию (paired-pulse facilitation), где интервал между стимулами составлял 50 мсек. Отмечено, что МП-1 и МП-2 блокируют развитие ДПТП, причем для МП-1 характерно модулирующее действие и основной эффект развивается через 30 минут после высокочастотной стимуляции, а блокирующее действие МП-2 отчетливо проявляется сразу после тетанизации. В то же время МП-3 и МП-4 не оказывают подавляющего действия на развитие ДПТП.

Вывод. Выявленные модификации синаптической пластичности гиппокампа миелопептидами позволяют предполагать корреляцию между вызываемыми ими изменениями и их влиянием на формирование аддитивной памяти, что должно быть предметом дальнейшего исследования.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 19-415-540003 p_a.

Библиографический список

1. Маркова Е. В., Старостина М. В., Михневич Н. В., Козлов В. А. Влияние иммуномодулирующих препаратов на формирование хронической опиатной зависимости у лабораторных животных. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2013; 5 (80): 9-12.
2. Старостина М.В., Сапожников А.М., Панкова Т.М. Протекторные эффекты миелопептидов в культуре нейробластомы C-1300. *Биорганическая химия*. 2015; 41(3): 375-379. DOI: 10.7868/S0132342315030069
3. Beregovoi N.A., Pankova T.M., Sorokina N.S., Starostina M.V. Effect of antibodies to morphine on synaptic plasticity of the hippocampus. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2003; 135(2): 114-116. DOI: 10.1023/A:1023895109474

4. Lipina T.V., Beregovoy N.A., Tkachenko A.A., Petrova E.S., Starostina M.V., Zhou Q., Li S. Uncoupling DISC1×D2R protein-protein interactions facilitates latent inhibition in Disc1-L100P animal model of schizophrenia and enhances synaptic plasticity via D2 receptors. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*. 2018 Sep 7;10:31. doi: 10.3389/fnsyn.2018.00031

НАРУШЕНИЯ ЦИКЛА СОН–БОДРСТВОВАНИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ: ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННОЙ АСПЕКТ

Т.И. Тетеркина

**Минский областной клинический центр «Психиатрия – наркология»,
Республиканский центр проблем человека Белорусского государственного
университета, Минск, Беларусь**

Введение. На основе теоретической концепции выдающихся ученых Н.Н. Брагиной и Т.А. Доброхотовой об индивидуальных пространстве и времени человека [1] автором (совместно с О.В. Корсак) разработана пространственно-временная теория психического здоровья и его расстройств. Согласно этой теории, индивидуальные пространство и время человека представлены в его сознании в виде модели, которая функционирует как программа, в соответствии с которой реализуется его психическая деятельность [5]. Индивидуальная пространственно-временная модель здорового человека проявляет умеренную вертикальную асимметрию и имеет конфигурацию конуса, перевернутого более широким основанием вверх, а более узкой усеченной верхушкой вниз. В такой пространственной конструкции индивидуальное время имеет спиральную траекторию и вектор движения вперед/вверх и назад/вниз [4]. В цикле сон–бодрствование (С–Б) соответственно периодам суток выделены фазы бодрствования, перехода ко сну, собственно сна и перехода к бодрствованию. Во время данного цикла величина конусной модели последовательно изменяется благодаря функционированию включенной в нее временной спирали, а время дважды за сутки меняет свой вектор – в фазах перехода к бодрствованию и перехода ко сну. С работой временной спирали связана выработка внутренней энергии в организме человека [3].

Высказана гипотеза о том, что аффективные расстройства (АР) берут начало в нарушениях цикла С–Б пациентов, из которого выпадают стабильные фазы бодрствования и сна, а фазы переходов к бодрствованию и ко сну гипертрофируются, что приводит к нарушениям индивидуальных пространственно-временных моделей с изменениями соответствующих им сфер сознания пациентов.

Цель данного исследования – раскрыть механизм нарушений динамики изменений индивидуальных пространства и времени пациентов с АР в течение цикла С–Б в сравнении с механизмом, имеющим место у здоровых людей.

Материал и методы. Материалами для исследования послужили результаты клинических наблюдений за 172 пациентами: с униполярными манией (М) и депрессией (Д) – соответственно 54 и 69 человек, а также с биполярным аффективным расстройством (БАР) – 49 человек, обследованных случайной выборкой на базе РНПЦ психического здоровья. Среди них было 90 мужчин и 82 женщины в возрасте от 20 до 56 лет. Полученные результаты сравнивались с данными опроса 98 здоровых людей (50 мужчин и 48 женщин) об особенностях их цикла С–Б. Данное исследование проводилось в лаборатории психофизиологии Республиканского центра проблем человека Белгосуниверситета.

В работе с пациентами использовался метод клинического анализа с акцентированием внимания на симптомах-маркерах динамических нарушений индивидуальных пространства и времени пациентов. Методологической основой исследования выступил общенаучный принцип симметрии, который провозглашает единство симметрии и асимметрии и обладает мощной законообразующей силой [1, 2].

Обсуждение. Основные варианты АР можно рассматривать как производные от пространственно-временной модели здорового человека: М – её продолжения вверх, Д – продолжения вниз. Расположение последних выше и ниже модели здоровых людей отражает противоположную направленность изменений индивидуальных пространства и времени пациентов. Эти изменения происходят согласно процессам повышения и понижения степени асимметрии конструкции их пространственно-временной модели по сравнению с имеющей место у здоровых людей.

В основе изменений модели М на этапе развития расстройства находится резкое возрастание асимметрии индивидуальных пространства и времени пациентов, а Д – её снижение; симметрия может проявляться исключительно в крайних позициях моделей АР (клинически – развитием маниакального или депрессивного ступоров). На этапе выхода пациентов из М и Д указанные процессы изменяются в обратном порядке. Динамика нарушений описываемой модели зависит также от механических качеств временной спирали. Так, высокая скорость изменений при М в значительной степени обусловлена её чрезвычайной упругостью, замедленность при Д – её вялостью. Главными последствиями пространственно-временных изменений при АР являются нарушения цикла С–Б.

Чрезмерные повышения и понижения энергетического уровня организма человека и сдвиги в сфере его сознания можно рассматривать как вовремя не остановленную фазу перехода от сна к бодрствованию здоровых людей. В запуске этого механизма, как предполагается, основное значение имеет гиперчувствительность пациентов к утреннему импульсу, который исходит из внешнего мира и несет в себе заряд, приводящий в движение индивидуальное время человека по спирали.

Существование у пациентов с М только утренней безостановочной фазы перехода от сна к бодрствованию обуславливает выпадение из суточного цикла фаз бодрствования, перехода ко сну и собственно сна.

После периода обычных для здоровых людей расширения индивидуального пространства и движения индивидуального времени вперед и вверх эти процессы у пациентов с М на верхней границе исходной пространственно-временной модели не стабилизируются, а продолжают прогрессировать. Индивидуальное пространство неограниченно увеличивается, а индивидуальное время с ускорением двигается по спирали вверх, при этом радиус её витков постоянно возрастает. С каждым новым их уровнем в организме пациентов вырабатывается все больше энергии. Двигательная активность преобразуется в возбуждение, эмоции – в аффекты, мышление – в идеаторную скачку. Мировой импульс каждым утром только стимулирует эти процессы. По исчерпанию внутренней энергии пациентов ход их индивидуального времени вверх заканчивается последней точкой на линии временной спирали.

Развитию Д могут предшествовать отрицательные события, переживание которых лишает человека сна, а его индивидуальные пространство и время задерживаются в «вечернем» состоянии. В связи с этим утреннего разворачивания пространственно-временной модели не происходит. Пациенты «застревают» в состоянии перехода ко сну с замедленным течением индивидуального времени назад и вниз. Фазы сна, перехода к бодрствованию и бодрствования из суточного цикла выпадают. При Д временная спираль остается вялой, обвислой, малоподвижной. В результате внутренняя энергия в организме пациентов почти не вырабатывается. Анергия вызывает безволие, приводит к адинамии, отсутствию первостепенных жизненных нужд в еде и питье. Индивидуальное пространство пациентов с Д неуклонно уменьшается. Прежде всего это касается их распространяющегося на более далекие расстояния индивидуального пространства. Пациенты перестают активно перемещаться, общаться с окружающим миром, выходить из дома. Затем они минимизируют ближайшие экстракорпоральную и корпоральную части своего пространства: сидят неподвижно в согнутом положении с опущенными головой и направленным вниз взглядом,

словно закрытые от мира, или неподвижно лежат, не меняя своей позы. Они представляют себя ничтожными, мизерными, многие сравнивают себя с маленькой точкой. Поскольку индивидуальное время пациентов с замедлением движется назад, они не видят жизненных перспектив, что создает почву для возникновения кататимных идей. Выход из Д возможен только после достижения точки сна и восстановления цикла С–Б через поворот хода индивидуального времени вперед и вверх.

В основе БАР находится чередование двух чрезмерно выраженных фаз цикла С–Б – перехода к бодрствованию и перехода ко сну. В результате этот цикл нарушается еще более значительно, чем во время эпизодов только М и Д. Организм пациентов, особенно при быстром чередовании М- и Д-эпизодов и отсутствия ремиссий между ними, не имеет ресурсов для приспособления то к утренней, то к вечерней фазам перехода к бодрствованию и ко сну, к тому же еще и в условиях выпадения фаз собственно бодрствования и сна. Такие значительные нарушения пространственно-временной организации пациентов с БАР обуславливают более неблагоприятное течение расстройства, чем с униполярными М и Д.

Вывод. На основе детального изучения клинических проявлений, которые происходят при изменениях индивидуальных пространства и времени пациентов с АР в течение суток, определены ориентиры для клинического мониторинга состояния пациентов, который обязательно должен проводиться в каждом из четырех суточных периодов. В результате тщательной фиксации изменений индивидуальных пространства и времени и своевременного реагирования на них появится возможность более оперативной коррекции лечения и ведения пациентов.

Библиографический список

1. Брагина Н.Н., Доброхотова, Т.А. Функциональные асимметрии человека. М.: Медицина, 1988:240.
2. Вернадский В.И. Размышления натуралиста: Пространство и время в живой и неживой природе. М.: Наука, 1975:174.
3. Тетеркина Т.И., Корсак О.В., Скугаревский О.А. Пространственно-временная организация цикла сон–бодрствование человека и её нарушения при психических расстройствах. *Психическое здоровье*. 2018; 10:62-71. DOI: 10.25557/2074-014X.2018.10.62-71
4. Тетеркина Т.И., Корсак О.В., Скугаревский О.А. Пространственно-временная основа психического здоровья и его расстройств у человека. *Психическое здоровье*. 2018. 16(7): 62-70. DOI: 10.25557/2074-014X.2018.07.62-70
5. Цяцеркіна, Т.І., Корсак, В.У. Просторава-часавая тэорыя псіхічнага здароўя і яго расстройстваў: Агульныя тэарэтычныя палажэнні. *Военная медицина*. 2016;2(39):66-68.

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА RS6323 ГЕНА *MAOA* С ФОРМИРОВАНИЕМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ НА ФОНЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ

В.В. Тигунцев, А.В. Семке

НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Введение. Шизофрения – тяжёлое психиатрическое заболевание, от которого страдает примерно 1% населения планеты. Расстройство считается мультифакториальным, однако генетическая составляющая играет немаловажную роль в развитии шизофрении. Это подтверждается фактом, что риск развития обозначенного расстройства у родственников больных в значительной степени выше, чем средний в популяции. После многочисленных исследований был выявлен ряд генов-кандидатов, потенциально участвующих в развитии шизофрении. Значительная их часть вносит вклад в формирование нейромедиаторных систем (дофаминергической, серотонинергической, глутаматергической и др.). Дофамин – один из основных нейромедиаторов ЦНС. При его участии реализуется когнитивная сфера деятельности, в особенности процессы мотивации и обучения. Именно с избытком дофамина в мезолимбической системе связывают позитивные симптомы шизофрении, а недостаток его в мезокортикальной системе, как считается, ответствен за негативную симптоматику [Kumar A. et al., 2017]. Моноаминоксидаза (*MAO*) – фермент, осуществляющий окислительное дезаминирование катехоламинов. Принципиальная функция *MAO* – инактивация биологически активных моноаминов как внутренней природы (нейромедиаторы и гормоны), так и внешней (попадающих в организм с пищей, лекарствами или психоактивными веществами). Фермент делится на 2 типа: *MAO-A* и *MAO-B*, кодируемые соответствующими генами. Субстратами для *MAO-A* служат дофамин, серотонин, адреналин, норадреналин, гистамин, а также многие фенилэтиламин-овые и триптаминовые психоактивные вещества. Субстратами *MAO-B* являются дофамин и фенилэтиламин [Duncan J. et al., 2012].

Антипсихотическая (нейролептическая) фармакотерапия по сей день остаётся основным методом лечения шизофрении. Являясь антагонистами дофаминовых рецепторов, нейролептики снижают его концентрацию в центральной нервной системе. Поскольку дофамин находится в антагонистических отношениях с пролактином, одним из частых побочных эффектов антипсихотиков является увеличение концентрации пролактина, так называемая гиперпролактинемия [Ivanova S.A. et al., 2017].

Клинически данный показатель проявляется у женщин дисменореей, лактореей, гирсутизмом, фригидностью. У мужчин – эректильной дисфункцией и гинекомастией. Гиперпролактинемия довольно сложна для клинической диагностики, поскольку не имеет патогномоничных симптомов и сильно снижает качество жизни пациентов. Поэтому остро стоит вопрос возможности её прогнозирования [Kornetova E. et al., 2017]. Таким образом, полиморфные варианты генов *MAOA* и *MAOB* могут быть ассоциированы с развитием гиперпролактинемии на фоне нейролептической фармакотерапии шизофрении.

Цель: изучение вклада полиморфного варианта rs6323 гена *MAOA* в развитие нейролептической гиперпролактинемии в славянской популяции Томской области.

Материалы и методы. Было обследовано 476 пациентов славянской национальности Томской области, проходивших курс стационарного лечения в отделении эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томской клинической психиатрической больницы. Критериями включения пациентов в исследование являлись получение информированного согласия пациента или уполномоченного лица на клинико-биологическое обследование, клинически верифицированные врачами психиатрами диагнозы шизофрении (раздел F20 согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра – МКБ-10); принадлежность к европеоидной расе, отсутствие органических или неврологических расстройств. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным фенол-хлороформным методом. Для исследования побочного эффекта антипсихотической терапии – гиперпролактинемии – была измерена концентрация пролактина в сыворотке крови иммуноферментным методом. Для генотипирования был выбран SNP rs6323 в гене *MAOA*. Определение аллельных вариантов проводили методом real-time PCR со специфическими праймерами с использованием наборов SNP Genotyping Assay на приборе «StepOnePlus» (США). Для статистической обработки данных использовался пакет программ SPSS 17.0. Распределение частот генотипов оценивалось при помощи критерия χ^2 , рассчитывался показатель отношения шансов (OR) и 95% доверительный интервал (95% CI).

Результаты. Было установлено, что полиморфный вариант rs6323 в гене *MAOA* вносит значительный вклад в развитие гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией ($\chi^2=4,33$, $p=0,04$). Отношение шансов для аллеля G составило 1,36 [95% CI: 1,02–1,81], что показывает predisposing эффект этого аллеля к развитию гиперпролактинемии. Аллель T обладает протективным эффектом, что подтверждает показатель отношения шансов, равный 0,74 [95% CI: 0,55–0,98].

Заключение. Полученные данные показывают, что полиморфные варианты гена моноаминоксидазы вносят свой вклад в развитие гиперпролактинемии на фоне нейролептической фармакотерапии шизофрении. Результаты исследования коррелируют с идеями о важной роли генетической компоненты в развитии побочных эффектов применения нейролептиков и могут быть использованы в сфере персонализированной медицины для индивидуального дозирования лекарственных препаратов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 17-29-06035 «Новые подходы к фармакогенетике антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией».

ЛИЧНОСТНЫЕ НОЗОГЕННЫЕ РЕАКЦИИ БОЛЬНЫХ С ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Б.Т. Тураев

**Самаркандский государственный медицинский институт,
Самарканд, Узбекистан**

Актуальность. По данным исследований, 30-40% пациентов с заболеваниями кожи имеют те или иные психопатологические синдромы, среди которых наиболее распространенными являются тревога (26–30%) и депрессия (59–77%). Из спектра дерматологических заболеваний одними из наиболее часто встречающихся являются экзема, псориаз и красный плоский лишай. Большинство исследователей признают роль стресса как одного из ведущих факторов в индуцировании как первого эпизода, так и рецидивов заболевания.

Цель. Изучить общую напряженность психологических защит, определить преобладание отдельных их типов у пациентов дерматологического профиля с различной нозологической структурой.

Материалы и методы. Проведено обследование пациентов кожно-венерологического диспансера, находящихся на стационарном лечении. В выборку включено 57 пациентов (из них 42 – группа исследования, 15 – группа контроля). В группу исследования вошли 22 больных псориазом, 12 больных экземой, 8 пациентов с диагнозом красный плоский лишай. Средний возраст составил 38 лет. В процессе исследования использовались опросники: Плутчика–Келлермана–Конте («Индекс жизненного стиля»), Э. Хайма («Диагностика копинг-стратегий»), Р. Лазаруса («Способы совладающего поведения»), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Также применялась специально разработанная индивидуальная карта (социально-демографические и клинико-anamnestические данные).

Результаты и обсуждение. Анализ показателя общей напряженности защит (ОНЗ – средний показатель 8 защитных механизмов) обнаружил наибольшую выраженность у больных псориазом (52,3%) с последующим снижением в ряду: пациенты с экземой (49,7%), красным плоским лишаем (47,4%). В группе контроля ОНЗ был равен 39,9%.

Исследование отдельных психологических защит выявило преобладание в основной группе «проекции», «рационализации» и «отрицания», тогда как в группе контроля распределение по защитам было относительно равномерным. Больные, использующие психологическую защиту «проекция», чувствовали себя неполноценными, но неосознанно делали окружающих объектом критики. Пациенты с преобладанием «рационализации» указывали на сокращение социальных контактов и снижение потребности в общении по причинам, не связанным с кожным заболеванием. Вместе с тем они сообщали, что в период обострения ограничивали себя в выборе одежды и испытывали чувство стыда и психологического дискомфорта. Больные, у которых был повышен уровень защиты «отрицание», отличались низкой мотивацией к процедуре психодиагностики (в рамках исследования), нивелируя роль психогенных факторов в генезе заболевания.

При исследовании механизмов совладания со стрессом выявлено преобладание продуктивных копинг-стратегий в контрольной группе (38,8%) над показателями в группах дерматологических патологий. Так, при анализе сравнительного распределения по нозологиям наибольший процент продуктивных копингов был выявлен при экземе (23,1%), а наименьший – при псориазе (15,5%), промежуточное положение занимал красный плоский лишай (20,8%). Наиболее часто встречающимся продуктивным копингом по оценке опросника Э. Хайма был «проблемный анализ». Самыми распространенными непродуктивными копинг-стратегиями оказались: из когнитивных – «растерянность», из эмоциональных – «подавление эмоций» и «самообвинение», из поведенческих – «активное избегание».

В соответствии с результатами по опроснику Р. Лазаруса высокие показатели напряженности копингов зафиксированы у больных псориазом – «принятие ответственности», у больных экземой и красным плоским лишаем – «дистанцирование». В контрольной группе преобладало «планирование решения проблемы».

При исследовании результатов по шкале HADS наибольший процент клинически выраженной тревоги наблюдался у больных псориазом (17,7%), меньшие значения были характерны для больных экземой (13,8%) и красным плоским лишаем (12,5%), превышая показатели группы контроля (3,3%) как минимум в 3 раза.

Идентичная картина по нозологическим группам наблюдалась при оценке симптомов депрессии, зафиксировано их полное отсутствие в группе контроля. Анализ субклинических проявлений тревоги и депрессии показал, что наибольший процент симптомов тревоги наблюдался в группе больных псориазом (40%), а высокая доля проявлений депрессии – у больных красным плоским лишаем (31,2%).

В соответствии с результатами специально разработанной анкеты большинство (более 70%) пациентов основной группы связывают манифест обострения заболевания и дальнейшие обострения со стрессовыми событиями в их жизни. При этом 80–90% обследованных больных признают значимость психоэмоционального дискомфорта, вызванного проявлениями дерматологического заболевания (за счет ограничения социальных контактов и в виду вынужденного выбора одежды и т.д.). Несмотря на это, лишь 12,5% пациентов с красным плоским лишаем (8,8% с псориазом и 4,4% с экземой) обращались за психотерапевтической помощью. Из числа больных, не обратившихся за помощью специалиста, 37,7% не смогли назвать причину отказа от обращения, 26,6% не знали к кому следует обратиться, 15,5% не считали нужным обращении за помощью, так как привыкли справляться со стрессом самостоятельно. Вместе с тем 35–45% из группы респондентов с заболеваниями кожи указали на вероятность обращения при наличии такой возможности.

Выводы. Общая напряженность психологических защит отличалась как внутри основной группы, так и в сравнении с контрольной. Так, у больных псориазом она была выше, чем при других нозологиях. Вместе с тем у больных кожными заболеваниями отмечалось преобладание отдельных психологических защит («проекция», «рационализация» и «отрицание»), тогда как в группе контроля распределение по защитам было относительно равномерным. Наблюдается низкий процент продуктивных форм копинга у больных кожными заболеваниями в сравнении с показателями контрольной группы. В частности у больных псориазом отмечался самый низкий показатель. Определяется преобладание симптомов тревоги и депрессии у больных с заболеваниями кожи в сравнении со здоровыми лицами. Вместе с тем показатели клинически выраженных симптомов тревоги и депрессии выше у больных псориазом, тогда как доля субклинических симптомов выше у больных красным плоским лишаем. Большинство респондентов основной группы признавали значимость психоэмоционального дискомфорта, вызванного проявлениями дерматологического заболевания, вместе с тем лишь незначительное количество больных обращались за психотерапевтической помощью.

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С СОМАТИЧЕСКИ ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ И РИСКИ НАРУШЕНИЯ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

А.Л. Ульянич, А.В. Силаева, С.Б. Лещинская

Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

Введение. По данным современной статистики, только около 40% всех беременных женщин вынашивают беременность без осложнений, в то время как около 30–40% беременностей протекает при наличии экстрагенитальной патологии, около 10% беременных женщин имеют диагноз ВИЧ-инфекции и примерно у 10% женщин беременность наступила с помощью использования вспомогательных репродуктивных технологий вследствие лечения бесплодия (Малышкина А.И., Назарова А.О., Батрак Н.В. и др., 2014). Именно в этих условиях соматического статуса беременных женщин чаще всего возникает проблема нарушения процесса вынашивания ребенка, угроза прерывания беременности, преждевременные роды, ухудшение здоровья женщины (Морозова Е.А., Шаймарданова Г.А., 2014; Чернявская О.А., 2017).

Цель: изучение психологических особенностей женщин с соматически осложненной беременностью.

Материал и методы. Исследование было проведено с участием женщин трех нозологических групп: 100 женщин с экстрагенитальной патологией, 100 женщин с ВИЧ-инфекцией (полового пути заражения, без факта употребления наркотических веществ) и 100 женщин, беременность которых наступила с помощью ЭКО. Методы исследования: Шкала депрессии А. Бека, Тест «Самооценка психических состояний» Г. Айзенка, Опросник выявления репродуктивных мотивов «Моя беременность» О.В. Магденко, Семантический дифференциал Ч. Осгуд, методика «Качество жизни» SF-36.

Обсуждение. В результате проведенного исследования было установлено, что общим признаком для женщин всех трех нозологических групп является высокий уровень тревоги, выбор одного из доминирующих мотивов сохранения беременности – потребность видеть в ребенке продолжение супружеской любви, а также ощущения ограничения в выполнении ежедневной физической нагрузки. При этом для женщин, беременность которых наступила с помощью процедуры ЭКО, специфическим стало наличие депрессивных настроений, связанных с беременностью, что может быть последствием проживания длительного периода бесплодия и, возможно, неудачных предыдущих попыток ЭКО.

На уровне телесного опыта они в большей степени чувствуют ограничения в физической активности, а доминирующим мотивом сохранения беременности для них стал аргумент, связанный с достижением социального женского статуса. Больше всего специфических психологических причин было выявлено среди женщин с ВИЧ-положительным статусом. Они придают большую ценность своему состоянию беременности и будущему ребенку, с особой внимательностью и чувствительностью относятся к его внутриутробным проявлениям. Для них беременность является возможностью начать новый этап жизни, измениться к лучшему, уйти от одиночества и переживаний, получить новый социальный статус, обрести большее внимание и уважение со стороны близких, ощутить свою ценность и значимость для близкого окружения. С позиции телесного опыта они в большей степени чувствуют себя активными, полными сил и готовыми к выполнению ежедневных физических нагрузок.

Выводы. Проведенное исследование позволило установить общие и специфические психологические особенности беременных женщин трех нозологических групп. Высокий уровень общей тревожности у женщин всех групп и выраженные депрессивные настроения у женщин, беременность которых наступила с помощью ЭКО, ставят новые исследовательские и практико-ориентированные задачи по созданию программ психологического сопровождения течения беременности и подготовки к родам, а также по разработке программ профилактики риска нарушения психического здоровья.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 18-313-00155.

Библиографический список

1. Малышкина А.И., Назарова А.О., Жолобов Ю.Н., Батрак Н.В., Козырина А.А., Кулиева Е.Ю., Назаров С.Б. Социально-гигиеническая характеристика беременных, проживающих в центральной части европейской территории Российской Федерации. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015; 15(5):32–35. DOI: 10.17116/rosakush201515432-35
2. Морозова Е.А., Шаймарданова Г.А. Длительная угроза прерывания беременности как предиктор перинатальной патологии мозга. *Неврологический вестник*. 2014. XLVI(1): 74–79. DOI: <https://doi.org/10.17816/nb13844>
3. Чернявская О.А. Ведение беременной пациентки с ВИЧ-инфекцией и множественными вторичными заболеваниями на фоне выраженного иммунодефицита. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2017; 1:52–58.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДИЗРЕГУЛЯЦИИ НЕЙРОНАЛЬНЫХ ПРОТЕИНКИНАЗНЫХ *PIP5K2A* И *SGK1* СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

О.Ю. Федоренко, Е.Г. Полтавская, С.А. Иванова

НИИ психического здоровья, Томский национальный
исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

Шизофрения – это тяжелое мультифакториальное психическое расстройство, в развитии которого большую роль играют генетические факторы. К числу генов-кандидатов риска развития шизофрении относятся гены протеинкиназ фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-киназы тип 2 альфа (*PIP5K2A*) и сыворотко- и глюкокортикоид-индуцируемой киназы 1 (*SGK1*). Ассоциация полиморфизма *PIP5K2A* с шизофренией изначально выявлена в немецкой (Schwab S.G. et al., 2006) и голландской (Bakker S.C. et al., 2007) популяциях.

Мы подтвердили ассоциацию *PIP5K2A* rs10828317 с шизофренией в русской популяции Сибирского региона на выборке из 490 пациентов с шизофренией. Контрольную группу составили 236 здоровых доноров. Согласно нашим данным, частота генотипа CC полиморфного варианта *PIP5K2A* rs10828317 значительно выше ($p=0,044$; $OR=2,48$, 95% $CI=1,19-5,17$) у больных шизофренией (19,7%) по сравнению со здоровыми лицами (9%) (Федоренко О.Ю. и др., 2013). Кроме того, мы показали ассоциацию *PIP5K2A* rs8341 и rs946961 с типом течения (непрерывный или эпизодический) шизофрении (Poltavskaya E.G. et al., 2020). Генотипы rs8341*CT ($p=0,038$; $OR=1,63$, 95% CI 1,04–2,54) и rs946961*CC ($OR=5,17$, 95% CI 1,20–22,21) ассоциированы с непрерывным типом течения шизофрении, а генотип rs8341*TT ($OR=0,53$, 95% CI 0,29–0,97) ассоциирован с эпизодическим типом течения шизофрении.

Полученные результаты указывают на участие полиморфизма *PIP5K2A* в патогенетических механизмах шизофрении, которые можно объяснить нарушением фосфоинозитидной регуляции *PIP5K2A* киназой многих мембранных белков нейронов, в том числе калиевых каналов KCNQ, дофаминовых рецепторов, глутаматных ионотропных рецепторов GluA1 и глутаматных транспортеров EAAT3, модулирующих нейрональную возбудимость и пластичность, а также синаптическую дофаминергическую и глутаматергическую нейротрансмиссию. Нарушения фосфоинозитидных сигнальных путей могут являться возможной причиной перехода к более тяжелому непрерывному течению шизофрении.

Также мы показали наличие ассоциации *PIP5K2A* rs1417374 с возрастом манифестации шизофрении. Установлено, что у носителей генотипа AA *PIP5K2A* rs1417374 шизофрения дебютирует позже, чем у носителей генотипов AG и GG по данному локусу. Полученный результат можно интерпретировать с позиций двух взаимодействующих гипотез патогенеза шизофрении: дофаминовой и глутаматной. Поскольку протеинкиназа *PIP5K2A* участвует в дофаминергической нейротрансмиссии опосредованно через калиевые KCNQ каналы, можно предположить, что у носителей генотипа AA *PIP5K2A* rs1417374 дисрегуляция дофаминовой нейротрансдукции формируется позже, чем у носителей AG и GG, что приводит к более поздней манифестации болезни. Одновременно с этим *PIP5K2A* регулирует работу глутаматных транспортеров EAAT3, а также, возможно, генотип AA *PIP5K2A* rs1417374 ответствен за более позднее нарушение глутаматергической нейротрансмиссии.

Исследование полиморфизма *SGK1* показало, что в группе больных шизофренией достоверно повышена частота гомозиготного генотипа AA полиморфного варианта *SGK1* rs1743966 ($p=0,029$; OR=1,5, 95% CI: 1,02–2,23) и генотипа AA *SGK1* rs1057293 ($p=0,003$; OR=4,88, 95% CI: 1,14–20,89). Для гена *SGK1* не выявлено достоверных ассоциаций с типом течения и возрастом манифестации шизофрении.

Также нами получены данные об ассоциации генов *PIP5K2A* и *SGK1* с побочными эффектами антипсихотической терапии при шизофрении. Обнаружена ассоциация между функциональной мутацией N251S гена *PIP5K2A* (rs10828317) и поздней дискинезией (Fedorenko O.Y., 2015). Показано, что носители генотипа CC имеют больший риск развития орофациальной тардивной дискинезии (OR=2,55, 95% CI 1,56–4,14, $p=0,0006$), лимботранкальной тардивной дискинезии (OR=1,85, 95% CI 1,1–3,13, $p=0,04$), и общей тардивной дискинезии (OR=2,17, 95% CI 1,34–3,51, $p=0,003$). Таким образом, частота носителей генотипа CC примерно в 2 раза выше у больных шизофренией с тардивной дискинезией по сравнению с пациентами без тардивной дискинезии. Из этой ассоциации мы заключаем, что *PIP5K2A*, возможно, участвует в механизме защиты от нейротоксичности, вызывающей тардивную дискинезию. Это соответствует нашей гипотезе о том, что тардивная дискинезия связана с нейротоксичностью по стриатальному непрямому пути средних шипиковых нейронов.

Получены половые различия в распределении генотипов полиморфных вариантов гена *SGK1* у больных шизофренией с тардивной дискинезией. Риск развития тардивной дискинезии повышен у носителей генотипа AA *SGK1* rs1057293 ($p=0,046$) в группе больных шизоф-

рений мужчин, а также генотипов AA и GG *SGK1* rs1743964 ($p=0,049$) в группе больных шизофренией женщин. Риск развития орофациолингвальной формы тардивной дискинезии повышен у больных шизофренией женщин носителей генотипа AA *SGK1* rs1009840 ($p=0,049$; OR=2,11, 95% CI 0,88–5,03).

Полученные результаты вносят вклад в раскрытие патофизиологических основ тардивной дискинезии при шизофрении. Поскольку развитие тардивной дискинезии связано с дисрегуляцией дофаминергической системы, то *PIP5K2A*, *SGK1* генетическая модуляция нейрональных калиевых каналов вносит вклад в регуляцию дофаминергической нейротрансмиссии. Изменение работы *PIP5K2A*, *SGK1* белков, вызванное генетическим полиморфизмом, может вносить вклад в развитие тардивной дискинезии, изменяя активность нейрональных каналов и нарушая метаболизм дофамина в нейронах головного мозга. Таким образом, показаны генетические основы дисрегуляции нейрональных протеинкиназных *PIP5K2A* и *SGK1* сигнальных путей при шизофрении и развитии побочных эффектов антипсихотической терапии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 18-315-20019.

Библиографический список

1. Schwab S.G., Knapp M., Sklar P., Eckstein G.N., Sewekow C., Borrmann-Hassenbach M., Albus M., Becker T., Hallmayer J.F., Lerer B., Maier W., Wildenauer D.B. Evidence for Association of DNA Sequence Variants in the phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase 1alpha Gene (*PIP5K2A*) With Schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2006 Sep;11(9):837-46. doi: 10.1038/sj.mp.4001864
2. Bakker S.C., Hoogendoorn M.L.C., Hendriks J., Verzijlbergen K., Caron S., Verduijn W., Seltén J.P., Pearson P.L., Kahn R.S., Sinke R.J. The *PIP5K2A* and *RGS4* Genes Are Differentially Associated With Deficit and Non-Deficit Schizophrenia. *Genes Brain Behav*. 2007 Mar;6(2):113-9. doi: 10.1111/j.1601-183x.2006.00234.x
3. Федоренко О.Ю., Рудиков Е.В., Гаврилова В.А., Боярко Е.Г., Семке А.В., Иванова С.А. Ассоциация (N251S)-*PIP5K2A* с расстройствами шизофренического спектра: исследование русской популяции Сибири. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013; 113(5): 58-61.
4. Poltavskaya E.G., Fedorenko O.Yu., Vyalova N.M., Kornetova E.G., Bokhan N.A., Loonen A.J.M., Ivanova S.A. Genetic polymorphisms of *PIP5K2A* and course of schizophrenia. *BMC Medical Genetics*. 2020 (принята в печать).
5. Fedorenko O.Y., Loonen A.J., Lang F., Toshachakova V.A., Boyarko E.G., Semke A.V., Bokhan N.A., Govorin N.V., Aftanas L.I., Ivanova S.A. Association study indicates a protective role of phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase against tardive dyskinesia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015. 18(6):1-6. doi: 10.1093/ijnp/pyu098

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И ТЕЧЕНИЯ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Р.Б. Хаятов

**Самаркандский государственный медицинский институт,
Самарканд, Узбекистан**

Введение. Публикуемые данные клинико-статистических исследований подтверждают явную тенденцию к увеличению в населении психических расстройств, коморбидных или обусловленных соматическими заболеваниями. К примеру, расстройства депрессивного спектра имеют место примерно у 50% пациентов, обращающихся за первичной медицинской помощью. В частности среди пациентов с сахарным диабетом, которые проходят обследование и лечение в специализированных стационарах эндокринологического профиля, доля психических расстройств достигает 92,7%. Доля психических расстройств, возникающих у пациентов с соматическими заболеваниями, по степени инвалидности не уступает таковой у пациентов с психотическими расстройствами. Сочетание соматической патологии с расстройствами депрессивного спектра рассматривается в качестве предиктора повышенной заболеваемости и смертности от соматических заболеваний. Психиатрическая помощь в общесоматической сети отличается от таковой в специализированных психиатрических больницах. Так, ранее роль психиатра-консультанта определялась неотложными состояниями пациентов, такими, например, как острые психотические состояния или суицидальное поведение.

Цель исследования: изучение особенностей возникновения и течения аффективных расстройств у больных сахарным диабетом.

Материал и методы исследования. В ходе исследования нами были изучены данные 84 пациентов, страдающих диабетом I типа. Диагноз диабета у всех испытуемых был определен эндокринологами и подтвержден соответствующими клиническими и лабораторными показателями. Основная группа обследованных пациентов состояла из 60 пациентов, страдающих сахарным диабетом I типа. Контрольную группу составили 24 человека с соматической патологией без сопутствующих нарушений аффективной сферы. Средний возраст обследованных составил $42,3 \pm 9,1$ года.

Учитывая достаточную репрезентативность основной выборки исследования и контрольной группы сравнения, нами были сформулированы выводы, подтверждаемые результатами проведенного исследования.

В работе использованы клинико-психопатологический, клинико-динамический, экспериментально-психологический, сравнительно-аналитический и статистический методы исследования. Кроме того, применялась батарея следующих психологических тестов и опросников: SMOL (сокращенный междисциплинарный опросник личности), компьютерные версии цветового теста Люшера, опросник оценки качества жизни SF-36, шкала тревоги и депрессии в больнице (HADS), шкала депрессии Гамильтона (HDRS), шкала депрессии Бека (BDI), Шкала тревожности Спилбергера–Ханина, оригинальный тест для оценки удовлетворенности жизнью, соответствия (информированное участие пациентов в процессе лечения), методология незавершенных предложений, разработанная специально для пациентов с сахарным диабетом.

Результаты исследования. Исследование проводилось в Самаркандской областной психиатрической больнице на базе психосоматических и мужских отделений. Детальный анализ данных, полученных в результате комплексного обследования 60 пациентов с сахарным диабетом I типа, позволил выявить психические расстройства различной степени тяжести на момент первичного обследования у преобладающего большинства (48 – 80,3%) пациентов.

Исследование психических расстройств у пациентов с диабетом показало, что психические расстройства у большинства пациентов с сахарным диабетом имеют полисиндромальную структуру. Степень тяжести и качественные характеристики выявленных клинических проявлений широко варьируют в зависимости от длительности заболевания и тяжести его течения, возраста начала заболевания, дополнительного психогенеза, индивидуально-преморбидных характеристик пациентов, степени их выраженности, осведомленности о клиническом диагнозе и возможных осложнениях.

В то же время почти всегда можно выявить преобладающий, доминирующий тип расстройства. На момент первичного осмотра при сахарном диабете были выявлены следующие психические расстройства: 1) расстройства адаптации вследствие заболевания (28,1%); 2) невротоподобные расстройства (40,4%); 3) депрессивные расстройства (69,4%); 4) расстройства личности и поведения вследствие болезни (59,5%); 5) органические психические расстройства (90,1%). У большинства пациентов диабет развивался на ярко выраженном астеническом фоне, который впоследствии стал основным синдромом. Влияние личностных факторов на клиническое течение заболевания было полиморфным.

Поэтому на начальных стадиях заболевания проявления психического расстройства играли ведущую роль, формируя внутреннюю картину заболевания. По мере прогрессирования диабета на фоне его развития развивается психоорганический синдром, снижается личностная специфика, повышаются ригидность, эмоциональное огрубение и апатия. Характерно, что все невротические реакции отмечались на фоне психической астении: общая слабость, усталость с преобладанием физического или умственного компонента, уязвимость, повышенная раздражительность, нарушения сна и вегетативно-сосудистая нестабильность. Невротические реакции имели сложную психопатологическую структуру, обычно состоящую из нескольких синдромов. Тревожно-депрессивные реакции преобладали.

В настоящее время существуют две основные гипотезы возникновения и течения аффективных расстройств у пациентов с сахарным диабетом: 1) депрессия является следствием биохимических изменений, присущих основному заболеванию; 2) депрессия развивается в результате психосоциальных и психологических факторов, определяющих развитие диабета. Значительное количество (64,6%) пациентов с сахарным диабетом сообщили о наличии проявлений депрессивных расстройств в течение периода заболевания.

На момент первичного осмотра депрессивные симптомы были выявлены у большинства (51 – 85,4%) пациентов. Диагноз депрессии был поставлен психиатром клинически по диагностическим признакам, приведенным в МКБ-10, степень тяжести депрессии оценивалась с помощью психодиагностических шкал оценки (HADS, BDI, HDRS). Показана специфичность депрессивных расстройств при диабете. У больных сахарным диабетом широко распространены различные депрессивные проявления, которые почти постоянны и входят в структуру астенического синдрома. В конечном счете депрессивный синдром развивается только на определенных стадиях заболевания, в основном протекает в виде атипичной (из-за соматогенных эффектов) депрессии, которая имеет тенденцию к рецидивирующему и хроническому течению, чаще при наличии характерологических изменений.

Выводы. Психические расстройства являются важным компонентом клинической картины сахарного диабета, у большинства пациентов они имеют полисиндромную структуру и отмечаются в 83,3% случаев. Депрессивные расстройства при сахарном диабете имеют тенденцию к рецидивирующему и хроническому течению. У пациентов с сахарным диабетом I типа ведущее место в структуре депрессивных расстройств занимает циклотимическая депрессия (27,8%).

АУТИЗМ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Н.В. Чевычелова

**Красноярский государственный педагогический университет
им. В.П. Астафьева, Красноярск, Россия**

Актуальность исследования. За последние годы практика лечения и поддержки лиц с расстройствами аутистического спектра (РАС) вышла на новый, качественно более высокий уровень в сравнении с тем, что детям и взрослым с аутизмом могло быть предложено ещё десятилетие назад. На сегодняшний день общепризнанным является тот факт, что лица с РАС нуждаются в комплексном сопровождении, включающем медицинскую, психологическую и социальную помощь, которая оказывается в соответствии с индивидуальными программами коррекции и реабилитации.

Вместе с тем, несмотря на достаточную разработанность теоретико-методологических аспектов комплексных программ сопровождения лиц с РАС, значительный арсенал опубликованных методических пособий и рекомендаций, проблема успешной коррекции симптоматики РАС с достижением долговременного положительного эффекта, в особенности при тяжёлых формах аутизма, продолжает оставаться актуальной и требует продолжения исследований. Это в значительной степени обусловлено наличием у лиц с РАС множественных сопутствующих соматических заболеваний, своевременная диагностика которых нередко выпадает из поля зрения специалистов. Кроме того, следует отметить, что диагностировать многие соматические заболевания у рассматриваемой категории больных бывает весьма затруднительно, так как проявления заболеваний могут носить не явный характер и проявляться через усиление клинической симптоматики РАС [1, 4].

Сам факт того, что при аутизме высока частота распространенности таких заболеваний, как синдром ломкой X-хромосомы, другие хромосомные аномалии, туберозный склероз, нейрофиброматоз, синдром Мебиуса и синдром Ретта, различные нарушения зрения и слуха, эпилептические расстройства и т.д., в научной среде установлен давно. Более того, в литературе приводятся убедительные доказательства того, что аутизм и аутистические симптомы чаще, чем среди населения в целом, выявляются при ряде специфических медицинских состояний [2]. В то же время в литературе следует отметить недостаток данных научных исследований, свидетельствующих о широкой распространённости в среде лиц с РАС желудочно-кишечных расстройств, нарушений сна и многих других соматических заболеваний.

Применительно к теме изучения сопутствующих аутизму соматических заболеваний необходимо отметить ещё одну важную особенность – эта проблематика, как правило, разрабатывается зарубежными исследователями, в то время как деятели отечественной науки об аутизме акцентируют внимание на вопросах, связанных с дифференциальной диагностикой РАС, и разработке современных практик коррекционного воздействия на аутистическую симптоматику.

В 2013 г. вышло в свет информационное издание «Сопутствующие медицинские заболевания при расстройствах аутистического спектра» [4], содержащее сведения о нейропатологиях, нейровоспалении и иммунной дисрегуляции, аутоиммунных заболеваниях, заболеваниях ЖКТ, пищевой чувствительности, метаболических дисфункциях, нарушениях иммунной системы при РАС. Основу этого издания составили эмпирические данные зарубежных исследований, которые объективно представляют большую практическую ценность, но, судя по тематике и содержанию публикаций отечественных специалистов, не получили широкого распространения в российском научном сообществе. В этой связи представляется целесообразным обзор результатов зарубежных исследований, посвящённых изучению соматического здоровья лиц с расстройствами аутистического спектра.

Американскими центрами по контролю и профилактике заболеваний на протяжении трёх лет проводились крупномасштабные исследования распространённости различных соматических заболеваний среди населения США. В результате было установлено, что лица с расстройствами аутистического спектра в гораздо большей степени предрасположены к таким соматическим расстройствам, как экзема, аллергия, астма, ушные и респираторные инфекции, заболевания желудочно-кишечного тракта, сильные головные боли, мигрени и судороги, нежели нейротипичное население [1]. Полученные данные послужили стимулом для расширения круга дальнейших клинических исследований, которые проводились не только в США, но и в странах Азии и Европы. Широкая распространённость указанных выше нарушений у детей и подростков с РАС была подтверждена [3].

В результате анализа статистики смертности зарубежными учёными установлено, что уровень преждевременной смертности среди аутистов в 3–10 раз превышает уровень смертности, не обусловленной достижением возраста естественного умирания, в основной популяции. Особое значение имеет тот факт, что в большинстве случаев преждевременная смерть людей с РАС наступает в результате сопутствующих заболеваний – эпилепсии, хронических заболеваний ЖКТ и тяжёлых форм респираторных заболеваний [1].

В докладе Американской Ассоциации Педиатров (ААР) отмечается, что «лица, обеспечивающие сопровождение и уход, должны знать, что проблемное поведение у пациентов с РАС может быть главным или единственным симптомом соматических заболеваний, включая и некоторые желудочно-кишечные расстройства» [3].

Широкий спектр биомедицинских нарушений, обнаруженных на сегодняшний день у людей с РАС, включает нейровоспаление и нарушение иммунной регуляции, аномальную кишечную флору, вегетативную дисфункцию, оксидативный стресс и митохондриальную дисфункцию – каждое из этих состояний может иметь патологические последствия и оказывать негативное влияние на поведение и неврологическое функционирование [3].

При аутизме широко распространены пищевая и респираторная аллергия, в том числе отмечаются явные atopические проявления и пищевая непереносимость. Аллергические риниты приводят к росту симптомов аутизма более чем у половины обследованных детей, в то время как лечение аллергии часто приводит к улучшению таких поведенческих проявлений, как тревожность, гиперактивность и раздражительность, которые обычно связывают с «аутизмом как таковым» [1].

Характерные симптомы аллергических заболеваний, включающие бронхиальную астму, аллергический ринит и atopический дерматит, могут вызывать трудности с засыпанием и частые ночные пробуждения в связи с затруднением дыхания, зудом и расчесыванием кожи. В результате такое нарушение сна ведёт к невнимательности днём, раздражительности и гиперактивности [1, 2].

Связь между аутизмом и аутоиммунными расстройствами показана во многих современных исследованиях, которые демонстрируют высокую частоту аутоиммунных состояний при аутизме и выявляют зависимость между титрами различных аутоантител из сыворотки крови и тяжестью симптомов аутизма [1]. Семейный анамнез по аутоиммунным заболеваниям встречается значительно чаще у детей с аутизмом, чем в целом по популяции [1]. Сочетание этих результатов побудило исследователей сделать вывод о том, что аутоиммунные механизмы могут быть причинным или способствующим фактором, по меньшей мере у значительной части лиц с аутизмом.

В последние несколько лет наблюдается всё более широкое признание наличия желудочно-кишечных сопутствующих заболеваний при аутизме. К их числу относятся повышенная проницаемость кишечника, диарея, запор, желудочно-кишечный рефлюкс, недостаточность пищеварительных ферментов, дисбактериоз. Кроме того, установлено, что, в отличие от широко распространенного ранее убеждения, наличие

желудочно-кишечной дисфункции у детей с аутизмом не связано с их пищевыми привычками и действием медикаментов [3]. У лиц с аутизмом проявления желудочно-кишечных проблем могут не только усилить так называемое аутичное поведение, типичными проявлениями которого принято считать агрессию, аутоагрессию, раздражительность, странные движения и позы, но и запустить базовый механизм такого поведения [1, 5]. Как отмечалось выше, общий дискомфорт и специфические болевые ощущения, испытываемые лицами с РАС от соматических заболеваний, оказывают заметное влияние на настроение, когнитивные функции и поведение, включая социальную заинтересованность и коммуникацию. Подобным же образом хроническое воспаление и инфекции желудочно-кишечного тракта оказывают прямое влияние на поведение, включая беспокойство, влияние на мотивацию и социализацию, неприязнь новых ситуаций, соблюдение рутинных и повторяющихся действий [3].

У людей с РАС значительно выше, чем у нейротипичного населения, распространённость эпилепсии, которая является фактором риска повышенной смертности. Как показали данные клинических исследований, адекватные терапевтические стратегии (назначение противоэпилептических препаратов, стероидов и нейрохирургические операции) могут привести к значительному улучшению речевых навыков и аутистического поведения, причем в дополнение к тому, что снижается сама судорожная активность [3, 6].

Таким образом, сопутствующие заболевания гораздо более распространены у детей с аутизмом, чем в целом по популяции, при этом они трудно диагностируемы. Сопутствующие заболевания и вызываемые ими патологические процессы могут негативно влиять на поведение, социализацию, коммуникативные, информативные и когнитивные функции у людей с аутизмом. Аномальное поведение, обусловленное наличием сопутствующих заболеваний, может расцениваться в качестве симптоматики РАС, что не позволяет оказывать терапевтическое воздействие на само заболевание, вследствие чего сопутствующие аутизму медицинские аномалии в большинстве случаев приобретают хронические прогрессирующие формы.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 2007-0071 «Диагностика учебной деятельности и оценка когнитивных стратегий поиска решения интеллектуальных задач у детей с нарушениями психического здоровья».

Библиографический список

1. Аутизм. Исследования. URL: <https://research.autism.help/>
2. Башина В.М. Аутизм в детстве. М.: Медицина, 1999: 240.

3. Милевски И. Сопутствующие нарушения при аутизме у ребёнка [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://meduniver.com/Medical/Neurology/soputstvuichie_narushenia_pri_autizme.htm
4. Сопутствующие медицинские заболевания при расстройствах аутистического спектра: Пособие для медицинских специалистов и лиц, принимающих решения. Treating Autism, Autism Treatment Trust, 2013: 19.
5. Морозов С.А., Морозова Т.И. Клинический полиморфизм и вариативность образования детей с аутизмом. *Аутизм и нарушения развития*. 2016; 14(4): 3–9. doi:10.17759/autdd.2016140401
6. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Современные представления о раннем детском аутизме. *Психическое здоровье*. 2014; 12(10): 70–73.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ КОГНИТИВНЫХ ДЕФИЦИТОВ В СТРУКТУРЕ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Е.А. Черенева

Красноярский государственный педагогический университет им.

В.П. Астафьева, Международный институт аутизма, Красноярск, Россия

Расстройства аутистического спектра (РАС) привлекают всё большее внимание исследователей, врачей общей практики, являясь ключевым концептом в современной психиатрии. Актуальность изучения аутизма в детстве определяется высокой частотой данного синдрома в детской популяции. В большинстве стран, где ведется статистический учет этого заболевания, частота встречаемости аутистических расстройств возросла за последние 30–40 лет от 4–5 случаев на 10 000 детей [4] до 50–100 случаев на 10 000 детей [5].

Более чем 10-кратное возрастание, по-видимому, связано не только с более скрупулезной диагностикой, уточнением показателей распространенности, но и с тем, что аутизм стали выявлять при различных заболеваниях – детском аутизме, шизофрении, умственной отсталости, синдроме Ретта, синдроме дефицита внимания и гиперактивности и др., признавая многофакторный генез этого расстройства. Обширные клинико-психопатологические и биологические исследования РАС, проведенные в Научном центре психического здоровья РАМН в 1984–2008 гг. (свыше 4 500 пациентов), показали, что они составляют гетерогенную группу: классический эволютивный синдром Каннера (8%), синдром Аспергера (11%), синдром Ретта (7%), экзогенный аутизм (3%), умственная отсталость с чертами аутизма (10%).

В большинстве случаев (61%) аутистические расстройства связаны с проявлениями психозов различного генеза, включая детский психоз в рамках детского аутизма (35%), атипичный детский психоз шизофренического генеза (16%), психотические формы синдрома Ретта, Мартина–Белл, Дауна и др. (10%) [1]. В клинической картине нозологически разных эндогенных состояний – детского психоза (ДП) и атипичного детского психоза (АДП) – ведущими симптомокомплексами являются кататонический и аутистический. Различает их наличие регрессивных проявлений при АДП. Катамнестическое исследование показало разное течение и различный исход этих расстройств [2].

При детском психозе возрастной фактор и фактор развития (положительные тенденции онтогенеза), а также абилитация способствуют следующим вариантам исхода: практическое выздоровление – 6% случаев; однопоступное течение с формированием «высокофункционального аутизма» – 50%; регрессионное течение – 28%; течение по типу «клише» – 10%; поступпообразно-прогрессионное течение с присоединением в пубертатном возрасте бредовых и галлюцинаторных расстройств – 6% случаев. Выявленная в 94% случаев положительная динамика в развитии болезни позволяет рассматривать детский психоз в рамках отдельной нозологии – «детского аутизма» в регистре «нарушений психологического развития» (F84 в МКБ-10) [1].

При атипичном детском эндогенном психозе в 20% случаев отмечается течение заболевания по типу «клише», при этом манифестация болезни наступает в возрасте после 3 лет. В 80% случаев заболевание начинается в более раннем возрасте (с пиком манифестации в 16–18 месяцев жизни), при этом наблюдается прогрессионное злокачественное течение болезни.

Так как в этой подгруппе АДП формируется олигофреноподобный дефект, который спустя 3–4 года сложно отличить от псевдоорганического, а бредовые и галлюцинаторные расстройства у большинства больных не проявляются в течение жизни. Это позволяет относить атипичный детский психоз по критериям МКБ-10 к той же рубрике «нарушений психологического развития» (F84). Однако этот подтип АДП можно рассматривать и в рамках другой нозологии – «детской шизофрении» (F20.8) – уже на манифестном этапе течения болезни (не опасаясь «стигмы в психиатрии»). Как показали современные молекулярно-генетические исследования, аутизм в детстве является полигенным заболеванием. До сих пор неизвестно точное число генов, связанных с развитием аутизма; не определены локусы искоемых генов, отвечающие за разные формы аутизма.

Ряд скринингов генома [3] выявили мало локусов, изученных на предмет связи с аутизмом (преимущественно на хромосомах 2, 3, 7, 15, 17, 19 и X). Однако до настоящего времени не найден ни один конкретный ген, ни конгломераты генов аутизма как отдельной нозологии. В связи с этим все большее внимание исследователей привлекает анализ характеристик, занимающих промежуточное положение в цепочке: «генные аномалии – клинические проявления аутизма, шизофрении». Т.е. продолжается поиск биологических маркеров, наиболее связанных с генетическими детерминантами патологии [3].

К потенциальным эндофенотипам, отражающим предположительно различные звенья патогенеза эндогенных психозов, относят данные нейровизуализации (МРТ, КТ, ПЭТ), ЭЭГ, иммунологических исследований, а также обнаруживаемые у больных когнитивные нарушения. Показано, что при АДП на электроэнцефалограмме преобладает Т-ритм как ритм регресса, а D-ритм снижен. При детском психозе Т-ритм никогда не прослеживается, а преобладает Е-ритм и сохраняется неравномерный по частоте возрастной D-ритм [1]. Установлено, что ДП и АДП отличаются также по ряду иммунологических показателей, вовлеченных в процессы развития мозга. Для АДП, но не для ДП, характерен выраженный аутоиммунный компонент к нейроантигенам [1].

Биологические маркеры позволяют сделать нозологическую диагностику ДП и АДП более надежной и проводить распознавание заболевания на ранних его этапах, обеспечивая возможность профилактики. Со времен Э. Крепелина и Е. Блейлера известно, что шизофрения связана с особыми, специфическими лишь для этого заболевания изменениями процесса мышления, имеющими разную степень выраженности. В настоящее время общепризнанным считается положение о том, что одним из важнейших проявлений эндогенных психозов, наряду с позитивными и негативными расстройствами, являются нарушения познавательных (когнитивных) процессов – восприятие информации, её обработка, запись в память и извлечение из памяти, скорость протекания мыслительных операций, передача информации с помощью речи. Выстроить наиболее достоверную картину когнитивного функционирования больных эндогенными психозами в целом и ДП и АДП в частности, манифестирующими в раннем детском возрасте, – важнейшая задача специалистов. Для её решения необходимо проведение исследований, основанных на системном подходе, построенном на принципах дифференцированного синдромального и нозографического психопатологического анализа. По этой логике изучение высших психических функций осуществляется с учетом их системного иерархического строения, с опорой на поперечные и продольные связи функций.

Проблема изучения соотношения нарушенного развития (дизонтогенеза), остроты состояния в приступе эндогенного психоза и прогрессивности болезни, вызывающих когнитивный дефицит, представляет на данном этапе собой одну из сложнейших мультидисциплинарных задач психиатрии и клинической психологии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 2007-0071 «Диагностика учебной деятельности и оценка когнитивных стратегий поиска решения интеллектуальных задач у детей с нарушениями психического здоровья».

Библиографический список

1. Башина В.М., Скворцов И.О., Симашкова Н.В., Красноперова М.Г. Детский аутизм процессуального генеза и синдром Аспергера. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2002; 4: 39–42.
2. Зайцева Ю.С. Нейрокогнитивный дефицит при шизофрении. *Психиатрия*. 2008; 3: 44–48.
3. Зверева Н.В., Казьмина О.Ю., Каримулина Е.Г. Патопсихология детского и юношеского возраста : учебное пособие. М. : Академия, 2008: 208.
4. Симашкова Н.В., Якупова Л.П., Ключник Т.П. Междисциплинарные подходы к проблеме детского и атипичного эндогенного аутизма. *Психиатрия и современное общество: материалы III съезда психиатров и наркологов Республики Беларусь*. Минск, 2009: 291–293.
5. Cherenева E.A., Belyaeva O.L., Stoyanova I.Ya. Current approaches to differential diagnostics of autism spectrum disorders and similar conditions. *Journal of Siberian Federal University*. 2019. DOI: 10.17516/1997-1370-0475

ИССЛЕДОВАНИЕ КОПИНГ-СТРАТЕГИЙ ПОВЕДЕНИЯ РОДИТЕЛЕЙ, ВОСПИТЫВАЮЩИХ ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Е.А. Черенева, С.Г. Маслобоев

Красноярский государственный педагогический университет, им.

В.П. Астафьева, Международный институт аутизма, Красноярск, Россия

Организация адекватной и своевременной помощи детям с аутизмом требует не только системной работы в части подбора коррекционных методов и приемов, но и продуктивного включения в процесс психолого-педагогической коррекции их родителей. Родители влияют на жизнь ребенка, от их решений во многом зависит настоящее существование ребенка и его будущее, особенно чувствительна связь родителя с особенным ребенком, где зависимость ребенка от родителя и его компетенции возрастает в разы.

Без экспертных знаний принятие решения в отношении своего особенного ребенка родителями в воспитательном процессе, его коррекции и создании индивидуального развивающего пространства похоже на принятие решения в ситуации неопределенности, где, согласно данным проведенных исследований по данной теме, люди допускают много ошибок. В системе коррекции детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) существует много взаимосвязанных механизмов, которые сами по себе являются неизученной проблемой, а совместно составляют интегративную систему коррекции особенных детей, где возникает потребность в выборе адекватного подхода к каждому конкретному случаю [2]. Сюда можно отнести нозологию нарушения ребенка, адекватность и последствия выбора того или иного коррекционного метода, создание оптимальной коррекционной среды для ребенка, адаптацию в социум, детско-родительские отношения и т.д. Зачастую на практике мы видим ситуацию, где дети, казалось бы, со схожими нозологическими нарушениями, при этом даже не слишком серьезными, имеющие одних и тех же специалистов и посещающие похожие развивающие учреждения, имеют разную динамику в коррекционном процессе.

На наш взгляд, родители, во многом определяют и влияют на коррекционный процесс, его течение и результаты. Те решения, которые принимают они, определяют внешнее пространство ребенка, увеличивают либо уменьшают развивающие ресурсы ребенка. При этом нужно понимать, что особенности представления ребенка, его будущего и настоящего, видение его способностей – всё это влияет на деятельность родителя в отношении своего ребенка. В данном случае важно понимание таких категорий, как «зона ближайшего развития», «онтогенез ребенка», связь сенсорного, моторного и когнитивного как целостного механизма. Следует понимать, что эти категории требуют нелинейного мышления, где выстроена прямая корреляция причинно-следственных связей. Как минимум, данные категории для адекватной применимости в отношении своего ребенка требуют системного, уровня, диалектического понимания. Тогда это становится адекватным инструментом в понимании, представлении развития своего ребенка.

И все же в теме воспитания ребенка остается больше неизученных аспектов, чем изученных разделов. Поэтому принятие решения в отношении применимости того или иного метода в коррекционном процессе схоже с принятием решения в ситуации неопределенности, которая, по нашему мнению, напрямую связана с совладающим поведением, так как последствия принятия решений часто не соответствуют нашим ожиданиям.

Методологической основой нашего исследования является концепция Берталанфи общей теории систем. Разработка универсального понимания категории система (общая теория систем, Л. фон Берталанфи) позволила представить любую группу людей как систему, где есть свои организационные и динамические закономерности, влияющие как на систему в целом, так и на каждого в отдельности. В нашей работе мы отталкивались от диалектического понимания психики в субъектно-деятельностном подходе.

Так же нами рассматривается механизм реакции на стресс-совладающее поведение, а именно концепция семейного совладания. Данная концепция построена на распространённых в психологии и психотерапии взглядах – семья как система коммуникаций (П. Вацлавик), ретроспектива семьи (М. Боуэн, Джеймс Л. Фрамо), целостная структура (К. Витакер, С. Мнухин). Т.е. это попытка выработки целостного подхода, построенного на основе уже известных представлений о функционировании семьи – концепция семейного совладания. Речь идет о разностороннем и в то же время целостном описании структуры, уровня связанности, семейной целостности как системы, сопротивляющейся внешним факторам, механизмах защитной психологической активности семьи. Очень важное для нас положение в данной концепции семейного совладания – это деление совладающего поведения на индивидуальное, диадическое и семейное, где показана связь этих систем, которые реагируют на стрессовые ситуации.

Современное состояние психологии совладающего поведения – это эмоциональный подход к копингу, коллективный копинг, смысло-ориентированный копинг, важность валентности эмоций и влияние их на совладающее поведение, влияние религии на копинг и т.д.

В начале этого века в нашей стране произошло появление такой концепции, как коллективный феномен совладающего поведения. При этом групповое совладание понималось как защитная функция для сохранения стабильности отношений внутри группы. История изучения группового феномена совладания начинается с модели многоосевого копинга, в рамках которой изучается влияние социального окружения на копинг-поведение индивида. Параллельно с этим появляются исследования копинга семейных пар, в которых исследуются влияние уровня стресса и согласованность партнеров на выбор стратегий совладающего поведения. Зарубежными исследователями (К. Pакснham, Т. Revenson, G. Bodenmann) разрабатывалась концепция диадического копинга, в основе которого лежит изучение взаимоотношений в брачных парах и влияние на эти отношения стресса и копинга, описаны виды диадического копинга.

Во втором десятилетии нашего века исследования в основном сосредоточены на изучении семейной устойчивости как «жизнеспособности» системы, что предполагает выработку устойчивости к угрозам факторам. Существует множество моделей системной организации семьи – модель эффективной гармоничной семьи, семейный подход, циркулярная модель семейных систем, системная модель семейного функционирования, циклическая модель, структурно-функциональная схема семьи, четырехаспектная модель семейной системы, схема-анализ функционирования семьи. В рамках данных моделей выделяются разные ведущие принципы для анализа и функционирования семьи – способность адекватно реагировать на внешние факторы, гибкость системы, компетентность членов семьи.

Нами была проделана работа по анализу теоретических методов в данной тематике, проведен анализ источников и теоретико-эмпирических исследований отечественной и зарубежной литературы. Выполнена систематизация и разработка методов для проведения эксперимента. В данном случае это эмпирические методы (психологические методики, техники диагностики, интервью, разработанные нами и уже хорошо зарекомендовавшие себя методики и техники). Нами выбраны методы обработки полученных данных – ранжирование, оценка значимости различий, графический анализ, контент-анализ, анализ отдельных случаев, статистическая обработка данных.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 2 007-0071 «Диагностика учебной деятельности и оценка когнитивных стратегий поиска решения интеллектуальных задач у детей с нарушениями психического здоровья».

НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ АБСТИНЕНТНОГО АЛКОГОЛЬНОГО СИНДРОМА

М. ШаарМаалоули

**Российский государственный педагогический университет
им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия**

В статье представлена информация о нейрохимии мозга при синдроме отмены алкоголя. Рассматриваются изменения в нейротрансмиттерных системах, таких как дофамин, норадреналин и адреналин, и некоторых аминокислотах (гамма-аминомасляная кислота и N-метил-D-аспартат) при абстинентном синдроме. Известно, что при прекращении приема этанола развивается абстинентный синдром, а в более поздних случаях – при постоянном употреблении алкоголя возникают соматические, неврологические и психические расстройства [2].

Во всем мире 76,3 млн человек страдают алкогольными расстройствами, а ежегодное число погибших составляет около 1,8 млн. Около 50% людей с диагнозом алкоголизма страдают от абстинентного синдрома; когда они снижают количество используемых доз или полностью прекращают употреблять алкоголь, то у 3–5% алкогользависимых появляются судороги и делирий [4]. Абстинентный синдром (F10.3) описывается как симптомокомплекс психических, соматовегетативных, неврологических нарушений, возникающих после резкого падения содержания этанола в крови или прекращения его употребления [3]. Этот синдром возникает во второй и третьей стадиях алкоголизма [2].

Несмотря на то что прием алкоголя напрямую влияет на нейрохимические реакции в мозге и в нем происходят изменения, эти эффекты со временем меняются в связи с прекращением употребления алкоголя или уменьшением его количества. Например, через 3 часа после приема последней дозы этанола наблюдалось повышение уровня глутамата, в то время как спустя 1 день наблюдалось увеличение концентрации 5-окситриптофана. В дополнение к 5-оксииндолуксусной кислоте, глутамату происходит значительное увеличение уровней дофамина и серотонина. Через 36 часов концентрация аспартата увеличивается, а уровень ГАМК и глицина, напротив, снижается [2]. Через 72 часа симптомы отмены достигают максимума, затем постепенно уменьшаются спустя 5–7 дней [4].

Было установлено, что глубокие изменения катехоламинового обмена (дофамин, адреналин и норадреналин) в центральной нервной системе являются одной из основных причин формирования синдрома отмены алкоголя [1]. Алкогольный постинтоксикационный синдром длится 3 дня после прекращения употребления алкоголя. В этот период происходит повышение уровней дофамина, норадреналина и гомофаниловой кислоты в головном мозге, через 5 дней наблюдается повышение уровня только глутамата, а через 7 дней происходит снижение концентрации диоксифенилацетилуксусной кислоты и повышение уровня норадреналина в мозге [2]. Таким образом, алкоголь способствует повышению уровня дофамина, что утяжеляет течение синдрома отмены алкоголя, поскольку развитие психотического состояния, такого как галлюцинации, бред и другие проявления, связано с повышением уровней дофамина, адреналина, норадреналина и дофаминфенилуксусной кислоты [1]. Действительно, изменения функционирования гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и N-метил-D-аспартат NMDA-рецепторов играют существенную роль в возникновении алкогольного абстинентного синдрома [1].

Например, алкоголь усиливает ингибирующее действие ГАМК на нейроны. При хроническом воздействии алкоголя ГАМК-рецепторы становятся менее чувствительными к нейромедиатору, возникает толерантность, для восстановления прошлых эффектов требуются большие дозы алкоголя. Затем после прекращения употребления алкоголя новая нервная адаптация является попыткой восстановить баланс химических реакций головного мозга. Однако следует подчеркнуть, что ГАМК-рецепторы играют потенциальную роль в возникновении синдрома отмены, в частности тревоги и судорог. Кроме того, большинство лекарств, используемых для лечения симптомов абстиненции, непосредственно влияют на рецепторы ГАМК (например, диазепам и бензодиазепин). Следует заметить, что лечение с помощью детоксикации уменьшает симптомы абстиненции, особенно судороги [5]. Показано, что алкоголь ингибирует рецепторы NMDA и приводит к увеличению количества этих рецепторов. Тем не менее внезапное прекращение употребления алкоголя вызывает чрезмерную стимуляцию мозга, потому что рецепторы NMDA, которые первоначально были ингибиторами, стали сильно активированными, что приводит к беспокойству, раздражению, тремору, бреду, которые являются проявлениями абстиненции [5].

Исходя из вышеизложенного, можно сказать, что абстинентный синдром может длиться от нескольких дней до 1 недели, сопровождается нарушениями в определенных зонах головного мозга и считается тяжелой реакцией центральной нервной системы, вызванной попыткой адаптировать и восстановить нейрохимический баланс.

Библиографический список

1. Анипченко А.В. Лечение алкогольного абстинентного синдрома методом рефлексотерапии кисть – стопа: автореф. дис. ... к.м.н. СПб., 2001: 23.
2. Лелевич С.В., Величко И.М., Лелевич В.В. Нейрохимические аспекты алкогольной интоксикации [Электронный ресурс]. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2017; 15(4):375-380. DOI: <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2017-15-4-375-380>
3. Наркология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008:720.
4. Bayard M., McIntyre J., Hill K.R., Woodside J. Alcohol withdrawal syndrome. *American Family Physician*. 2004 March; 69(6): 1443-50.
5. Littleton J. Neurochemical mechanisms underlying alcohol withdrawal. *Alcohol Health Res World*. 1998; 22(1):13-24.
6. Варга А.Я., Будинайте Г.Л. Теоретические основы системной семейной терапии. Системная семейная терапия: классика и современность / сост. и науч. ред. А.В. Черников. М. : Класс, 2005.

7. Канеман Д., Словик П., Тверски А. Принятие решений в неопределенности: Правила и предубеждения / Пер. с англ. Харьков : Изд-во Институт прикладной психологии «Гуманитарный Центр», 2005: 632.
8. Куфтяк Е.В. Социально-психологический подход к исследованию совладающего поведения в деструктивной семье. Семья: стресс, копинг, адаптация: Проблемы психологии совладающего поведения в семейном контексте / Отв. ред. Т.Л. Крюкова, М.В. Сапоровская. Кострома: КГУ им. Н.А. Некрасова, 2003.
9. Куфтяк Е.В. Адаптация опросника «Супружеский копинг». *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2009; 3(2):246-252.
10. Черенева Е.А., Володенкова Е.А., Беляева О.Л. Роль детско-родительских отношений в формировании агрессивного поведения у детей младшего школьного возраста с расстройством аутистического спектра. *Педагогический журнал Башкортостана*. 2018; 4(77):117-122.

СУБЪЕКТИВНОЕ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ В КОНТЕКСТЕ ПРОБЛЕМЫ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ СТУДЕНЧЕСКОЙ МОЛОДЕЖИ

^{1,2} М.В. Шабаловская, ² Т.Г. Бохан

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»\ Минздрава России, Томск, Россия

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Россия

В последнее время такие социально-психологические факторы, как стресс социальных изменений, психологическая неготовность к радикальным изменениям в обществе, трудности адаптации в новых образовательных условиях и поликультурность образовательной среды, вызывают состояние тревожности, постоянного беспокойства, латентного стресса, что приводит к нарушениям психического здоровья молодежи [1, 2]. В связи с этим поиск психологических факторов и ресурсов психического здоровья становится всё более актуальным. В качестве такого ресурса может выступать субъективное качество жизни как показатель психического здоровья, включающий удовлетворенность жизнью, преобладание позитивных эмоций, контроль над своими действиями, осмысленность жизни [3, 4]. Субъективное качество жизни можно определить как «интегративную характеристику, проявляющуюся в восприятии и отношении личности к изменениям жизни, определяющую душевное и моральное удовлетворение собственной жизнью, даже в том случае, когда объективные характеристики говорят об обратном» [5, с. 511].

Целью исследования является выявление особенности связи характеристик субъективного качества жизни (удовлетворенность жизнью, доминирующие эмоции) студенческой молодежи.

Методы исследования: с целью определения особенностей субъективной оценки качества жизни у студентов использованы опросники: «Шкала позитивного и негативного аффекта» (PANAS) (Д. Уотсон, Л. Кларк, А. Телледжен; адаптация Е.Н. Осина), которая выявляет широкий спектр позитивных и негативных эмоциональных состояний; «Шкала удовлетворенности жизнью» (SWL) (Е. Динер, Р. Эммонс, Р. Ларсен, С. Гриффин; адаптация и валидизация Д.А. Леонтьева и Е.Н. Осина), измеряющая эмоциональное переживание индивидом собственной жизни как целого, отражающая общий уровень психологического благополучия. Для статистической обработки данных использовались методы описательной статистики, корреляционный анализ с помощью критерия Спирмена.

Выборка исследования – 88 студентов томских вузов в возрасте от 18 до 24 лет.

Результаты исследования. В соответствии с полученными данными описательной статистики практически у половины опрошенных студентов (43%) томских вузов выявлены повышенные и высокие показатели удовлетворенности жизнью, в целом они довольны условиями своей жизни. При наличии возможности что-то изменить в прошлом, оставили бы всё как есть, но при этом считают, что пока ещё не все цели и желания смогли реализовать. Помимо того, у 40% студентов выявлен средний уровень общей удовлетворенности жизнью, меньшая часть участвовавших в анкетировании студентов (17%) не довольны условиями своей жизни, не считают свою жизнь близкой к идеалу.

Соотношение выраженности интегрального показателя позитивного и негативного аффектов указывает на доминирующие позитивные эмоциональные состояния у студенческой молодежи. Среди положительных эмоций и чувств преобладают заинтересованность, удовлетворение, энтузиазм, радость, вдохновение и активность. Среди негативных эмоций более выражены волнение, перегруженность, раздражительность, грусть, нервозность, настороженность и вспыльчивость.

С помощью корреляционного анализа установлены значимые взаимосвязи шкал удовлетворенности жизнью с интегративными показателями позитивного и негативного аффектов. Общий показатель удовлетворенности жизнью обнаружил прямую связь с позитивным аффектом ($r=0,400$, $p<0,000$) и обратную связь с негативным аффектом ($r=-0,378$, $p<0,000$).

При этом позитивный аффект имеет прямую связь с оценкой жизни как близкой к идеалу ($r=0,359$, $p<0,001$), с удовлетворенностью условиями жизни ($r=0,316$, $p<0,003$) и жизнью в целом ($r=0,440$, $p<0,000$), а также с нежеланием что-либо изменить в своей жизни в прошлом ($r=0,283$, $p<0,008$). Негативный аффект обнаружил обратные взаимосвязи с оценкой жизни как близкой к идеалу ($r=-0,356$, $p<0,001$) и оценкой удовлетворенности жизнью в целом ($r=-0,394$, $p<0,000$). Полученные взаимосвязи позволяют предположить, что удовлетворенность жизнью в большинстве своих показателей связана с доминирующими эмоциональными состояниями студентов.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что большинство студентов удовлетворены своей жизнью, довольны условиями жизни, имеют планы на будущее и не хотели бы ничего менять в прошлом, испытывают и положительные, и отрицательные эмоциональные состояния, при доминировании позитивного аффекта. Значимые прямые корреляционные связи удовлетворенности жизнью с позитивными эмоциями и чувствами могут свидетельствовать о психологическом благополучии студентов, успешной реализации их личностного потенциала. Обратная взаимосвязь удовлетворенности жизнью с негативным аффектом может указывать на то, что неблагоприятная субъективная оценка собственной жизни отрицательно сказывается на эмоциональном состоянии студентов, оказывая влияние на психическое здоровье в целом. Проблема, несомненно, требует дальнейшего изучения с целью профилактики нарушений психического здоровья студенческой молодежи.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 19-413-700007 в рамках научно-исследовательского проекта «Становление идентичности как психологического фактора субъективной оценки качества жизни у молодежи в поликультурной среде университетов (кросскультурные исследования)».

Библиографический список

1. Сергиенко Е.А. Психологическое здоровье: субъективные факторы. *Вестник РГГУ*. Серия: Психология. Педагогика. Образование. 2017;4(10): 98-117. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32728857>
2. Бохан Т.Г., Шабаловская М.В., Малкова И.Ю., Даничкина В.Е. Психические состояния, сопровождающие становление научно-исследовательской деятельности молодых ученых. *Сибирский психологический журнал*. 2016; 60: 93-108. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26249137>
3. Леонтьев Д.А. Саморегуляция, ресурсы и личностный потенциал. *Сибирский психологический журнал*. 2016; 62: 18-37. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27664144>

4. Лебедева А.А. Духовность как индикатор качества жизни, связанного с психическим здоровьем. *Неврологический вестник*. 2019; LI(4): 88–91. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42387137>
5. Рубанова Е.Ю. Субъективное качество жизни: подходы к изучению. *Ученые заметки Тихоокеанского государственного университета*. 2018; 9(1): 506-511. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35044377>

ДИАГНОСТИКА ДЕПРЕССИЙ У ПОДРОСТКОВ С ЛИЧНОСТНЫМИ ОСОБЕННОСТЯМИ

Ю.В. Шапошникова, А.И. Косогова

**КГБУЗ «Красноярский краевой психоневрологический диспансер № 1»,
Красноярск, Россия**

Актуальность проблемы депрессивных расстройств, манифестирующих в подростковом возрасте, определяется, прежде всего, широкой распространенностью, трудностью распознавания данной патологии на ранних стадиях заболевания. У многих подростков наблюдаются эмоциональные состояния, искажающие процесс нормального развития, такие как тревога, стресс, сниженный эмоциональный тонус, агрессивные реакции. В некоторых случаях эти состояния могут привести к глубоким нарушениям личности и поведения, если же своевременно не были устранены обстоятельства, способствующие появлению и развитию акцентуированных черт. Частота встречаемости акцентуаций характера среди популяции здоровых подростков в различных учебных заведениях, по данным Н.Я. Янова, колеблется от 33 до 88%. От типов акцентуаций могут зависеть особенности клинической картины, уязвимость и толерантность к разным психогенным факторам, прогноз в отношении адаптации и выбор психотерапевтических программ. При этом важно подчеркнуть, что избирательная уязвимость в отношении определенного рода воздействий, имеющая место при той или иной акцентуации, может сочетаться с хорошей или даже повышенной устойчивостью к другим воздействиям [1].

В подростковом периоде довольно частыми поведенческими нарушениями, попадающими в поле зрения психиатров, возникающими на фоне акцентуаций характера, являются транзиторные непсихотические девиации (такие как делинквентность, алкоголизация, суицидальное поведение и др.). На поведенческом уровне это проявляется в эмоциональной неустойчивости, неуправляемости, снижении работоспособности и адаптационных возможностей в процессе учебной деятельности.

В нашей стране к патологиям у подростков, проявляющимся в виде отклонений в поведении, трудностей адаптации, перепадов настроения и утомляемости, зачастую относятся как к вариантам нормы и необходимая помощь не всегда оказывается своевременно. Но, несмотря на это, согласно статистическим данным, распространенность аффективных расстройств у подростков в РФ достаточно высока и на 2018 г. составляет 38,1 на 100 тыс. населения, а в Красноярском крае и Красноярске – 119,9 и 143,7 на 100 тыс. населения соответственно. Данная ситуация может быть связана, прежде всего, с психосоциальными факторами, а именно большее количество подростков проживают в недостаточно благоприятных условиях, с низким образовательным уровнем матерей и низкими доходами в семье. Важно понимать, что депрессия у детей и подростков может иметь значительные долгосрочные последствия в будущем, заключающиеся в трудностях межличностных взаимоотношений, в снижении учебной и профессиональной успешности и в расстройствах, связанных с риском алкоголизации, употреблением психоактивных веществ [2, 3].

Материал и методы. В ходе исследования рассмотрены депрессивные состояния у подростков с учетом личностных особенностей. Всего обследовано 50 подростков (40 девочек и 10 мальчиков) 15–17 лет (средний возраст составлял $16,5 \pm 1,0$ года). Исследование проводилось на базе детского диспансерного отделения КГБУЗ «Красноярский краевой психоневрологический диспансер № 1» в 2019 г. Все дети являлись учениками 9–11-х классов общеобразовательных школ. При проведении исследования использовались: диагностическая беседа, клинико-патопсихологические методы: HADS (Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale), методика Дерогатис, ММРІ, ТЛІА (тест личностных акцентуаций), проективные методики (МЦВ, рисуночные), также учитывались социально-бытовые условия, субъективная оценка своего состояния самими подростками.

Результаты. В выборке из 50 подростков с умеренно-выраженными депрессивными расстройствами по результатам анализа проведенных методик преобладает смешанный тип акцентуации (в структуре акцентуаций выявлены шизоидный, истероидный, эпилептоидный, сенситивный и психастенический типы). У 20 обследуемых, из них у 16 девочек и 4 мальчиков согласно данным диагностических методик, клинической картины, субъективного состояния выявлены акцентуации по смешанному типу (с преобладанием шизоидного и эпилептоидного) и высокий риск формирования расстройства личности и социальной дезадаптации.

Такие подростки отличались низкой успеваемостью в школе, неспособностью адекватно реагировать на возникающие трудности. Отмечались сложности коммуникации, конфликтные отношения в семье, неблагоприятные социально-бытовые условия. Сами пациенты предъявляли жалобы на отсутствие желания жить, чувство никчемности и бесполезности, зачастую имели расстройства пищевого поведения, выходящие за рамки депрессивных расстройств, времяпрепровождение и увлечения в основном были связаны с гаджетами и интернетом. При расспросе сообщали, что уход от реального мира не был связан со снижением настроения. Обследуемые прошли 3-месячный курс антидепрессивной терапии и психотерапии. По данным опроса с помощью госпитальной шкалы HADS, у 15 подростков показатели тревоги и депрессии с клинически выраженных снизились до субклинических. У 5 эти показатели оставались неизменными, из них 3 отмечали субъективное улучшение состояния, у 2 подростков улучшение отсутствовало, что может быть связано с патологическим формированием личности и высоким риском социальной дезадаптации в дальнейшем.

У 30 подростков из 50, в том числе у 24 девочек и 6 мальчиков с умеренно выраженными депрессивными расстройствами выявлено преобладание истероидного и астеноневротического типов. Большинство из них хорошо или удовлетворительно учились, имели незначительные конфликты в семье, менее выраженные трудности адаптации, относительно благоприятные социально-бытовые условия, а также имели увлечения и более широкий круг интересов. Изначально они субъективно оценивали свое состояние как неудовлетворительное. В ходе медикаментозного лечения и применения психотерапевтических методик в течение 3 месяцев большинство обследуемых (25 подростков) субъективно отмечали улучшение состояния. Это прослеживалось в клинической картине, по результатам опросника HADS отмечено снижение показателей депрессии и тревоги до субклинического и незначительного уровней. Лишь 5 подростков не замечали улучшения своего состояния. По результатам обследования госпитальными шкалами зарегистрировано улучшение, так же как и по изменениям в клинической картине, что может быть связано с личностными особенностями (в частности с истероидным и тревожным компонентами).

Заключение. Диагностика депрессии у подростков затруднена из-за крайней изменчивости, неустойчивости и многообразия проявлений, маскированности соматической и вегетативной симптоматики. В зависимости от личностных особенностей у части подростков, у которых на первый взгляд признаки депрессии отсутствовали, болезненное со-

стояние выявлялось во время клинической беседы и при проведении патопсихологических методов исследования. Другая часть подростков предъявляла жалобы на утомляемость, сниженное настроение, тревогу и нарушения сна, по данным методик у них выявлялась умеренная депрессия; соответственно медикаментозное лечение и психотерапевтические методики подбирались индивидуально. В диагностике имеет значение определение типа личности или сочетанность разных черт, входящих в эту структуру. Выявление преобладающих личностных особенностей является основополагающим в дальнейшей тактике ведения подростков с депрессиями. Превалирование определенных черт личности влияет на модель поведения пациента в психотравмирующей ситуации, что является основополагающим в отношении мер по коррекции поведения, предупреждению декомпенсации и аффективных состояний и для выбора психотерапевтических подходов. В первую очередь важно учитывать не только видимую симптоматику и субъективную тяжесть состояния, но и специфическое для определенного типа акцентуации характера психогенное воздействие, обуславливающее дезадаптивное поведение, при котором подросток с другим типом акцентуации может проявлять высокую устойчивость к данному фактору. Нельзя также забывать, что тяжесть события не всегда сопоставима с силой внешнего переживания. Часто на первый план выступают нарушения поведения, расцениваемые окружающими как проявление «дурного характера и распушенности». Истинную природу патологического состояния можно выявить только при поступлении подростка в стационар, нередко в связи с неожиданной для окружающих суицидальной попыткой, риск совершения которой при депрессивных расстройствах особенно большой. Для профилактики и назначения адекватного лечения необходимо своевременное выявление депрессий, в частности путем применения скрининговых методик в деятельности учреждений общей медицины среди контингентов больных, предположительно страдающих психическими нарушениями и в их числе тревожно-депрессивными расстройствами.

Библиографический список

1. Личко А.Е. Психопатии и акцентуации характера у подростков. Изд. 2-е доп. и перераб. Л.: Медицина, 1983: 3-5, 93-94.
2. Fergusson D.M., Woodward L.J. Mental health, educational, and social role outcomes of adolescents with depression. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002; 59(3): 225-231. doi:10.1001/archpsyc.59.3.225
3. Hammen C., Brennan P.A., Le Brocque R. Youth depression and early childrearing: stress generation and intergenerational transmission of depression. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2011 Jun; 79(3): 353-363. doi: 10.1037/a0023536

ASSOCIATIONS OF POLYMORPHISMS OF DOPAMINE RECEPTOR AND TRANSPORTER GENES WITH THE CLINICAL CHARACTERISTICS OF SCHIZOPHRENIA

A.S. Boiko, I.V. Pozhidaev, O.Z. Paderina, E.G. Kornetova

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

The dopamine hypothesis is one of the common and long-term theories of the pathogenesis of schizophrenia [1]. Initially, it was based on indirect evidence, and it was unclear what role dopamine plays in the manifestation of the disease [2, 3]. However, recent studies have found increased striatal synthesis of dopamine and an increase in its release in response to stress in schizophrenia [5]. In addition, changes in striatal dopamine modulate the function of the cortex during tasks for the study of cognitive functions [4].

The aim of the study is to conduct genotyping of polymorphisms of dopamine receptor and transporter genes in patients with schizophrenia and healthy individuals and to identify their associations with clinical characteristics.

A clinical and genetic examination of 475 patients with schizophrenia (F20) and 135 healthy individuals was conducted. The study was conducted according to the protocol approved by the bioethical committee. The control group was standardized by gender and age in relation to the main group. All studied persons of Russian nationality lived in the Siberian region. The PANSS scale (Kay S.R., 1987) and the CGI scale (Guy W., 1986) were used to assess the positive, negative and general psychopathological symptoms.

Genotyping of 28 polymorphisms in 5 genes of *DRD1* (rs4532, rs936461), *DRD2* (rs6275, rs1801028, rs4245147, rs134655, rs6277, rs1076560, rs2283265, rs179997, rs6279, rs1076562, rs2734842), *DRD2/ANKK1* (rs2734849), *DRD3* (rs11721264, rs167770, rs3773678, rs963468, rs7633291, rs2134655, rs9817063, rs324035, rs1800828, rs167771, rs6280, rs1587756), *DRD4* (rs3758653, rs11246226) and 12 polymorphisms of *SLC6A3* gene (rs3756450, rs2550956, rs6347, rs2617605, rs3863145, rs250686, rs464049, rs4975646, rs1048953, rs11133767, rs27048, rs40184) was carried out by Real-time PCR on StepOnePlus and QuantStudio amplifiers (Applied Biosystems, USA) (the Core Facility “Medical genomic”, Tomsk NMRC).

The calculations were carried out in the software environment R using the basic functions and the SNPassoc package. The modified chi-square criterion was used to check the correspondence of the frequency distribution of genotypes to the equilibrium of Hardy-Weinberg's distribution. Compari-

son of the frequencies of genotypes and alleles was performed using the Fisher test. To assess the effect of the influence of polymorphisms, the odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated. The critical significance level was 0.05.

The following polymorphisms rs4532 (gene *DRD1*), rs6275 (gene *DRD2*), rs2550956, rs6347, rs11133767 (gene *SLC6A3*) were not included when analyzing data for compliance with Hardy-Weinberg's distribution.

As a result of the study, no significant differences were found between patients with schizophrenia and healthy individuals. Patients were divided into several groups to identify associations with clinical characteristics. Based on the PANSS score, the leading symptoms were identified in patients with schizophrenia: 64.7% of patients were with leading negative symptoms, 26% were with leading positive symptoms, and in 9.3% of patients was not possible to identify any leading symptoms. Significant differences were found between groups of patients with leading negative and positive symptoms in the distribution of rs179997 of the *DRD2* gene ($\chi^2=14.23$, $p<0,001$), rs324035 and rs167771 of the *DRD3* gene ($\chi^2=8.64$, $p=0,01$; $\chi^2=10.11$, $p=0,006$), and rs1048953 of *SLC6A3* gene ($\chi^2=8.79$, $p=0,01$). The predisposing effects of genotype AA rs324035 (OR=4.52, CI: 1.3–15.76), genotype GG rs167771 (OR=7.76, CI: 1.54–39.04) and TT genotype rs1048953 (OR=2.27, CI: 1.2–4.31) regarding the risk of developing leading positive symptoms. In this case, the carriage of the AA genotype of polymorphism rs179997 increases the risk of developing leading negative symptoms (OR=2.02, CI: 1.22–3.35).

The study group was divided into three subgroups based on the age of manifestation of schizophrenia: schizophrenia was diagnosed at the age of 18 to 45 years in 76.5% of patients; in 18.4% of patients – up to 18 years of age, which can be described as an early age of manifestation; 5.1% had a late debut age (over 45). Significant differences were revealed in the distribution of the genotypes and alleles of the polymorphism rs179997 of the *DRD2* gene ($\chi^2=9.2$, $p=0,01$; $\chi^2=8.08$, $p=0,004$), as well as the rs3863145 alleles of the *SLC6A3* gene ($\chi^2=5.33$, $p=0,02$) in the group of patients with late manifestation of the disease. The predisposing effect on the risk of late debut of schizophrenia is observed for the genotype AA (OR=3.3, CI: 1.42–7.66) and the allele A (OR=2.63, CI: 1.32–5.24) of the polymorphism rs179997 and allele C of polymorphism rs3863145 (OR=3.69, CI: 1.13–12.06).

Thus, associations of polymorphisms of dopamine receptor genes (*DRD2*, *DRD3*) and the dopamine transporter gene (*SLC6A3*) with such clinical characteristics of schizophrenia as leading negative and positive symptoms and late manifestation of mental disorder were revealed.

The work was supported by RFBR grant No. 18-315-20019.

References

1. Biological Markers of Schizophrenia: Search and Clinical Use. Monograph edited by N.A. Bokhan, S.A. Ivanova. Novosibirsk: Publishing House of the SB RAS, 2017:148.
2. Osmanova D.Z., Boiko A.S., Fedorenko O.Yu., Pozhidaev I.V., Freidin M.B., Stegnyi V.N., Kornetova E.G., Ivanova S.A. The role of the genes of the dopaminergic system in the development of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in patients with schizophrenia. *Mental Health*. 2018;16(5):25-27. DOI: 10.25557/2074-014X.2018.05.25-27
3. Golimbet V.E., Alfimova M.V., Lezheiko T.V., Kondratiev N.V., Garakh Z.V., Strelets V.B., Shmukler A.B., Gurovich I.Y., Zaytseva Y. The dopamine receptor D2 C957T polymorphism modulates early components of event-related potentials in visual word recognition task. *Neuropsychobiology*. 2018;76(3):143-150. DOI: 10.1159/000489712
4. Howes O.D., McCutcheon R., Owen M.J., Murray R.M. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2017 Jan;81(1):9-20. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.07.014
5. Ivanova S.A., Alifirova V.M., Zhukova I.A., Boiko A.S., Fedorenko O.Y., Zhukova N.G., Bokhan N.A. The association of the DRD3 gene with Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(5):71-74.

EARLY-LIFE STRESS EFFECTS ON *BDNF* DNA METHYLATION IN FIRST-EPISODE PSYCHOSIS AND IN RATS REARED IN ISOLATION

Helene Fachim

Salford Royal NHS Foundation Trust, Salford, United Kingdom

Stressful events during early life are risk factors for psychiatric disorders. Brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*) is implicated in psychosis pathophysiology and deficits in *BDNF* mRNA in animal models of psychiatric disease are reported. DNA methylation can control gene expression and may be influenced by environmental factors as stressful events. We investigated *BDNF* methylation in first-episode psychosis (FEP) patients, their unaffected siblings and community-based controls, exposed or not to childhood trauma and in rats housed in isolation or groups from weaning. DNA samples from human blood and rat brain (prefrontal-cortex and hippocampus) were extracted, bisulphite converted and the methylation of equivalent sequences within *BDNF* exon IV determined by pyrosequencing and com-

pared to a global measurement of methylation, *LINE-1*. The history of childhood maltreatment was assessed using the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ). *BDNF* methylation did not differ between diagnostic groups; however, individuals who had experienced trauma presented higher levels of methylation than those without trauma. We found association between the mean *BDNF* methylation and total CTQ score in FEP, as well as between CpG sites and subtypes of trauma. No correlations were found considering controls or siblings and CTQ. These results were independent of *LINE-1*, which showed no association with trauma. Isolation rearing produced greater *BDNF* methylation in both brain areas compared to group-housed animals. Our results suggest that childhood maltreatment may facilitate epigenetic changes as a mechanism underlying the association between early-life stress and psychosis. Alterations in DNA methylation in this animal model may reflect changes in gene expression previously reported.

THE IMPACT OF ALLERGIC RHINITIS ON QUALITY OF LIFE AND ANXIETY

A.V. Klimov, V.V. Klimov, M.I. Slezkin

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Nowadays, allergic rhinitis, in particular perennial rhinitis, is a source of considerable morbidity and the manifestation of asthma for atopic individuals, impact on the quality of life, productivity, activity level, sleep, exercise tolerance, and social functioning (Camelo-Nunes et al., 2010; Passali et al., 2018; Romano et al., 2019). Furthermore, allergic rhinitis creates a significant financial burden on healthcare systems throughout the world. Therefore, the evaluation of the quality of life and the satisfaction of the patient are essential. All aspects are related to therapy of the disease and socioeconomic impact of the disease.

The purpose of the study was to assess the influence of allergic rhinitis on quality of life and anxiety.

A cohort of patients of both sexes suffering perennial ($n=39$) and seasonal allergic rhinitis ($n=21$) was studied according to International consensus statement on allergy and rhinology (Wise et al., 2018), which included patient's history, video rhinoscopy, allergic skin tests, and IgE assays. Persons were at the age of 18 to 33 years. The prevalent symptoms were nasal obstruction, paroxysmal sneezing, rhinorrhea, postnasal cough, and nocturnal snoring. The sensitization to *Dermatophagoides pteronissinus* allergens has been identified in perennial rhinitis. As contested, hypersensitivity to

allergens of the pollinating plants (birch, fescue, rye-grass, timothy-grass, cocksfoot-grass, dandelion, artemisia, etc.) has been registrated in seasonal rhinitis. There were mild and moderate forms of the disease in both clinical groups. Healthy volunteers with no allergic rhinitis of the same age (n=20) served as a control group.

The impact of allergic rhinitis on productivity, the activity of daily living, sleep, and presence of anxiety was assessed in patients by the questionnaire, which included a survey on (1) daytime tiredness, (2) feeling unproductive, (3) sleep problems, (4) low mood, and (5) episodes of anxiety. All questions were about the past seven days, taking into account that assessed episodes repeated not rare than for two days, excluding the current day. Sleep problems might comprise delayed time to fall asleep, night awaking, fragmented sleep, difficulty to get out of bed, daytime sleepiness, and unsatisfying with their sleep. The survey was carried out during the recurrence stage in the course of a patient's visit when diagnosing allergic rhinitis was already validated. The questionnaire score could be the following: 1 – zero, 2 – low, 3 – moderate, and 4 – extreme, and for each indicator, the scores then summarized.

All patients completed the survey. The study indicated that in patients with allergic rhinitis, sleep problems were prevalent (65.0%, average score 2.1), among other indicators of quality of life and disruptive to everyday life. Those indicators were respectively registered: tiredness – in 21.7% (average score 1.2), feeling unproductive – in 40.0% (average score 1.4), low mood – 23.3% (average score 1.2), and episodes of anxiety – in 31.7% (average score 1.3). All average scores in control made up 1.0. There was no statistical difference between assessed indicators in perennial rhinitis as compared to seasonal rhinitis.

Although the performed survey had some limitations as relied on patients' self-reporting. Hence, some inaccuracy may have been introduced based on errors and subjectifying upon completing the questionnaire, received results were indicative of a more significant burden of sleep problems in allergic rhinitis.

CHRONIC INFLAMMATION, METABOLIC SYNDROME AND THE LINK TO NEURODEGENERATION IN MAJOR DEPRESSION

Brian E. Leonard

PhD, DSc, MRIA, Emeritus Professor of Pharmacology, National University of Ireland, Galway

Chronic low grade inflammation, accompanied by hypercortisolaemia, frequently occurs in major depression. Neuroinflammation, which arises from the chronic inflammatory state, is due to the rise in proinflammatory cytokines, prostaglandin E₂, reactive oxygen species and lipid peroxidation. Thus neuroinflammation is linked to virtually all the pathophysiological changes that characterise major depression and thereby adversely influence neurotransmitter function, synaptic plasticity and neuronal structure. Such changes may contribute to dementia at later stages of the depressive episode.

Chronic inflammation has also emerged as a major pathophysiological link between major depression and the metabolic syndrome which a frequent feature of depression. Both are characterised by the development of glucocorticoid and insulin receptor resistance. The desensitisation of insulin receptors is an important factor in reducing the insulin mediated expression of the glucose transporter GLU4 protein thereby reducing the availability of glucose to the brain.

As chronic inflammation appears to play a fundamental role in the pathophysiology of major depression, it could be considered as a primary target for the development of novel antidepressants. This would involve a switch in emphasis from the conventional monoamine neurotransmitter targets to the inflammatory mediators. In addition, the reactivation of the insulin receptors and glucose transporters could also provide new leads for novel antidepressants.

For over 50 years antidepressant development has focussed on the monoamine hypothesis of depression. So far the success of such an approach has been disappointingly limit. Perhaps it is now time to challenge other aspects of the pathophysiology of depression.

References

1. Halaris A., Leonard B.E. Unraveling the complex interplay of immunometabolic systems that contribute to the neuroprogression of psychiatric disorders. *Neurol. Psychiat. Brain Res.* 2019 June; 32:111-121. <https://doi.org/10.1016/j.npr.2019.05.005>
2. Leonard B.E., Wegener G. Inflammation, insulin resistance and neuroprogression in depression. *Acta Neuropsychiatr.* 2020 Feb 12;32(1):1-9. <http://dx.doi.org/10.1017/neu.2019.17>

THE MECHANISM OF TARDIVE DYSKINESIA

Anton J.M. Loonen

**University of Groningen, Groningen Research Institute of Pharmacy,
Groningen, Netherlands**

Both first and second generation antipsychotic drugs are associated with the extrapyramidal movement disorder tardive dyskinesia (TD). It is only clozapine that appears to be an exception and several second generation drugs have a lower incidence of TD than classical antipsychotics. TD is characterized by abrupt, irregular, continuous muscle contractions with motionless intervals. These movements can affect the oral region and face (orofacial or classical TD), the neck, trunk and/or extremities (limb-truncal or peripheral TD) and the neck, thorax and/or diaphragm (respiratory TD). The prevalence of TD correlates with the antidopaminergic potency and the duration of treatment: the neuroleptic treatment load. TD usually occurs after a certain lag time and its prevalence gradually increases depending on treatment duration. This last characteristic suggests involvement of a slow neuroplastic and/or neurotoxic process causing this movement disorder. When studying the mechanisms which could underly this adverse antipsychotic drug reaction, the cause of dyskinetic movements should be distinguished from the cause of circumstances which facilitate the occurrence of dyskinetic movements. Consideration of the results of pharmacogenetic studies could help to unravel these intermingled processes causing the phenotype of TD.

TD is caused by a disfunction of the extrapyramidal system. In humans, this system consists of an extensive system of parallel circuits, each of them originating within its own specific spot of the cerebral cortex and running via the basal ganglia and thalamus to their own specific spot of the frontal cerebral cortex. The striatum serves as the entry station of the basal ganglia, and the pallidum/substantia nigra pars reticulata as the output station. The activity of these circuits depends upon the activity dopaminergic fibres originating within nuclei of the midbrain as well as the activity of giant cholinergic interneurons, both of which are within the striatum. Within the basal ganglia, each circuit consists of parallel direct and indirect pathways. The activity of the direct pathway results in stimulation of the frontal cortex, while the indirect pathway causes inhibition of the same spot. Dopamine activates the direct pathway by stimulating dopamine D1 receptors, while indirect pathways are inhibited by dopamine by means of its binding to dopamine D2 receptors. Within the striatum, the activity of each circuit is precisely regulated by glutamatergic corticostriatal and thalamostriatal fibres in

addition to the input of local GABAergic interneurons. Apart from this system of parallel circuits which are distributed diffusely within the so-called matrix of the striatum, these nuclei also contain striosomes or patches. These striosomes do not contain parallel circuits like the matrix; they receive input from the limbic medial prefrontal cortex and corticoid amygdala. They regulate the activity of the ascending dopaminergic fibres arising from the mid-brain. From an evolutionary perspective, this striosomal component represents a very ancient system regulating appetitive reward-seeking behaviour. The striosomal system has been identified in the brain of the lamprey, which is considered to be comparable with human's earliest vertebrate ancestors living approximately 560 mya. The lamprey has an extrapyramidal system consisting of the same components and comparable connectivity as humans.

Initial theories of the mechanism of TD held that this extrapyramidal side effect was primarily related to increased sensitivity of dopamine type 2 receptors: this would result in increased activity of indirect pathway extrapyramidal circuits, hence disinhibition of motor parts of the frontal cortex. A variant of this theory attributes TD to neuroplastic changes resulting from interfering with dopaminergic neurotransmission. However, pharmacogenetic data provide little evidence to support these theories. Indirect pathway neurons are more vulnerable for neurotoxic changes; this might explain the extrapyramidal disorder. We suggest that this is more likely to be related to levodopa-induced dyskinesia (LID) in Parkinson's disease than with TD. According to pharmacogenetic data, peripheral TD differs from classical TD. It is possible that peripheral TD and LID share certain mechanistic components. In order to explain the pathogenesis of classical TD, the striosomal component of the extrapyramidal system should be studied in more details.

References

1. Halaris A., Leonard B.E. (Volume editor). Inflammation in psychiatry. Karger, Basel, 2013, Hardback: 208.
2. Halaris A., Leonard B. Unraveling the complex interplay of immunometabolic systems that contribute to the neuroprogression of psychiatric disorders. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*. 2019 June; 32: 111-121. 10.1016/j.nprb.2019.05.005.
3. Loonen A.J.M., Ivanova S.A. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. *CNS Spectr*. 2013 February;18(1):15-20. DOI: 10.1017/S1092852912000752
4. Loonen A.J.M., Wilffert B., Ivanova S.A. Putative role of pharmacogenetics to elucidate the mechanism of tardive dyskinesia in schizophrenia. *Pharmacogenomics*. 2019;20(17):1199-1223. <https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0100>

THE TRIUNE BRAIN CONCEPT REVISITED

Anton J.M. Loonen

**University of Groningen, Groningen Research Institute of Pharmacy,
Groningen, Netherlands**

In 1969 an American physician and neuroscientist named Paul Donald MacLean (1913-2007) presented a theory that humans had inherited essentially three brains from their ancestors. His theory holds that the oldest of these brains is basically reptilian (crocodile brain), the second brain is inherited from lower mammals (opossum brain) and the third brain is late mammalian (monkey brain). The opossum brain is also known as the limbic system. This idea of this multifaceted brain immediately was adopted by the popular press, but the model was presented by journalists as the existence of three independent, conscious brains with different identities. In order to emphasize that these components should be considered to contribute to a single, functioning brain, hence three-in-one, MacLean later called his idea the triune brain concept. This model has influenced psychiatry to a very large extent, but did almost completely disappear when the focus of clinical psychiatry shifted from diagnosing indications for treatment to classifying mental disorders in relationship to psychiatric genetics and the possible existence of biomarkers. The triune brain model also contained several imperfections. The evolutionary pathway leading to humans started long before the first reptiles appeared and humans are not in the same evolutionary line as crocodiles and birds. Secondly, during evolution new brain structures were not added to existing ones, but the existing structures expanded more diffusely. Thirdly, within the forebrain all structures are extensively interconnected which intermingles their activities and functioning. The triune brain concept is nevertheless still valid with proper adaptations. We have described the existence of a primary, secondary and tertiary forebrain regulating specific components of the behavioural response (Loonen and Ivanova, 2018, 2019). This model can be applied in psychiatry by identifying processes (and corresponding biomarkers) which respond to specific treatment strategies.

Apart from the biological evolution of vertebrates leading to humans, which lasted for about 560 million years, a technological evolution can be distinguished. This evolution started with the invention of writing about 5,000 years ago. Written information and instructions can be exchanged between humans independently from physical contact in time and place. This allows persons to learn how to apply the capabilities and ideas of other persons living elsewhere or somewhere in the past. Learning how to print first and the recent digitalization induced a true technological revolution which we have seen during the last century.

Technological evolution may depend on the capability to communicate, but the ability to communicate is far from uniquely human. This form of communication appears to be fairly common in the animal kingdom. In order to communicate, certain phenomena should be translated to abstract language symbols which are subsequently linked to that specific phenomenon by the receiver of the message. Another step would be that these language symbols by themselves are organised to create a virtual reality; not existing as physical phenomena, but nevertheless as realistic in images representing the world or thoughts. Managing language symbols replacing both physical and virtual realities necessitates consciousness and can be considered to reflect ratio. Human behaviour always consists of both biological/emotional and thought of/invented components. When we lift this statement to a meta-level we can say that mental disorders must always have a virtual, invented component, which has no biological foundation. This is another reason to not to search for biomarkers related to disease categories, but to some specific components of them.

References

1. Loonen A.J.M., Ivanova S.A. Evolution of circuits regulating pleasure and happiness with the habenula in control. *CNS Spectr.* 2019 Apr;24(2):233-238. doi: 10.1017/S1092852917000748.
2. Loonen A.J.M., Ivanova S.A. Circuits regulating pleasure and happiness: evolution and role in mental disorders. *Acta Neuropsychiatr.* 2018 Feb;30(1):29-42. <https://doi.org/10.1017/neu.2017.8>

EFFECT OF ORGANIC LITHIUM SALTS ON EXPRESSION OF AKT/MTOR-SIGNALING PATHWAY PROTEINS IN PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS OF PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER

I.S. Losenkov, E.V. Plotnikov, E.V. Epimakhova, A.S. Boiko

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Background. Lithium has been used in clinical psychopharmacology as mood stabilizer for over 60 years (Cade J.F., 1949). However, its application is limited due to the narrow therapeutic range and the high risk of severe side effects. Currently, lithium, in particular its carbonate salt, is widely used for the treatment and maintenance of bipolar disorder (BD) (Goodwin G.W. et al., 2016; Kessing L.V. et al., 2018). We came out with a hypothesis that the lithium salts where anions are residues of acids-natural metabolites which are involved in cellular homeostasis may have beneficial effect in therapy due to its protentional cytoprotective and antioxidant properties.

Proteins of the Akt/mTOR-signaling pathway are present in all cells of the body. This pathway plays a key role in a number of cellular processes, including protein synthesis, cell cycle, proliferation, energy homeostasis, and apoptosis (Yu J.S. et al., 2016). Its importance for nervous tissue is due to the participation in the proliferation and differentiation of neural stem cells, as well as in long-term potentiation (Wang L. et al., 2017). It has been shown that dysregulation of the Akt/mTOR-signaling pathway, in particular, a decrease in its activity is observed in cells of patient with BD (Machado-Vieira R. et al., 2014). Therefore, studying of lithium salts with organic acid residues (e.g. substrates of Krebs cycle (fumarate, succinate) or Coenzyme A precursor (pyruvate) with ability to enhance Akt/mTOR-signaling pathway are promising in the way of creating a new class of mood-stabilizing agents with combined therapeutic activity.

Aim of the study was to investigate the influence of organic lithium salts (lithium fumarate, lithium pyruvate, lithium succinate) on expression of total and phosphorylated forms of the Akt/mTOR-signaling pathway proteins in peripheral blood mononuclear cells of patients with bipolar disorder.

Materials and methods. Participants were recruited from psychiatric departments of the Mental Health Research Institute in Tomsk (Russia). All subjects gave written informed consent after a proper explanation of the prospective study. We included 16 patients (6 males and 10 females at the age of 48.0 (37.5 – 52.0) with BD (ICD-10: F31) diagnosed by the following: 2 with “current episode manic without psychotic symptoms” (ICD-10: F31.1), 7 – “current episode mild or moderate depression” (ICD-10: F31.3), 1 – “current episode severe depression without psychotic symptoms” (ICD-10: F31.4), 1 – with “current episode severe depression with psychotic symptoms” (ICD-10: F31.5), 5 – “current episode mixed” (ICD-10: F31.6). Patients under lithium therapy prior an admission to the hospital were excluded from the study. Venous blood was taken at baseline and then used for PBMCs extraction. After that cells were incubated during 24 hours in RPMI 1640 medium at 37°C and 5% carbon dioxide concentration with organic lithium salts as well as with lithium carbonate in final concentration of lithium ions of 1.2 mM. The expression evaluation of 11 proteins Akt/mTOR-signaling pathway (GSK-3 β , IGF1R, IRS1, Akt, mTOR, p70S6K, IR, PTEN, GSK-3 α , TSC2, RPS6) was determined using the Luminex xMAP technology according to the protocols “MILLIPLEX MAP Total Akt/mTOR Magnetic Bead 11-Plex Kit (Merck, Germany)” for total forms and “MILLIPLEX MAP Akt/mTOR Phosphoprotein Magnetic Bead 11-Plex Kit (Merck, Germany)” for phosphor-forms. The level of the studied proteins in the sample was presented in MFI (mean fluorescence intensity) units. The content of the total form of the protein was calculated as the ratio of its MFI to the MFI of the reference protein

GAPDH (glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase). The content of the phospho-form of the protein was calculated as the ratio of its MFI to its total form MFI. Statistical analysis was performed using the SPSS software, release 20.0, for Windows. Median, first and third quartiles were calculated. Between-group differences were evaluated using Mann–Whitney U test, *p* values less than 0.05 were considered as significant.

Results. Incubation of PBMCs with lithium carbonate or lithium succinate did not lead to statistically significant changes compared to control culture. Incubation with lithium fumarate caused a significant increase in only one protein (GSK-3 β) compared with intact cells (0.33 (0.21–0.57) and 0.19 (0.16–0.31), respectively, *p*=0.05). Incubation with lithium pyruvate led to a significant change in the concentration of 10 proteins compared with the control GSK-3 β : 0.70 (0.48–1.0) and 0.19 (0.16–0.31), respectively, *p*<0.001; IGF1R: 0.10 (0.04–0.13) and 0.07 (0.06–0.13), respectively, *p*=0.002; IRS1: 0.17 (0.15–0.30) and 0.06 (0.04–0.08), respectively, *p*=0.003; Akt: 0.42 (0.17–0.73) and 0.07 (0.04–0.10), respectively, *p*=0.001; mTOR: 0.09 (0.07–0.10) and 0.03 (0.03–0.04), respectively, *p*<0.001; p70S6K: 0.95 (0.66–1.74) and 0.40 (0.26–0.74), respectively, *p*=0.014; IR: 0.09 (0.08–0.11) and 0.04 (0.03–0.05), respectively, *p*<0.001; PTEN: 2.99 (1.60–4.71) and 1.20 (1.01–2.13), respectively, *p*=0.003; GSK-3 α : 1.68 (1.0–2.70) and 0.41 (0.33–0.79), respectively, *p*<0.001; TSC2: 0.95 (0.36–1.49) and 0.29 (0.18–0.57), respectively, *p*=0.031). According to the results of the experiment, incubation of PBMCs of BD patients with lithium salts led to the following changes in the specific content of phospho-forms of Akt/mTOR signaling pathways proteins: incubation of cells with lithium carbonate or lithium succinate or lithium fumarate did not lead to statistically significant changes compared to control cultures. Incubation with lithium pyruvate led to a significant change in the concentration of phospho-forms of 4 proteins compared with the control values: (GSK-3 β : 0.067 (0.053–0.13) and 0.16 (0.10–0.17), respectively, *p*=0.009; Akt: 0.084 (0.053–0.19) and 0.61 (0.25–1.32), respectively, *p*=0.009; mTOR: 1.67 (1.24–2.36) and 9.81 (5.54–13.15), respectively, *p*=0.014; RPS6: 0.76 (0.43–1.02) and 0.20 (0.15–0.58), respectively, *p*=0.010).

Conclusion. Therefore, the experimental data presented above demonstrate the involvement of lithium pyruvate in the regulation of the activity of the Akt/mTOR-signaling pathway in PBMCs of patients with BD. Observed changes in the expression and the phosphorylation of these proteins can be a sign of Akt/mTOR-signaling pathway activation, resulting in cytoprotective effects. The results can serve as the basis for the development of new, more effective lithium compounds with complex mood-stabilizing and cytoprotective effects.

The work was supported by Russian Science Foundation, grant No. 17-75-20045 «Effect of organic lithium salts on cells and blood plasma of patients with affective spectrum disorders and dependence syndrome».

5-HT RECEPTOR GENE POLYMORPHISMS AND TREATMENT RESPONSE IN PATIENTS WITH DEPRESSION

¹T. Ochi, ²N.M. Vyalova, ²I.S. Losenkov, ²D.Z. Paderina,
²I.V. Pozhidaev, ^{1,3}A.J.M. Loonen, ²G.G. Simutkin,
^{2, 4, 5}N.A. Bokhan, ^{2, 5, 6}S.A. Ivanova, ^{1, 7}B. Wilffert

¹ University of Groningen, Groningen Research Institute of Pharmacy, Unit of Pharmacotherapy, Epidemiology & Economics, Groningen, Netherlands

² Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

³ GGZ Westeljk Noord-Brabant Halsteren, Netherlands

⁴ National Research Tomsk State University, Department of Psychotherapy and Psychological counseling, Tomsk, Russian Federation

⁵ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

⁶ National Research Tomsk Polytechnic University, School of Non-Destructive Testing & Security, Division for Control and Diagnostics, Tomsk, Russian Federation

⁷ University of Groningen, University Medical Center Groningen, Dept. of Clinical Pharmacy and Pharmacology, Groningen, Netherlands

Introduction. Major depressive disorder has become a prominent cause of disability, as lifetime prevalence has increased to ~15% in the Western world. Pharmacological effects of serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) are mediated through 5-hydroxytryptamine receptor (5-HTR) binding. Serotonin regulation of amygdala activity is attained through activation of three 5-HT2 family receptor subtypes, 5-HT2A, 5-HT2B, and 5-HT2C (Bombardi, 2014). Specifically, HT2A and the HT2C receptors have similar gross cerebral distribution and function, with higher constitutive activity found in HT2C than in HT2A (Loonen and Ivanova, 2016). We investigated the possible association of 5-HTR gene polymorphisms to specific and non-specific antidepressant treatment responses in treatment-free patients in Siberia.

Methods. 156 participants, aged 18-70 years old, were genotyped and included based on the clinical diagnosis of a depressive episode (single or recurrent, ICD: F32 or F33). Depressed patients were assessed with the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D 17). The study was carried out in accordance with the Code of Ethics of the World Medical Associa-

tion. Participants were recruited from psychiatric departments of the Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center and provided written informed consent. Patients were treated with antidepressants for four weeks.

DNA was isolated from the leukocytes in whole peripheral blood from patients using the standard phenol-chloroform micro method and mandatory condition of pre-freezing the blood. The DNA was genotyped for a subset of 29 SNPs from the following 5-HT receptor genes: *HTR1A*, *HTR1B*, *HTR2A*, *HTR2C*, *HTR3A*, *HTR3B* and *HTR6* in the Laboratory of Genetics of the University of Groningen with the MassARRAY® System (Agena Bioscience™) and in the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry of the Mental Health Research Institute with “StepOnePlus” (Applied Biosystems). Blood sampling method can be found in the previous study (Ochi et al, 2019).

Results. Primary outcome was measured by differences in Hamilton Depression Rating Scale (Δ HAM-D 17) scores between baseline/week two, week two/week four and baseline/week four. Univariate linear regression was initially conducted to determine the 5-HTR SNPs to be studied within the multiple linear regression. Multiple linear regression analyses over the three time periods was conducted for Δ HAM-D 17 with independent factors including: age, gender, depression diagnosis, antidepressant treatment and selected 5-HTR SNPs. We found improved Δ HAM-D 17 in patients taking tricyclic antidepressants (0–4 weeks: $B=4.85$, $p=0.0002$; 0–2 weeks: $B=3.58$, $p=0.002$) compared to patients taking SSRIs.

Table 1 – Multiple linear regression of total depression cohort covariates (age, gender, diagnosis, type of antidepressant, selected 5-HTR genotypes) between the four week and week two to four study period

Δ HAM-D	Total study – four weeks			Week two to four		
Dependent variables	B	95% CI of B	p	B	95% CI of B	P
Gender						
Female	1.97	-0.65–4.59	0.14	2.02	-0.14–4.17	0.07
Age	-0.01	-0.1–0.07	0.74	-0.01	-0.08–0.05	0.68
Type of Diagnosis						
Recurrent	-1.62	-3.4–0.16	0.08	-0.29	-1.75–1.18	0.70
Antidepressant						
TCA	4.85	2.3–7.4	0.0002**	1.27	-0.83–3.37	0.23
SNRIs	1.45	-1.75–4.65	0.37	1.06	-1.57–3.7	0.43
NaSSAs	-3.53	-7.07–0.01	0.05	-3.10	-6.01–0.18	0.04
Agomelatine	1.24	-2.07–4.56	0.46	-2.06	-4.79–0.67	0.14

<i>HTR 1A</i>						
rs6295 C	3.56	-0.61–7.72	0.09	2.82	-0.6–6.25	0.11
rs6295 GC	3.78	-0.9–8.47	0.11	2.65	-1.21–6.5	0.18
rs749099 G	0.57	-3.58–4.71	0.79	1.51	-1.9–4.92	0.38
rs749099 CG	-3.14	-8.06–1.77	0.21	-1.46	-5.51–2.58	0.48
<i>HTR 1B</i>						
rs6296 C	-1.43	-4.62–1.76	0.38	-0.95	-3.58–1.67	0.47
rs6296 CG	-1.77	-4.97–1.44	0.28	-0.99	-3.63–1.65	0.46
<i>HTR 2A</i>						
rs7997012 G	-2.95	-5.64–0.26	0.03	-2.39	-4.6–0.18	0.04
rs7997012 AG	-2.52	-4.67–0.37	0.02	-2.04	-3.81–0.27	0.02
rs1928040 G	0.01	-3.15–3.17	0.99	-0.14	-2.74–2.46	0.92
rs1928040 GA	-0.58	-3.39–2.23	0.68	1.39	-0.92–3.7	0.24
rs6312 T	4.34	-0.46–9.15	0.08	4.81	0.85–8.76	0.02
rs6312 TC	2.96	-2.67–8.58	0.30	3.45	-1.18–8.07	0.14
<i>HTR 2C</i>						
rs5946189 TCC	4.35	-0.91–9.62	0.10	2.41	-1.93–6.74	0.27
rs6318 C	0.92	-4.96–6.8	0.76	-1.74	-6.58–3.1	0.48
rs6318 GC	-3.53	-8.5–1.43	0.16	-1.62	-5.7–2.47	0.43
rs17326429 AAG	-0.75	-2.88–1.38	0.49	-1.45	-3.2–0.3	0.10
<i>HTR 3A</i>						
rs33940208 TCC	-3.97	-8.41–0.48	0.08	-3.72	-7.37–0.06	0.05
<i>HTR 3B</i>						
rs1176744 ACC	-0.19	-2.21–1.82	0.85	-1.45	-3.11–0.2	0.09
<i>HTR 6</i>						
rs1805054 TTC	1.12	-0.8–3.04	0.25	1.37	-0.21–2.95	0.09

Data is presented as regression coefficients (B), 95% confidence intervals (CI) and total explained variance (r^2); * $p < 0.0031$; ** $p < 0.001$; HAM-D: Hamilton Depression Score Rating Difference; TCAs: tricyclic antidepressants; SNRIs: serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors; NaSSAs: noreadrenergic and specific serotonergic antidepressants

Conclusion. Over the course of study, significant associations between 5-HT receptors SNPs and antidepressant response were not identified. Our hypothesis of targeting the ‘true’ antidepressant effect within the last two weeks of the study similarly did not result in associations between the SNPs and treatment response. Currently, the first-line of antidepressant treatment for major depressive disorders are SSRIs but our investigation suggests tricyclic antidepressants are more effective as patients were found to respond with greater improvement in HAM-D 17 score over the course of the study.

Sub-analyses of treatment options were limited as the sample size was not large enough. Therefore, future studies will need to consider narrowing treatments given, focusing on a specific mechanism of action and whether polymorphisms within the targeted 5-HT receptors will affect antidepressant response. Specifically, HTR2C provides a unique opportunity to explore tailored treatment for male patients due to the hemizygous nature of the gene.

The work was supported by RFBR grant No. 17-29-02205.

References

1. Bombardi, C. Neuron localization of the 5-HT₂ receptor family in the amygdaloid complex. *Frontiers in Pharmacology. Front. Pharmacol.* 2014. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00068>
2. Loonen A.J.M., Ivanova S.A. Circuits Regulating Pleasure and Happiness—Mechanisms of Depression. *Frontiers in Human Neuroscience.* 2016; 10: 1–25. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00571>
3. Ochi T., Vyalova N.M., Losenkov I.S., Levchuk L.A., Osmanova D.Z., Mikhailitskaya E.V., Loonen A.J.M., Bosker F.J., Simutkin G.G., Bokhan N.A., Wilffert B., Ivanova S.A. Investigating the potential role of BDNF and PRL genotypes on antidepressant response in depression patients: a prospective inception cohort study in treatment-free patients. *Journal of Affective Disorder.* 2019;259: 432-439. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.08.058>

GENES OF THE DOPAMINERGIC SYSTEM AND ANTIPSYCHOTIC-INDUCED HYPERPROLACTINEMIA IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

D.Z. Paderina, I.V. Pozhidaev, A.S. Boiko, S.A. Ivanova

Mental Health Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia

Schizophrenia is a chronic neuropsychiatric disease affecting approximately 1% of the population. The basis of the pharmacological treatment of schizophrenia are antipsychotics, which in addition to their clinical effectiveness demonstrate a spectrum of possible side effects of therapy. One of the common side effects of antipsychotic drugs is hyperprolactinemia. This neuroendocrine abnormality may interfere with the functioning of the reproductive, endocrine and metabolic systems.

Syndrome of neuroleptic hyperprolactinemia is more common in women of reproductive age, up to 80% of cases. In men, the incidence of drug-induced hyperprolactinemia varies from 42 to 47%. The likelihood of developing hyperprolactinemia depends on the pharmacological properties of the

antipsychotic, its dose, regimen and duration of administration, as well as the individual sensitivity and genetic characteristics of the patient.

The aim of the study was to study the associations of allelic variants of dopamine receptor genes with the development of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia.

Material and methods. Inclusion of patients in the study was carried out taking into account ethical standards according to the protocol approved by the Committee on Biomedical Ethics of the Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC. All examined individuals received voluntary informed consent to conduct the study.

The sample for the study was 446 patients (average age 41.5 ± 13.4 years) of the Siberian region, of which 225 were women (average age 45.2 ± 13.9) and 221 men (average age 37.8 ± 11.9) with a diagnosis of schizophrenia in accordance with the diagnostic criteria of ICD-10 (F20).

The prolactin level in the blood serum was evaluated by the enzyme immunoassay using the PRL Test System reagent kit (USA) on the basis of the laboratory of molecular genetics and biochemistry of the Research Institute of Mental Health. DNA was isolated using the standard phenol-chloroform method.

Genotyping of the studied genes was performed at the Genomic Analysis Institute, Genetics Laboratory of University of Groningen, using The MassARRAY® System by Agena Bioscience™. Control measurements of DNA concentration were performed on a Thermo Scientific NanoDrop 8000 UV-Vis Spectrophotometer. Genotyping was carried out on 22 allelic variants of dopamine receptor genes *DRD1* (rs4532), *DRD2* (rs6277, rs2283265, rs4245147, rs6279, rs2734842, rs1076560, rs1076562), *DRD3* (rs963468, rs9817063, rs167771, rs1587756, rs11721264, rs167770, rs3773678, rs7633291, rs2134655, rs324035, rs6280), *DRD4* (rs936461, rs3758653, rs11246226).

Results. An analysis of the allelic variants of the studied genes of the dopaminergic system showed that the observed distribution of genotypes corresponds to that expected at Hardy–Weinberg equilibrium.

Based on the data on the concentration of the prolactin hormone in the blood serum, all patients with schizophrenia were divided into two groups: with hyperprolactinemia (for women, the prolactin level should be more than 25 ng/ml; for men – more than 20 ng/ml) and without the studied side effect.

Statistically significant results were obtained for the polymorphic variant rs6277 of the *DRD2* gene. The rs6277*T allele is significantly more common in patients with schizophrenia with drug-induced hyperprolactinemia and has a predisposing property ($\chi^2=3.98$; $p=0.045$) (OR=1.31; 95% CI 204

1.00–1.71). In the group of patients with normal prolactin levels, the rs6277*C allele frequency (56.7%) is higher than in the comparison group (50.2%), which may indicate the protective value of this allele (OR=0,76; 95% CI 0.59–1.00).

When analyzing the frequency distribution of genotypes and alleles of the polymorphic variant rs936461 of the DRD4 gene, a statistically significant association was found for the alleles ($\chi^2=4.43$; $p=0,035$). The rs936461*A allele is significantly more common in the group of patients with elevated prolactin levels and is associated with an increased risk of hyperprolactinemia during antipsychotic therapy (OR=1.36; 95% CI 1.02–1.81). The frequency of the rs936461*G allele is higher in the group of patients with normal prolactin levels, which indicates its protective properties in relation to the development of antipsychotic hyperprolactinemia (OR=0,74; 95% CI 0.55–0.98).

Conclusion. Further analysis of polymorphic variants of the genes of neurotransmitter systems will allow personalized treatment of patients with schizophrenia with minimal side effects and optimal efficiency.

The work was supported by RFBR grant No. 17-29-06035.

MBP-HYDROLYZING ACTIVITY OF SERUM IGG IN PATIENTS WITH DIFFERENT COURSE OF SCHIZOPHRENIA

¹D.A. Parshukova, ¹L.P. Smirnova, ¹E.G. Kornetova,

¹A.V. Semke, ²V.N. Buneva, ¹S.A. Ivanova

¹ Mental Health Research Institute Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk, Russia

The existence of catalytic antibodies so-called abzymes has been known for over 30 years. The ability of immunoglobulins to catalyze many chemical reactions, e.g. hydrolysis of DNA, RNA, polysaccharides, and proteins have been described. Abzymes capable of hydrolyzing the myelin basic protein (MBP) were found and detailed studied in multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus (Buneva V.N. et al., 2019) and in serum of autistic children (Gonzalez-Gronow M. et al., 2015).

Recently we reported an ELISA study showing that titers of autoantibodies against myelin basic protein (MBP) in SCZ patients are ~1.8 fold higher than in healthy individuals, but 5.0 fold lower than in patients with multiple sclerosis. More importantly we in addition reported that such antibodies had

abzyme (catalytic) activity, meaning that they were also capable of MBP and its peptides (Parshukova D.A. et al., 2016, 2019). In this report, we present data on the catalytic properties of the MBP-hydrolyzing abzymes in sera from patients having a more diverse diagnostic profile as in the previous study.

One of the possible ways of inducing proteolytic antibodies is the appearance in the peripheral blood of a substrate in the form of damaged protein fragments. In our previous study, it was shown that the greatest MBP-hydrolyzing activity is associated with negative symptoms and the long course of the disease, which allows us to suggest a connection between the severity of clinical symptoms and damage of myelin, causing an increase in the level of proteolytic activity of antibodies. Therefore the purpose of this study was to investigate the characteristics of myelin basic protein proteolysis by serum polyclonal antibody (abzymes) of schizophrenic patients, depending on the clinical features of the disease.

In this work, 80 patients with schizophrenia were recruited to study the proteolytic activity of their antibodies. The sample was formed from inpatients hospitalized due to clinical symptoms (hereinafter “acute schizophrenia”) and outpatients in remission. Of these, 48 patients exhibited signs according to ICD-10 criteria for paranoid schizophrenia (continuous F20.00, episodic with progressive deficit F20.01, episodic with stable deficit F20.02) and simple schizophrenia F20.6. These patients received treatment at the Mental Health Research Institute TNMRC, Department of Endogenous Disorders (Tomsk, Russia). 31 patients were assigned to a group with clinical remission (F20.05).

Electrophoretic homogeneity of Abs, gel exclusion chromatography of Abs at conditions of dissociation of immune complexes (pH shock analysis) showed that detected catalytic activity belongs to obtained antibodies. Proteolytic activity of IgGs was according to degree of hydrolysis MBP. The products of proteolysis MBP were analyzed by electrophoresis in 12,5% the SDS-PAGE. The catalytic activity of the IgG in the cleavage of MBP was estimated from the decrease in the intensity of Coomassie-stained MBP band after electrophoresis. Differences in the hydrolysis intensities of MBP incubated in the absence and in the presence of IgG were used to correct the values. The activity of the Abs is expressed in units of specific enzyme activity as quantity mg of substrate cleavage by 1 mg Abs per 1h.

Several strict criteria were tested to show that detected catalytic activity belonged to the antibodies: purification of Abs on sorbent with affinity to IgG, electrophoretic homogeneity of antibodies in SDS-PAGE, gel filtration chromatography of Abs under conditions of dissociation of immune complexes (pH shock analysis), proteolytic activity in situ. It turned out that

checking of these most stringent, indicative and reliable criteria is sufficient to unambiguously conclude that the studied catalytic activity belongs to the antibodies. Based on the specific binding of isolated IgG to Protein G-Sepharose sorbent, the catalytic activity of IgG is directly shown.

Our results demonstrate that the specific anti-MBP IgGs from patients with schizophrenia catalyze the hydrolysis of MBP. The IgGs with the highest proteolytic activity are present in the analyzed serum samples of patients with schizophrenia, and the activity was twice higher than in patients in remission and significantly higher than in IgGs from healthy controls. Thus, we conclude that the level of MBP hydrolysis by IgG of the schizophrenia patients decreased simultaneously with decrease in the severity of their clinical symptoms.

Comparison of the level of MBP-hydrolyzing activity of antibodies in groups with paranoid schizophrenia (1.042 [0.123; 4.156] mg MBP/mg IgG/1h) and simple schizophrenia (0.630 [0.309; 2.05] mg MBP/mg IgG/1h) revealed no significant differences ($p=0,334$).

More detailed analysis of the MBP-hydrolyzing activity of patients with paranoid schizophrenia has enabled to reveal that the activity differs significantly depending on the type of disease course. All groups of paranoid schizophrenia with different course and simple schizophrenia also showed significant differences from the control group. Thus, the highest activity was found in patients with the continuous course of schizophrenia (1.810 mg MBP/mg IgG/1h), which differed significantly from that in patients in remission ($p<0.001$) and in controls ($p<0.0001$). This result also coincided with the maximum PANSS score in patients with the continuous course of schizophrenia.

Our results demonstrate that IgGs from schizophrenia patients catalyze the hydrolysis of MBP, and this activity is significantly higher than in control subjects. We have found that the activity differs significantly depending on the type of the disease course, particularly patients with paranoid schizophrenia and continuous course of schizophrenia demonstrated the highest activity (1.810 mg MBP/mg IgG/h), which was significantly different from that in patients in remission and the control. Signs of continuous course are expressed in the regular development, complication, and deterioration of symptoms as the disease progresses, which affects the immunological reactivity of the organism as a whole (Semke A.V. et al., 2015). Our data suggest that in patients with a continuous course of schizophrenia, the violation of myelination is perhaps more pronounced.

The work was supported by RSF, grant No. 18-15-00053.

Reference

1. Buneva V.N., Parshukova D.A., Smirnova L.P., Nevinsky G.A. Antibodies-proteases as markers of neurodestructive processes in diseases of various ethiology. In the book: Biotechnology – the medicine of the future. Materials of the All-Russian multiconference with international participation. 2019: 154. (In Russ.).
2. Gonzalez-Gronow M., Cuchacovich M., Francos R., Cuchacovich S., Blanco A., Sandoval R., Gomez C.F., Valenzuela J.A., Ray R., Pizzo S. Catalytic auto-antibodies against myelin basic protein (MBP) isolated from serum of autistic children impair in vitro models of synaptic plasticity in rat hippocampus. *Journal of Neuroimmunology*. 2015; 287: 1-8.
3. Parshukova D.A., Smirnova L.P., Ermakov E.A., Bokhan N.A., Semke A.V., Ivanova S.A., Buneva V.N., Nevinsky G.A. Autoimmunity and immune system dysregulation in schizophrenia: IgGs from sera of patients hydrolyze myelin basic protein. *J Mol Recognit*. 2019; 32(2): e2759. doi:10.1002/jmr.2759
4. Parshukova D., Sedykh S., Smirnova L., Buneva V., Ivanova S., Semke A. Study of the level of IgG to myelin basic protein and their catalytic activity in schizophrenic patients. *European Neuropsychopharmacology*. 2016; 26:S215. DOI: 10.1016/S0924-977X(16)31066-5
5. Semke A.V., Fedorenko O.Ju., Lobacheva O.A., Rakhmazova L.D., Kornetova E.G., Smirnova L.P., Mikilev F.F., Shhigoreva Ju.G. Clinical, epidemiological and biological preconditions of adaptation of patients with schizophrenia as a basis for personified approach to antipsychotic therapy. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2015;3(88):19–25. (In Russian).

ANALYSIS OF THE ASSOCIATION OF THE *PRDM12* GENE WITH PAIN SENSITIVITY IN INDIVIDUALS WITH PSYCHOACTIVE SUBSTANCE DEPENDENCE

E.G. Poltavskaya

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Introduction. Clinical and preclinical studies show that the brain's reward center plays a key role in modulating nociception, and adaptation in the dopaminergic system can affect several sensory and affective components of pain syndromes. It was previously shown that the formation of dependence on opioids and other psychoactive substance (PAS) is associated with a change in pain sensitivity [1]. In a 2015 study, Ya-Chun Chen et al. [2] identified a new gene, *PRDM12*, associated with congenital insensitivity to pain in humans. The genetic factor is widely studied as a predisposition factor for addictive disorders [3].

The aim of the study was to conduct a comparative assessment of pain sensitivity, taking into account the genotype of the polymorphic variant rs10121864 of the *PRDM12* gene in individuals with mental and behavioral disorders caused by the use of PAS, in healthy individuals, and in the group of individuals with occasional PAS use.

Materials and methods. We have surveyed 103 people with addiction to PAS (F1x.2), 114 conditionally healthy individuals, 36 people, occasionally using psychoactive substances (risk group). Thresholds of pain sensitivity and pain tolerance were determined using our own patented version of tensoalgometry (TAM) [4]. Genotyping was performed on the rs10121864 polymorphism of the *PRDM12* gene. The study was conducted using the equipment of The Core Facility «Medical genomics», Tomsk NRMС.

Results and discussion. Data were obtained on the frequency distribution of the genotypes and alleles of rs10121864 *PRDM12* in three comparison groups (in the groups dependent on PAS, with occasional use of PAS and the control group). The distribution of genotypes in all groups was consistent with Hardy–Weinberg's law. The frequencies of the rs10121864 *PRDM12* genotypes and alleles in the three comparison groups differed statistically significantly ($p=0,023$). Further analysis revealed no statistically significant differences when comparing a group of healthy individuals with a group of individuals with a dependence on PAS ($\chi^2=3.629$, $p=0,489$) and with a group of people occasionally consuming PAS ($\chi^2=4.381$, $p=0,336$). At the same time, in a pairwise comparison, it was found that in the group of PAS-dependent individuals and in the group of individuals occasionally consuming PAS, the frequency distribution of the rs10121864 genotypes differs at the level $p=0,021$, and the frequency distribution of the alleles of the studied polymorphic variant of the *PRDM12* gene is different at the significance level $p=0,003$.

The obtained results suggest that the polymorphic variant rs10121864 of the *PRDM12* gene can contribute to the subjective perception of the upper pain threshold, which makes this locus more interesting and relevant for the study of nociception in various pathological conditions associated with changes in pain sensitivity indicators, in particular, in addictive disorders.

More and more evidence suggests that genetic factors contribute significantly to the individual differences in pain sensitivity. In an early study with a subjective perception of pain at the level of a statistical trend, an association of the *SCN9A* gene was detected. The *SCN9A* gene encodes the sodium channel NaV1.7, which is predominantly expressed in nociceptive primary sensory neurons, where it enhances depolarization [5].

Individual differences in the pain response can be used as a tool for studying nociceptive mechanisms in various pathologies, including addictive disorders, and be relevant as part of a personalized approach to patients.

Conclusion. Associations of allele A and the AA rs10121864 genotype of the *PRDM12* gene are identified with the risk of developing dependence on PAS and with the indicator of the subjective perception of the upper pain threshold.

The work was supported by RFBR grant No. 17-36-01113.

References

1. Nevidimova T.I., Batukhtina E.I., Vetlugina T.P., Savochkina D., Nikitina V., Lobacheva O., Bokhan N. Association of Cytokine Production with Hormone Level and Sensory Responses during the Formation of Psychoactive Drug Addiction in Men. *Bull Exp Biol Med.* 2015;159(6):768–71. DOI: 10.1007/s10517-015-3071-x
2. Chen Y.C., Auer-Grumbach M., Matsukawa S. et al. Transcriptional regulator PRDM12 is essential for human pain perception. *Nat Gene.* 2015 Jul;47(7):803–8. doi: 10.1038/ng.3308
3. Fedorenko O.Y., Golimbet V.E., Ivanova S.A. et al. Opening up new horizons for psychiatric genetics in the Russian Federation: moving toward a national consortium. *Mol Psychiatry.* 2019 Aug;24(8):1099–1111. doi: 10.1038/s41380-019-0354-z
4. Nevidimova T.I., Bokhan N.A., Kokonova D.N. Quantitative estimation method of individual painful thresholds. Patent for invention No 2342063. 27.12.2008. [In Russian]
5. Savochkina D.N., Poltavskaya E.G. Assessment of psychophysiological characteristics and polymorphism of the gene SCN9A in the formation of addictive behavior. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2018;4(101):11–15. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-4\(101\)-11-15](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-4(101)-11-15) [In Russian]

PHARMACOLOGY AND PHARMACOGENETICS OF ANTIPSYCHOTIC DRUG-INDUCED METABOLIC DISTURBANCES

Gavin P. Reynolds

**Biomolecular Sciences Research Centre. Sheffield Hallam University
Sheffield, United Kingdom**

The increase in cardiovascular disease and the consequent reduced life expectancy in schizophrenia likely relate to an increased prevalence of metabolic disturbances. Although metabolic risk may result from symptom-related effects and aetiological factors, a major contributory factor is that of treatment with antipsychotic drugs. These drugs differ hugely in effects on body weight from the profound weight gain of olanzapine and clozapine to the placebo-like action of drugs like ziprasidone, lurasidone and

aripiprazole. The mechanisms underlying these differences between drugs are not fully understood but may include drug actions at receptors associated with the hypothalamic control of food intake. Evidence supports 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptor 2C antagonism as a major mechanism mediating olanzapine-induced weight gain, as well as antagonism at histamine H1 and muscarinic M3 receptors. These M3 receptors may also mediate the direct effects of some drugs on glucose regulation. As mentioned, several antipsychotics show little propensity for weight gain; These appear to have protective pharmacological mechanisms, rather than just the lack of a hyperphagic effect.

In addition to these differences between drugs, there are also large differences between individuals in their propensity to antipsychotic drug-induced weight gain. This pharmacogenetic association reflects genetic variation in several drug targets, including the 5-HT_{2C} receptor, as well as genes involved in obesity and metabolic disturbances. Thus predictive genetic testing for drug-induced weight gain would represent a first step towards personalised medicine addressing this severe and problematic adverse effect of antipsychotic treatment.

References

1. Reynolds G.P., McGowan O.O. Mechanisms underlying metabolic disturbances associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacol.* 2017. 11;31(11):1430-1436.

DNA METHYLATION AS AN EPIGENETIC FACTOR IN PSYCHIATRIC DISORDERS AND THEIR TREATMENT

Gavin P. Reynolds

**Biomolecular Sciences Research Centre. Sheffield Hallam University
Sheffield, United Kingdom**

It is well established that genetic factors account for many of the physiological and psychological differences between individuals. This extends, of course, to psychiatric disorders; diseases such as schizophrenia, bipolar disorder and depression have strong genetic components and the responsible genes are beginning to be identified. However, these disorders also have strong environmental risk factors, such as trauma in early life, which may interact with genetic factors to produce the pathology and neuronal dysfunction that results in disease symptoms. This is equally true for individual differences in the effects of drug treatment, in which both genetic and environmental factors can influence treatment response and side effects.

Such gene-environment interactions may be mediated by epigenetic factors, of which one is methylation at DNA CpG sites. This methylation, particularly in promoter sequences, may influence transcriptional control.

We have attempted to understand better the role of DNA methylation in contributing to psychiatric disease and its treatment. One example relates to the established loss of the GABAergic neuronal marker, parvalbumin, in schizophrenia and in several models of psychosis. We find DNA methylation in the promoter sequence of the parvalbumin gene is elevated in schizophrenia, in methamphetamine psychosis, and in an animal model of schizophrenia, all of which show losses of parvalbumin expression. This could provide a link between environmental influences, genetic control and pathology.

There is also increasing evidence that pharmacogenetics too may have its epigenetic counterpart. Gene promoter sequences containing functional polymorphisms associated with treatment response may have changes in DNA methylation that can also contribute to effects of drug treatment in, for example, schizophrenia, depression and ADHD.

While the understanding of this aspect of psychiatric epigenetics is still in its infancy, it offers a possible approach to understanding how modifiable factors including early environment and drug treatment can influence, and interact with, genetic factors contributing to disease symptoms and their response to pharmacotherapy.

DEPENDENT BEHAVIOUR OF A PERSON AS A PREDICTOR OF THE FORMATION OF SUICIDAL RISK

N.Zh. Seksenbayev, E. Rehman Aamir Meezab,

M.Zh. Musinova, E.A. Ovchinnikova

Semey Medical University, Semey, Kazakhstan

Relevance. Addictive behavior (AB) is characteristic of poorly adaptable personality with low tolerance for psychological difficulties, therefore the Russian researcher V.V. Bakharev [1] offers to consider its position as an intermediate form between normal and deviant behavior (DB). According to I.V. Lysak [2], an extreme form of DB is suicide. According to A.S. Andreev et al [3], the risk of suicide attempts in individuals prone to AB: 13 – 20%; 48 – 70% – suicidal thoughts: wanting to die, to cease to live (9.3%); 7.3% of the cases, the suicidal thoughts kept working method and action plan.

Research purpose: clinical and psychopathological analysis of the structure of addictive behavior (non-chemical addictions) of a person as a predictor of the formation of suicidal risk.

Materials and research methods. The object of the study are individuals with an indicator of the level of addictive behavior (non – chemical addictions) from “medium with a tendency to high” to “high”. Research design – cross – sectional study. Research methods: sociological, clinical, psychopathological, statistical. To assess the level of tendency to addictive behavior (non – chemical addictions): “Questionnaire to identify susceptibility to addictive (dependent) behavior (QISAB)”; “Internet Addiction Test (IAT) / Kimberly S. Young”; “Methods of Thomas Tucker (MTT)”; “The Bergen Shopping Addiction Scale (BSAS)”; “The Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ)”; “Sexual Addiction Screening Test (SAST)/Carnes”; “The test for the identification of love addiction by Egorov (TILAE)”. To assess the level of suicidality: “Paykel Suicide Items (PSI)”. To assess the level of depression: “Beck Depression Inventory (BDI)” [4].

Results and its discussion. A pilot project (2018 – 2019) which we present in this paper, was initiated by the Department of Psychiatry of the SMU as part of the Improvement Project on Suicide Prevention among Students of the SMU. Participation in the study was planned for 400 students* of the 1st year of Semey Medical University, 96.5% (386*) participated in the survey: males – 7.3% (144*), females – 62.6% (242*); 3.5% (14*) refused from questioning. The average age was ≈ 17.5 years. PSI: 25.9% (100*); QISAB: require increased attention – 39%, in the “risk group” – 18%; IAT: there are some problems associated with excessive enthusiasm for the Internet – 75%, Internet addiction – 22%; MTT: the respondent plays in gambling at a level that can lead to negative consequences – 3%, the respondent plays at a level leading to negative consequences – 2%; BSAS: 2%; DEBQ: external behavior – 65%; TILAE: love addiction can be suspected – 44%, the probability of love addiction is very high – 13%.

Conclusions. The data obtained between the levels of the structure of AB (non-chemical addictions) of a person and the degree of suicidal risk show that the highest values of suicidal risk were found in the group of respondents with a high level of AB. The revealed high suicidogenicity of the structure of AB (non-chemical addictions) of the personality makes it possible to consider this disorder highly significant not only in medical, but also social, legal terms. The results of the study can be used to develop recommendations for identifying, organizing and conducting preventive measures of addictive behavior (non-chemical addictions) of a person as a predictor of the formation of suicidal risk among the population of the Republic of Kazakhstan.

References

1. Andreev A.S. Disease is dependent behavior: the clinical picture, the mechanisms of criminality and victimization, the forensic approach. Serial murders and social aggression. Rostov-na-Donu, (2001) p.252-262.
2. Bakharev, V.V. (2009) Typology and social diagnosis of deviant behavior of youth. Shukhov, V.G., Belgorod, p.580.
3. Korolenko, C. (2015) The General psychodynamics of addictive disorders. Psychopathology and Addictive Medicine, № 1, p.79-86.
4. Seksenbayev, N. et al (2018) 1st International Conference “Promoting the Mental Health and Wellbeing of Children and Adolescents”, Almaty.

INTERNALIZED MENTAL HEALTH STIGMA. IS IT REALLY NECESSARY TO STRUGGLE WITH IT?

K. Vasilchenko

**Omsk State Medical University, Department of Psychiatry
and Medical Psychology, Omsk, Russian Federation**

In the realities of modern society, the external and internalized stigma remain a relevant issue. The severity of the external stigma of the mentally ill depends on the level of psycho-education (Serebriyskaya L.Ya., 2005), and the level of internal stigma largely depends on the critical abilities of the patient himself (Ivashchenko N.E., 2012). Over the past decade, researchers have grown interest in studying the interaction of criticism and stigma of the mentally ill (Vidović D. et al., 2016; Lien Y.J., 2018). At the moment, significant certainty in this issue is not traced, and statements about the reflection in the experiences of self-stigma of the level of critical abilities of patients are not characteristic of each group of patients. Because of the foregoing, it seems relevant to us to study the features of the interaction of internal stigma and patient awareness of their disease.

The purpose of our study was to study the relationship between self-stigmatization and the critical abilities of patients with paranoid schizophrenia in different types of social and labor adaptation.

The sample included 102 patients with an established diagnosis of paranoid schizophrenia (F20.014, ICD-10). The criteria for inclusion in the study were the following factors: the presence of an established diagnosis of schizophrenia according to ICD-10; a state of remission of 1 month or more; the presence of experiences of self-stigmatization; age from 18 to 65 years; voluntary consent to participate in the study. Patients who did not meet the specified criteria were not included in the study.

By gender, the sample was divided as follows: 53.9% of men ($n=61$) and 46.1% of women ($n=47$). The median age in the group of men was 35 [27; 40] years, in the group of women – 32 [24; 40] years. The main methods of our research are presented by clinical, psychopathological, psychometric and statistical.

In the sample we studied, three of four adjustment options were identified: integrative (61.8%, $n=63$), introvert (17.6%, $n=18$), destructive (20.6%, $n=21$) (Logvinovich G.V., Semke A.V., 1995). Among patients with an extrovert type of social and labor adaptation, not one met the inclusion criterion about the state of remission for more than 1 month, and therefore this group of patients did not participate in the study. The average score of awareness of the symptoms of mental disorder in patients of the studied sample was heterogeneous and had certain differences depending on the type of social adjustment. The highest average score for the recognition of disease symptoms (4.38 [3.83; 4.84]) was found in a cohort of patients with a destructive type of social and labor adaptation.

Pairwise comparison of the level of critical abilities between subgroups of patients with integrative (3.5 [2.25; 4.13] points) and introvert (3.02 [2.12; 3.87] points) types of social adjustment showed a lack of statistically significant differences between these subgroups ($p=0.88$). Significant differences were found between groups of patients of destructive and integrative types of adaptation ($p=0.008$), as well as destructive and introvert ($p=0.001$).

According to the conclusions of several authors, the level of self-stigma is directly related to the level of critical abilities of patients (Hasson-Ohayon I., 2018). In this case, the level of stigma can serve as a kind of marker of patient awareness of their disease. However, it is worth paying attention that some forms of self-stigmatization are associated with clinical manifestations of the disease.

In the subgroup of patients with an integrative type of social adjustment, a strong statistically significant correlation ($R_o > 0.7$) of the average SUMD score and the total self-stigmatization score ($R_o = -0.826$, $p=0.001$) was discovered. In the subgroup of patients with an introverted type of social and labor adaptation, the relationship of criticism and self-stigmatization has not been established.

When comparing the values of self-stigma between the integrative (54 [25; 96] points) and the introvert (101 [69.75; 156.75] points) adjustment options, statistically significant differences were found ($p=0.001$). Differences in the level of self-stigmatization between the subgroups of patients with integrative (54 [25; 96] points) and destructive (78 [42; 125] points) types of adaptation were not statistically significant but were at the trend level ($p=0.059$).

Thus, the study made it possible to establish a strong relationship between the level of criticism of the disease and the level of self-stigma of patients diagnosed with paranoid schizophrenia in remission, having an integrative type of social and labor adaptation. Pronounced internal stigma may not always be associated with the patient's awareness of his illness. At present, it is impossible to fully talk about self-stigmatization in paranoid schizophrenia as a measure of critical abilities without taking into account the clinical picture and the adaptive capabilities of the patient. The interaction of stigma and criticism of patients with an extrovert type of adaptation remains unexplored. To clarify the results and identify new data, further research is needed on a larger sample and an expanded range of diagnostic tools.

Содержание

Т.Г. Амстиславская, М.А. Тихонова, А.А. Акопян, А.А. Баширзаде, Ying-Jui Ho (Новосибирск, Taichung, Taiwan) Влияние цефтриаксона на нейрональный и поведенческий дефицит в анимальных моделях нейродегенеративных заболеваний	5
И.А. Аркуша, А.С. Аведисова (Москва) Типы течения тревожного расстройства сепарации у взрослых	6
А.А. Бадалов (Бишкек) Нейрофункциональные основы нарциссизма как предиктора развития расстройств личности	8
А.С. Бойко (Томск) Мультиплексный анализ в исследовании биомаркеров метаболического синдрома, сочетанного с шизофренией	10
В.Н. Бунева, Е.А. Ермаков, Д.А. Паршукова, Л.П. Смирнова, С.А. Иванова, Г.А. Невинский (Новосибирск, Томск) Каталитически активные антитела и иммунологические нарушения при шизофрении	14
Е.Ф. Васильева, О.С. Брусов (Москва) Оценка провоспалительной активности моноцитов с помощью метода магнитной сепарации	17
Т.П. Ветлугина, О.А. Лобачева, В.Б. Никитина, А.И. Мандель, А.С. Бойко, Н.И. Кисель (Томск) Гормоны стресс-реализующей системы и факторы воспаления при алкогольной зависимости	18
О.В. Вихрева, Н.А. Уранова (Москва) Роль активации микроглии в патологии белого вещества при шизофрении	21
Н.М. Вялова, Г.Г. Симуткин, Н.А. Бохан, С.А. Иванова (Томск) Ассоциации полиморфных вариантов генов нейротрофических факторов <i>BDNF</i> , <i>NGF</i> , <i>NRG1</i> с клиническими формами депрессивных расстройств, наличием типичных и атипичных депрессивных симптомов и ремиссий	23
С.А. Галкин (Томск) Влияние коморбидного аффективного расстройства на пространственную организацию биопотенциалов коры головного мозга у лиц с алкогольной зависимостью	28
С.А. Галкин, А.Г. Пешковская (Томск) Взаимосвязь когнитивных нарушений с клиническими характеристиками алкогольной зависимости ...	31
О.А. Гильбурд, А.Э. Филоненко (Сургут) Экзогенная макроритмика депрессии и тревоги алкогольного генеза у жителей Севера	33
Б.Г. Гольдин, И.А. Гольдина (Новосибирск) Мобильные элементы генома в патогенезе аффективных расстройств	36
И.А. Гольдина, Е.В. Маркова, Б.Г. Гольдин (Новосибирск) Особенности иммунологического реагирования при депрессивном расстройстве на фоне аутоиммунного демиелинизирующего заболевания	40
А.А. Гончарова (Томск) Клинико-конституциональные особенности больных шизофренией с антипсихотик-индуцированной акатизией	44

Т.В. Давыдова, Т.И. Невидимова, Л.А. Ветрилэ, И.А. Захарова, Д.Н. Савочкина, С.А. Галкин (Москва, Томск) Антитела к нейромедиаторам как возможные маркеры в персонализированной профилактике женского алкоголизма	47
Ю.Д. Давыдова, А.В. Казанцева, Р.Ф. Еникеева, Р.Н. Мустафин, М.М. Лобаскова, С.Б. Малых, Э.К. Хуснутдинова (Уфа) Роль полиморфных вариантов генов <i>MIR135A2</i> и <i>MIR2113</i> в развитии агрессивного поведения	50
Е.А. Ермаков, Л.П. Смирнова, С.А. Иванова, Г.А. Невинский, А.В. Семке, В.Н. Бунева (Новосибирск, Томск) Антитела с окислительно-восстановительной активностью при шизофрении	53
С.Я. Жанаева, М.М. Геворгян, С.С. Дземидович, Е.А. Альперина, Г.В. Идова (Новосибирск) Субпопуляционный состав иммунных клеток в периферической крови пациентов с болезнью Паркинсона	57
Н.Б. Захаров (Киров) Совершенствование терапии пациентов с расстройствами шизофренического спектра с учетом гендерного фактора	59
М.В. Злоказова, Н.В. Семакина (Киров) Об организации психопрофилактической работы с учащимися старших классов в городе Кирове	62
Д.В. Зяблицев, А.Р. Шибанов (Новокузнецк) Алкогольное поражение печени в зависимости от количественной характеристики потребления алкоголя	64
С.А. Иванова (Томск) Фармакогенетика гиперпролактинемии: фокус на фармакокинетические и фармакодинамические гены	66
Г.В. Идова, Е.А. Альперина, М.М. Геворгян, М.А. Тихонова, С.Я. Жанаева (Новосибирск) Иммунологические клеточно-молекулярные маркеры периферической крови генетически предрасположенных к болезни Паркинсона мышей линии A53T разного возраста	69
Н.С. Карпова, О.С. Брусов, М.И. Фактор (Москва) Поиск маркеров остроты нейровоспаления и тяжести негативных симптомов шизофрении у больных в состоянии обострения	74
А.О. Кибитов (Москва) Молекулярно-генетические и психологические маркеры высокого риска развития интернет-зависимости: пилотное исследование	75
И.С. Кожевникова, А.В. Грибанов, И.С. Депутат, М.Н. Панков (Архангельск) Оценка функции произвольной регуляции у детей младшего школьного возраста с нарушениями поведения	81
Т.А. Кожевникова, В.В. Костарев, Н.С. Эйдемиллер (Красноярск) Нейроиммуноэндокринные факторы в патогенезе невротических расстройств ...	84
Е.Г. Корнетова (Томск) Влияние клинико-терапевтических факторов на выраженность нейрокогнитивных нарушений у больных шизофренией	87

Л.А. Левчук, И.С. Лосенков, Н.Дж.В. Малдер, Н.М. Вялова, А. Лунен, Ф.Дж. Боскер, Г.Г. Симуткин, А.С. Бойко, Н.А. Бохан, Б. Уилфферт, Э. Хак, А.Ф. Шмидт, С.А. Иванова (Томск, Groningen, Netherlands) Полноморфный вариант гена <i>BDNF</i> rs6265 и тяжесть депрессии у пациентов с депрессивными расстройствами	90
М.Е. Лопаткина, С.А. Иванова, И.Н. Лебедев (Томск) Оценка распространённости микроделций и микродупликаций гена <i>CNTN6</i> в выборке пациентов с нарушением нервно-психического развития и у здоровых индивидов	93
Е.В. Маркова, М.А. Княжева (Новосибирск) Перспективы применения клеточных технологий в терапии депрессии	97
А.В. Марусин, А.Н. Корнетов, М.Г. Сваровская, К.В. Вагайцева, А.В. Бочарова, В.А. Степанов (Томск) Молекулярно-генетические паттерны тяжелых поведенческих расстройств	102
В.Г. Митихин, Т.А. Солохина, Г.В. Тюменкова (Москва) Современный системный подход к диагностике, терапии и реабилитации психических расстройств	106
Е.В. Михалицкая, А.С. Бойко (Томск) Уровень транскрипционных факторов у пациентов с алкогольной зависимостью и аффективными расстройствами	110
А.И. Мухаметова, В.В. Васильев (Ижевск) Клинико-психологическая характеристика соматоформных расстройств	112
И.В. Олейчик, С.А. Зозуля, Е.Р. Николаева, Т.П. Ключник (Москва) Клинико-иммунологическая дифференциация юношеских эндогенных гебоидных депрессий	114
А.Г. Пешковская, С.А. Галкин (Томск) Связь дефицита исполнительного функционирования с рабочей памятью у пациентов с алкогольной зависимостью	118
В.М. Полецкий, В.В. Колмогорова, О.В. Даровских (Челябинск) Психические расстройства при герпетических инфекциях	121
В.Д. Прокопьева, Е.Г. Ярыгина, Т.Г. Бурдовицина, Н.А. Бохан (Томск) Факторы окислительного стресса при формировании терапевтической ремиссии у больных алкоголизмом	124
С.В. Пронин, М.Г. Чухрова, Н.А. Малкина, М.А. Пронина (Москва, Новосибирск) Концептуальная модель синдрома эмоционального выгорания среди профессий «человек – человек»	126
А.В. Пустовая (Новосибирск, Томск) Нейропсихологические показатели развития высших психических функций у детей с расстройствами аутистического спектра	131
И.В. Савкин, Е.В. Маркова (Новосибирск) Нейроиммунотендирующие свойства синтетических лигандов бензодиазепиновых рецепторов при хронической алкогольной интоксикации	133
	219

Д.Н. Савочкина, Л.А. Ветрилэ, И.А. Захарова, С.А. Галкин, Т.И. Невидимова, Т.В. Давыдова (Томск, Москва) Нейроиммунологические особенности депрессивных расстройств у лиц женского пола	137
О.К. Савушкина, И.С. Бокша, Е.Б. Терешкина, Т.А. Прохорова, В.С. Шешенин, В.В. Почуева, В.А. Воробьева, Г.Ш. Бурбасва (Москва) Активность тромбоцитарных ферментов у больных поздно манифестирующей шизофренией и шизофреноподобными психозами	140
А.В. Силаева, Т.Г. Бохан, О.В. Терехина (Томск) Связь показателей психического здоровья и отношения к ребёнку у женщин, получивших лечение по программе экстракорпорального оплодотворения	144
М.В. Старостина, Н.А. Береговой, Н.С. Сорокина (Новосибирск) Влияние миелопептидов на индуцированное морфином условно-рефлекторное предпочтение места и синаптическую пластичность гиппокампа	147
Т.И. Тетеркина (Минск) Нарушения цикла сон–бодрствование в патогенезе аффективных расстройств: пространственно-временной аспект	151
В.В. Тигунцев, А.В. Семке (Томск) Ассоциация полиморфного варианта rs6323 гена <i>MAOA</i> с формированием гиперпролактинемии на фоне антипсихотической терапии шизофрении	155
Б.Т. Тураев (Самарканд) Личностные нозогенные реакции больных с дерматологическими заболеваниями	157
А.Л. Ульянич, А.В. Силаева, С.Б. Лещинская (Томск) Психологические особенности беременных женщин с соматически осложненной беременностью и риски нарушения психического здоровья	160
О.Ю. Федоренко, Е.Г. Полтавская, С.А. Иванова (Томск) Генетические основы дизрегуляции нейрональных протеинкиназных <i>PIP5K2A</i> и <i>SGK1</i> сигнальных путей при шизофрении	162
Р.Б. Хаятов (Самарканд) Особенности развития и течения аффективных расстройств при сахарном диабете	165
Н.В. Чевычелова (Красноярск) Аутизм и сопутствующие заболевания	169
Е.А. Черенева (Красноярск) Теоретический анализ исследований когнитивных дефицитов в структуре расстройств аутистического спектра	172
Е.А. Черенева, С. Г. Маслобоев (Красноярск) Исследование копинг-стратегий поведения родителей, воспитывающих детей с расстройствами аутистического спектра	175
М. ШаарМаалоули (Санкт-Петербург) Нейрохимические нарушения при возникновении абстинентного алкогольного синдрома	178
М.В. Шабаловская, Т.Г. Бохан (Томск) Субъективное качество жизни в контексте проблемы психического здоровья студенческой молодежи	181
Ю.В. Шапошникова, А.И. Косогова (Красноярск) Диагностика депрессий у подростков с личностными особенностями	184

A.S. Boiko, I.V. Pozhidaev, O.Z. Paderina, E.G. Kornetova (Tomsk) Associations of polymorphisms of dopamine receptor and transporter genes with the clinical characteristics of schizophrenia	188
Helene Fachim (Salford, United Kingdom) Early-life stress effects on <i>BDNF</i> DNA methylation in first-episode psychosis and in rats reared in isolation	190
A.V. Klimov, V.V. Klimov, M.I. Slezkin (Tomsk) The impact of allergic rhin- itis on quality of life and anxiety	191
Brian E. Leonard (Galway, Ireland) Chronic inflammation, metabolic syndrome and the link to neurodegeneration in major depression	193
Anton J.M. Loonen (Groningen, Netherlands) The mechanism of tardive dyskinesia	194
Anton J.M. Loonen (Groningen, Netherlands) The triune brain concept revisited	196
I.S. Losenkov, E.V. Plotnikov, E.V. Epimakhova, A.S. Boiko (Tomsk) Effect of organic lithium salts on expression of AKT/MTOR-signaling pathway proteins in peripheral blood mononuclear cells of patients with bipolar disorder ..	197
T. Ochi, N.M. Vyalova, I.S. Losenkov, D.Z. Paderina, I.V. Pozhidaev, A.J.M. Loonen, G.G. Simutkin, N.A. Bokhan, S.A. Ivanova, B. Wilffert (Groningen, Netherlands; Tomsk) 5-HT receptor gene polymorphisms and treatment response in patients with depression	200
D.Z. Paderina, I.V. Pozhidaev, A.S. Boiko, S.A. Ivanova (Tomsk) Genes of the dopaminergic system and antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia	203
D.A. Parshukova, L.P. Smirnova, E.G. Kornetova, A.V. Semke, V.N. Buneva, S.A. Ivanova (Tomsk, Novosibirsk) MBP-hydrolyzing activity of serum IGG in patients with different course of schizophrenia	205
E.G. Poltavskaya (Tomsk) Analysis of the association of the <i>PRDM12</i> gene with pain sensitivity in individuals with psychoactive substance dependence	208
Gavin P. Reynolds (Sheffield, United Kingdom) Pharmacology and pharmacogenetics of antipsychotic drug-induced metabolic disturbances	210
Gavin P. Reynolds (Sheffield, United Kingdom) DNA methylation as an epigenetic factor in psychiatric disorders and their treatment	211
N.Zh. Seksenbayev, E. Rehman Aamir Meezab, M.Zh. Musinova, E.A. Ovchinnikova (Semey, Kazakhstan) Dependent behaviour of a person as a predictor of the formation of suicidal risk	212
K. Vasilchenko (Omsk) Internalized mental health stigma. Is it really necessary to struggle with it?	214

Contents

T.G. Amstislavskaya, M.A. Tikhonova, A.A. Akopyan, A.A. Bashirzade, Ying-Jui Ho (Novosibirsk, Taichung, Taiwan) Influence of ceftriaxone on neuronal and behavioral deficits in animal models of neurodegenerative diseases	5
I.A. Arkusha, A.S. Avedisova (Moscow) Types of separation anxiety disorder in adults	6
A.A. Badalov (Bishkek) Neuro-functional foundations of narcissism as a predictor of personality disorders	8
A.S. Boyko (Tomsk) Multiplex analysis in the study of biomarkers of metabolic syndrome combined with schizophrenia	10
V.N. Buneva, E.A. Ermakov, D.A. Parshukova, L.P. Smirnova, S.A. Ivanova, G.A. Nevinsky (Novosibirsk, Tomsk) Catalytically active antibodies and immunological disorders in schizophrenia	14
E.F. Vasilieva, O.S. Brusov (Moscow) Assessment of the pro-inflammatory activity of monocytes using the method of magnetic separation	17
T.P. Vetlugina, O.A. Lobacheva, V.B. Nikitina, A.I. Mandel, A.S. Boyko, N.I. Kisel (Tomsk) Hormones of the stress-realizing system and factors of inflammation in alcohol dependence	18
O.V. Vikhreva, N.A. Uranova (Moscow) The role of microglia activation in white matter pathology in schizophrenia	21
N.M. Vyalova, G.G. Simutkin, N.A. Bokhan, S.A. Ivanova (Tomsk) Associations of polymorphic variants of genes of neurotrophic factors <i>BDNF</i> , <i>NGF</i> , <i>NRG1</i> with clinical forms of depressive disorders, the presence of typical and atypical depressive symptoms and remission	23
S.A. Galkin (Tomsk) Influence of comorbid affective disorder on the spatial organization of the biopotentials of the cerebral cortex in persons with alcohol dependence	28
S.A. Galkin, A.G. Peshkovskaya (Tomsk) Relationship between cognitive impairment and clinical characteristics of alcohol dependence	31
O.A. Gilburd, A.E. Filonenko (Surgut) Exogenous macro-rhythm of depression and anxiety of alcoholic genesis in residents of the North	33
B.G. Goldin, I.A. Goldina (Novosibirsk) Mobile elements of the genome in the pathogenesis of affective disorders	36
I.A. Goldina, E.V. Markova, B.G. Goldin (Novosibirsk) Features of the immunological response in depressive disorder against the background of an autoimmune demyelinating disease	40
A.A. Goncharova (Tomsk) Clinical and constitutional features of schizophrenic patients with antipsychotic-induced akathisia	44

T.V. Davydova, T.I. Nevidimova, L.A. Vetrile, I.A. Zakharova, D.N. Savochkina, S.A. Galkin (Moscow, Tomsk) Antibodies to neurotransmitters as possible markers in personalized prevention of female alcoholism ...	47
Yu.D. Davydova, A.V. Kazantseva, R.F. Enikeeva, R.N. Mustafin, M.M. Lobaskova, S.B. Malykh, E.K. Khusnutdinova (Ufa) The role of polymorphic variants of <i>MIR135A2</i> and <i>MIR2113</i> genes in the development of aggressive behavior	50
E.A. Ermakov, L.P. Smirnova, S.A. Ivanova, G.A. Nevinsky, A.V. Semke, V.N. Buneva (Novosibirsk, Tomsk) Antibodies with oxidative-reduction activity in schizophrenia	53
S.Ya. Zhanaeva, M.M. Gevorgyan, S.S. Dzemidovich, E.A. Alperina, G.V. Idova (Novosibirsk) Subpopulation composition of immune cells in the peripheral blood of patients with Parkinson's disease	57
N.B. Zakharov (Kirov) Improving gender-sensitive therapy for patients with schizophrenic spectrum disorders	59
M.V. Zlokazova, N.V. Semakina (Kirov) On the organization of psycho-preventive work with high school students in the city of Kirov	62
D.V. Zyablitsev, A.R. Shibanov (Novokuznetsk) Alcoholic liver damage depending on the quantitative characteristics of alcohol consumption	64
S.A. Ivanova (Tomsk) Pharmacogenetics of hyperprolactinemia: focus on pharmacokinetic and pharmacodynamic genes	66
G.V. Idova, E.A. Alperina, M.M. Gevorgyan, M.A. Tikhonova, S.Ya. Zhanaeva (Novosibirsk) Immunological cellular and molecular markers of peripheral blood of A53T mice genetically predisposed to Parkinson's disease of different ages	69
N.S. Karpova, O.S. Brusov, M.I. Factor (Moscow) Search for markers of the severity of neuroinflammation and the severity of negative symptoms of schizophrenia in patients with exacerbation	74
A.O. Kibitov (Moscow) Molecular genetic and psychological markers of high risk of developing Internet addiction: a pilot study	75
I.S. Kozhevnikova, A.V. Griбанov, I.S. Deputat, M.N. Pankov (Arkhangelsk) Assessment of the voluntary regulation function in primary school children with behavioral disorders	81
T.A. Kozhevnikova, V.V. Kostarev, N.S. Eidemiller (Krasnoyarsk) Neuroimmunoendocrine factors in the pathogenesis of neurotic disorders	84
E.G. Kornetova (Tomsk) Influence of clinical and therapeutic factors on the severity of neurocognitive disorders in patients with schizophrenia	87

L.A. Levchuk, I.S. Losenkov, N.J.V. Mulder, N.M. Vyalova, A. Loonen, F.J. Bosker, G.G. Simutkin, A.S. Boyko, N.A. Bokhan, B. Wilffert, E. Hack, A.F. Schmidt, S.A. Ivanova (Tomsk, Groningen, Netherlands) Polymorphic variant of the <i>BDNF</i> rs6265 gene and the severity of depression in patients with depressive disorders	90
M.E. Lopatkina, S.A. Ivanova, I.N. Lebedev (Tomsk) Assessment of the prevalence of microdeletions and microduplications of the <i>CNTN6</i> gene in a sample of patients with neuropsychic developmental disorders and in healthy individuals	93
E.V. Markova, M.A. Knyazheva (Novosibirsk) Prospects for use of cell technologies in the treatment of depression	97
A.V. Marusin, A.N. Kornetov, M.G. Svarovskaya, K.V. Vagaytseva, A.V. Bocharova, V.A. Stepanov (Tomsk) Molecular genetic patterns of severe behavioral disorders	102
V.G. Mitikhin, T.A. Solokhina, G.V. Tyumenkova (Moscow) Modern systems approach to diagnosis, therapy and rehabilitation of mental disorders	106
E.V. Mikhailitskaya, A.S. Boyko (Tomsk) The level of transcription factors in patients with alcohol dependence and affective disorders	110
A.I. Mukhametova, V.V. Vasiliev (Izhevsk) Clinical and psychological characteristics of somatoform disorders	112
I.V. Oleichik, S.A. Zozulya, E.R. Nikolaeva, T.P. Klyushnik (Moscow) Clinical and immunological differentiation of adolescent endogenous heboid depression	114
A.G. Peshkovskaya, S.A. Galkin (Tomsk) Relationship between executive functioning deficit and working memory in patients with alcohol dependence ...	118
V.M. Poletsky, V.V. Kolmogorova, O. V. Darovskikh (Chelyabinsk) Mental disorders in case of herpes infections	121
V.D. Prokopyeva, E.G. Yarygina, T.G. Burdovitsina, N.A. Bokhan (Tomsk) Oxidative stress factors in the formation of therapeutic remission in patients with alcoholism	124
S.V. Pronin, M.G. Chukhrova, N.A. Malkina, M.A. Pronina (Moscow, Novosibirsk) Conceptual model of the syndrome of emotional burnout among the professions "person – person"	126
A.V. Pustovaya (Novosibirsk, Tomsk) Neuropsychological indicators of the development of higher mental functions in children with autism spectrum disorders	131
I.V. Savkin, E.V. Markova (Novosibirsk) Neuroimmunomodulatory properties of synthetic ligands of benzodiazepine receptors in chronic alcohol intoxication	133

D.N. Savochkina, L.A. Vetrile, I.A. Zakharova, S.A. Galkin, T.I. Nevidimova, T.V. Davydova (Tomsk, Moscow) Neuroimmunological features of depressive disorders in females	137
O.K. Savushkina, I.S. Boksha, E.B. Tereshkina, T.A. Prokhorova, V.S. Sheshenin, V.V. Pochueva, V.A. Vorobyova, G.Sh. Burbaeva (Moscow) Activity of platelet enzymes in patients with late-onset schizophrenia and schizophrenic psychoses	140
A.V. Silaeva, T.G. Bokhan, O.V. Terekhina (Tomsk) Relationship between mental health indicators and attitudes towards the child in women who received treatment under the in vitro fertilization program	144
M.V. Starostina, N.A. Beregovoi, N.S. Sorokina (Novosibirsk) Effect of myelopeptides on morphine-induced conditioned reflex site preference and synaptic plasticity of the hippocampus	147
T.I. Teterkina (Minsk) Disorders of the sleep-wakefulness cycle in the pathogenesis of affective disorders: spatio-temporal aspect	151
V.V. Tiguntsev, A.V. Semke (Tomsk) Association of rs6323 polymorphic variant of the <i>MAOA</i> gene with the formation of hyperprolactinemia against the background of anti-psychotic therapy for schizophrenia	155
B.T. Turaev (Samarkand) Personal nosogenic reactions of patients with dermatological diseases	157
A.L. Ulyanich, A.V. Silaeva, S.B. Leshchinskaya (Tomsk) Psychological characteristics of pregnant women with somatically complicated pregnancy and the risks of mental health disorders	160
O. Yu. Fedorenko, E.G. Poltavskaya, S.A. Ivanova (Tomsk) Genetic bases of dysregulation of neuronal protein kinase <i>PIP5K2A</i> and <i>SGK1</i> signaling pathways in schizophrenia	162
R.B. Hayatov (Samarkand) Features of the development and course of affective disorders in diabetes mellitus	165
N.V. Chevychelova (Krasnoyarsk) Autism and accompanying illnesses	169
E.A. Chereneva (Krasnoyarsk) Theoretical analysis of research on cognitive deficits in the structure of autism spectrum disorders	172
E.A. Chereneva, S.G. Masloboev (Krasnoyarsk) Study of coping behavior strategies of parents raising children with autism spectrum disorders	175
M. ShaarMaalouli (St. Petersburg) Neurochemical disorders in the onset of alcohol withdrawal syndrome	178
M.V. Shabalovskaya, T.G. Bokhan (Tomsk) Subjective quality of life in the context of the problem of mental health of student youth	181
Yu.V. Shaposhnikova, A.I. Kosogova (Krasnoyarsk) Diagnosis of depression in adolescents with personality traits	184

A.S. Boiko, I.V. Pozhidaev, O.Z. Paderina, E.G. Kornetova (Tomsk) Associations of polymorphisms of dopamine receptor and transporter genes with the clinical characteristics of schizophrenia	188
Helene Fachim (Salford, United Kingdom) Early-life stress effects on <i>BDNF</i> DNA methylation in first-episode psychosis and in rats reared in isolation	190
A.V. Klimov, V.V. Klimov, M.I. Slezkin (Tomsk) The impact of allergic rhinitis on quality of life and anxiety	191
Brian E. Leonard (Galway, Ireland) Chronic inflammation, metabolic syndrome and the link to neurodegeneration in major depression	193
Anton J.M. Loonen (Groningen, Netherlands) The mechanism of tardive dyskinesia	194
Anton J.M. Loonen (Groningen, Netherlands) The triune brain concept revisited	196
I.S. Losenkov, E.V. Plotnikov, E.V. Epimakhova, A.S. Boiko (Tomsk) Effect of organic lithium salts on expression of AKT/MTOR-signaling pathway proteins in peripheral blood mononuclear cells of patients with bipolar disorder	197
T. Ochi, N.M. Vyalova, I.S. Losenkov, D.Z. Paderina, I.V. Pozhidaev, A.J.M. Loonen, G.G. Simutkin, N.A. Bokhan, S.A. Ivanova, B. Wilffert (Groningen, Netherlands; Tomsk) 5-HT receptor gene polymorphisms and treatment response in patients with depression	200
D.Z. Paderina, I.V. Pozhidaev, A.S. Boiko, S.A. Ivanova (Tomsk) Genes of the dopaminergic system and antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia	203
D.A. Parshukova, L.P. Smirnova, E.G. Kornetova, A.V. Semke, V.N. Buneva, S.A. Ivanova (Tomsk, Novosibirsk) MBP-hydrolyzing activity of serum IGG in patients with different course of schizophrenia	205
E.G. Poltavskaya (Tomsk) Analysis of the association of the <i>PRDM12</i> gene with pain sensitivity in individuals with psychoactive substance dependence	208
Gavin P. Reynolds (Sheffield, United Kingdom) Pharmacology and pharmacogenetics of antipsychotic drug-induced metabolic disturbances	210
Gavin P. Reynolds (Sheffield, United Kingdom) DNA methylation as an epigenetic factor in psychiatric disorders and their treatment	211
N.Zh. Seksenbayev, E. Rehman Aamir Meezab, M.Zh. Musinova, E.A. Ovchinnikova (Semey, Kazakhstan) Dependent behaviour of a person as a predictor of the formation of suicidal risk	212
K. Vasilchenko (Omsk) Internalized mental health stigma. Is it really necessary to struggle with it?	214

Научное издание

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НЕЙРОБИОЛОГИИ
ПСИХИЧЕСКИХ И АДДИКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ**

Российская конференция
с международным участием

Сборник тезисов

(Томск, 6–8 октября 2020 г.)

Под научной редакцией
академика РАН Н.А. Бохана
профессора С.А. Ивановой
профессора Т.П. Ветлугиной

Выпускающий редактор И.А. Зеленская

Подписано в печать 20.08.2020 г.

Формат 60х84¹/₁₆.

Бумага офсетная № 1.

Печать офсетная.

Печ. л. 14,25; усл. печ. л. 13,25; уч.-изд. л. 13,57.

Тираж 500. Заказ № 655

Отпечатано в типографии ООО «Интегральный переплет»
634009, Томск, Дербышевский переулок, 26Б, помещение 4002.
Тел.: +7 (3822) 22-33-93, +7 (913) 889-59-96, +7 (382) 264-47-49
E-mail: exlidres@list.ru

ISBN 978-5-6044235-5-4



9 785604 423554

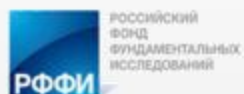
Спонсоры конференции:



Главный спонсор:
ООО «ИнтерЛабСервис»

Спонсоры конференции:





НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ
ПО ВОПРОСАМ
ЗДОРОВЬЯ

