

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 1810-3111 (Print)

ISSN 2587-6716 (Online)

СВГН

СИБИРСКИЙ ВЕСТНИК ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ

SIBERIAN HERALD OF PSYCHIATRY
AND ADDICTION PSYCHIATRY

SHRAP

Биологические исследования
Пенитенциарная психиатрия
Детско-подростковая психиатрия
Клиническая наркология
Лекции. Обзоры
Психофармакотерапия

2018. № 2 (99)

СИБИРСКИЙ ВЕСТНИК ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ

Научно-практический журнал

Выходит 4 раза в год

2018. № 2 (99)

Учредитель и издатель:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
Научно-исследовательский институт психического здоровья (НИИ психического здоровья)

Главный редактор – Н.А. Бохан, д.м.н., профессор, академик РАН (Томск, Россия)

Заместители главного редактора – А.В. Семке, д.м.н., профессор (Томск, Россия)

С.А. Иванова, д.м.н., профессор (Томск, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

профессор М.М. Аксенов	Томск, Россия
профессор В.М. Алифиров	Томск, Россия
академик РАН Л.И. Афтанас	Новосибирск, Россия
профессор Т.П. Ветлугина	Томск, Россия
академик РАО Э.В. Галажинский	Томск, Россия
член-корр. РАН Н.Н. Иванец	Москва, Россия
профессор З.И. Кекелидзе	Москва, Россия
профессор А.Н. Корнетов	Томск, Россия
профессор В.Н. Краснов	Москва, Россия
профессор И.Е. Куприянова	Томск, Россия
профессор А.И. Мандель	Томск, Россия
профессор Н.Г. Незнанов	С-Петербург, Россия
профессор А.А. Овчинников	Новосибирск, Россия
профессор Л.Д. Рахмазова	Томск, Россия
профессор Ю.П. Сиволап	Москва, Россия
академик РАН А.Б. Смулевич	Москва, Россия
профессор Е.Д. Счастливый	Томск, Россия
академик РАН А.С. Тиганов	Москва, Россия
член-корр. РАН Д.Ф. Хритинин	Москва, Россия
член-корр. РАН Б.Д. Цыганков	Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

профессор С.А. Алтынбеков	Алматы, Казахстан
д.м.н. И.А. Артемьев	Томск, Россия
д.м.н. М.Ф. Белокрылова	Томск, Россия
профессор С. Вилласенор Баярдо	Мексика
профессор Н.В. Говорин	Москва, Россия
профессор П. Джонсон	США
профессор В.Л. Дресвянников	Новосибирск, Россия
профессор Г.В. Залевский	Калининград, Россия
профессор Ц.П. Короленко	Новосибирск, Россия
профессор Е.М. Крупицкий	С-Петербург, Россия
профессор Ф. Ланг	Германия
профессор А. Лунен	Нидерланды
профессор Н.А. Марута	Харьков, Украина
профессор В.Д. Менделевич	Казань, Татарстан
профессор П.В. Морозов	Москва, Россия
профессор Ю.В. Попов	С-Петербург, Россия
профессор К. Ю. Ретюнский	Екатеринбург, Россия
профессор Н. Сарториус	Швейцария
д-р мед.наук А.В. Сахаров	Чита, Россия
профессор А.М. Селедцов	Кемерово, Россия
профессор И.Я. Стоянова	Томск, Россия
профессор М.Г. Узбеков	Москва, Россия
профессор И.Г. Ульянов	Владивосток, Россия
профессор Ху Цзянь	Китай
профессор Л. Эрдэнэбаяр	Монголия

Журнал основан в 1996 г. Зарегистрирован в Государственном комитете Российской Федерации по печати. Свидетельство о регистрации № 017413 от 10 апреля 1998 г. Свидетельство о перерегистрации средства массовой информации ПИ № 77-13364 от 19 августа 2002 г. выдано Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук. Включен в базу данных «Российский индекс научного цитирования».

Индекс по каталогу «Роспечать» 66013

Редакция журнала:

Ответственный секретарь к.м.н. О.Э. Перчаткина

Выпускающий редактор И.А. Зеленская

Адрес редакции: г. Томск, 634014, ул. Алеутская, 4

Телефон/факс: (382-2)-72-44-25. Телефоны: (382-2)-72-35-16, (382-2)-72-43-79. E-mail: mental@tnimc.ru

Web-сайт института: tomskskstitute.mental-health.ru

Web-сайт журнала: svpin.org

Оригинал-макет: И.А. Зеленская. Перевод: С.В. Владимирова

Подписано в печать 7.05.2018 г. Формат 60x84_{1/8}. Печать офсетная.

Бумага мелованная. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 16,5; усл.-печ. л. 15,35; уч.-изд. л. 17,23. Тираж 500 экз. Заказ №18288.

Цена договорная. Дата выхода в свет 20.05.2018

Отпечатано в типографии «Иван Фёдоров». 634026, Томск, ул. Розы Люксембург, 115/1

Тел.: (3822)78-80-80, тел./факс: (3822)78-30-80. E-mail: mail@if.tomsk.ru

SIBERIAN HERALD OF PSYCHIATRY AND ADDICTION PSYCHIATRY

Scientific-practical journal

Four issues per year

2018. No. 2 (99)

Founder and publisher:

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

Editor-in-Chief – N.A. Bokhan, MD, Prof., academician of RAS (Tomsk, Russia)

Deputy Editors-in-Chief – A.V. Semke, MD, Prof. (Tomsk, Russia)

S.A. Ivanova, MD, Prof. (Tomsk, Russia)

EDITORIAL BOARD

Prof. M.M. Axenov	Tomsk, Russia
Prof. V.M. Alifirova	Tomsk, Russia
Academician of RAS L.I. Aftanas	Novosibirsk, Russia
Prof. T.P. Vetlugina	Tomsk, Russia
Academician of RAE E.V. Galazhinsky	Tomsk, Russia
Corresponding member of RAS N.N. Ivanets	Moscow, Russia
Prof. Z.I. Kekelidze	Moscow, Russia
Prof. A.N. Kornetov	Tomsk, Russia
Prof. V.N. Krasnov	Moscow, Russia
Prof. I.E. Kupriyanova	Tomsk, Russia
Prof. A.I. Mandel	Tomsk, Russia
Prof. N.G. Neznanov	S-Petersburg, Russia
Prof. A.A. Ovchinnikov	Novosibirsk, Russia
Prof. L.D. Rakhmazova	Tomsk, Russia
Prof. Yu.P. Sivolap	Moscow, Russia
Academician of RAS A.B. Smulevich	Moscow, Russia
Prof. E.D. Schastnyy	Tomsk, Russia
Academician of RAS A.S. Tiganov	Moscow, Russia
Corresponding member of RAS D.F. Khritinin	Moscow, Russia
Corresponding member of RAS B.D. Tsygankov	Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Prof. S.A. Altynbekov	Almaty, Kazakhstan
MD I.A. Artemyev	Tomsk, Russia
MD M.F. Belokrylova	Tomsk, Russia
Prof. S. Villaseñor-Bayardo	Mexico
Prof. N.V. Govorin	Moscow, Russia
Prof. P. Johnson	USA
Prof. V.L. Dresvyannikov	Novosibirsk, Russia
Prof. G.V. Zalevsky	Kaliningrad, Russia
Prof. C.P. Korolenko	Novosibirsk, Russia
Prof. E.M. Krupitskiy	S-Petersburg, Russia
Prof. F. Lang	Germany
Prof. A. Loonen	Netherlands
Prof. N.A. Maruta	Kharkov, Ukraine
Prof. V.D. Mendelevich	Kazan, Tatarstan
Prof. P.V. Morozov	Moscow, Russia
Prof. Yu.V. Popov	S-Petersburg, Russia
Prof. K.Yu. Retyunsky	Ekaterinburg, Russia
Prof. N. Sartorius	Switzerland
M.D. A.V. Sakharov	Chita, Russia
Prof. A.M. Seledtsov	Kemerovo, Russia
Prof. I.Ya. Stoyanova	Tomsk, Russia
Prof. M.G. Uzbekov	Moscow, Russia
Prof. I.G. Ulyanov	Vladivostok, Russia
Prof. Hu Jian	China
Prof. L. Erdenebayar	Mongolia

The journal was established in 1996. The journal was registered in the State Committee on Press of the Russian Federation. Certificate of registration no. 017413 of April 10, 1998. Certificate of reregistration of mass medium PI no. 77-13364 of August 19, 2002 was issued by Ministry on Press, TV and Radio Broadcasting and Mass Media of the Russian Federation. The journal is included in the List of leading scientific journals and editions issued in the Russian Federation where basic scientific results of doctoral theses should be published. The journal is included in the database “Russian Index of Scientific Citation”.

Index according to catalogue “Rospechat” 66013

Editorial staff:

Responsible secretary PhD O.E. Perchatkina

Production editor I.A. Zelenskaya

Address of the Editorial office: Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russia

Tel./fax: + 7 (382-2)-72-44-25. Tel.: + 7 (382-2)-72-35-16, + 7 (382-2)-72-43-79. E-mail: mental@tnimc.ru

Website of the Institute: tomskinstitut.mental-health.ru

Website of the journal: svpin.org

Master layout: I.A. Zelenskaya. Translation: S.V. Vladimirova

Signed to press 7.05.2018. Format 60x84^{1/8}. Offset printing.

Coated paper. Font “Times New Roman”.

Printer's sheets 16,5; conventional printer's sheets 15,35; published sheets 17,23. Circulation 500 copies. Order no 18288.

Negotiated price. Date of publication 20.05.2018

Printed in the printing house “Ivan Fedorov”. Rose Luxemburg Street 115/1, 634026, Tomsk, Russia

Tel.: + 7 (3822)78-80-80, tel./fax: + 7 (3822)78-30-80. E-mail: mail@if.tomsk.ru

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Узбеков М.Г., Максимова Н.М., Бриллиантова В.В., Шихов С.Н., Москвитина Т.А., Узбекова Д.Г., Горобец Л.Н., Стрелкова И.М., Булатецкий С.В., Смолина Н.В. (Москва, Рязань) К вопросу о биологических маркерах эффективности терапии психических и неврологических заболеваний	5
Маркова Е.В., Анисеева О.С., Савкин И.В., Козлов В.А. (Новосибирск) Нейроиммунный статус реципиентов, подвергшихся в ювенильный период развития многократной трансплантации иммунных клеток с определенными функциональными характеристиками	15
Иванова С.А., Османова Д.З., Бойко А.С., Пожидаев И.В., Федоренко О.Ю., Вялова Н.М., Полтавская Е.Г., Тигунцев В.В., Фрейдин М.Б., Корнетова Е.Г., Семке А.В. (Томск) Антипсихотик-индуцированная гиперпролактинемия: фармакогенетические аспекты	21
Солонский А.В., Прокопьева В.Д., Ярыгина Е.Г. (Томск) Нейроморфологические и молекулярные эффекты этанола ..	28
Смирнова Л.П., Паршукова Д.А., Ермаков Е.А., Дмитриева Е.М., Бойко А.С., Федоренко О.Ю., Логинова Л.В., Кротенко Н.М., Серёгин А.А., Летова А.А., Синянский Л.Е., Корнетова Е.Г., Иванова С.А. (Томск, Новосибирск) Результаты поиска биомаркеров шизофрении	33
Никитина В.Б., Лобачева О.А., Ветлугина Т.П., Аксенов М.М., Лебедева В.Ф. (Томск) Нейроиммуноэндокринные нарушения при психических расстройствах и болезнях зависимости	45
Невидимова Т.И., Савочкина Д.Н., Мастерова Е.И., Бохан Н.А. (Томск) Итоги и перспективы исследований взаимодействия сенсорных и иммунной систем при аддитивных расстройствах	56
Клюшник Т.П., Андреева Л.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., Никитина В.Б., Ветлугина Т.П. (Москва, Томск) Сравнительный анализ воспалительных маркеров при эндогенных и непсихотических психических расстройствах	64

ПЕНИТЕНЦИАРНАЯ ПСИХИАТРИЯ

Яхимович Л.А., Макушкина О.А. (Москва) Клинические аспекты общественной опасности больных шизофренией	70
---	----

ДЕТСКО-ПОДРОСТКОВАЯ ПСИХИАТРИЯ

Сахаров А.В., Клинова М.А., Бондаренко А.В., Ступина О.П. (Чита) Социально-психологические и клинические характеристики подростков Забайкальского края, совершивших противоправные действия (по материалам амбулаторных судебно-психиатрических экспертиз)	77
--	----

КЛИНИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

Николишин А.Е., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Сулимов Г.Ю., Кибитов А.О. (Москва) В поисках наследственной формы алкогольной зависимости: типология по Клонинджеру, динамика формирования синдрома отмены, семейная отягощенность и оценка генетического риска	82
Максимова И.В. (Красноярск) Когнитивные и электроэнцефалографические изменения у пациентов с алкогольной зависимостью, перенесших судорожный припадок	89
Бохан Н.А., Селиванов Г.Ю., Блонский К.А., Лаврова У.А. (Томск, Северск, Нижневартовск) Особенности социально-психологической адаптации пациентов с параноидной формой шизофрении, страдающих зависимостью от синтетических каннабиноидов (спайсов)	93

ЛЕКЦИИ. ОБЗОРЫ

Идова Г.В., Альперина Е.Л., Жанаева С.Я., Геворгян М.М. (Новосибирск) Нейроиммунные механизмы нейродегенеративных заболеваний: роль цитокинов и толл-подобных рецепторов	99
Янушко М.Г., Сосин Д.Н., Шаманина М.В., Иванов М.В. (Санкт-Петербург) Генетические корреляты когнитивных нарушений при шизофрении (обзор литературы)	105
Скутин А.В., Ефименко Т.С., Шайхетдинов Р.Г., Громов В.А. (Челябинск) Проводящие пути и нейроанатомические корреляты симптоматического (патологического), нормального (эмоционального) и произвольно вызванного смеха (обзор зарубежной литературы)	111

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Шушпанова Т.В., Новожеева Т.П., Мандель А.И., Князева Е.М. (Томск) Молекулярные мишени действия инновационного антиконвульсанта галодида в терапии алкогольной зависимости	120
Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В. (Москва) Сравнительная динамика уровней пролактина, эстрадиола и тестостерона у пациенток с параноидной шизофренией в процессе антипсихотической терапии	127

BIOLOGICAL RESEARCH

Uzbekov M.G., Maximova N.M., Brilliantova V.V., Shikhov S.N., Moskvitina T.A., Uzbekova D.G., Gorobets L.N., Strelkova I.M., Bulatetsky S.V., Smolina N.V. (Moscow, Ryazan) On the issue of biological markers of efficiency of therapy of mental and neurologic diseases	5
Markova E.V., Anikeeva O.S., Savkin I.V., Kozlov V.A. (Novosibirsk) Neuroimmune parameters in adult recipients after the repeated transplantation of immune cells with different functional characteristics which was held in the juvenile development period	15
Ivanova S.A., Osmanova D.Z., Boiko A.S., Pozhidaev I.V., Fedorenko O.Yu., Vyalova N.M., Poltavskaya E.G., Tiguntsev V.V., Freidin M.B., Kornetova E.G., Semke A.V. (Tomsk) Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: pharmacogenetic aspects	21
Solonsky A.V., Prokopieva V.D., Yarygina E.G. (Tomsk) Neuromorphological and molecular effects of ethanol	28
Smirnova L.P., Parshukova D.A., Ermakov E.A., Dmitrieva E.M., Boiko A.S., Fedorenko O.Yu., Loginova L.V., Krotenko N.M., Seregin A.A., Letova A.A., Sinyansky L.E., Kornetova E.G., Ivanova S.A. (Tomsk, Novosibirsk) Outcomes of search for biomarkers of schizophrenia	33
Nikitina V.B., Lobacheva O.A., Vetlugina T.P., Axenov M.M., Lebedeva V.F. (Tomsk) Neuroimmunoendocrine dysfunctions in mental disorders and addictions	45
Nevidimova T.I., Savochkina D.N., Masterova E.I., Bokhan N.A. (Tomsk) Results and prospects of research of interaction between sensory and immune systems in addictive disorders	56
Klyushnik T.P., Androsova L.V., Zozulya S.A., Otman I.N., Nikitina V.B., Vetlugina T.P. (Moscow, Tomsk) Comparative analysis of inflammatory markers in endogenous and non-psychotic mental disorders	64

PENITENTIARY PSYCHIATRY

Yakhimovich L.A., Makushkina O.A. (Moscow) Clinical aspects of social danger of schizophrenia patients	70
---	----

CHILD-ADOLESCENT PSYCHIATRY

Sakharov A.V., Klinova M.A., Bondarenko A.V., Stupina O.P. (Chita) Socio-psychological and clinical characteristics of adolescents in Trans-Baikal Krai who have committed crime acts (based on forensic psychiatric expertise)	77
--	----

CLINICAL ADDICTION PSYCHIATRY

Nikolishin A.E., Brodyansky V.M., Chuprova N.A., Sulimov G.Yu., Kibitov A.O. (Moscow) In search for hereditary form of alcohol addiction: Cloninger's typology, dynamics of withdrawal formation, family history and evaluation of genetic risk.....	82
Maksimova I.V. (Krasnoyarsk) Cognitive and electroencephalographic changes in patients undergoing a seizure, suffering from alcohol dependence	89
Bokhan N.A., Selivanov G.Yu., Blonsky K.A., Lavrova U.A. (Tomsk, Seversk, Nizhnevartovsk) Features of socio-psychological adaptation of patients with paranoid form of schizophrenia complicated by synthetic cannabinoids (spice) dependence	93

LECTURES. REVIEWS

Idova G.V., Alperina E.L., Zhanaeva S.Ya., Gevorgyan M.M. (Novosibirsk) Neuroimmune mechanisms of neurodegenerative disorders: role of cytokines and toll-like receptors	99
Yanushko M.G., Sosin D.N., Shamanina M.V., Ivanov M.V. (Saint-Petersburg) Cognitive-specific genetic correlates in schizophrenia (review)	105
Skutin A.V., Efimenko T.S., Shaikhetdinov R.G., Gromov V.A. (Chelyabinsk) Pathways and neuroanatomical correlates of symptomatic (pathological), normal (emotional) and voluntarily caused laughter (review of foreign literature).....	111

PSYCHOPHARMACOTHERAPY

Shushpanova T.V., Novozheeva T.P., Mandel A.I., Knyazeva E.M. (Tomsk) Molecular targets of action of innovative anti-convulsant galodif in therapy of alcohol dependence	120
Gorobets L.N., Bulanov V.S., Litvinov A.V. (Moscow) Indices of cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate as potential biomarkers of efficiency of antipsychotic therapy in first psychotic episode patients	127

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.8:616.89:615.03

Для цитирования: Узбеков М.Г., Максимова Н.М., Бриллиантова В.В., Шихов С.Н., Москвитина Т.А., Узбекова Д.Г., Горобец Л.Н., Стрелкова И.М., Булатецкий С.В., Смолина Н.В. К вопросу о биологических маркерах эффективности терапии психических и неврологических заболеваний. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 2 (99): 5–14. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-5-14](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-5-14)

К вопросу о биологических маркерах эффективности терапии психических и неврологических заболеваний

Узбеков М.Г.¹, Максимова Н.М.¹, Бриллиантова В.В.¹, Шихов С.Н.¹, Москвитина Т.А.², Узбекова Д.Г.³, Горобец Л.Н.¹, Стрелкова И.М.¹, Булатецкий С.В.³, Смолина Н.В.¹

¹ Московский НИИ психиатрии – филиал НМИЦПН им. В.П. Сербского
Россия, 107258, Москва, ул. Потешная, 3

² Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича
Россия, 119121, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 8

³ Рязанский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Россия, 390026, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

РЕЗЮМЕ

Целью работы явилась попытка обобщения имеющихся собственных и литературных данных по поиску биологических маркеров психических и неврологических заболеваний. С точки зрения потенциального биомаркера рассматривается моноаминоксидаза (МАО) тромбоцитов. Исследование первого эпизода шизофрении и тревожной депрессии показало, что МАО тромбоцитов может служить потенциальным биомаркером эффективности фармакотерапии этих расстройств. Повышение активности МАО в остром периоде (4–5 дней) после инсульта рассматривается как компенсаторная реакция, направленная на восстановление неврологических функций, тогда как повышение активности МАО через 4–5 месяцев после инсульта связано с выраженным нарушением неврологических функций; активность МАО может явиться потенциальным прогностическим биомаркером исхода ишемического инсульта.

Ключевые слова: биомаркеры, системный подход, моноаминоксидаза тромбоцитов, первый эпизод шизофрении, тревожная депрессия, ишемический инсульт, эффективность фармакотерапии, прогноз.

ВВЕДЕНИЕ

Биологические маркеры являются индикаторами болезненного состояния, поскольку связаны с патофизиологическими процессами. Они могут давать информацию и позволять проникнуть в глубинные подлежащие молекулярные механизмы заболевания. Несмотря на то что этиология шизофрении, депрессий и других психических и неврологических заболеваний остается неизвестной, биомаркер или комплекс биомаркеров, точно характеризующий клинический синдром или синдромы, может позволить улучшить диагностику, прогноз и оценить эффективность лечения, способствовать созданию новых терапевтических подходов, а также уяснению патогенетических механизмов этих заболеваний.

Понимание молекулярных процессов при психической и неврологической патологии является фундаментальным требованием для разработки диагностических, дифференциально-диагностических и прогностических методов и высокого уровня терапии. Биомаркеры, выделенные из свободно доступных жидкостей организма – спинно-мозговая жидкость, сыворотка или плазма крови, моча или слюна, могут помочь идентификации субтипов болезни, способствовать прогнозу и мониторингу ответа на лечение, степени комплаентности к лечению и выявлению новых мишеней для фармакологиче-

ского воздействия. Такие биомаркеры могут также открыть возможность создания новых подходов к лечению ранних или предсимптоматических периодов заболевания, чтобы улучшить исход или даже предотвратить развитие патологии. Достоверность информации, получаемой при помощи биомаркеров, которые могут детектировать ранние изменения и специфически коррелируют с обострением или прогрессированием психического расстройства, являются важными для разработки тактики терапии. Используемые как прогностические параметры, биомаркеры могут помочь выявлению лиц с высоким риском или подгруппы больных, которые могут быть включены в исследования для испытания новых фармакологических препаратов. Кроме того, биомаркеры могут служить показателями эффективности терапии и стоимостной эффективности при применении превентивной терапии. Мы полагаем, что системный подход, в отличие от редукционистского, будет способствовать пониманию мультифакторных аспектов как психических, так и неврологических заболеваний, что позволит уяснить патогенетические и патофизиологические механизмы этих расстройств [1].

Всё это ставит задачу углубленного изучения патофизиологических механизмов как психических, так и неврологических заболеваний.

Исследования, связанные с изучением активности ферментов нейромедиаторного обмена у больных психическим и неврологическими заболеваниями, единичны. В последние 5–8 лет в связи с расшифровкой генома человека публикуются результаты изучения полиморфизма генов этих ферментов. Эти генетические исследования, внося определенный вклад в изучение патогенетических механизмов этих расстройств, отвечают только на вопрос *где?*, т.е. в каких элементах гена могли бы проявиться нарушения.

Однако для уяснения патофизиологических механизмов психических и неврологических заболеваний, для выявления нарушенных метаболических процессов и на этой основе разработки фармакологических препаратов с новыми свойствами и мишенями их действия нужен ответ на вопрос *что?*, т.е. необходима информация о подлежащих нейрохимических процессах. И на этот вопрос могут помочь ответить только биохимические исследования.

В настоящей работе мы поставили целью рассмотреть роль одного из основных ферментов моноаминергического обмена – моноаминоксидазы как биомаркера психических и неврологических заболеваний.

Моноаминоксидаза. Одним из ферментов, представляющих интерес для психиатров и неврологов, является моноаминоксидаза (МАО). Он служит основным ферментом, осуществляющим инактивацию биологически активных моноаминов – нейромедиаторов и нейромодуляторов.

Моноаминоксидаза – это флавиновый фермент, катализирующий реакцию окислительного дезаминирования фенилалкиламинов (дофамин, норадреналин, адреналин, тирамин и др.), индолалкиламинов (серотонин, триптамин) и имидазолалкиламинов (гистамин).

На основании ингибиторного анализа в организме млекопитающих и человека (в частности в головном мозге) выявлено 2 основных типа МАО: МАО-А, которая ингибируется очень низкими концентрациями хлоргиллина, а ее субстратами являются серотонин и норадреналин; МАО-Б, которая ингибируется депренилом, а специфическими субстратами являются бензиламин и 2-фенилэтиламин [2].

В реакциях, катализируемых МАО, синтезируются такие токсические реакционно-активные соединения, как альдегиды, аммиак, а также перекись водорода.

Прямое исследование активности МАО мозговой ткани больных не представляется возможным. Однако в биологической психиатрии сформировалась гипотеза «периферических моделей центральной нервной системы» [3]. Согласно этой гипотезе, ферменты, рецепторы и другие биохимические компоненты форменных элементов крови в значительной степени отражают особенности состояния биохимических систем головного мозга. Так, например, тромбоциты, в которых определяется активность МАО, обладают определенными чертами сходства

с препаратами нервных окончаний мозга (синапсоматами) в отношении механизмов активного переноса биогенных моноаминов, образования их резервных форм, функции резервных гранул и рецепторов для моноаминов

Психические заболевания

Первый эпизод шизофрении. В настоящее время этиология психических заболеваний (шизофрении, депрессии) не известна. Эти заболевания почти наверняка являются результатом комплексного взаимодействия между определенным количеством предрасположительных генов и факторов среды. Многие исследования сфокусированы на идентификации при психических заболеваниях «генов риска» или генетического полиморфизма. Альтернативным подходом по отношению к генетическим исследованиям является поиск маркеров заболевания – биологических маркеров (биомаркеров) [4].

Работ, связанных с изучением состояния биохимических процессов у больных первого эпизода шизофрении (ПЭШ), явно недостаточно, а получаемые результаты крайне противоречивы.

При анализе литературы мы нашли только одну работу [5], в которой было показано, что у больных ПЭШ активность МАО тромбоцитов не отличалась от таковой у здоровых добровольцев. В литературе указывается, что при хроническом течении шизофрении активность МАО тромбоцитов у больных снижалась [6, 7].

В наших исследованиях у больных ПЭШ, напротив, было выявлено достоверное, почти двукратное повышение активности этого фермента [8, 9]. Анализ данных об обмене моноаминов дает нам возможность объяснения установленного факта повышения активности тромбоцитарной МАО у больных ПЭШ до начала лечения. Так, M. Laruelle, A. Abi-Dargham [10] на основании результатов нейровизуализационных методов (PET и SPECT) исследований высказали положение о гиперактивации дофаминергической нейротрансмиссии у больных ПЭШ. Это, естественно, сопровождается усилением выброса дофамина в синаптическую щель. С другой стороны, у больных ПЭШ было выявлено снижение связывающей активности дофаминового транспортера, ответственного за обратный захват дофамина из синаптической щели в пресинаптическое окончание [11]. Это также способствует продолжению накопления избыточного количества дофамина в синаптической щели. Можно полагать, что установленное нами значительное повышение активности МАО у больных ПЭШ является компенсаторным и направлено на снижение концентрации дофамина в синаптической щели. Этот тезис поддерживается данными исследования [12], в котором был выявлен достоверно повышенный уровень гомованилиновой кислоты, продукт реакции дезаминирования дофамина, катализируемой МАО, у больных ПЭШ по сравнению с контролем. Следует иметь в виду, что химическая инактивация, т.е. дезаминирование моноаминов – нейромедиаторов, выделенных в синап-

тическую щель, происходит в клетках нейроглии (астроцитах и микроглии), в которых локализована моноаминоксидаза [13, 14]. Повышение активности МАО, направленное на снижение повышенного уровня дофамина, в такой ситуации, с одной стороны, является положительным явлением, с другой – несет в себе целый ряд негативных последствий. Так было установлено достоверное снижение содержания серотонина в тромбоцитах больных ПЭШ [15]. Это может свидетельствовать как о снижении его синтеза, так и об активации дезаминирования под действием МАО. Таким образом, повышение активности МАО может вести к нарушению баланса между нейромедиаторными моноаминами. Нельзя исключить, что, кроме нарушения активности МАО, изменение баланса между нейромедиаторными моноаминами может быть индуцировано нарушением активности компонентов глутаматергической системы [16].

Явления, связанные с повышением активности МАО, могут рассматриваться с нескольких точек зрения. Во-первых, это указывает на нарушение обмена моноаминов. МАО, обладая различным сродством к дофамину и серотонину [17], дезаминирует их с разной скоростью. Можно полагать, что у больных ПЭШ изменяется не только их абсолютная концентрация в головном мозге, но и баланс между этими моноаминами, присущий нормальному организму. Во-вторых, известно, что МАО является интегральным компонентом наружной митохондриальной мембраны. Нарушение активности фермента у больных ПЭШ указывает, что это патологическое состояние сопровождается повреждением мембранных структур и появлением в крови токсических продуктов. В-третьих, повышение активности МАО сопровождается ростом продукции перекиси водорода. Известно, что перекись водорода, образующаяся в реакциях дезаминирования, катализируемых МАО, является основным источником свободных радикалов в головном мозге [18, 19]. Следовательно, увеличение активности МАО у больных ПЭШ должно активировать свободнорадикальные реакции и процессы перекисного окисления липидов. В-четвертых, продуктами реакции дезаминирования моноаминов, катализируемой МАО, являются токсичные альдегид и аммиак. Повышение активности МАО ведет к росту продукции этих токсичных соединений, которые вносят свой вклад в усиление выраженности эндотоксикоза [8].

Как указывалось выше, нами было проведено исследование активности МАО у больных ПЭШ [8, 9]. При этом регрессионный анализ показал достоверную связь показателя – МАО с показателем тяжести заболевания PANSS. Факторный анализ выявил, что в состав первого фактора входит показатель МАО и показатель тяжести заболевания PANSS. Было установлено, что МАО и PANSS связаны положительной корреляционной связью. Т.е. с усилением тяжести заболевания можно ожидать увеличение показателя МАО. Эти данные позволяют с достаточной

степенью уверенности считать, что МАО является специфическим компонентом патогенетических механизмов первого эпизода шизофрении.

Если до начала лечения величина PANSS имела значение 81,4 балла, то после проведенной антипсихотической терапии с использованием рисперидона (3–6 мг/день в течение 45 дней) эта величина снижалась до 58. При этом активность МАО тромбоцитов достоверно снижалась ($p=0,04$) по сравнению со значениями этого фермента до начала лечения. Однако эти величины были достоверно выше тех, что были в контрольной группе, т.е. нормализация активности МАО и метаболизма в целом не происходила [20]. На это, кстати, указывают результаты исследования С.А. Ивановой и др. [21], которые установили, что у больных хронической шизофренией на фоне выраженного клинического улучшения после антипсихотической терапии метаболические процессы, в частности один из важнейших ферментов – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, оставались глубоко нарушенными.

Статистический анализ показал положительную корреляционную связь между величинами активности МАО тромбоцитов и величинами PANSS как до, так и после антипсихотической терапии [20].

Тревожная депрессия. Депрессия является одной из наиболее распространенных болезней человека и одной из основных причин потери трудоспособности в мире [22, 23]. Заболеваемость депрессией возрастает во всех регионах мира. Согласно проведенному по инициативе Всемирного Банка прогнозу глобального бремени болезней, депрессии к 2020 г. должны выйти на второе место после сердечно-сосудистых заболеваний среди основных причин нетрудоспособности [24]. Однако в Европе уже к концу 2000-х годов депрессии стали основной причиной утраты трудоспособности [25]. За последние 10 лет ежегодно около 5–7% населения в мировой популяции переносит большой депрессивный эпизод, а в будущем прогнозируется, что 1 из 6 человек в той или иной степени будет страдать от депрессии [26]. Депрессия также выступает фактором риска многих серьезных соматических заболеваний. Она усугубляет их течение и создает риск развития осложнений и преждевременной смерти [23, 27]. Депрессии превратились в большую медико-социальную проблему, которая в ближайшие годы будет только обостряться. Поэтому всестороннее исследование депрессии и патогенетических механизмов этого заболевания становится одной из главных задач медицинской науки. Прогнозирование и оценка эффективности лечения депрессии по важности выдвигаются на первый план.

Больные депрессией с симптомами тревоги, патогенетические механизмы которых тесно переплетены, представляют собой особый случай лечения с необходимостью выбора препаратов, которые обладают как тимоаналептическим, так и выраженным анксиолитическим действием [28].

Внедрение в клиническую практику антидепрессантов с избирательным спектром действия на серотонинергическую систему – ингибиторов или активаторов обратного захвата серотонина – может значительно повысить эффективность лечения больных и улучшить качество их жизни. Однако это требует уточнения показаний к применению того или иного препарата, изучения клинической и метаболической картины в процессе лечения и нейрохимических механизмов их действия и в целом патогенетических механизмов этого эндогенного заболевания.

Нами проведено исследование больных тревожной депрессией. Состояние больных в соответствии с МКБ-10 оценивалось как депрессивный эпизод в качестве самостоятельного заболевания (F32.1) и в структуре рекуррентного депрессивного расстройства (F33.1). Основным признаком для включения в исследование было преобладание в структуре депрессии тревожного аффекта.

Использование специального комплекса биохимических и нейрохимических показателей, разработанного в лаборатории патологии мозга Московского НИИ психиатрии [8, 29], позволило выявить у больных тревожной депрессией значительные нарушения нейромедиаторного, моноаминергического обмена и признаки эндогенной интоксикации.

До начала лечения у больных достоверно почти в 2 раза (на 94%) была повышена активность МАО тромбоцитов по сравнению с контрольной группой. Уровень средних молекул достоверно превышал контрольные величины почти в 2 раза (на 86%). Кроме того, у больных были значительно нарушены функциональные свойства альбумина, что косвенно указывает на нарушение конформации альбумина сыворотки крови у больных тревожной депрессией. У больных, получавших тианептин (37,5 мг/день), уже через 2 недели после начала лечения наблюдалось достоверное снижение активности МАО тромбоцитов.

S. Kasper выдвинута гипотеза, согласно которой депрессия и тревога контролируются не абсолютными уровнями серотонина и норадреналина, а «балансом» в их содержании и активности этих систем [30]. Это означает, что тревога и депрессия связаны с нарушениями в регуляции обмена этих моноаминов.

Концепция баланса согласуется с тем фактом, что ядра шва, центр серотонинергической системы в головном мозге и Locus coeruleus, центр норадренергической системы, являются взаимосвязанными и взаимозависимыми структурами [31].

Мы полагаем, что концепция «баланса», предложенная S. Kasper, базируется на положениях, высказанных и экспериментально доказанных профессором Е.А. Громовой в середине 70-х годов XX столетия. По Е.А. Громовой [31], серотонинергическая и норадренергическая системы находятся в реципрокных взаимоотношениях, т.е. активация одной системы ведет к торможению другой и наоборот, и что эмоциональная реактивность в значительной мере определяется балансом этих активностей. Се-

ротонину и норадреналину отводится особая роль в патогенетических механизмах тревоги и депрессии в связи с их модулирующими функциями. Активность этих моноаминергических систем контролируется другими нейромедиаторными системами, например, ГАМК-ергической [33]. Более того, любой из этих нейромедиаторов инициирует каскад процессов, который вызывает у больных тревогу и постепенно формирует у них депрессивное состояние [34]. Нарушение регуляции серотонинергической системы способствует гиперактивации норадренергической системы, в результате чего может усиливаться депрессивная симптоматика [30].

Представляет теоретический и практический интерес вопрос, какие биохимические механизмы задействованы в нарушении баланса между серотонинергической и норадренергической системами. Анализ данных клинко-биохимических и экспериментальных исследований, проведенный на моделях депрессии [35], в совокупности с результатами наших исследований позволил нам предложить возможный нейрохимический механизм этих нарушений при тревожной депрессии.

Снижение уровней серотонина и норадреналина может быть вызвано следующими причинами. Установлено, что повышенный уровень кортизола, наблюдаемый при депрессиях, повышает активность фермента – триптофан-пирролазы, который переводит обмен триптофана (предшественник в синтезе серотонина) на другие пути обмена, в частности на кинурениновый путь [36], что вызывает снижение уровня биосинтеза серотонина [37]. С другой стороны, усиленная секреция кортизола повышает активность фермента – тирозин-трансаминазы, что может приводить к уменьшению объема фракции тирозина, идущего на биосинтез катехоламинов, и снижать содержание последних, в том числе и уровень норадреналина [38].

Весомый вклад в снижение уровня серотонина и норадреналина в головном мозге вносит и моноаминоксидаза. Установлены факты, что моноаминоксидаза тромбоцитов отражает активность этого фермента в головном мозге [39]. Можно полагать, что под влиянием высоких уровней кортизола может повышаться активность МАО. Это было выявлено в нашем исследовании: дезаминирующая активность у больных тревожной депрессией была повышена приблизительно в 2 раза по сравнению с контролем. Следует отметить, что МАО дезаминирует серотонин и норадреналин с различной скоростью [17], что в разной степени при тревожной депрессии может изменять их концентрацию в тканях и нарушать баланс в содержании.

Выводы по разделу

1. Обращает на себя внимание, что изменения исследованных параметров – активности МАО и содержание средних молекул – при первом эпизоде шизофрении и тревожной депрессии очень схожи. В настоящее время сложно объяснить, с чем это связано. Можно предположить, что с генетическими

факторами. Можно полагать, что в основе лежат не нарушения каких-либо отдельных генов, а сложные перекрестные взаимодействия множества генов. В результате мы имеем схожие метаболические нарушения при различных симптомокомплексах. Уяснить эти процессы, вероятно, возможно с точки зрения системного подхода [1]. Одинаковые изменения активности МАО при этих патологиях можно объяснить следующим. Нейромедиаторные, моноаминергические изменения преимущественно связаны при шизофрении с дофамином, а при депрессии – с серотонином. Можно полагать, что дезаминирующее действие МАО при шизофрении в основном направлено на дофамин, а при депрессии – на серотонин и отчасти на норадреналин.

2. Таким образом, несмотря на значительное клиническое улучшение у больных с первым эпизодом шизофрении и тревожной депрессией сохраняется значительное нарушение метаболических процессов. Полученные результаты указывают, что моноаминоксидаза тромбоцитов может служить потенциальным биомаркером эффективности фармакотерапии эндогенных психических расстройств.

Неврологические заболевания

Ишемический инсульт. Известно, что восстановление и компенсация нарушенных функций после очаговой патологии мозга (в частности при ишемическом инсульте), связаны с различными механизмами нейропластичности, реализуемыми на разных структурных уровнях ЦНС (молекулярном, синаптическом, клеточном). При фокальной ишемии мозга один из патогенетических механизмов, влияющих на процессы нейропластичности, связан с изменением метаболизма биогенных моноаминов, таких как серотонин и дофамин [40]. В качестве интегральной оценки изменения метаболизма моноаминов в практике клинических исследований может использоваться активность моноаминоксидазы (МАО) тромбоцитов, отражающая активность МАО в головном мозге [39]. Выраженная активация процессов дезаминирования серотонина и дофамина посредством МАО выявлена в разных структурах мозга на экспериментальной модели ишемического инсульта [41]. Изменение активности МАО, вероятно, является одним из патогенетических факторов, влияющих на процессы нейропластичности при ишемическом инсульте.

Нами исследована активность МАО тромбоцитов в остром периоде ишемического инсульта (3–5-е сутки заболевания) и определены клинико-биохимические корреляции активности МАО с функциональным исходом заболевания к 21-м суткам [42].

Из 25 обследованных больных с первым в анамнезе ишемическим полушарным инсультом умеренное или хорошее восстановление неврологических функций в течение острого периода заболевания (1–21-е сутки) наблюдалось у 72% больных. У 64% больных ишемическим инсультом на 3–5-е сутки заболевания было выявлено значительное повышение активности МАО тромбоцитов по сравнению с группой контроля ($p < 0,00001$).

Полученные результаты свидетельствуют о выраженной активации процессов дезаминирования у больных ишемическим инсультом, вероятно, в ответ на повышение уровня моноаминов в остром периоде заболевания. При реперфузии мозга на различных моделях экспериментального ишемического инсульта было установлено повышение уровня продуктов дезаминирования дофамина и серотонина (гомованиллина и 5-оксииндолуксусной кислот, соответственно) [41]. Выявленное нами повышение активности МАО тромбоцитов, которая может отражать активность МАО в головном мозге, приводит к снижению уровня катехоламинов и серотонина, что, вероятно, является одной из компенсаторных реакций, направленных на стабилизацию гомеостаза в остром периоде ишемического инсульта.

Реализация этого компенсаторного механизма сопряжена с лучшим функциональным исходом заболевания, что подтверждается достоверными связями показателей активности МАО и неврологического дефицита больных ишемическим инсультом. Значимые сильные корреляции (противоположные по знаку) наблюдались между показателями активности МАО на 3–5-е сутки заболевания и значениями суммарного балла по шкалам неврологического дефицита (NIHSS) и функционального восстановления больных (Bartel Index) на 21-е сутки болезни. Регресс неврологического дефицита, сопровождавшийся уменьшением суммы баллов по шкале NIHSS и увеличением суммы баллов по шкале Bartel Index, ассоциировался с увеличением активности МАО. Результаты регрессионного анализа также свидетельствовали о наличии достоверной отрицательной связи изменения активности МАО на 3–5-е сутки заболевания и восстановления неврологических функций к 21-м суткам после ишемического инсульта [42].

Таким образом, повышение активности МАО в остром периоде ишемического инсульта связано с реализацией одной из гуморальных компенсаторных реакций, направленных на стабилизацию гомеостаза организма больного и на обеспечение условий для более лучшего восстановления неврологических функций. Повышенная активность МАО тромбоцитов в остром периоде инсульта может рассматриваться в качестве потенциального биологического маркера положительного функционального исхода заболевания на 21-е сутки ишемического инсульта.

Репаративные процессы зрелой ткани мозга, определяющие функциональный исход очаговой патологии ЦНС, зависят от различных компенсаторных реакций, которые базируются на особенностях состояния метаболизма мозга. В связи с этим выявление биохимических маркеров, связанных с процессами, снижающими нейропластичность ткани мозга, является одним из актуальных направлений исследований в области клинической нейрореабилитологии. Не менее важным является изучение процессов, связанных с восстановлением нарушенных функций.

Известно, что непосредственное участие в метаболизме нейронов и нейроглии принимают биологически активные вещества – моноамины, например, такие как серотонин, дофамин, норадреналин, гистамин, адреналин [43, 44]. Ключевым ферментом, участвующим в удалении (дезаминировании) или снижении концентрации моноаминов при физиологических условиях, является моноаминоксидаза. В реакциях, катализируемых МАО, образуются вещества, потенциально обладающие нейротоксическим действием, стимулирующие усиление каскадных метаболических реакций окислительного стресса (ОС) и, следовательно, способствующие нейродеструкции и нейродегенерации ткани мозга [29, 45].

У больных (27 человек), перенесших ишемический инсульт, на 4–5-м месяце заболевания во всех случаях был выявлен двигательный (диссоциированные гемипарезы) и сенсорный неврологический дефицит различной степени тяжести [46].

Изменение активности МАО тромбоцитов в группе больных ишемическим инсультом с различной тяжестью нарушения неврологических функций было неоднородным. Усиление активности МАО было выявлено в 37% случаев (10 больных), а снижение МАО – в 30% случаев (8 больных), у остальных больных активность МАО не изменялась. В отличие от вариантов снижения и нормальной активности МАО, повышение активности этого фермента по сравнению с нормой было неблагоприятно для восстановления неврологических функций. Повышение активности МАО явилось независимым фактором, влияющим на тяжесть неврологического дефицита больных ишемическим инсультом. По данным логистической регрессии наблюдалась достоверная положительная регрессионная связь показателей тяжести очагового неврологического дефицита (суммарный балл NIHSS) и активности МАО тромбоцитов [46].

В настоящем исследовании показано, что в группе больных с различной тяжестью очагового неврологического дефицита вследствие перенесенного ишемического инсульта выявлено три варианта активности МАО тромбоцитов: повышение, снижение и нормальная активность этого фермента. По сравнению с группой контроля достоверное изменение активности МАО выявлено у 67% больных. Одним из аспектов, связанных с изменением активности МАО у больных, перенесших ишемический инсульт, является дисбаланс нейромедиаторов – серотонина и норадреналина, так как МАО, обладая различным сродством к серотонину и норадреналину, дезаминирует их с различной скоростью [17]. Как свидетельствуют результаты нашей работы, лишь вариант повышения активности МАО у больных ишемическим инсультом был связан с выраженным нарушением неврологических функций. Вероятно, в условиях хронического оксидантного стресса накопление нейротоксических продуктов моноаминоксидазной реакции, таких как альдегиды, аммиак и перекись водорода, вызывает дополнительное рез-

кое усиление процессов перекисного окисления белков и липидов и, соответственно, увеличение деструктивных изменений нейрональной ткани мозга.

Повышение активности МАО тромбоцитов можно рассматривать как потенциальный прогностический биохимический маркер, связанный с нарушением процессов нейропластичности ткани мозга [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании наших исследований возможно сделать вывод, что моноаминоксидаза тромбоцитов может служить потенциальным биомаркером эффективности фармакотерапии психических заболеваний (первого эпизода шизофрении и тревожной депрессии), а также потенциальным прогностическим биомаркером исхода ишемического инсульта.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинской декларации ВМА (протокол заседания этического комитета Московского НИИ психиатрии № 43/2 от 27 апреля 2009 г).

ЛИТЕРАТУРА

1. Узбеков М.Г., Гурович И.Я., Иванова С.А. Потенциальные биомаркеры психических заболеваний в аспекте системного подхода. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2016; 26 (1): 98–109.
2. Горкин В.З. Аминоксидазы и их значение в медицине. М.: Медицина; 1981: 281.
3. Stahl S.M. Peripheral models for the study of neurotransmitter receptors in man. *Psychopharmacol. Bull.* 1985; 21 (3): 663–671.
4. Бойко А.С., Бохан Н.А. и др. Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение / под ред. Н.А. Бохана, С.А. Ивановой. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2017: 148.
5. Spivak B., Kosower N., Zipzer Y., Shreiber-Schul N., Apter A., Tyano B., Weizman A. Platelet monoamine oxidase activity in neuroleptic-naïve schizophrenic patients: lack of influence of chronic perphenazine treatment. *Clin Neuropharmacol.* 1994; 17: 83–88.
6. Coron B., Campion D., Thibaut., Dollfus S., Preterre P., Langlois S., Vasse T., Moreau V., Martin C., Charbonnier F., Laurent C., Mallet J., Petit M., Frebourg I. Association study between schizophrenia and monoamine oxidase A and B DNA polymorphisms. *Psychiatry Res.* 1996; 62: 221–226.
7. Ertugrul A., Ucar G., Basar K., Demir B., Yabanoglu S., Ulug B. Influence of clozapine on platelet serotonin, monoamine oxidase and plasma serotonin level. *Psychiatry Res.* 2007; 149: 49–57.
8. Узбеков М.Г., Миссионник Э.Ю., Шмуклер А.Б., Гурович И.Я., Грызунов Ю.А., Смолина Н.В., Калинина В.В., Соколова Т.Н., Москвитина Т.А., Шевченко В.А. Нарушение активности моноаминоксидазы и показателей эндогенной интоксикации у больных с первым эпизодом шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009; 109 (5): 48–52.
9. Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Yu., Gurovich I.Y., Shmukler A.B. Aspects of metabolic changes in first-episode drug-naïve schizophrenic patients. *Acta Neuropsychiatrica*. 2013; 25 (5): 268–274.

10. Laruelle M., Abi-Dargham A. Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *Psychopharmacol.* 1999; 13: 358–371.
11. Mateos J.J., Lomena F., Parellada E., Font M., Fernandez E., Pavia J., Prats A., Bernardo M. Striatal dopamine transporter density decrease in the first episode schizophrenic patients treated with risperidone. *Rev Esp Med Nucl.* 2006; 25: 159–165.
12. Yoshimura R., Ueda N., Shinkai K., Nakamura J. Plasma levels of homovanillic acid and the response to risperidone in the first episode untreated acute schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003; 18: 107–11.
13. Узбеков М.Г., Пигарева З.Д. Биогенные амины в центральной нервной системе млекопитающих. Катехоламинергические нейроны / Турпаев Т.М., Буданцев А.Ю. (редакторы). М.: Наука, 1979: 56–66.
14. Uzbekov M.G. Antidepressant action of tianeptine is connected with acceleration of serotonin turnover in the synapse: a hypothesis. *Neuropsychopharmacology Hung.* 2009; 10 (1): 85–89.
15. Marcinko D., Pivac N., Martinac M., Jakovljevic M., Mihaljevic-Peles A., Muck-Seler D. Platelet serotonin and serum cholesterol concentrations in suicidal and non-suicidal male patients with a first episode of psychosis. *Psychiatry Res.* 2007; 150: 105–108.
16. Tan H.Y., Callicott J.H., Weinberger D.R. Dysfunctional and compensatory prefrontal cortical systems, genes and the pathogenesis of schizophrenia. *Cereb Cortex.* 2007; 17 (Suppl 1): 171–181.
17. Gorkin V.Z. Studies on the nature and specific inhibition of monoamine oxidases // *Neuropharmacology '85* / Keleman K., Magyar K., Visi E.S. (eds). Budapest: Akademiai Kiado, 1985; 9–14.
18. Beckman K.B., Ames B.N. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev.* 1998; 78: 547–581.
19. Узбеков М.Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение I. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2014; 24 (4): 97–103.
20. Uzbekov M., Brilliantova V., Shikhov S., Shmukler A. First episode of schizophrenia under antipsychotic treatment is followed by recovery of monoamine oxidase activity but not the degree of endogenous intoxication. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* 2017; 267 (Suppl. 1): S4.
21. Иванова С.А., Смирнова Л.П., Щигорева Ю.Г., Бойко А.С., Семке А.В., Узбеков М.Г., Бохан Н.А. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и каталазы в эритроцитах больных шизофренией в динамике фармакотерапии традиционными антипсихотическими препаратами. *Нейрохимия.* 2014; 31 (1): 79–83.
22. Goodvin F.K., Jamison K.R. Manic depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007: 187.
23. Kessler R.C., Üstün T.B. (Eds.). The WHO World Mental Health Surveys: Global perspectives on the epidemiology of mental disorders. New York: Cambridge University Press; 2008: 154.
24. Kupfer D. Depression: a major contributor to world-wide disease burden. *International Medical News.* 1999; 99 (2): 1–2.
25. Spinney L. European Brain Policy Forum: Depression and the European Society. *European Psychiatry.* 2009; 24: 550–551.
26. Kreisel T., Frank M.G., Licht T., Reshef R., Ben-Menachem-Zidon O., Baratta M.V., Maier S.F., Yirmiya R. Dynamic microglial alterations underlie stress-induced depressive-like behavior and suppressed neurogenesis. *Mol Psychiatry.* 2014; 19: 699–709.
27. Краснов В.Н. Проблемы современной диагностики депрессий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012; 112 (11). Выпуск 2. Депрессия: 3–11.
28. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012; 112 (11). Выпуск 2. Депрессия: 1–3.
29. Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Y., Maximova N.M., Vertogradova O.P. Biochemical profile in patients with anxious depression under the treatment with serotonergic antidepressants with different mechanisms of action. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2006; 21: 109–115.
30. Kasper S. Depression and Anxiety – Separate or Continuum. *World J Biol Psychiatry.* 2001; 2: 162–163.
31. Громова Е.А. Функциональная взаимосвязь катехоламинергической и серотонинергической систем в головном мозге – антагонизм или реципрокность? Катехоламинергические нейроны / Турпаев Т.М., Буданцев А.Ю. (редакторы). М.: Наука, 1979: 97–105.
32. Бохан Н. А., Иванова С. А., Левчук Л. А. Серотониновая система в модуляции депрессивного и аддиктивного поведения. Томск: Изд-во «Иван Фёдоров», 2013: 102.
33. Petty F., Davis L.L., Kabel D., Kramer G.L. Serotonin dysfunction disorders: a behavioral neurochemistry perspective. *J Clin Psychiatry.* 1996; 5 (Suppl 8): 11–16.
34. Paul S.M. Anxiety and depression: a common neurobiological substrate? *J Clin Psychiatry.* 1988; 49: 13–16.
35. Hoffman K.L. Role of murine models in psychiatric illness drug discovery: a dimensional view. *Expert Opin Discov.* 2013; 8 (7): 865–877.
36. Лапин И.П. Стресс – Тревога – Депрессия – Алкоголизм – Эпилепсия (Нейрокинурениновые механизмы и новые подходы к лечению). СПб.: ДЕАН; 2004: 211.
37. Curzon P. Tryptophan pyrrolase – a biochemical factor in depressive illness. *Br J Psychiatry.* 1969; 115: 1367–1374.
38. Nemeth S. The effect of stress or glucose feeding on hepatic tyrosine aminotransferase activity and liver and plasma tyrosine levels of intact and adrenalectomized rats. *Horm Metabol Res.* 1978; 10: 144–147.
39. Chen K., Wu H.F., Shih J.C. The deduced amino acid sequences of human platelet and frontal cortex monoamine oxidase are identical. *J Neurochem.* 1993; 61: 187–190.
40. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001: 380.
41. Holschneider P., Scremin O. U., Huynh L., Chen K. Lack of protection from ischemic injury of monoamine oxidase B-deficient mice following middle cerebral artery occlusion. *Neuroscience Letters.* 1999; 3: 161–164.
42. Узбеков М.Г., Алферова В.В., Миссионщик Э.Ю., Гехт А.Б. Активация моноаминоксидазы как компенсаторная реакция при ишемическом инсульте. *Нейрохимия.* 2011; 28 (2): 155–157.
43. Buga A., Dunoiu C., Balseanu A., Popa-Wagner A. Cellular and molecular mechanisms underlying neurorehabilitation after stroke in aged subjects. *Roman Journal of Morphol and Embryol.* 2008; 49 (3): 279–302.
44. Van der Schyf C. J., Gal S., Geldenhuys W. J. Multifunctional neuroprotective drugs targeting monoamine oxidase inhibition, iron chelation, adenosine receptors, and cholinergic and glutamatergic action for neurodegenerative diseases. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2006; 15(8): 873–886.
45. Kumar M.J., Andersen J.K. Perspectives on MAO-B in aging and neurological disease. Where do we go from here? *Molecular Neurobiology.* 2004; 30 (1): 50–57.
46. Алферова В.В., Узбеков М.Г., Миссионщик Э.Ю., Лукьянюк Е.В., Гехт А.Б., Шкловский В.М. Патогенетическое значение активности MAO у больных с очаговой неврологической симптоматикой. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2010; 20 (4): 46–50.

Поступила в редакцию 27.02.2018

Утверждена к печати 2.04.2018

Узбеков Марат Галиевич, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории патологии мозга.

Максимова Натэлла Маратовна, к.м.н., с.н.с. отделения расстройств аффективного спектра.

Бриллиантова Варвара Витальевна, м.н.с. лаборатории патологии мозга.

Шихов Сергей Николаевич, к.б.н., с.н.с. лаборатории патологии мозга.

Москвитина Татьяна Александровна, д.б.н., главный научный сотрудник лаборатории биохимии и химической патологии белков.

Узбекова Динара Галиевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры фармакологии.

Горобец Людмила Николаевна, д.м.н., профессор, руководитель отделения психонейроэндокринологии.
Стрелкова Ирина Михайловна, врач-исследователь отдела патологии речи и нейрореабилитации.
Булатецкий Сергей Владиславович, д.м.н., профессор кафедры патофизиологии.
Смолина Наталья Викторовна, к.б.н., с.н.с. лаборатории патологии мозга.

✉ Узбекиков Марат Галиевич, uzbekovmg@gmail.com

УДК 616.8:616.89:615.03

For citation: Uzbekov M.G., Maximova N.M., Brilliantova V.V., Shikhov S.N., Moskvitina T.A., Uzbekova D.G., Gorobets L.N., Strelkova I.M., Bulatetsky S.V., Smolina N.V. On the issue of biological markers of efficiency of therapy of mental and neurologic diseases. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018; 2 (99): 5–14. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-5-14](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-5-14)

On the issue of biological markers of efficiency of therapy of mental and neurologic diseases

**Uzbekov M.G.¹, Maximova N.M.¹, Brilliantova V.V.¹, Shikhov S.N.¹, Moskvitina T.A.²,
Uzbekova D.G.³, Gorobets L.N.¹, Strelkova I.M.¹, Bulatetsky S.V.³, Smolina N.V.¹**

¹ *Moscow Psychiatry Research Institute – Branch of V.P. Serbsky NMRCMH
Potesnaya Street 3, 107258, Moscow, Russian Federation*

² *V.N. Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry
Pogodinskaya Street 10- 8, 119121, Moscow, Russian Federation*

³ *I.P. Pavlov Ryazan Medical University
Vysokovolttnaya Street 9, 390026, Ryazan, Russian Federation*

ABSTRACT

The aim of the study was to summarize our and literature data on the searching biological markers of mental and neurologic diseases. We considered platelet monoamine oxidase (MAO) activity as a potential biomarker. Investigation of the first episode of schizophrenia and anxious depression showed that platelet MAO activity could serve as potential biomarker of the efficiency of pharmacotherapy of these disorders. Increase of MAO activity in the acute period (4–5 days) after ischemic insult was considered as a compensatory reaction directed at the recovery of neurologic functions whereas increase of MAO activity 4–5 months after the insult was connected with pronounced disturbances of neurologic functions. Thus platelet MAO activity could serve as a potential prognostic biomarker of the outcome of the ischemic insult.

Keywords: biomarkers, systems biology, platelet monoamine oxidase, first episode of schizophrenia, anxious depression, ischemic insult, efficiency of pharmacotherapy, prognosis.

REFERENCES

1. Uzbekov M.G., Gurovich I.Ya., Ivanova S.A. Potentsial'nye biomarkery psikhicheskikh zabolevaniy v aspekte sistemnogo podkhoda [Potential biomarkers of mental disorders from the standpoint of systems biology]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya – Social and Clinical Psychiatry*. 2016; 26 (1): 98–109 (in Russian).
2. Gorkin V.Z. Aminoksidazy i ikh znachenie v meditsine [Amino oxidases and their value in medicine]. M.: Meditsina; 1981: 281 (in Russian).
3. Stahl S.M. Peripheral models for the study of neurotransmitter receptors in man. *Psychopharmacol. Bull.* 1985; 21 (3): 663–71.
4. Boiko A.S., Bokhan N.A. et al. Biologicheskie markery shizofrenii: poisk i klinicheskoe primeneniye [Biological markers of schizophrenia: poisk i klinicheskoe primeneniye]. N.A. Bokhan, S.A. Ivanova, eds. Novosibirsk: Publishing House of SB RAS, 2017: 148 (in Russian).
5. Spivak B., Kosower N., Zipser Y., Shreiber-Schul N., Apter A., Tyano B., Weizman A. Platelet monoamine oxidase activity in neuroleptic-naïve schizophrenic patients: lack of influence of chronic perphenazine treatment. *Clin Neuropharmacol.* 1994; 17: 83–88.
6. Coron B., Champion D., Thibaut, Dollfus S., Preterre P., Langlois S., Vasse T., Moreau V., Martin C., Charbonnier F., Laurent C., Mallet J., Petit M., Frebourg I. Association study between schizophrenia and monoamine oxidase A and B DNA polymorphisms. *Psychiatry Res.* 1996; 62: 221–226.
7. Ertugrul A., Ucar G., Basar K., Demir B., Yabanoglu S., Ulug B. Influence of clozapine on platelet serotonin, monoamine oxidase and plasma serotonin level. *Psychiatry Res.* 2007; 149: 49–57.
8. Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Yu., Shmukler A.B., Gurovich I.Ya., Gryzunov Yu.A., Smolina N.V., Kalinina V.V., Sokolova T.N., Moskvitina T.A., Shevchenko V.A. Narushenie aktivnosti monoaminoksidazy i pokazately endogennoy intoksikatsii u bol'nykh s pervym epizodom shizofrenii [Disturbance of monoaminooxidase activity and indices of endogenous intoxication in patients with the first episode of schizophrenia]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova – S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2009; 109 (5): 48–52 (in Russian).
9. Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Yu., Gurovich I.Ya., Shmukler A.B. Aspects of metabolic changes in first-episode drug-naïve schizophrenic patients. *Acta Neuropsychiatrica*. 2013; 25 (5): 268–274.
10. Laruelle M., Abi-Dargham A. Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *Psychopharmacol.* 1999; 13: 358–371.
11. Mateos J.J., Lomena F., Parellada E., Font M., Fernandez E., Pavia J., Prats A., Bernardo M. Striatal dopamine transporter density decrease in the first episode schizophrenic patients treated with risperidone. *Rev Esp Med Nucl.* 2006; 25: 159–165.
12. Yoshimura R., Ueda N., Shinkai K., Nakamura J. Plasma levels of homovanillic acid and the response to risperidone in the first episode untreated acute schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003; 18: 107–11.
13. Uzbekov M.G., Pigareva Z.D. Biogenyie aminy v tsentral'noy nervnoy sisteme mlekopitayushchikh. Katekholaminergicheskie neyrony [Biogenic amines in central nervous system of mam-

- mals. Catecholaminergic neurons]. T.M. Turpaev, A.Yu. Budantsev, eds. M.: Nauka, 1979: 56–66 (in Russian).
14. Uzbekov M.G. Antidepressant action of tianeptine is connected with acceleration of serotonin turnover in the synapse: a hypothesis. *Neuropsychopharmacology Hung.* 2009; 10 (1): 85–89.
15. Marcinko D., Pivac N., Martinac M., Jakovljevic M., Mihaljevic-Peles A., Muck-Seler D. Platelet serotonin and serum cholesterol concentrations in suicidal and non-suicidal male patients with a first episode of psychosis. *Psychiatry Res.* 2007; 150: 105–108.
16. Tan H.Y., Callicott J.H., Weinberger D.R. Dysfunctional and compensatory prefrontal cortical systems, genes and the pathogenesis of schizophrenia. *Cereb Cortex.* 2007; 17 (Suppl 1): 171–181.
17. Gorkin V.Z. Studies on the nature and specific inhibition of monoamine oxidases // *Neuropharmacology '85* / Keleman K., Magyar K., Visi E.S. (eds). Budapest: Akademiai Kiado, 1985; 9–14.
18. Beckman K.B., Ames B.N. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev.* 1998; 78: 547–581.
19. Uzbekov M.G. Perekisnoe oksilenie lipidov i antioksidantnye sistemy pri psikhicheskikh zabolevaniyakh [Lipid peroxidation and antioxidant systems in mental disorders. Part I]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya – Social and Clinical Psychiatry.* 2014; 24 (4): 97–103 (in Russian).
20. Uzbekov M., Brilliantova V., Shikhov S., Shmukler A. First episode of schizophrenia under antipsychotic treatment is followed by recovery of monoamine oxidase activity but not the degree of endogenous intoxication. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* 2017; 267 (Suppl. 1): S4.
21. Ivanova S.A., Smirnova L.P., Shchigoreva Yu.G., Boiko A.S., Semke A.V., Uzbekov M.G., Bokhan N.A. Aktivnost' glyukozofosfatdehidrogenazy i katalazy v eritrotsitakh bol'nykh shizofreniy v dinamike farmakoterapii traditsionnymi antipsikhoticheskimi preparatami [Glucose-6-phosphate dehydrogenase and catalase activities in erythrocytes of schizophrenic patients under pharmacotherapy with traditional antipsychotics]. *Neyrokimiya – Neurochemical Journal.* 2014; 31 (1): 79–83 (in Russian).
22. Goodwin F.K., Jamison K.R. Manic depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007: 187.
23. Kessler R.C., Üstün T.B. (Eds.). The WHO World Mental Health Surveys: Global perspectives on the epidemiology of mental disorders. New York: Cambridge University Press; 2008: 154.
24. Kupfer D. Depression: a major contributor to world-wide disease burden. *International Medical News.* 1999; 99 (2): 1–2.
25. Spinney L. European Brain Policy Forum: Depression and the European Society. *European Psychiatry.* 2009; 24: 550–551.
26. Kreisel T., Frank M.G., Licht T., Reshef R., Ben-Menachem-Zidon O., Baratta M.V., Maier S.F., Yirmiya R. Dynamic microglial alterations underlie stress-induced depressive-like behavior and suppressed neurogenesis. *Mol Psychiatry.* 2014; 19: 699–709.
27. Krasnov V.N. Problemy sovremennoy diagnostiki depressii [Problems of current diagnosis of depression]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova – S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2012; 112 (11). Issue 2. Depression: 3–11 (in Russian).
28. Mosolov S.N. Sovremennye biologicheskie gipotezy rekurrentnoy depressii (obzor) [Current biological hypotheses of recurrent depression (review)]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova – S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2012; 112 (11). Issue 2. Depression: 1–3 (in Russian).
29. Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Y., Maximova N.M., Vertogradova O.P. Biochemical profile in patients with anxious depression under the treatment with serotonergic antidepressants with different mechanisms of action. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2006; 21: 109–115.
30. Kasper S. Depression and Anxiety – Separate or Continuum. *World J Biol Psychiatry.* 2001; 2: 162–163.
31. Gromova E.A. Funktsional'naya vzaimosvyaz' katecholaminergicheskoy i serotoninergicheskoy sistem v golovnom mozge – antagonizm ili retsiproknost'? Katecholaminergicheskie neyrony [Functional interrelationship of catecholaminergic and serotonergic systems in brain – antagonism or reciprocity? Catecholaminergic neurons]. T.M. Turpaev, A.Yu. Budantsev, eds. M.: Nauka, 1979: 97–105 (in Russian).
32. Bokhan N.A., Ivanova S.A., Levchuk L.A. Serotoninovaya sistema v modulyatsii depressivnogo i addiktivnogo povedeniya [Serotonin system in modulation of depressive and addictive behavior]. Tomsk: Publishing House "Ivan Fedorov", 2013: 102 (in Russian).
33. Petty F., Davis L.L., Kabel D., Kramer G.L. Serotonin dysfunction disorders: a behavioral neurochemistry perspective. *J Clin Psychiatry.* 1996; 5 (Suppl 8): 11–16.
34. Paul S.M. Anxiety and depression: a common neurobiological substrate? *J Clin Psychiatry.* 1988; 49: 13–16.
35. Hoffman K.L. Role of murine models in psychiatric illness drug discovery: a dimensional view. *Expert Opin Discov.* 2013; 8 (7): 865–877.
36. Lapin I.P. Stress – Trevoga – Depressiya – Alkogolizm – Epilepsiya (Neyrokinuretinovye mekhanizmy i novye podkhody k lecheniyu) [Stress – Anxiety – Depression – Alcoholism – Epilepsy (Neurokynurenine mechanisms and new approaches to treatment)]. SPb.: DEAN; 2004: 211 (in Russian).
37. Curzon P. Tryptophan pyrrolase – a biochemical factor in depressive illness. *Br J Psychiatry.* 1969; 115: 1367–1374.
38. Nemeth S. The effect of stress or glucose feeding on hepatic tyrosine aminotransferase activity and liver and plasma tyrosine levels of intact and adrenalectomized rats. *Horm Metabol Res.* 1978; 10: 144–147.
39. Chen K., Wu H.F., Shih J.C. The deduced amino acid sequences of human platelet and frontal cortex monoamine oxidase are identical. *J Neurochem.* 1993; 61: 187–190.
40. Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ishemiya golovnogo mozga [Cerebral ischemia]. M.: Meditsina, 2001: 380 (in Russian).
41. Holschneider P., Scremin O. U., Huynh L., Chen K. Lack of protection from ischemic injury of monoamine oxidase B-deficient mice following middle cerebral artery occlusion. *Neuroscience Letters.* 1999; 3: 161–164.
42. Uzbekov M.G., Alferova V.V., Misionzhnik E.Yu., Gekht A.B. Aktivatsiya monoaminoksidazy kak kompensatornaya reaktsiya pri ishemicheskom insulte [Activation of monoamine oxidase as a compensatory response during ischemic insult]. *Neyrokimiya – Neurochemical Journal.* 2011; 28 (2): 155–157 (in Russian).
43. Buga A., Dunoiu C., Balseanu A., Popa-Wagner A. Cellular and molecular mechanisms underlying neurorehabilitation after stroke in aged subjects. *Roman Journal of Morphol and Embryol.* 2008; 49 (3): 279–302.
44. Van der Schyf C. J., Gal S., Geldenhuys W. J. Multifunctional neuroprotective drugs targeting monoamine oxidase inhibition, iron chelation, adenosine receptors, and cholinergic and glutamatergic action for neurodegenerative diseases. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2006; 15(8): 873–886.
45. Kumar M.J., Andersen J.K. Perspectives on MAO-B in aging and neurological disease. Where do we go from here? *Molecular Neurobiology.* 2004; 30 (1): 50–57.
46. Alferova V.V., Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Yu., Lukiyanuk E.V., Gekht A.B., Shklovsky V.M. Patogeneticheskoe znachenie aktivnosti MAO u bol'nykh s ochagovoy nevrologicheskoy simptomatikoy [Pathogenetic role of MAO-activity in patients with focal neurological symptoms]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya – Social and Clinical Psychiatry.* 2010; 20 (4): 46–50 (in Russian).

Received February 27.2018

Accepted April 2.2018

Uzbekov Marat G., MD, Professor, Head of the Laboratory of Brain Pathology, Moscow Psychiatry Research Institute – Branch of V.P. Serbsky NMRCMH, Moscow, Russian Federation.

Maximova Natella M., PhD, senior researcher of the Department of Affective Spectrum Disorders, Moscow Psychiatry Research Institute – Branch of V.P. Serbsky NMRCMH, Moscow, Russian Federation.

Brilliantova Varvara V., junior researcher of the Laboratory of Brain Pathology, Moscow Psychiatry Research Institute – Branch of V.P. Serbsky

NMRCMH, Moscow, Russian Federation.

Shikhov Sergey N., Candidate of Biological Sciences, senior researcher of the Laboratory of Brain Pathology, Moscow Psychiatry Research Institute – Branch of V.P. Serbsky NMRCMH, Moscow, Russian Federation.

Moskvitina Tatiana A., ScD, chief researcher of the Laboratory of Biochemistry and Chemical Pathology of Proteins, V.N.Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russian Federation.

Uzbekova Dinara G., MD, Professor. Head of Pharmacology Department, I.P. Pavlov Ryazan Medical University, Ryazan, Russian Federation.

Gorobets Lyudmila N., MD, Professor, Head of Psychoneuroendocrinology Department, Moscow Psychiatry Research Institute – Branch of V.P. Serbsky NMRCMH, Moscow, Russian Federation.

Strelkova Irina M., physician-researcher of the Department of Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow Psychiatry Research Institute – Branch of V.P. Serbsky NMRCMH, Moscow, Russian Federation.

Bulatetsky Sergey V., MD, professor of Pathophysiology Department, I.P. Pavlov Ryazan Medical University, Ryazan, Russian Federation.

Smolina Natalia V., Candidate of Biological Sciences, senior researcher of the Laboratory of Brain Pathology, Moscow Psychiatry Research Institute – Branch of V.P. Serbsky NMRCMH, Moscow, Russian Federation.



Uzbekov Marat G., uzbekovmg@gmail.com

УДК 612.017.1:576.3:159.929

Для цитирования: Маркова Е.В., Анисеева О.С., Савкин И.В., Козлов В.А. Нейроиммунный статус реципиентов, подвергшихся в ювенильный период развития многократной трансплантации иммунных клеток с определенными функциональными характеристиками. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 2 (99): 15–20. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-15-20](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-15-20)

Нейроиммунный статус реципиентов, подвергшихся в ювенильный период развития многократной трансплантации иммунных клеток с определенными функциональными характеристиками

Маркова Е.В., Анисеева О.С., Савкин И.В., Козлов В.А.

НИИ фундаментальной и клинической иммунологии
Россия, 630099, Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

РЕЗЮМЕ

Основные регуляторные системы организма – иммунная и нервная, функционируя во взаимодействии, играют важную роль в поддержании гомеостаза на всех этапах онтогенеза; причем характер их взаимодействия определяет особенности психофизиологического статуса индивидуумов и его резервные возможности. Ранее нами продемонстрирована возможность направленного изменения параметров функциональной активности указанных систем у половозрелых животных трансплантацией иммунных клеток с определенными функциональными характеристиками. **Цель** исследования – оценка показателей нейроиммунного статуса половозрелых реципиентов, подвергнутых в ювенильный период развития многократной трансплантации иммунных клеток с разными функциональными показателями, характерными для животных с оппозиционными типами поведения. **Методы.** Исследования проведены на мышах-самцах (СВАхС57В1/6) F1, которым с 4–5-недельного возраста проведена трехкратная трансплантация иммунных клеток с определенными функциональными характеристиками. Фенотипирование трансплантируемых клеток и спленоцитов реципиентов проводилось методом проточной цитофлуориметрии с моноклональными антителами против CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD14⁺, CD115⁺, помеченными флуорохромами с отличающимися спектрами эмиссии. У сингенных реципиентов в половозрелом возрасте оценивались также параметры ориентировочно-исследовательского поведения, пролиферативная активность спленоцитов, интенсивность гуморального и клеточного иммунного ответа. **Результаты.** Мыши (СВАхС57В1/6) F1, подвергнутые в ювенильный период развития 3-кратной трансплантации иммунных клеток от сингенных доноров с оппозиционными типами поведения, в половозрелом возрасте характеризуются различным нейроиммунным статусом, выражающимся в формировании определенного преимущественного стереотипа поведения, различной интенсивности гуморального и клеточного звеньев иммунного ответа, различиями в фенотипических характеристиках и пролиферативной активности иммунных клеток. **Заключение.** У животных, выросших в условиях многократной трансплантации клеток иммунной системы с различными функциональными характеристиками, формируется определенный характер нейроиммунного взаимодействия, обеспечивающий различные адаптационные возможности реципиентов.

Ключевые слова: иммунные клетки, трансплантация, иммунный ответ, поведение.

ВВЕДЕНИЕ

Основные регуляторные системы организма – иммунная и нервная, обладая общим полем гуморальных факторов и контактируя посредством своих клеточных элементов, характеризующихся выраженным фенотипическим и функциональным сходством, функционируют в тесном взаимодействии и играют важнейшую роль в поддержании гомеостаза на всех этапах онтогенеза; причем характер их взаимодействия определяет особенности психофизиологического статуса индивидуумов и его резервные адаптационные возможности [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. Ранее нами была продемонстрирована возможность направленного изменения параметров функциональной активности указанных адаптационных систем организма у половозрелых животных трансплантацией иммунных клеток с определенными функциональными характеристиками [10, 11, 12, 13].

Поскольку способность к непосредственному контакту и взаимодействию клеток иммунной и нервной систем приобретает на ранних этапах эмбриогенеза, не исключено влияние транспланта-

ции иммунных клеток, проведенной на ранних этапах постнатального онтогенеза, на формирование определенного характера нейроиммунных взаимоотношений реципиентов.

В связи с вышеизложенным **целью** исследования являлась оценка показателей нейроиммунного статуса половозрелых реципиентов, подвергнутых в ювенильный период развития многократной трансплантации иммунных клеток с определенными функциональными показателями, характерными для животных с оппозиционными типами поведения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на мышах-самцах (СВАхС57В1/6) F1 (n=280), полученных из лаборатории экспериментальных животных НИИФМ (Новосибирск). Животных содержали в условиях лабораторного вивария в клетках по 10 особей в каждой, не менее 2 недель до начала эксперимента на стандартной диете, при свободном доступе к воде и нормальном световом режиме. Содержание экспериментальных животных соответствовало правилам, принятым Европейской конвенцией по защите животных, используемых для экспериментальных

и иных научных целей (Страсбург, 1986) и правила-ми лабораторной практики (приказ № 267 Минис-терства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003).

Ориентировочно-исследовательское поведение (ОИП) половозрелых 3-месячных животных (ин-тактных и после клеточной трансплантации) оцени-вали в тесте «открытое поле» [14]. Регистрировалась моторная и исследовательская активность мышей в течение 5 минут с интервалом в 1 минуту. В каче-стве доноров для клеточной трансплантации ис-пользовали мышей с оппозитными (активным и пас-сивным) типами поведения, иммунные клетки кото-рых характеризуются различной функциональной активностью [15, 16, 17, 18].

Выделение спленоцитов проводилось согласно описанной ранее методике [11, 12]. Далее иммуно-циты доноров с активным (группа 1) либо пассив-ным (группа 2) типами поведения внутривенно вво-дили сингенным реципиентам, начиная с 4–5-недельного возраста, трехкратно в концентрации 5×10^6 клеток в объеме 0,4 мл среды RPMI-1640 на одно животное с интервалом в 1 неделю. Контроль-ной группе мышей в аналогичных условиях экспе-римента вводилась среда RPMI 1640.

Фенотипирование клеток селезенки мышей-доноров (CBAxH57Bl/6) F1 с активным и пассивным типами поведения и сингенных реципиентов после клеточной трансплантации проводилось методом проточной цитофлуорометрии с помощью аналити-ческой системы FACS Calibur (Becton Dickinson, USA) согласно инструкции по эксплуатации, прила-гаемой к прибору, с моноклональными антителами против CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD14⁺, CD115⁺ (Ebioscience), помеченными флуорохромами с отли-чающимися спектрами эмиссии.

Для оценки интенсивности основных звеньев иммунного ответа мышей иммунизировали внутри-брюшинным введением эритроцитов барана (5% – 0,5 мл).

Гуморальный иммунный ответ оценивали на 5-е сутки после иммунизации по количеству локальных зон гемолиза в полужидкой среде. Определение ко-личества антителообразующих клеток в селезенке (АОК) проводилось модифицированным методом A.J. Cunningham [19].

Для определения высоты реакции гиперчувстви-тельности замедленного типа (ГЗТ) через 96 часов после иммунизации внутрибрюшинным введением эритроцитов барана (0,5% – 0,5 мл) вводили разре-шающую дозу указанного антигена (50% – 0,05 мл) под апоневроз задней стопы. Формирование реак-ции ГЗТ оценивали через 24 часа после разрешаю-щей инъекции по степени опухания лапы (измене-ния её толщины по сравнению с позитивно-контрольной задней лапой того же животного, в которую была введена среда RPMI 1640). Индекс реакции (ИР) выражали в процентах и определяли для каждой мыши по формуле [20]:

$$ИР = (P_o - P_k) / P_k$$

Пролиферативный ответ спленоцитов оценивали общепринятым методом реакции бластной транс-формации лимфоцитов, как это было описано ранее [10, 15, 18]. В качестве митогенов использовались субоптимальные концентрации ЛПС *E. coli* 0111: B4 (Sigma) и конкавалина А (Pharmacia), которые со-ставляли соответственно 20 мкг/мл и 3 мкг/мл.

Статистическая обработка результатов проводи-лась с применением парного критерия Манна-Уитни (компьютерная программа STATISTICA 10.0 for Windows, StatSoft USA). Данные представлены в виде $M \pm SD$ либо медианы и интерквартильных размахов (25% и 75% процентилей). Различия счи-тали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами и другими исследователями было ус-тановлено, что ИКЖ животных с активным и пас-сивным типами поведения различаются по функ-циональной активности. В частности показано, что спленоциты мышей (CBAxH57Bl/6) F1 с оппозит-ными типами поведения различны по фенотипиче-ским характеристикам, спонтанной и митоген-индуцированной пролиферативной активности, уровню синтеза и продукции основных регулятор-ных цитокинов и экспрессии их генов [10, 15, 16, 17, 18, 21].

При анализе поведения половозрелых 12-недельных реципиентов, выросших в условиях мно-гократной трансплантации указанных иммунных клеток, проведенной в ювенильный период разви-тия, установлено, что в случае введения клеток от доноров с активным типом поведения в популяции реципиентов регистрируется 7-кратное увеличение процентного содержания особей с активным типом поведения по сравнению с контрольной группой мышей, которым в аналогичных условиях экспе-римента вводили среду RPMI 1640 (29,2% и 4,2% со-ответственно), и 2,5-кратный рост указанного пока-зателя по сравнению с таковым в группе интактных животных соответствующего возраста (29,2% и 11,9% соответственно). При этом регистрируется 5-кратное снижение процентного содержания осо-бей с пассивным типом поведения по сравнению с таковым в обеих контрольных группах (4,2% отно-сительно 22,9% и 19,1% в указанных выше кон-трольных группах соответственно).

В популяции реципиентов после трансплантации спленоцитов от сингенных доноров с пассивным ти-пом поведения процентное содержание особей с пассивным типом поведения двукратно увеличива-лось по сравнению с таковым в контрольной группе мышей, где в аналогичных условиях эксперимента вводилась среда RPMI 1640 (42,5% и 22,9%), и с группой интактных животных соответствующего возраста (42,5% и 19,1 %). При этом регистрирова-лось двукратное снижение процентного содержания особей с активным типом поведения по сравнению с таковым в группе мышей после аналогичного вве-дения среды RPMI 1640 (4,2% и 2,5% соответствен-но) и снижение в 4,8 раза по сравнению с группой

интактных животных соответствующего возраста (11,9% и 2,5% соответственно) [21]. Результаты свидетельствуют о формировании у подавляющей части животных, выросших в условиях многократной трансплантации ИКК, стереотипа поведения, свойственного животным – донорам клеток.

Поведенческий фенотип половозрелых реципиентов после проведенной в ювенильный период онтогенеза многократной трансплантации спленоцитов от доноров с оппозиционными типами ОИП сопряжен с определенной интенсивностью гуморального и клеточного звеньев иммунного ответа. После

трансплантации спленоцитов от доноров с активным типом поведения у реципиентов по сравнению с контрольной группой животных регистрируется более низкая интенсивность гуморального и иммунного ответов (относительного числа АОК) и более высокий уровень реакции ГЗТ. Реципиенты после трансплантации спленоцитов от доноров с пассивным типом поведения характеризуются низким уровнем как гуморального, оцененного по числу (относительному и абсолютному) АОК, так и клеточного иммунного ответа, оцененного по высоте реакции ГЗТ (табл. 1).

Таблица 1

Интенсивность гуморального и клеточного иммунного ответа у мышей-реципиентов (СВАхС57Вl/6) F1, подвергнутых в ювенильный период онтогенеза трехкратной трансплантации спленоцитов от половозрелых доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типами поведения (M±SD).			
Исследуемый показатель	Группа животных		
	Контрольная	Группа 1	Группа 2
АОК/10 ⁶	167,7±79,2	121,4±71,9*	67,2±30,7** #
АОК абсол.	36949,7±22675,6	29469,6 ±23636,3	16732,±10619,7** #
ГЗТ(ИР)	27,2±21,02	38,7±10,6**	17,1±3,9** #

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01 по сравнению с соответствующими показателями в группе контроля; # – p<0,05, ## – p<0,01 между группами животных 1 и 2; n=15 и n=18 в каждой группе животных.

Выявлено также значимое различие в уровнях спонтанной и Кон А-индуцированной пролиферативной активности спленоцитов мышей-реципиентов, которым трансплантировали клетки от доноров с оппозиционными типами поведения (табл. 2). При этом у реципиентов после трансплантации спленоцитов от доноров с пассивным типом поведе-

ния наблюдается также более низкая спонтанная и КонА-индуцированная пролиферативная активность иммунных клеток по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе мышей, что может опосредовать низкий уровень развиваемых клеточных иммунных реакций в этой группе мышей.

Таблица 2

Пролиферативная активность спленоцитов мышей-реципиентов СВАхС57Вl/6) F1, подвергнутых в ювенильный период онтогенеза трехкратной трансплантации спленоцитов от половозрелых доноров с активным (группа 1) и пассивным (группа 2) типами поведения (M±SD)			
Пролиферативная активность (имп/ мин)	Группа животных		
	Контрольная (n=36)	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=45)
Спонтанная	751,8±81,8	1240,3±136,5*	703,9±80,5* ##
Кон А	15902,5±450,6	14736,2±652,2	12218,6±547,9** #
ЛПС	23122,5±6674,9	24689,9±8667,2	24722,5±8522,2

Примечание: * – p≤0,05; ** – p<0,01 по сравнению с соответствующими показателями в группе контроля; # – p<0,05, ## – p<0,01 между группами животных 1 и 2.

Фенотипические характеристики ИКК мышей-реципиентов исследуемых групп различны и также сопряжены с функциональной активностью донорских клеток. Так, для группы 1 мышей-реципиентов в половозрелом возрасте было характерно относительно низкое содержание CD4⁺-, тенденция к снижению CD8⁺- и повышение CD19⁺-лимфоцитов в селезенке относительно контрольной группы животных. Животных группы 2 характеризовало относительно высокое содержание CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов. При этом для мышей, составляющих группу 2, по сравнению с животными группы 1 характерно относительно низкое содержание CD19⁺ и более высокое содержание CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, сопряженное, как показано выше, с низким пролиферативным ответом на КонА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что после проведенной в ювенильный период онтогене-

за многократной трансплантации иммунных клеток с различными функциональными характеристиками, свойственными животным с оппозиционными типами поведения, у реципиентов формируется различный нейроиммунный статус, определяемый перераспределением процентного содержания в популяции половозрелых особей с активным и пассивным типами поведения, сопряженными с определенными количественными и функциональными показателями иммунной системы. При этом особи, выросшие в условиях трансплантации иммуноцитов от доноров с пассивным типом ОИП, характеризуются преимущественно пассивным типом поведения, относительно низким уровнем развиваемых иммунных реакций и пролиферативной активности клеточных элементов иммунной системы. Всё это указывает на снижение адаптационных возможностей организма с повышенным риском развития соматической и психической патологии [1, 2, 8, 21, 22, 23].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской декларации ВМА (протокол заседания этического комитета НИИ фундаментальной и клинической иммунологии № 80 от 22 июня 2015 г.).

ЛИТЕРАТУРА

- Ader R. Psychoneuroimmunology. University of Chicago Press; 2007 (1): 1269.
- Straub R.H., Cutolo M. Psychoneuroimmunology-developments in stress research. *Wien Med. Wochenschr.* 2018; 168 (3–4):76–84. doi: 10.1007/s10354-017-0574-2
- Heo Y., Zhang Y., Gao D., Miller V.M., Lawrence D.A. Aberrant Immune Responses in a Mouse with Behavioral Disorders. *PLoS One.* 2011; 6 (7): 20912.
- Hickey W.F. Leukocyte traffic in the central nervous system: the participants and their roles. *Semin. Immunol.* 1999; 11: 125–137.
- Kadiiski D., Svetoslavova M., Kristov I., Losev B. Interrelation between cells of the nervous and immune systems in vitro. *Morfologia.* 2001; 119 (2): 29–32.
- Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Взаимосвязь психоэмоционального состояния и иммунной системы. *Успехи физиологических наук.* 2004; 35 (4): 49–64.
- Никитина В. Б., Ветлугина Т. П., Лобачева О. А., Невидимова Т. И., Стоянова И. Я. Система иммунитета и психологическая защита в механизмах психоэмоционального стресса. Ижевск: Изд-во «КнигоГрад»; 2014: 124.
- Rotenberg V.S. Search activity concept: relationship between behavior, health and brain functions. *Activitas Nervosa Superior.* 2009; 51 (1): 12–44.
- Семке В.Я., Ветлугина Т.П., Невидимова Т.И., Иванова С.А., Бохан Н.А. Клиническая психонейроиммунология. Томск: Изд-во РАСКО, 2003: 300.
- Маркова Е.В. Механизмы нейроиммунных взаимодействий в реализации поведенческих реакций. Красноярск: Научно-инновационный центр; 2012: 236.
- Маркова Е.В., Абрамов В.В., Короткова Н.А., Козлов В.А. Влияние трансплантации иммунокомпетентных клеток на ориентировочно-исследовательское поведение и экспрессию генов цитокинов в головном мозге животных. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2006; 142 (9): 309–312.
- Маркова Е.В., Абрамов В.В., Козлов В.А. Регуляция ориентировочно-исследовательского поведения у животных путем трансплантации иммунокомпетентных клеток. *Успехи современной биологии.* 2009; 129 (4): 348–354.
- Маркова Е.В., Княжева М.А., Козлов В.А. Клеточные механизмы нейроиммунных взаимодействий в регуляции ориентировочно-исследовательского поведения. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2013; 1 (76): 9–52.
- Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М., 1991: 399.
- Маркова Е.В., Чернова Т.Г., Филлимонов П.Н., Короткова Н.А., Абрамов В.В., Козлов В.А. Иммуноморфологические особенности животных с разным уровнем ориентировочно-исследовательского поведения. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2004; 138 (10): 466–469.
- Маркова Е.В., Княжева М.А., Рюмина Т.В., Козлов В.А. Особенности функционирования клеток иммунной системы у особей с агрессивной и депрессивно-подобными типами поведения. *В мире научных открытий.* 2014; 8 (56): 131–148.
- Viveros M.P., Fernandes B., Guayebas N., Fuente M.D. Behavioral characterization of mouse model of premature immunosenscence. *J. Neuroimmunol.* 2001; 114: 80–88.
- Markova E.V., Knyazeva M.A., Kozlov V.A. Immune parameters in mice with aggressive- and depressive-like behavior // Applied and Fundamental Studies; Proceedings of the 1st International Academic Conference / Edited by Yan Maximov. 2012: 1–27.
- Cunningham A.J. A method of increased sensitivity for detecting single antibody-forming cells. *Nature.* 1965; 207: 1106–1107.
- Yoshikai Y., Miake S., Matsumoto T. et al. Effect of stimulation and blockade of mononuclear phagocyte system on the delayed footpad reaction to SRBC in mice. *Immunol.* 1979; 38 (3): 577–583.
- Маркова Е.В., Аникеева О.С. Влияние иммунокомпетентных клеток на формирование поведенческого стереотипа в онтогенезе. *В мире научных открытий.* 2015; 2 (62): 154–170.
- Shushpanova T.V., Solonskii A.V., Novozheeva T.P., Udu V.V. Effect of meta-chlorobenzhydryl urea (m-CIBHU) on benzodiazepine receptor system in rat brain during experimental alcoholism. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014; 156 (6): 813–818.
- Shushpanova T.V., Semke V.Ya., Solonsky A.V., Bokhan N.A., Udu V.V. Brain benzodiazepine receptors in humans and rats with alcohol addiction. *Zh. Nevrol. Psikiatr. im S.S. Korsakova.* 2014; 114 (5): 50–54.

Поступила в редакцию 19.02.2018
Утверждена к печати 2.04.2018

Маркова Евгения Валерьевна, зав. лабораторией нейроиммунологии, главный научный сотрудник, д.м.н.
Аникеева Ольга Сергеевна, м.н.с. лаборатории нейроиммунологии.
Савкин Иван Владимирович, н.с. лаборатории нейроиммунологии.
Козлов Владимир Александрович, научный консультант НИИФКИ, академик РАН, профессор, д.м.н.

✉ Маркова Евгения Валерьевна, evgeniya_markova@mai.ru

УДК 612.017.1:576.3:159.929

For citation: Markova E.V., Anikeeva O.S., Savkin I.V., Kozlov V.A. Neuroimmune parameters in adult recipients after the repeated transplantation of immune cells with different functional characteristics which was held in the juvenile development period. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2018; 2 (99): 15–20. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-15-20](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-15-20)

Neuroimmune parameters in adult recipients after the repeated transplantation of immune cells with different functional characteristics which was held in the juvenile development period

Markova E.V., Anikeeva O.S., Savkin I.V., Kozlov V.A.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
14, Yadrintzevskaya Street, 630099, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Background. The main regulatory systems of the body immune and nervous functioning in close interaction play a crucial role in maintaining homeostasis at all stages of ontogenesis; and the nature of their interaction determines the characteristics of the psychophysiological status of individuals and its reserve capabilities. Earlier, we demonstrated the possibility of a directed change in the parameters of the functional activity of these systems in sexually mature animals by transplantation of immune cells with certain functional characteristics. The aim of the study was to investigate the neuroimmune parameters in adult recipients which repeated transplantation of immune cells with different functional parameters, peculiar animals with opposing types of behavior, was performed in the juvenile development period. **Methods:** Studies were carried out on male (CBAx57BL/6) F1 mice, starting from 4–5-week age, 3 times transplantation of immune cell with certain functional characteristics was conducted. Phenotyping of transplanted cells and splenocytes of recipients was carried out by flow cytometry with monoclonal antibodies against CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD14⁺, CD115⁺, labeled by fluorochromes with different emission spectra. In syngeneic recipients in the 12-week age parameters of the exploratory behavior, proliferative activity of splenocytes, and the intensity of the humoral and cellular immune response were also evaluated. **Results:** Mice (CBAx57BL/6) F1, subjected to the juvenile period of development of a 3-fold transplantation of immune cells from syngeneic donors with opposing types of behavior, were characterized by a different neuroimmune status in the sexually mature age, that was expressed in the formation of a certain predominant stereotype of behavior, different intensity of the humoral and cellular links of the immune response, differences in the phenotypic characteristics and proliferative activity of immune cells. **Conclusion:** In animals that grew under conditions of multiple transplantation of immune system cells with various functional characteristics, a certain nature of neuroimmune interaction was formed, which provided various adaptive capabilities of recipients.

Keywords: immune cells, transplantation, immune response, behavior.

REFERENCES

- Ader R. Psychoneuroimmunology. University of Chicago Press; 2007 (1): 1269.
- Straub R.H., Cutolo M. Psychoneuroimmunology developments in stress research. *Wien Med. Wochenschr.* 2018; 168 (3–4):76–84. doi: 10.1007/s10354-017-0574-2.
- Heo Y., Zhang Y., Gao D., Miller V. M., Lawrence D. A. Aberrant Immune Responses in a Mouse with Behavioral Disorders. *PLoS One.* 2011; 6 (7): 20912.
- Hickey WF. Leukocyte traffic in the central nervous system: the participants and their roles. *Semin. Immunol.* 1999; 11: 125–137.
- Kadiiski D., Svetoslavova M., Kristov I., Losev B. Interrelation between cells of the nervous and immune systems in vitro. *Morfologia.* 2001; 119 (2): 29–32.
- Arushanyan E'.B., Bejer E'. V. Vzaimosvyaz psixoemotsionalnogo sostoyaniya i immunoj sistemy [Interrelation of psychoemotional state and immune system]. *Uspexi fiziologicheskix nauk – Progress in Physiology.* 2004; 35 (4): 49–64 (in Russian).
- Nikitina V.B., Vetlugina T.P., Lobacheva O.A., Nevidimova T.I., Stoyanova I.Ya. Sistema immuniteta i psixologicheskaya zashhita v mexanizmax psixoemotsionalnogo stressa [Immunity system and psychological defense in the mechanisms of psychoemotional stress]. Izhevsk: Izd-vo «KnigoGrad»; 2014: 124 (in Russian).
- Rotenberg, V.S. Search activity concept: relationship between behavior, health and brain functions. *Activitas Nervosa Superior.* 2009; 51 (1): 12–44.
- Semke V.Ya., Vetlugina T.P., Nevidimova T.I., Ivanova S.A., Bokhan N.A. Klinicheskaya psikhoneuroimmunologiya [Clinical psychoneuroimmunology]. Tomsk: Publishing House RASKO, 2003: 300 (in Russian).
- Markova E.V. Mexanizmy nejroimmunnyh vzaimodejstvij v realizacii povedencheskih reakcij [Mechanisms of neuroimmune interactions in the realization of behavioral reactions]. Krasnoyarsk: Nauchno-innovacionny' jcentr – Krasnoyarsk: Research and Innovation Center; 2012: 236 (in Russian).
- Markova E.V., Abramov V.V., Korotkova N.A., Kozlov V.A. Vliyanie transplantacii immunokompetentnyh kletok na orientirovochno-issledovatel'skoe povedenie i ekspressiyu genov citokinov v golovnom mozge zhivotnyh. [Effect of transplantation of immunocompetent cell on oriental and exploratory behavior and cytokine gene expression in the brain of experimental animals]. *Byulleten eksperimental'noj biologii i mediciny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2006; 142 (9): 309–312 (in Russian).
- Markova E.V., Abramov V.V., Kozlov V.A. Pegulyaciya orientirovochno-issledovatel'skogo povedeniya u zhivotnyh putem transplantacii immunokompetentnyh kletok. [The regulation of orienting-research behavior in animals by transplantation of immunocompetent cells]. *Uspexi sovremennoj biologii – Advances in Modern Biology.* 2009; 129 (4): 348–354 (in Russian).
- Markova E.V., Knyazheva M.A., Kozlov V.A. Kletochnye mexanizmy nejroimmunnyh vzaimodejstvij v reguljacii orientirovochno-issledovatel'skogo povedeniya [Cellular mechanisms of neuroimmune interactions in the regulation of orienting-research behavior]. *Sibirskij vestnik psixiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2013; 1 (76): 9–52 (in Russian).
- Buresh Ya., Bureshova O., Hyuston D.P. Metodiki i osnovnye eksperimenty po izucheniyu mozga i povedeniya [Techniques and basic experiments on the study of the brain and behavior]. M., 1991: 399 (in Russian).
- Markova E.V., Chernova T.G., Fillimonov P.N., Korotkova N.A., Abramov V.V., Kozlov V.A. Immunomorfologicheskie osobennosti zhivotnyh s raznym urovnem orientirovochno-issledovatel'skogo povedeniya [Immunomorphological characteristics of animals with different levels of orientation and exploratory behavior]. *Byulleten eksperimental'noj biologii i mediciny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2004; 138 10): 466–469 (in Russian).
- Markova E.V., Knyazheva M.A., Ryumina T.V., Kozlov V.A. Osobennosti funkcionirovaniya kletok immunoj sistemy u osobej s agressivno- i depressivno-podobnym tipami povedeniya. [Immune cells functioning features in individuals with aggressive- and depressive-like behaviors]. *V mire nauchnyh otkrytij – In the World of Scientific Discoveries.* 2014; 8 (56): 131–148 (in Russian).
- Viveros M.P., Fernandes B., Guayerbas N., Fuente M.D. Behavioral characterization of mouse model of premature immunosence. *J. Neuroimmunol.* 2001; 114: 80–88.
- Markova E.V., Knyazheva M.A., Kozlov V.A. Immune parameters in mice with aggressive- and depressive-like behavior // Applied and Fundamental Studies; Proceedings of the 1st International Academic Conference / Edited by Yan Maximov. 2012: 21–27.
- Cunningham A.J. A method of increased sensitivity for detecting single antibody-forming cells. *Nature.* 1965; 207: 1106–1107.
- Yoshikai Y., Miake S., Matsumoto T. et al. Effect of stimulation and blockade of mononuclear phagocyte system on the delayed footpad reaction to SRBC in mice. *Immunol.* 1979; 38 (3): 577–583.
- Markova E.V., Anikeeva O.S. Vliyanie immunokompetentnyh kletok na formirovanie povedencheskogo stereotipa v ontogeneze [Influence of immunocompetent cells on the formation of behavioral stereotype in ontogenesis]. *V mire nauchnyh otkrytij. – In the World of Scientific Discoveries.* 2015; 2 (62): 154–170 (in Russian).
- Shushpanova T.V., Solonskii A.V., Novozheeva T.P., Udu V.V. Effect of meta-chlorobenzhydryl urea (m-CIBHU) on benzodiazepine receptor system in rat brain during experimental alcoholism. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014; 156 (6): 813–818.

23. Shushpanova T.V., Semke V.Ya., Solonsky A.V., Bokhan N.A., Udut V.V. Brain benzodiazepine receptors in humans and rats with alcohol addiction. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. im S.S. Korsakova*

– *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014; 114 (5): 50–54.

Received February 19.2018

Accepted April 2.2018

Markova Eugenia V., MD, Head of Neuroimmunology Laboratory, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation.

Anikeeva Olga S., junior researcher of Neuroimmunology Laboratory, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation.

Savkin Ivan V., researcher of Neuroimmunology Laboratory, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation.

Kozlov Vladimir A., MD, Professor, academician of RAS, scientific consultant of the institute, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation.



Markova Eugenia V., evgeniya_markova@mai.ru

УДК 616.895.8:615.03:577.175.328

Для цитирования: Иванова С.А., Османова Д.З., Бойко А.С., Пожидаев И.В., Федоренко О.Ю., Вялова Н.М., Полтавская Е.Г., Тигунцев В.В., Фрейдин М.Б., Корнетова Е.Г., Семке А.В. Антипсихотик-индуцированная гиперпролактинемия: фармакогенетические аспекты. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 2 (99): 21–27. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-21-27](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-21-27)

Антипсихотик-индуцированная гиперпролактинемия: фармакогенетические аспекты

Иванова С.А.¹, Османова Д.З.^{1,2}, Бойко А.С.¹, Пожидаев И.В.^{1,2}, Федоренко О.Ю.¹, Вялова Н.М.¹, Полтавская Е.Г.¹, Тигунцев В.В.¹, Фрейдин М.Б.³, Корнетова Е.Г.¹, Семке А.В.¹

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

² Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ) Россия, 634050, Томск, пр. Ленина, 33

³ Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ медицинской генетики Томский НИМЦ) Россия, 634050, Томск, Набережная реки Ушайки, 10

РЕЗЮМЕ

Лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия при приеме антипсихотических средств изучена недостаточно. Целью работы является изучение полиморфных вариантов фармакодинамических и фармакокинетических генов при антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией. Было проведено комплексное клиническое и молекулярно-генетическое исследование 446 больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию. Генотипирование проводилось по полиморфным вариантам генов *HTR2C*, *HTR3A*, *HTR3B*, *HTR6*, *HTR2A*, *HTR1A*, *HTR1B*, *DRD1*, *DRD2*, *DRD2/ANKK1*, *DRD3*, *DRD4*, *CYP1A2*1F*, *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*6*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP2C19*2*, *GSTP1*. Выявлены ассоциации полиморфизмов генов серотониновых рецепторов *HTR2A* (rs6312) и *HTR2C* (rs12858300, rs569959) с развитием гиперпролактинемии. На основе результатов генотипирования и анализа клинических данных разработана фармакогенетическая панель, которую можно использовать в качестве биологических предикторов развития антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии при шизофрении. Полученные результаты исследований показывают, что полиморфные особенности генов нейромедиаторных рецепторов и системы цитохромов являются важным звеном патогенеза побочных эффектов, наблюдаемых на фоне антипсихотической терапии, у больных шизофренией. Перспективным направлением дальнейших исследований представляется изучение генов, гипотетически задействованных в механизмах возникновения гиперпролактинемии: транспортеров лекарственных средств, генов антиоксидантных ферментов и генов нейротрофических факторов.

Ключевые слова: шизофрения, антипсихотик-индуцированная гиперпролактинемия, рецепторы, полиморфизмы генов, фармакогенетика.

ВВЕДЕНИЕ

Основным методом лечения шизофрении является антипсихотическая терапия, которая улучшает долгосрочный прогноз заболевания и способствует переходу в состояние ремиссии [1]. Кроме основного клинического действия антипсихотики обладают широким спектром побочных эффектов, осложняющих течение основного заболевания, усиливая выраженность негативных и когнитивных расстройств, приводя к дополнительной социальной стигматизации больных, ухудшая качество жизни и являясь причиной отказа пациентов от терапии [2, 3, 4, 5].

Одним из распространенных нежелательных явлений антипсихотической терапии является гиперпролактинемия (ГП) [6, 7]. Повышение уровня пролактина, секреция которого, как известно, должна постоянно находиться под ингибирующим контролем дофамина, закономерно возникающее при назначении антипсихотических (антидофаминовых) лекарственных средств, является нежелательным последствием [8, 9]. Преходящие побочные клинические эффекты

сводятся к возникновению лактации, нарушениям менструального цикла у женщин, кожным проявлениям, психопатологическим состояниям ангедонии. Риском возникновения отдаленных побочных эффектов является возможный остеопороз и значимый рост вероятности онкологической патологии [9].

Особая роль в патогенезе развития антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии принадлежит генетическим факторам, которые могут быть основой чувствительности развития осложнений у многих пациентов [1, 4, 10, 11, 12, 13].

По результатам фармакогенетических исследований наибольшее клиническое значение имеет полиморфизм генов, контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации лекарственных средств [14, 15, 16, 17]. Экспрессия различных аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты системы цитохромов P450, приводит к синтезу форм с измененной активностью, что может быть причиной как замедления, так и ускорения метаболизма лекарственных соединений [15].

Идентификация у больных соответствующего аллельного варианта, приводящего к изменениям фармакокинетики лекарственного препарата, позволяет прогнозировать фармакологический ответ на данный препарат и корректировать схему лечения, значительно повышая его эффективность и безопасность.

Генами-мишенями действия психотропных препаратов являются гены нейротрансмиттерных рецепторов. Так, например, развитие тех или иных клинических эффектов блокады D₂-рецепторов зависит от воздействия на различные дофаминергические пути в центральной нервной системе (ЦНС). Угнетение дофаминергической нейротрансмиссии в мезолимбической системе ответственно за развитие собственно антипсихотического эффекта, в нигростриальной области – за экстрапирамидные побочные эффекты, в туберо-инфундибулярном тракте – за гиперпролактинемия [18].

Внедрение фармакогенетических тестов в клиническую практику позволит индивидуализированно подойти к выбору лекарственных средств и режима их дозирования, а в некоторых случаях и к тактике ведения пациентов. Подобные подходы лежат в основе персонализированной медицины [19]. Учитывая вышесказанное, проблема диагностики и коррекции нежелательных эффектов является крайне актуальной как на этапе купирования продуктивной симптоматики, так и в процессе длительного применения психотропных препаратов. Разработка методов, позволяющих индивидуализировать психофармакотерапию, является одной из важнейших задач фундаментальной медицины на современном этапе [20, 21, 22].

Цель исследования – изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов нейромедиаторных рецепторов и системы цитохромов с развитием лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 446 больных шизофренией (224 женщины и 222 мужчины), проходивших курс лечения в клиниках НИИ психического здоровья. Диагностика в клиниках и клиническая верификация проводилась врачами-психиатрами, пациентам установлен диагноз шизофрения (F20) согласно МКБ-10. Средний возраст пациентов составил 41,5±13,4 года (возрастной диапазон – от 18 до 65 лет). Средний возраст мужчин составил 37,8±11,9 года, женщин – 45,2±13,9 года. Длительность заболевания в общей группе больных шизофренией была 15,4±1,5 года, в группе мужчин – 13,1±10,0 года, в группе женщин – 17,6±12,5 года.

Клиническая симптоматика оценивалась по шкале позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS), шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression – CGI), шкале оценки побочного действия (Udvalg for Kliniske Undersogelser Scale – UKU).

На всех пациентов заполнялся модифицированный вариант карты стандартизированного описания больного шизофренией.

Для оценки побочного эффекта гиперпролактинемии у больных шизофренией на фоне нейролептической терапии проведено определение концентрации пролактина в сыворотке крови, взятой утром натощак, методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов PRL TestSystem (Monobind Inc., США). Гиперпролактинемия диагностируется при концентрации пролактина в сыворотке крови выше 20 нг/мл у мужчин и выше 25 нг/мл у женщин [23].

ДНК выделяли из периферической крови стандартным фенол-хлороформным методом. Проведено генотипирование 57 полиморфизмов генов группы «фармакодинамических полиморфизмов» (нейромедиаторных рецепторов серотонина (*HTR2C*, *HTR3A*, *HTR3B*, *HTR6*, *HTR2A*, *HTR1A*, *HTR1B*) и дофамина (*DRD1*, *DRD2*, *DRD2/ANKK1*, *DRD3*, *DRD4*) и 9 полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации, участвующих в метаболизме лекарственных средств – генов систем детоксикации ксенобиотиков первой системы цитохромов P450 (*CYP1A2*1F*, *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*6*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP2C19*2*) и второй системы глутатион-S-трансферазы (*GSTP1*) фаз реакций с использованием генетических анализаторов StepOnePlus (Applied Biosystems, США) и The Mass ARRAY® System (Agena Bioscience, США).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы SPSS 20.0 и программы R, используя пакет SNPassoc [24]. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Сравнение частот генотипов и аллелей в исследуемых группах проводили по критерию χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Об ассоциации разных генотипов с развитием заболевания судили по величине отношения шансов («odds ratio» – OR). Выборки проверялись на нормальность распределения по критерию Шапиро–Уилка. Значимость различий определяли по t-критерию Стьюдента при нормальном распределении для независимых выборок с вычислением среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для независимых выборок при распределении, отличающемся от нормального, достоверность различий определяли по U-критерию Манна–Уитни с вычислением медианы и квартилей (Me ($Q1 - Q3$)). Проведен анализ с помощью построения моделей логистической регрессии, включающих побочный эффект терапии (гиперпролактинемия), в качестве зависимой переменной и полиморфизмов в качестве предикторов. В модели также включили возраст, пол, длительность заболевания, курение, статус ведущей симптоматики и среднюю дозу получаемых антипсихотических препаратов, выраженную в хлорпромазиновом эквиваленте (CPZeq), в качестве ковариат. Проанализированы три генотипические модели: лог-аддитивная, рецессивная и доминантная. Для коррекции р-значений на множественные сравнения использовали поправку Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гиперпролактинемия была диагностирована у 227 пациентов, получающих антипсихотическую

терапию. Демографическая и клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в таблицах 1 и 2.

Т а б л и ц а 1

Демографические и клинические признаки исследованных больных шизофренией с гиперпролактинемией и без побочных эффектов			
Признак	Больные с ГП (n=227)	Больные без ГП (n=219)	p-value
Возраст (M±SD), лет	49,19±13,19	42,94±13,56	0,031
Мужчины/Женщины	98/129	123/96	0,006
Доза антипсихотика, CPZeq	400 (225;750)	400 (280;750)	0,074
Длительность заболевания, лет	11,0 (4,0; 22,0)	14,0 (8,0; 22,0)	0,041

П р и м е ч а н и е. ГП – гиперпролактинемия; CPZeq – хлорпромазиновый эквивалент. p – уровень статистической значимости различий при сравнении показателей.

Т а б л и ц а 2

Характеристика исследованных больных шизофренией				
Показатель	Суммарная выборка	Мужчины	Женщины	p-value*
Количество	446	221	225	–
Возраст (M±SD), лет	42,1±12,4	37,8±11,9	45,2±13,9	2,6e-8
Гиперпролактинемия, +/-	227/219	98/123	129/96	0,008
Длительность заболевания, Me (Q1 – Q3), лет	13 (6; 22)	11 (5; 18)	15 (7; 26)	<0,0001
Курение, +/-/?	259/179/8	173/46/2	86/133/6	2,2e-16
CPZeq, Me (Q1 – Q3)	425 (240; 750)	500 (300; 750)	372 (200; 750)	0,003

П р и м е ч а н и е. * – тест Манна-Уитни для количественных признаков и χ^2 – для качественных признаков с целью сравнения показателей у мужчин и женщин; CPZeq – хлорпромазиновый эквивалент.

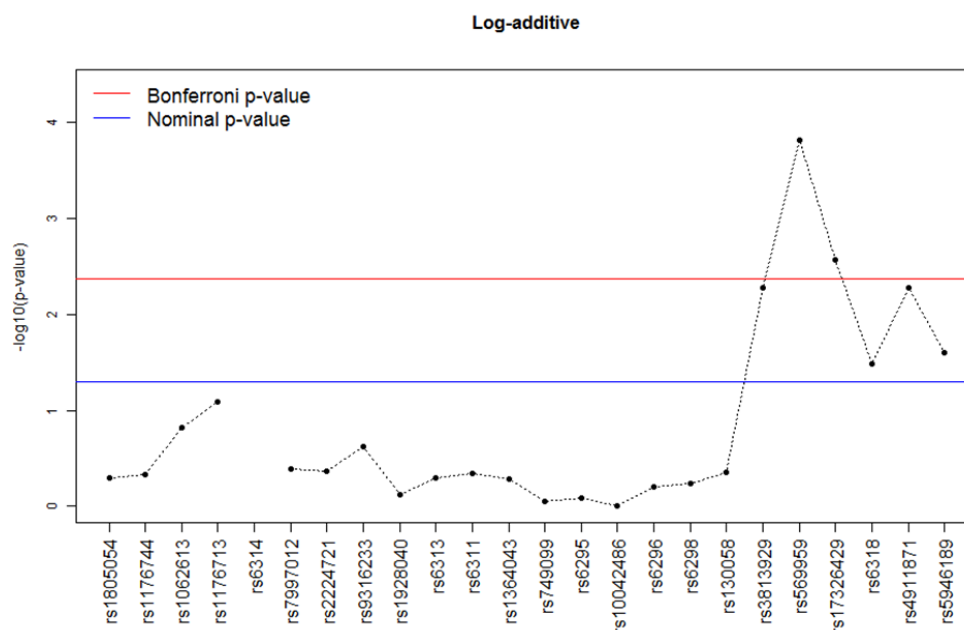
Анализ генов *DRD1*, *DRD2*, *DRD2/ANKK1*, *DRD3*, *DRD4* в группе больных шизофренией показал, что наблюдаемое распределение генотипов для всех изученных генов соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга. При проведении сравнения частот генотипов генов *DRD1*, *DRD2*, *DRD2/ANKK1*, *DRD3*, *DRD4* между группами пациентов с гиперпролактинемией и без неё статистически значимых различий выявлено не было.

Статистически значимые результаты были получены для полиморфного варианта rs6312 ($\chi^2=4,685$; $p=0,030$) гена *HTR2A* в группе женщин с шизофренией. В связи с тем, что ген серотонинового рецептора *HTR2C* расположен на X-хромосоме, статисти-

ческий анализ полиморфизмов этого гена выполнен отдельно для мужчин и женщин.

Обнаружена ассоциация полиморфного варианта rs12858300 ($\chi^2=9,429$; $p=0,002$) с гиперпролактинемией у женщин. Для варианта rs569959 гена *HTR2C* у мужчин получены статистически значимые результаты ($\chi^2=6,284$; $p=0,043$) (рис. 1).

Нами не было выявлено статистически значимых результатов, которые бы позволили предположить участие полиморфных вариантов генов *HTR3A*, *HTR3B* и *HTR6* в развитии гиперпролактинемии у больных шизофренией.



Р и с у н о к 1. Р-значения ($-\log_{10}$) для лог-аддитивных моделей ассоциаций полиморфизмов генов серотониновых рецепторов и гиперпролактинемии у больных шизофренией

Проведен анализ ассоциаций гиперпролактинемии с гаплотипами X-хромосомы с учетом ковариат в общей выборке, а также у мужчин и женщин по отдельности. Наиболее выраженная ассоциация с ГП установлена для гаплотипа TGAGGT. Также можно отметить тенденцию к ассоциации с гаплотипом CGGCAC. В обоих случаях в гаплотипе присутствует аллель G полиморфизма rs569959, для которого показана ассоциация с ГП при анализе отдельных полиморфизмов. При этом наиболее статистически значимая ассоциация показана для сочетания rs569959*G и rs17326429*A, для которого установлена ассоциация с гиперпролактинемией, очень близкая к статистически значимой. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об ассоциации гиперпролактинемии с гаплотипами X-хромосомы, характеризующимися полиморфизмами rs569959 и rs17326429.

Ассоциации полиморфных вариантов генов системы цитохромов P450 – *CYP1A2* (rs2069521, rs762551), *CYP2D6**3 (rs35742686) и полиморфного варианта Val105 (rs1695) гена *GSTP1* с развитием ГП у больных шизофренией не выявлены. При сравнении групп больных с гиперпролактинемией и без неё выявлена ассоциация полиморфизма гена *CYP2D6* (rs3892097) с развитием ГП у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии ($\chi^2=2,1$, $p<0,005$). Можно сделать вывод о протективной значимости генотипа ТТ полиморфизма rs3892097 в отношении развития ГП у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии (OR=0,75; 95% CI: 0,634-0,887; $p=0,0008$).

На основе полученных результатов была разработана молекулярно-генетическая панель для предсказания риска развития гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией. На первом этапе был проведен регрессионный анализ с гиперпролактинемией в качестве зависимой дихотомической переменной и полиморфизмами в качестве факторов. После расчета регрессионной модели выбирали предикторы с p -value не более 0,01; 0,05; 0,1; 0,15; 0,20; 0,25; 0,30; 0,35; 0,40 и 0,50 и проводили смешанный дискриминантный анализ с последующей кроссвалидацией для выбранных предикторов. Наилучший набор предикторов устанавливали на основании результатов переклассификации пациентов. Для итоговой модели рассчитывали показатели чувствительности, специфичности, положительное и отрицательное предсказательные значения. Кроме анализа моделей, включающих только генетические данные, был проведен анализ моделей, включающих, наряду с полиморфизмами, другие признаки: пол, возраст, длительность заболевания, CPZeq.

В разработанную фармакогенетическую панель, которую можно использовать в качестве биологических предикторов развития антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии при шизофрении, вошли полиморфные варианты rs1176744 (*HTR3B*), rs10042486 (*HTR1A*), rs936461 (*DRD4*), rs134655 (*DRD2*), rs179997 (*ATXN1*), rs1076562

(*DRD2*), rs3773678 (*DRD3*), rs167771 (*DRD3*), rs1587756 (*DRD3*), rs3892097 (*CYP2D6**4), а также женский пол и молодой возраст.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методология проведенных исследований основана на классических подходах к проведению фармакогенетических работ, которые связаны с изучением групп генов, отвечающих за фармакокинетику (в основном это гены системы цитохромов, участвующих в метаболизме лекарственных средств) и фармакодинамику (в основном это гены мишени действия фармакологических средств; в случае антипсихотических препаратов это гены дофаминовых и серотониновых рецепторов). Перспективными направлениями дальнейших исследований представляются новые подходы к фармакогенетическим исследованиям антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией на основе изучения генов, гипотетически задействованных в механизмах ее возникновения.

Согласно современным зарубежным трендам выполнения фармакогенетических проектов, перспективными являются исследования генов, которые кодируют транспортеры лекарственных средств, принимающих участие в процессах всасывания, распределения и выведения препаратов из организма. К ним относится ген множественной лекарственной устойчивости *MDR1*, кодирующий белок Р-гликопротеин (Pgp). Pgp является белком-переносчиком лекарственных средств с высокой специфичностью, который соединяется с лекарственным веществом и проникает вместе с ним через плазматическую мембрану внутрь клетки. Показано, что от его активности зависит концентрация лекарственного препарата в мозге, так как проникновение через гематоэнцефалический барьер определяется этим белком.

В качестве генов мишеней для психотропных средств, кроме генов нейромедиаторных рецепторов, рассматриваются гены, кодирующие ферменты синтеза и метаболизма нейромедиаторов дофамина и серотонина (*COMT*, *MAO-A*, *MAO-B*, *TPH1*, *TPH2*).

Активация окислительного стресса и нарушение активности антиоксидантных ферментов рассматривается как неспецифический компонент патогенеза психических расстройств и побочных эффектов фармакотерапии, что предполагает наличие возможных ассоциаций генов, кодирующих антиоксидантные ферменты. Полиморфизмы генов нейропротективных систем и киназ, участвующих в регуляции нейрональных процессов, выдвинуты на роль фармакогенетических маркеров побочных эффектов при шизофрении.

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 14-35-00023 «Лаборатория фармакогенетических исследований персонализированной терапии психических и нейродегенеративных расстройств» и гранта РФФИ № 17-29-06035 «Новые подходы к фармакогенетике антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией».

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование с участием людей проведено с соблюдением принципов Хельсинской декларации ВМА (Протокол заседания этического комитета НИИ психического здоровья № 80 от 22 июня 2015 г.).

ЛИТЕРАТУРА

- Tandon R., Belmaker R.H., Gattaz W.F., Lopez-Ibor J.J., Oka-sha A., Singh B., Stein D.J., Olie J.P., Fleischacker W.W., Moeller H.J. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia; Section of Pharmacopsychiatry, World Psychiatric Association. *Schizophrenia Research*. 2008. 100 (1–3): 20–38. doi:10.1016/j.schres.2007.11.033
- Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В., Ладыженский М.Я., Потапов А.В. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2008. 18 (3): 75–90.
- Müller D.J., Chowdhury N.I., Zai C.C. The pharmacogenetics of antipsychotic-induced adverse events. *Current Opinion in Psychiatry*. 2013. 26 (2): 144–150. doi:10.1097/YCO.0b013e32835dc9da
- Reynolds G.P., McGowan O.O., Dalton C.F. Pharmacogenomics in psychiatry: the relevance of receptor and transporter polymorphisms. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014. 77 (4): 654–672. doi:10.1111/bcp.12312
- Moore T.J., Furberg C.D. The Harms of Antipsychotic Drugs: Evidence from Key Studies. *Drug Safety*. 2017. 40 (1): 3–14. doi:10.1007/s40264-016-0475-0
- Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством в условиях современной антипсихотической терапии (клинико-биохимическое исследование): автореф. дис. ... д.м.н. М., 2007: 50.
- 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.
- Tsuboi T., Bies R.R., Suzuki T., Mamo D.C., Pollock B.G., Graff-Guerrero A., Mimura M., Uchida H. Hyperprolactinemia and estimated dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia: analysis of the CATIE data. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2013. 45: 178–182. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.05.010
- De Hert M., Detraux J., Peuskens J. Second-generation and newly approved antipsychotics, serum prolactin levels and sexual dysfunctions: a critical literature review. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2014. 13(5): 605–624. doi: 10.1517/14740338.2014.906579
- Ivanova S.A., Osmanova D.Z., Boiko A.S., Pozhidaev I.V., Freidin M.B., Fedorenko O.Y., Semke A.V., Bokhan N.A., Kometova E.G., Rakhmazova L.D., Wilffert B., Loonen A.J. Prolactin gene polymorphism (-1149 G/T) is associated with hyperprolactinemia in patients with schizophrenia treated with antipsychotics. *Schizophrenia Research*. 2017. 182: 110–114. doi: 10.1016/j.schres.2016.10.029
- 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 hyperprolactinemia in antipsychotic drug-treated patients with schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2017. 18(3): 239–246. doi: 10.1080/15622975.2016.1224926
- Alladi C.G., Mohan A., Shewade D.G., Rajkumar R.P., Adithan S., Subramanian K. Risperidone-Induced Adverse Drug Reactions and Role of DRD2 (-141 C Ins/Del) and 5HTR2C (-759 C/T) Genetic Polymorphisms in Patients with Schizophrenia. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*. 2017. 8 (1): 28–32. doi: 10.4103/jpp.JPP_197_16
- 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.
- Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кулес В.Г. Клиническая фармакогенетика / под ред. В.Г. Кулеса, В.П. Бочкова. М., 2007: 248.
- Aranz M.J., Rivera M., Munro J.C. Pharmacogenetics of response to antipsychotics in patients with schizophrenia. *CNS Drugs*. 2011. 25 (11): 933–969. doi: 10.2165/11595380-000000000-00000
- Ivanova S.A., Filipenko M.L., Vyalova N.M., Voronina E.N., Pozhidaev I.V., Osmanova D.Z., Ivanov M.V., Fedorenko O.Y., Semke A.V., Bokhan N.A. CYP1A2 and CYP2D6 Gene Polymorphisms in Schizophrenic Patients with Neuroleptic Drug-Induced Side Effects. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016. 160(5): 687–690. doi: 10.1007/s10517-016-3250-4
- Gong L., Zhang C.M., Lv J.F., Zhou H.H., Fan L. Polymorphisms in cytochrome P450 oxidoreductase and its effect on drug metabolism and efficacy. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2017. 27(9): 337–346. doi: 10.1097/FPC.0000000000000297
- Loonen A.J., Ivanova S.A. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. *CNS Spectrums*. 2013. 18 (1): 15–20.
- Kirchheiner J., Fuhr U., Brockmüller J. Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations-ready for clinical practice? *Nature Reviews. Drug Discovery*. 2005; 4 (8): 639–647. doi: 10.1038/nrd1801
- Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Смирнова Л.П., Семке А.В. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2013. 1: 12–16.
- Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Бохан Н.А., Лунен А. Фармакогенетика тардивной дискинезии. Томск, 2015: 120.
- Ивашенко Д.В., Кибитов А.О., Сычев Д.А. Фармакогенетика антипсихотиков на практике: обзор современной доказательной базы и перспектив персонализации фармакотерапии шизофрении. *Психическое здоровье*. 2017. 15 (2): 91–95.
- Peuskens J., Pani L., Detraux J., De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2014. 28 (5): 421–453. doi: 10.1007/s40263-014-0157-3
- Gonzalez J.R., Armengol L., Sole X., Guino E., Mercader J.M., Estivill X., Moreno V. SNP assoc: an R package to perform whole genome association studies. *Bioinformatics*. 2007. 23 (5): 654–655. doi: 10.1093/bioinformatics/btm025

Поступила в редакцию 5.02.2018
Утверждена к печати 2.04.2018

Иванова Светлана Александровна, д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, зав. лабораторией молекулярной генетики и биохимии.
Османова Диана Закировна, аспирант НИ ТГУ, лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики и биохимии.
Бойко Анастасия Сергеевна, к.м.н., н.с. лаборатории молекулярной генетики и биохимии.
Позжидов Иван Вячеславович, аспирант НИ ТГУ; лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики и биохимии.
Федоренко Ольга Юрьевна, д.м.н., в.н.с. лаборатории молекулярной генетики и биохимии.
Вялова Наталья Михайловна, к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики и биохимии.
Полтавская Евгения Григорьевна, к.м.н., м.н.с. лаборатории молекулярной генетики и биохимии.
Тигунцев Владимир Владимирович, аспирант.
Фрейдin Максим Борисович, д.б.н., с.н.с. лаборатории популяционной генетики.
Корнетова Елена Георгиевна, д.м.н., в.н.с. отделения эндогенных расстройств.
Семке Аркадий Валентинович, д.м.н., проф., зам. директора по научной и лечебной работе, зав. отделением эндогенных расстройств.

✉ Иванова Светлана Александровна, ivanovaniipz@gmail.com

УДК 616.895.8:615.03:577.175.328

For citation: Ivanova S.A., Osmanova D.Z., Boiko A.S., Pozhidaev I.V., Fedorenko O.Yu., Vyalova N.M., Poltavskaya E.G., Tiguntsev V.V., Freidin M.B., Kornetova E.G., Semke A.V. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: pharmacogenetic aspects. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry* 2018; 2 (99): 21–27. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-21-27](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-21-27)

Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: pharmacogenetic aspects

Ivanova S.A.¹, Osmanova D.Z.^{1,2}, Boiko A.S.¹, Pozhidaev I.V.^{1,2},
Fedorenko O.Yu.¹, Vyalova N.M.¹, Poltavskaya E.G.¹, Tiguntsev V.V.¹,
Freidin M.B.³, Kornetova E.G.¹, Semke A.V.¹

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

² National Research Tomsk State University
Lenin Avenue 36, 634050, Tomsk, Russian Federation

³ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
Embankment of River Ushaika 10, 634050, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

The pathogenesis of the development of drug-induced disorders against the background of taking antipsychotic drugs was not studied enough. The aim of the work was to study polymorphic variants of pharmacodynamic and pharmacokinetic genes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia. A comprehensive clinical and molecular genetic study was conducted in 446 patients with schizophrenia receiving antipsychotic treatment. Genotyping was carried out on polymorphic variants of genes *HTR2C*, *HTR3A*, *HTR3B*, *HTR6*, *HTR2A*, *HTR1A*, *HTR1B*, *DRD1*, *DRD2*, *DRD2/ANKK1*, *DRD3*, *DRD4*, *CYP1A2*1F*, *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*6*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP2C19*2*, *GSTP1*. The associations were revealed of polymorphisms of the genes of serotonin receptors *HTR2A* (rs6312) and *HTR2C* (rs12858300, rs569959) with the development of hyperprolactinemia. Based on the results of genotyping and analysis of clinical data a pharmacogenetic panel was developed that could be used as biological predictors of the development of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in schizophrenia. The results of the research showed that the polymorphic characteristics of the genes of neurotransmitter receptors and the cytochrome system are an important link in the pathogenesis of side effects observed against the background of antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. Perspective directions of further research are the studies of genes that hypothetically involved in the mechanisms of the onset of hyperprolactinemia: drug transporters, genes of antioxidant enzymes and genes of neurotrophic factors.

Keywords: schizophrenia, antipsychotic-induced hyperprolactinemia, receptors, gene polymorphisms, pharmacogenetics.

REFERENCES

1. Tandon R., Belmaker R.H., Gattaz W.F., Lopez-Ibor J.J., Oka-sha A., Singh B., Stein D.J., Olie J.P., Fleischhacker W.W., Moeller H.J. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia; Section of Pharmacopsychiatry, World Psychiatric Association. *Schizophrenia Research*. 2008. 100 (1–3): 20–38. doi:10.1016/j.schres.2007.11.033
2. Mosolov S.N., Ryvkin P.V., Serditov O.V., Ladyzhensky M.Ya., Potapov A.V. Metabolicheskie pobochnyye efektyi sovremennoy antipsihoticheskoy farmakoterapii [Metabolic side effects of modern antipsychotic pharmacotherapy]. *Social'naya i klinicheskajapsihiatrija – Social and Clinical Psychiatry*. 2008; 18(3): 75–90 (in Russian).
3. Müller D.J., Chowdhury N.I., Zai C.C. The pharmacogenetics of antipsychotic-induced adverse events. *Current Opinion in Psychiatry*. 2013. 26 (2): 144–150. doi:10.1097/YCO.0b013e32835dc9da
4. Reynolds G.P., McGowan O.O., Dalton C.F. Pharmacogenomics in psychiatry: the relevance of receptor and transporter polymorphisms. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014. 77 (4): 654–672. doi:10.1111/bcp.12312
5. Moore T.J., Furberg C.D. The Harms of Antipsychotic Drugs: Evidence from Key Studies. *Drug Safety*. 2017. 40 (1): 3–14. doi:10.1007/s40264-016-0475-0
6. Gorobets L.N. Nejroendokrinnye disfunkcii u bol'nyh shizofreniej I shizoaffectivnym rassstrojstvom v uslovijah sovremennoj antipsihoticheskoy terapii (kliniko-biohimicheskoe issledovanie) [Neuroendocrine dysfunctions in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder in modern antipsychotic therapy (clinical and biochemical study)]: avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Moscow, 2007: 50 (in Russian).
7. Kornetova E.G., Ivanova S.A., Semke A.V., Borodyuk Yu.N., Boiko A.S. Giperprolaktinemiya kak pobochnyj effect antipsihoticheskoy terapii bol'nyh shizofreniej [Hyperprolactinemia as a side effect of antipsychotic therapy in patients with schizophrenia] / posobie dlja vrachej. Tomsk, 2015: 28 (in Russian).
8. Tsuboi T., Bies R.R., Suzuki T., Mamo D.C., Pollock B.G., Graff-Guerrero A., Mimura M., Uchida H. Hyperprolactinemia and estimated dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia: analysis of the CATIE data. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2013. 45: 178–182. doi:10.1016/j.pnpbp.2013.05.010
9. De Hert M., Detraux J., Peuskens J. Second-generation and newly approved antipsychotics, serum prolactin levels and sexual dysfunctions: a critical literature review. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2014. 13(5): 605–624. doi:10.1517/14740338.2014.906579
10. Ivanova S.A., Osmanova D.Z., Boiko A.S., Pozhidaev I.V., Freidin M.B., Fedorenko O.Y., Semke A.V., Bokhan N.A., Kornetova E.G., Rakhmazova L.D., Wilffert B., Loonen A.J. Prolactin gene polymorphism (-1149 G/T) is associated with hyperprolactinemia in patients with schizophrenia treated with antipsychotics. *Schizophrenia Research*. 2017. 182: 110–114. doi:10.1016/j.schres.2016.10.029
11. 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
12. Alladi C.G., Mohan A., Shewade D.G., Rajkumar R.P., Adithan S., Subramanian K. Risperidone-Induced Adverse Drug Reactions and Role of DRD2 (-141 C Ins/Del) and 5HTR2C (-759 C/T) Genetic Polymorphisms in Patients with Schizophrenia. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*. 2017. 8 (1): 28–32. doi:10.4103/jpp.JPP_197_16
13. 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.

14. Sychev D.A., Ramenskaja G.V., Ignatyev I.V., Kukes V.G. Klinicheskaja farmakogenetika [Clinical pharmacogenetics] / Pod red. V.G. Kukes, V.P. Bochkova. Moscow, 2007: 248 (in Russian).
15. Arranz M.J., Rivera M., Munro J.C. Pharmacogenetics of response to antipsychotics in patients with schizophrenia. *CNS Drugs*. 2011. 25(11): 933–969. doi: 10.2165/11595380-000000000-00000
16. Ivanova S.A., Filipenko M.L., Vyalova N.M., Voronina E.N., Pozhidaev I.V., Osmanova D.Z., Ivanov M.V., Fedorenko O.Y., Semke A.V., Bokhan N.A. CYP1A2 and CYP2D6 Gene Polymorphisms in Schizophrenic Patients with Neuroleptic Drug-Induced Side Effects. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016. 160(5): 687–690. doi: 10.1007/s10517-016-3250-4
17. Gong L., Zhang C.M., Lv J.F., Zhou H.H., Fan L. Polymorphisms in cytochrome P450 oxidoreductase and its effect on drug metabolism and efficacy. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2017. 27(9): 337–346. doi: 10.1097/FPC.0000000000000297
18. Loonen A.J., Ivanova S.A. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. *CNS Spectrums*. 2013. 18 (1): 15–20.
19. Kirchheiner J., Fuhr U., Brockmöller J. Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations-ready for clinical practice? *Nature Reviews. Drug Discovery*. 2005; 4 (8): 639–647. doi: 10.1038/nrd1801
20. Ivanova S.A., Fedorenko O.Yu., Smirnova L.P., Semke A.V. Poisk biomarkerov i razrabotka farmakogeneticheskikh podhodov k personalizirovannoj terapii bol'nyh shizofreniej [The search for biomarkers and the development of pharmacogenetic approaches to personalized treatment of patients with schizophrenia]. *Sibirskij vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2013; 1: 12–16 (in Russian).
21. Ivanova S.A., Fedorenko O.Ju., Bohan N.A., Lunen A. Farmakogenetika tardivnoj diskinezii [Pharmacogenetics of tardive dyskinesia]. Tomsk, 2015: 120 (in Russian).
22. Ivashenko D.V., Kibitov A.O., Sychev D.A. Farmakogenetika antipsihotikov na praktike: obzor sovremennoj dokazatel'noj bazy i perspektiv personalizacii farmakoterapii shizofrenii [Pharmacogenetics of antipsychotics in practice: a review of the current evidence base and perspectives of personalization of pharmacotherapy of schizophrenia]. *Psihicheskoe zdorov'e – Mental Health*. 2017. 15(2): 91–95 (in Russian).
23. Peuskens J., Pani L., Detraux J., De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2014. 28 (5): 421–453. doi: 10.1007/s40263-014-0157-3
24. Gonzalez J.R., Armengol L., Sole X., Guino E., Mercader J.M., Estivill X., Moreno V. SNP assoc: an R package to perform whole genome association studies. *Bioinformatics*. 2007. 23 (5): 654–655. doi: 10.1093/bioinformatics/btm025

Received February 5.2018

Accepted April 2.2018

Ivanova Svetlana A., MD, Professor, Deputy Director for Science, Head of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry. Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Osmanova Diana Z., PhD student of National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation: laboratory assistant of Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Boiko Anastasiia S., MD, PhD, researcher of Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Pozhidaev Ivan V., PhD student of National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation: laboratory assistant of Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Fedorenko Olga Yu., MD, PhD, leading researcher of Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Vyalova Natalia M., PhD, senior researcher of Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Poltavskaya Eugenia G., MD, PhD, junior researcher of Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Tiguntsev Vladimir V., PhD student of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Freidin Maxim B., ScD, senior researcher of the Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Kornetova Elena G., MD, PhD, lead researcher of Endogenous Disorders Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Russian Federation.

Semke Arkady V., MD, Professor, Deputy Director of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Head of Endogenous Disorders Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

✉ Ivanova Svetlana A., ivanovaniipz@gmail.com

УДК 616.89-008.441.13:57.017.642

Для цитирования: Солонский А.В., Прокопьева В.Д., Ярыгина Е.Г. Нейроморфологические и молекулярные эффекты этанола. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 2 (99): 28–32. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-28-32](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-28-32)

Нейроморфологические и молекулярные эффекты этанола

Солонский А.В., Прокопьева В.Д., Ярыгина Е.Г.

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

РЕЗЮМЕ

С использованием методов световой, электронной микроскопии, биохимических методов анализа установлены характерные для действия этанола изменения структуры и функции мембран нейронов, глиальных клеток головного мозга человека, биомолекул эритроцитов и плазмы крови. Наиболее выраженными из них являются активация синтеза мембран в клетках мозга, активация аутофагии и апоптоза. Установлена этанол-обусловленная индукция окислительной модификации как белковых, так и липидных молекул плазмы крови.

Ключевые слова: мозг, человек, электронная, световая микроскопия, мембрана, этанол, развитие, синапс, нейрон, белки, липиды, кровь.

ВВЕДЕНИЕ

Проблемы развития центральной нервной системы (ЦНС) человека в ранний онтогенетический период, когда формируются основные структурные и функциональные констелляции, присущие зрелому мозгу, остаются актуальными на протяжении многих, в том числе и последних лет. Эмбриогенез может быть осложнен разнообразными отклонениями в реализации программы развития организма, которые сказываются на формировании мозга, приводят к появлению многочисленных уродств и психических заболеваний [1].

Возникновение таких заболеваний может быть обусловлено различными экзогенными факторами: загрязнением окружающей среды, повышением радиационного фона, гипоксией, аддикцией родителей, в особенности злоупотреблением психоактивными веществами и алкоголем [2]. Среди последствий поражений ЦНС у детей, матери которых зависимы от алкоголя, наиболее серьезными являются недоразвитие целого мозга – анэнцефалия, или его отделов (конечного, промежуточного, среднего), микроцефалия, гидроцефалия, гетеротопия, порэнцефалия, умственная отсталость, алкогольный синдром плода (АСП), а также различной степени выраженности алкогольные эффекты АСП [3, 4, 5, 6]. Изучение эффектов этанола на молекулярном уровне позволяет лучше понять механизмы, приводящие к таким серьезным последствиям алкоголизации будущих матерей.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния алкоголя на головной мозг эмбрионов и плодов человека и на биомолекулы крови.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для выяснения влияния алкоголя изучался головной мозг эмбрионов и плодов человека 7–12 недель развития, которые были получены в соответствии с требованиями этического комитета с согласия пациентов, в процессе проведения операций по прерыванию беременности. Всего было получено 56 эмбрионов, из них 23 – от больных алкоголизмом женщин

(основная группа) и 33 – от здоровых женщин (контрольная группа). Возраст больных алкоголизмом составлял 26–39 лет, длительность заболевания варьировала от 3 до 13 лет. Во всех случаях была диагностирована II стадия алкоголизма (F10.201, F10.202 по МКБ-10). Диагноз установлен в результате клинического обследования сотрудниками отделения аддиктивных состояний НИИ психического здоровья. В контрольную группу вошли эмбрионы и плоды от здоровых женщин, не имевших неврологических и психических заболеваний в анамнезе. Женщины контрольной группы были сопоставимы по возрасту с больными алкоголизмом.

Головной мозг эмбрионов и плодов фиксировали в 0,5%-ном растворе глутаральдегида на фосфатном буфере с концентрацией 0,1 моль, pH=7,3–7,4. Кусочки мозга размером 1 мм³ дофиксировали в 1%-ном растворе OsO₄ на том же буфере в течение 1 часа, затем дегидратировали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в аралдит. Ультратонкие срезы изготавливали на ультратоме «Ultracut-E» (Австрия), контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца по Рейнольдсу и просматривали в электронных микроскопах JEM-100B и JEM-100CX (Jeol, Япония), Philips 211 (Нидерланды), световом микроскопе Axioscop A1 (Carl Zeiss, Германия).

В опытах *in vitro* кровь здоровых доноров инкубировали с этанолом в концентрации 0,5% при 37°C. Из проб отбирали аликвоты через 0, 1, 2 и 3 часа, центрифугировали 10 минут при 3000 об/мин для получения плазмы. В плазме определяли содержание продуктов окислительной модификации белков (измеряя карбонилированные белки по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином) и продуктов перекисного окисления липидов с использованием тиобарбитуровой кислоты (ТБК-реактивные продукты). Для измерения оптической плотности проб использовали прибор Epoch (BioTek, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета компьютерных программ «Statistica», версия 10 для Windows. Данные представляли в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В работе установлены морфометрические, структурные и ультраструктурные закономерности воздействия пренатально поступающего алкоголя на формирование корковой пластинки, нейробластов, глиобластов, перикитов, эндотелия капилляров, синаптических соединений и в целом на васкуляризацию развивающегося мозга.

Особенностями развития корковой пластинки мозга являлись появление в её структуре избыточной складчатости, нарушения локализации групп нейронов, наличие участков с повреждёнными микромодулями, формирование ниш и участков выпадения нейронов при стратификации в период с 8 до 12 недель развития. Дальнейшие исследования плодов более поздних стадий развития (до 42 недель) при пренатальной гипоксии позволили установить, что многие из описанных патологических проявлений, обнаруженных при действии алкоголя, имеют сходство с таковыми при гипоксии. Причём указанные изменения в структуре коры мозга сохраняются продолжительное время, создавая проблемы формированию психики и интеллекта [7].

Характерными проявлениями воздействия алкоголя на развивающиеся нервные и глиальные клетки коры явились наличие повреждений в структуре внутриклеточных мембранных органелл, таких как митохондрии, лизосомы, комплекс Гольджи, ЭПР, ядерная мембрана. В целом отмечались реактивные изменения нейробластов и глиобластов с увеличением активности процесса аутофагии, заключающиеся в появлении многочисленных мультивезикулярных и мембранных телец, аутофагосом, а также особенностях мембран ядерной оболочки. Установлено более частое, чем в контроле ($p < 0,001$), появление структур, содержащих ядерный материал вблизи наружной и внутренней оболочек карิโอлеммы – микроядер, что свидетельствует об активации системы апоптоза в дополнение к аутофагии.

Влияние этанола на мембраны выражалось и в его воздействии на синаптические контакты между формирующимися нейронами в основной группе исследования на 9–12 неделях развития, что выражалось в замедлении развития синапсов, снижении длины постсинаптических уплотнений, уменьшении периметра и площади пресинаптической терминали.

Результаты исследования структурно-функциональных особенностей мембран клеток мозга и крови у больных алкогольной зависимостью свидетельствуют о значительной роли мембран в реализации эффектов этанола на клетку [8]. В этой связи были проведены специальные исследования, посвященные изучению эффектов этанола на биологические мембраны и их структурные компоненты (белки и липиды) [9,

10]. Изучение эффектов этанола на молекулярном уровне важно для понимания патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования алкогольной зависимости, без чего, в свою очередь, невозможно дальнейшее развитие в направлении повышения эффективности терапии данного заболевания, а также разработки реабилитационных и профилактических программ, отвечающих современным требованиям.

Согласно данным литературы, формирование алкогольной зависимости сопровождается нарушениями в функционировании практически всех систем организма, в том числе страдают нервная [6], эндокринная [11], иммунная [12] системы, нарушается водно-электролитный баланс [13], наблюдается резкая диспропорция в окислительно-восстановительных процессах, часто в организме больного алкоголизмом является состояние окислительного стресса [14, 15, 16, 17]. Существующий на данный момент технический уровень исследований позволяет проводить оценку токсических эффектов этанола на тонком молекулярном уровне.

Изучение патогенетических механизмов, обуславливающих токсические эффекты этанола, весьма разнообразны. Известно, что существенную роль играют мембрано- и синаптотропные свойства этанола, связанные с его действием на ионный транспорт и медиаторные системы биологических мембран [9, 11, 18]. Этанол способен нарушать структуру и физические свойства фосфолипидного бислоя, что не может не отражаться на функционировании практически всех мембранных систем. Кроме того, этанол, как и его основной метаболит ацетальдегид, обладает выраженным токсическим действием непосредственно на биомолекулы [10]. Для изучения мембранотропных эффектов этанола нами были проведены специальные исследования, которые систематизированы в работах [9, 19], где основные эффекты этанола и его метаболитов были изучены на эритроцитах и их тенях, используемых в качестве универсальной модели биологической мембраны. Было доказано, что этанол и его метаболиты – ацетальдегид и этиловые эфиры жирных кислот – способны индуцировать изменения структурно-функциональных характеристик эритроцитов. Более детальные исследования изменения белковой и липидной компонент мембран эритроцитов под действием этанола и ацетальдегида показали, что этанол снижает микровязкость гидрофобной области липидного бислоя эритроцитов, при этом модификации мембранных белков и белков цитоскелета не происходит. Ацетальдегид, помимо повреждения гидрофобной области липидного матрикса, приводит и к окислительной модификации эритроцитарных белков. Продукты неокислительного превращения этанола в организме – этиловые эфиры жирных кислот – в экспериментах *in vitro* встраивались в мембраны эритроцитов, снижая стабильность клеток.

Кроме структурно-функциональных нарушений биологических мембран, при алкоголизме происходит модификация сывороточных биомолекул. В наших исследованиях одним из направлений было изучение

способности этанола осуществлять окислительную модификацию молекул белков и липидов плазмы крови *in vitro* [10].

Обнаружено, что в контрольных пробах (при инкубации крови без этанола) через 1 и 2 часа инкубации статистически значимых изменений в уровне карбонилированных белков в плазме крови не происходит. Через 3 часа инкубации содержание карбониллов белков в плазме относительно 0 часов инкубации достоверно повышается (0 часов: $0,27 \pm 0,01$ нмоль/мг белка; 3 часа: $0,31 \pm 0,01$ нмоль/мг, $p < 0,05$), что свидетельствует о спонтанном окислении белков плазмы крови. Содержание ТБК-реактивных продуктов в контрольных образцах без этанола достоверно превышает исходный уровень уже через 2 часа инкубации, а через 3 часа происходит их дальнейший рост (0 часов: $2,50 \pm 0,10$ нмоль/мл, через 2 часа: $2,65 \pm 0,11$ нмоль/мл, через 3 часа: $2,73 \pm 0,10$ нмоль/мл, $p < 0,05$ по сравнению с показателями в 0 часов инкубации в обоих случаях), что говорит о спонтанном окислении липидов в плазме крови. Таким образом, при 37°C спонтанному окислению подвергаются как белки, так и липиды плазмы крови. Окисление липидов идёт быстрее, чем окисление белков.

В присутствии 0,5% этанола сразу (в 0 часов инкубации) наблюдается достоверный рост карбонилированных белков ($0,32 \pm 0,02$ нмоль/мг, $p < 0,01$). Через 1 час инкубации уровень карбониллов стабилизируется, оставаясь повышенным относительно контрольных значений (через 1 час и 3 часа инкубации: $0,35 \pm 0,02$ нмоль/мг, $p < 0,01$ по сравнению с показателями в 0 часов). То есть этанол индуцирует окислительную модификацию белковых молекул плазмы крови. Уровень ТБК-реактивных продуктов в плазме в присутствии 0,5% этанола по мере увеличения времени инкубации статистически значимо увеличивается (0 часов: $2,86 \pm 0,14$ нмоль/мл; 1 час: $3,31 \pm 0,06$ нмоль/мл; 2 часа: $3,36 \pm 0,10$ нмоль/мл; 3 часа: $3,45 \pm 0,09$ нмоль/мл; $p < 0,05$ как по сравнению с соответствующими контрольными значениями, так и по сравнению с показателем в 0 часов инкубации). То есть этанол индуцирует окислительную модификацию липидов плазмы крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, одним из механизмов токсических эффектов алкоголя при нейрогенезе может быть этанол-индуцируемая окислительная модификация как белковых, так и липидных молекул. В настоящее время нами проводятся исследования, направленные на изучение эффектов этанола на уровень продуктов окислительной модификации молекул ДНК в плазме крови. Также ведется поиск веществ, способных защитить биомолекулы плазмы крови от токсического действия этанола и его метаболитов. В дальнейшем наиболее перспективные вещества могут быть рекомендованы для создания на их основе препаратов, которые будут эффективны в клинике алкоголизма.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках темы основного плана НИР «Распространенность, клинко-патобиологические закономерности формирования и патоморфоза психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ в социально-организованных популяциях (профилактический, реабилитационный аспекты)». Номер госрегистрации ААА-А15-115123110064-5.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование с участием людей проведено с соблюдением принципов Хельсинской декларации ВМА (протокол заседания этического комитета НИИ психического здоровья № 53 от 01 октября 2012 г.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Рывковский Б.Я. Развитие головного мозга: отдаленные последствия влияния некомфортных условий. Хабаровск, 2002: 162.
2. Семченко В.В., Степанов С.С., Алексеева Г.В. Постаноксическая энцефалопатия. Омск, 1999: 448.
3. Ковещкий Н.С., Солонский А.В., Моисеева Т.Л. Нарушения развития головного мозга плодов, полученных от матерей, употреблявших алкоголь в период беременности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1995; 3: 58–63.
4. Solonski A.V. Development of brain vessels in human embryos and fetuses in conditions of prenatal exposure to alcohol. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2008; 38 (4): 373–376.
5. Власюк В.В. Родовая травма и перинатальные нарушения мозгового кровообращения. СПб., 2009: 252.
6. Пальцев М.А. Молекулярная медицина и прогресс фундаментальных наук. *Вестник РАН*. 2002; 72 (1): 13–21.
7. Солонский А.В., Кудренко А.С., Семке В.Я., Логвинов С.В. Нейроморфологические аспекты развития коры большого мозга человека в условиях пренатальной алкоголизации и гипоксии. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2013; 1 (76): 70–74.
8. Солонский А.В., Прокопьева В.Д., Бохан Н.А. Структурно-функциональные особенности мембран клеток крови и мозга при алкогольной интоксикации. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2006; 3 (42): 36–39.
9. Бохан Н.А., Прокопьева В.Д. Молекулярные механизмы влияния этанола и его метаболитов на эритроциты *in vitro* и *in vivo*. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004: 166.
10. Ярыгина Е.Г., Прокопьева В.Д. Защита белков и липидов плазмы крови от повреждения, индуцированного этанолом и ацетальдегидом. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2015; 3 (88): 5–8.
11. Буров Ю.В., Ведерникова Н.Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. М.: Медицина, 1985: 240.
12. Иванова С.А., Ветлугина Т.П., Бохан Н.А., Эпштейн О.И. Иммунобиология аддиктивных расстройств: механизмы психонейроиммунотомодуляции. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2002; 1 (23): 50–57.
13. Нужный В.П. Механизмы и клинические проявления токсического действия алкоголя. Руководство по наркологии / под ред. Н.Н. Иванца. М.: ИД Медпрактика-М, 2002; том 1–2, глава 6.
14. Прокопьева В.Д., Тюлина О.В. Окислительный стресс при алкоголизме. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2004; 2 (32): 61–66.
15. 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.
16. Huang M.C., Chen C.N., Peng F.C., Tang S.H., Chen C.C. Alterations in oxidative stress status during early alcohol withdrawal in alcoholic patients. *J. Formos Med. Assoc.* 2009; 108 (7): 560–569.
17. Бохан Н.А., Иванова С.А. Окислительный стресс при алкоголизме: возможности метаболической коррекции на этапе формирования ремиссии. *Наркология*. 2000; 10: 45–49.

18. Анохина И.П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ. *Вопросы наркологии*. 2013; 6: 40–59.
19. Tyulina O.V., Prokopieva V.D., Dodd R.D., Hawkins J.R., Clay S.W., Wilson D.O., Boldyrev A.A., Johnson P. In vitro effects of

ethanol, acetaldehyde and fatty acid ethyl esters on human erythrocytes. *Alc. Alc.* 2002; 37 (2): 179–186.

Поступила в редакцию 1.02.2018

Утверждена к печати 2.04.2018

Солонский Анатолий Владимирович, д.м.н., в.н.с. лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии.

Прокопьева Валентина Даниловна, д.б.н., в.н.с. лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии.

Ярыгина Екатерина Григорьевна, к.б.н., н.с. лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии.

✉ Солонский Анатолий Владимирович, anatol3@gmail.com

УДК 616.89-008.441.13:57.017.642

For citation: Solonsky A.V., Prokopieva V.D., Yarygina E.G. Neuromorphological and molecular effects of ethanol. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018; 2 (99): 28–32. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-28-32](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-28-32)

Neuromorphological and molecular effects of ethanol

Solonsky A.V., Prokopieva V.D., Yarygina E.G.

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Using methods of light, electronic microscopy, biochemical methods of the analysis typical for action of ethanol alterations of the structure and function of membrane structures of neurons, glial cells of human brain, biomolecules of erythrocytes and blood plasma are established. Activation of synthesis of membranes in brain cells, activation of autophagy and apoptosis are most substantial. Induction of oxidative modification both of protein and lipid molecules of blood plasma is established.

Keywords: brain, person, electronic, light microscopy, membrane, ethanol, development, synapse, neuron, proteins, lipids, blood.

REFERENCES

1. Ryzhavsky B.Ya. Razvitiye golovnogo mozga: otdalennyye posledstviya vliyaniya nekomfortnykh usloviy [Brain development: distant consequences of influence of uncomfortable conditions]. Khabarovsk, 2002: 162 (in Russian).
2. Semchenko V.V., Stepanov S.S., Alekseeva G.V. Postanoksicheskaya entsefalopatiya [Postanoxic encephalopathy]. Omsk, 1999: 448 (in Russian).
3. Kovetsky N.S., Solonsky A.V., Moiseeva T.L. Narusheniya razvitiya golovnogo mozga plodov, poluchennykh ot materey, upotrebyavshikh alkohol v period beremennosti [Disturbances of development of brains of fetuses obtained from mothers using alcohol in period of pregnancy]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova – S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 1995; 3: 58–63 (in Russian).
4. Solonsky A.V. Development of brain vessels in human embryos and fetuses in conditions of prenatal exposure to alcohol. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2008; 38 (4): 373–376.
5. Vlasyuk V.V. Rodovaya travma i perinatalnyie narusheniya mozgovogo krovoobrascheniya [Birth trauma and perinatal disturbances of cerebral circulation]. Sankt-Peterburg, 2009: 252 (in Russian).
6. Paltsev M.A. Molekulyarnaya meditsina i progress fundamentalnykh nauk [Molecular medicine and progress of fundamental sciences]. *Vestnik RAN – Bulletin of RAS*. 2002; 72 (1): 13–21 (in Russian).
7. Solonsky A.V., Kudrenko A.S., Semke V.Ya., Logvinov S.V. Neyromorfologicheskie aspekty razvitiya koryi bolshogo mozga cheloveka v usloviyakh prenatalnoy alkoholizatsii i gipoksii [Neuromorphological aspects of development of human cerebral cortex exposed to prenatal alcoholization and hypoxia]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2013; 1 (76): 70–74 (in Russian).
8. Solonsky A.V., Prokopieva V.D., Bokhan N.A. Strukturno-funktsionalnyie osobennosti membran kletok krovi i mozga pri alkoholnoy intoksikatsii [Structural-functional peculiarities of 32 membranes of cells of blood and brain in alcohol intoxication]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2006; 3 (42): 36–39 (in Russian).
9. Bokhan N.A., Prokopieva V.D. Molekulyarnyye mekhanizmy vliyaniya etanola i ego metabolitov na eritrotsity in vitro i in vivo [Molecular mechanisms of influence of ethanol and its metabolites on erythrocytes in vivo and in vitro]. Tomsk: Publishing House of Tomsk University, 2004: 166 (in Russian).
10. Yarygina E.G., Prokopieva V.D. Zashchita belkov i lipidov plazmy krovi ot povrezhdeniya, indutsirovannogo etanolom i atsetaldegidom [Protection of blood plasma proteins and lipids against damage induced by ethanol and acetaldehyde]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2015; 3 (88): 5–8 (in Russian).
11. Burov Yu.V., Vedernikova N.N. Neyrohimiya i farmakologiya alkoholizma [Neurochemistry and pharmacology of alcoholism]. Moscow: Meditsina, 1985: 240 (in Russian).
12. Ivanova S.A., Vetlugina T.P., Bokhan N.A., Epstein O.I. Immunobiologiya addiktivnykh rasstroystv: mekhanizmy psichoneuroimmunomodulyatsii [Immunobiology of addictive disorders: mechanisms of psychoneuroimmunomodulation]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2002; 1 (23): 50–57 (in Russian).
13. Nuzhnyy V.P. Mekhanizmy i klinicheskie proyavleniya toksicheskogo deystviya alkogolya. Rukovodstvo po narkologii [Mechanisms and clinical manifestations of toxic action of alcohol. Handbook of Addiction Psychiatry]. N.N. Ivanets, ed. Moscow: ID Medpraktika-M, 2002; vol. 1–2, chapter 6 (in Russian).
14. Prokopieva V.D., Tyulina O.V. Okislitelnyy stress pri alkoholizme [Oxidative stress in alcoholism]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2004; 2 (32): 61–66 (in Russian).
15. Bokhan N.A., Mandel A.I., Ivanova S.A., Prokopieva V.D., Artemyev I.A., Nevidimova T.I., Masterova E.I., Voevodin I.V., Aboloni A.F., Shushpanova T.V. Staryie i novyye problemy narkologii v kontekste mezhdistsiplinarnykh issledovaniy [Old and new problems of addiction psychiatry in context of interdisciplinary research]. *Voprosy narkologii – Journal of Addiction Problems*. 2017; 1: 26–62 (in Russian).
16. Huang M.C., Chen C.N., Peng F.C., Tang S.H., Chen C.C. Alterations in oxidative stress status during early alcohol withdrawal in alcoholic patients. *J. Formos Med. Assoc.* 2009; 108 (7): 560–569.

17. Bokhan N.A., Ivanova S.A. Okislitelnyy stress pri alkogolizme: vozmozhnosti metabolicheskoy korrektsii na etape formirovaniya remissii [Oxidative stress in alcoholism: possibilities of metabolic correction at the stage of remission formation] *Narkologiya - Narcology*. 2000; 10: 45–49 (in Russian).
18. Anokhina I.P. Osnovnyie biologicheskie mekhanizmyi zavisimosti ot psihoaktivnyih veshchestv [Main biological mechanisms of substance dependence]. *Voprosy narkologii – Journal of Addiction Problems*. 2013; 6: 40–59 (in Russian).
19. Tyulina O.V., Prokopieva V.D., Dodd R.D., Hawkins J.R., Clay S.W., Wilson D.O., Boldyrev A.A., Johnson P. In vitro effects of ethanol, acetaldehyde and fatty acid ethyl esters on human erythrocytes. *Alc. Alc.* 2002; 37 (2): 179–186.

Received February 1.2018

Accepted April 2.2018

Solonsky Anatoly V., MD, lead researcher of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.
 Prokopieva Valentina D., ScD, lead researcher of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.
 Yarygina Ekaterina G., Candidate of Biological Sciences, researchert of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

✉ Solonsky Anatoly V., anatol3@gmail.com

УДК 616.895.8:57.083.3

Для цитирования: Смирнова Л.П., Паршукова Д.А., Ермаков Е.А., Дмитриева Е.М., Бойко А.С., Федоренко О.Ю., Логинова Л.В., Кротенко Н.М., Серёгин А.А., Летова А.А., Синянский Л.Е., Корнетова Е.Г., Иванова С.А. Результаты поиска биомаркеров шизофрении. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 2 (99): 33–44. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-33-44](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-33-44)

Результаты поиска биомаркеров шизофрении

**Смирнова Л.П.¹, Паршукова Д.А.¹, Ермаков Е.А.², Дмитриева Е.М.¹,
Бойко А.С.¹, Федоренко О.Ю.¹, Логинова Л.В.¹, Кротенко Н.М.^{1,3},
Серёгин А.А.¹, Летова А.А.³, Синянский Л.Е.³, Корнетова Е.Г.^{1,3}, Иванова С.А.¹**

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

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины Россия, 630090, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8

³ Сибирский государственный медицинский университет Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

В результате комплексного исследования ряда показателей сыворотки крови больных шизофренией выявлено достоверное повышение концентрации глутамата, кортизола, глиального белка S100B, антител к основному белку миелина, нуклеарной фракции молекул средней массы (МСМ), ДНК-гидролизующей активности IgG на фоне выраженного снижения нейростероидов дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС), ароматической фракции МСМ, антител (АТ) к однонитевой ДНК, окисленного глутатиона. Мозговой нейротрофический фактор и активность ДНК-гидролизующих антител показали положительную корреляцию с ведущими позитивными симптомами у пациентов с шизофренией. Такие факторы, как ведущая негативная симптоматика и длительность заболевания более 3 лет, напротив, вызывают у этих пациентов однонаправленные изменения, которые выражаются в снижении концентрации стероидного нейротрофического фактора ДГЭАС, окисленного глутатиона и АТ к однонитевой ДНК. Методом протеомного анализа выявлены 4 неспецифических белка, характеризующих патогенетические изменения при шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения, периферические биомаркеры, нейростероиды, каталитические антитела.

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения относится к социально значимым расстройствам, для которого этиология и точные патофизиологические механизмы до настоящего времени не известны. Превалирующая моноаминовая (дофаминовая) теория не объясняет в полной мере патогенез заболевания. Кроме того, ответ на терапию современными антипсихотическими препаратами дают лишь 60% пациентов, что говорит о необходимости поиска новых подходов к изучению патогенеза шизофрении.

В основе нашего исследования лежит идея о мультифакториальности и гетерогенности шизофрении как заболевания. Одновременное сосуществование патогенетических механизмов, соответствующих разным гипотезам патогенеза шизофрении, предполагает широкий спектр маркеров для исследования. Принимая во внимание гетерогенный характер шизофрении, как в отношении этиологии, так и в отношении профиля симптомов, можно заранее предположить, что будет невозможно обнаружить узкий круг специфичных маркеров, способных правильно дифференцировать шизофрению. Соответственно нами был выбран путь, направленный на создание профиля биомаркеров, соответствующего комплексному характеру самого заболевания.

Представляет особый интерес сравнение и сопоставление выявленных наиболее значимых мар-

керов в сыворотке крови, определяемых с помощью скрининговых методов, с изменениями в белковом спектре, выявленными с помощью протеомного анализа. Соответственно второй методологический подход в работе был направлен на проведение сравнительного протеомного анализа сыворотки крови больных шизофренией и здоровых лиц для выявления у пациентов специфичных белков, не характерных для здоровых лиц.

На основании литературных данных и результатов наших работ предложен следующий перечень определяемых в сыворотке крови показателей: концентрация окисленного и восстановленного глутатиона, содержание дофамина и глутамата, спектр молекул средней массы (нуклеарная, ароматическая и токсическая фракции), уровень АТ к нативной и денатурированной ДНК, концентрация кортизола, мозгового нейротрофического фактора (BDNF), уровень антител к белку S-100, концентрация ДГЭА и ДГЭАС [1]. Исследование периферических биомаркеров в сыворотке крови пациентов проводилось с учетом клинической симптоматики и длительности заболевания.

Целью настоящего исследования явился поиск периферических маркеров шизофрении с использованием скрининговых методов и протеомного анализа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинически обследовано 230 лиц, из них 180 пациентов имели диагноз шизофрении, 50 психически и соматически здоровых человек составили группу контроля. Все пациенты находились на лечении в отделении эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (руководитель отделения – д.м.н., профессор А.В. Семке). Критериями включения в исследование для больных являлось наличие установленного диагноза шизофрении, а для здоровых – отсутствие любых форм психических расстройств; для всех лиц – возраст от 18 до 60 лет, отсутствие соматических заболеваний в стадии обострения, отсутствие наркомании и алкоголизма и наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании. При клиническом исследовании пациентов использовалась шкала позитивных и негативных синдромов (PANSS).

Кровь для исследования забирали из локтевой вены утром натощак при поступлении в клинику до назначения терапии в пробирки типа Vacuette с активатором образования сгустка. Для получения сыворотки кровь центрифугировали при 2000 g 20 минут в центрифуге с охлаждением Orto Alresa Digicen 21R (Испания).

Для проведения сравнительного анализа протеомных профилей образцов сыворотки крови больных шизофренией были выполнены следующие этапы: аффинная хроматография для очистки сыворотки крови от мажорных белков, концентрирование белков, электрофорез в ПААГ по методу Леммли. Масс-спектрометрический анализ проводили с использованием MALDI-TOF масс-спектрометра Autoflex («Bruker Daltonics», Германия) в Объединенном центре геномных, протеомных и метаболомных исследований ИХБФМ СО РАН (Новосибирск). Для каждого образца записывали спектр, полученный в результате суммирования 10 одиночных спектров (1400–2000 импульсов лазера). Для записи использовали программное обеспечение FlexControl 2.4 (Build 38), а для обработки и анализа масс-спектров FlexAnalysis 2.4 (Build 11) фирмы «Bruker Daltonics» (Германия). Идентификацию белков по наборам значений масс-пептидов проводили с использованием опции Peptide Fingerprint программы Mascot (www.matrixscience.com) («Matrix Science», США). Были заданы следующие параметры поиска: база данных белковых последовательностей NCBI, таксон Homo sapiens.

Для изучения каталитических свойств антител применялся следующий комплекс методов. Выделение IgG из сыворотки крови проводили методом аффинной хроматографии на хроматографе АКТА Pure (GE Healthcare, Швеция). Гомогенность препаратов антител подтверждали методом электрофореза в градиентном 4–18% ПААГ. Белки окрашивали AgNO₃ либо кумасси R-250. Гель-фильтрация антител в условиях рН-шока проводилась методом высоко эффективной гель-фильтрации: белок элюировали кислым буфером, полученные фракции нейтра-

лизовали 1 М калий-фосфатным буфером (рН 8,8), электрофоретический анализ продуктов реакции проводили при разделении белков по методу Леммли. Для проведения реакции гидролиза ДНК препаратами IgG осуществляли синтез плазмиды pBluescript согласно протоколам фирмы QIAGEN (США) «Plasmid Mini, Midi and Maxi Kits». Определение ДНК-гидролизующей активности антител проводили в 1,2% агарозном геле с последующей окраской ДНК бромистым этидием. Глубина гидролиза оценивалась по превращению суперскрученной формы ДНК плазмиды в кольцевую и линейную формы. Измерение относительной активности IgG было нормализовано по стандартным условиям реакции, а полное преобразование суперскрученной ДНК в линейную форму принималось за 100%. Определение кинетических параметров реакции гидролиза проводили на участках линейной зависимости скорости реакции от времени и концентрации антител методом нелинейной регрессии с использованием программы Origin Pro 8.6.

Определение окисленного и восстановленного глутатиона в сыворотке крови основано на образовании флуоресцирующего комплекса глутатиона с ортофталевым альдегидом. Измерение флуоресценции изучаемых образцов проводилось на спектрофлуориметре Varion (США).

Спектр молекул средней массы оценивали с помощью известного скрининг-метода Н.И. Габриэлян и В.И. Липатовой в нашей модификации. Три фракции МСМ определялись при следующих длинах волн: 230 нм – нуклеарная фракция, 254 нм – токсическая фракция, 280 нм – ароматическая фракция. Результаты представлены в условных единицах с вычислением нескольких коэффициентов: коэффициент ароматичности (КА=E230/E280), коэффициент распределения (КР=E280/E254) и пептидарно-нуклеарный коэффициент (ПНК=E230/E254).

Определение антител к нативной и денатурированной ДНК проводили с помощью наборов для иммуноферментного анализа (ИФА) «ORGENETEC Diagnostica» (Германия). Определение концентрации дофамина проведено методом ИФА с применением наборов «Dopamine ELISA FastTrack» (Labor Diagnostika Nord, Германия). Определение концентрации кортизола проводили методом ИФА с помощью набора «Стероид ИФА-кортизол-01» («Алкор Био», Россия). Концентрации белка S100B определяли с помощью набора «CanAg S100 EIA» (Fujirebio Diagnostics, INC., США). Определение концентрации дегидроэпиандростерона приводили с использованием набора для ИФА «DHEA EIA3415» (DRG International Inc., Германия). Для определения концентрации дегидроэпиандростерона сульфата использовали набор «Стероид ИФА-ДГЭА-сульфат» («Алкор Био», Россия). Результаты ИФА оценивали по оптической плотности на автоматическом микропланшетном спектрофотометре Epoch (BioTek Instruments, США) при длине волны 450 нм, для белка S100B при 620 нм, результаты выражены в нг/мл.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы STATISTICA (версия 10.0) для Windows. Выборки проверялись на нормальность распределения по критерию Шапиро-Уилка. Достоверность различий определялась по t-критерию Стьюдента при нормальном распределении для независимых выборок с вычислением среднего и ошибки среднего. Для независимых выборок при распределении, отличающемся от нормального, достоверность различий определяли по U-критерию Манна-Уитни с вычислением медианы и квартилей. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст больных шизофренией, включенных в исследование, составил 31,5 (19,1; 47,4) года; длительность заболевания в среднем составила 9,9 (3,8; 19,7) года. Клинически верифицированные диагнозы согласно МКБ-10 поставлены врачами отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Максимально представленная в работе форма шизофрении – параноидная составила 64% от всех обследованных больных. Остальные клинические формы шизофрении представлены: 16% – простой и 20% – резидуальной формами. В соответствии с ведущей симптоматикой пациенты были разделены на две группы: группу с ведущей позитивной симптоматикой (23,7±3,3 балла по шкале PANSS) и группу с ведущей негативной симптоматикой (25,8±4,1 балла по шкале PANSS). В качестве контрольной группы обследованы психически и соматически здоровые лица, соответствующие по полу и возрасту больным. Отбор здоровых лиц проводили, используя углубленный опрос с помощью «Анкеты обследования здоровых лиц».

В основе патогенеза шизофрении лежит нарушение соотношения дофамино/глутаматного гомеостаза [2]. Поэтому мы проверили уровни дофамина и глутамата в сыворотке крови участников исследования. Различий в содержании дофамина между пациентами и здоровыми лицами не выявлено, также отсутствовала статистически значимая зависимость его количества от клинических параметров шизофрении. Этот результат может быть связан с целым рядом причин, но в любом случае это говорит о нецелесообразности определения сывороточного дофамина у больных шизофренией. В отличие от дофамина, уровень глутамата в сыворотке крови больных на фоне выраженной клинической симптоматики оказался повышенным: выявлено его увеличение в 2 раза (21,303±0,416 нмоль/мкл) по сравнению с группой контроля (10,566±0,507 нмоль/мкл) ($p < 0,0001$) [3]. Этот факт может свидетельствовать о преобладающей роли нарушения глутаматергической нейротрансмиссии при шизофрении.

Наибольшей популярностью среди периферических сывороточных маркеров при психических расстройствах пользуется мозговой нейротрофический фактор – регуляторный белок нервной ткани, синтезирующийся в нейронах и глиии [4, 5].

Однако по результатам нашей работы статистически значимых различий в концентрации сывороточного BDNF у здоровых людей и больных шизофренией не выявлено. Также не обнаружено значимых различий в его уровне в зависимости от длительности заболевания. Но при изучении концентрации BDNF в сыворотке крови больных шизофренией с учетом преобладающей симптоматики обращает на себя внимание тенденция к увеличению концентрации BDNF в группе пациентов с преобладанием позитивной симптоматики по сравнению с группой с преобладанием негативной симптоматики. Корреляционный анализ выявил положительную корреляцию концентрации BDNF с баллом по шкале PANSS для позитивных симптомов ($r=0,284$, $p=0,004$) [6]. Известно, что за формирование позитивной симптоматики отвечает дофаминергическая система, а между BDNF и дофаминергической системой существует тесная связь. BDNF обладает защитным эффектом в отношении дофаминергических нейронов. Дофамин, в свою очередь, способен индуцировать транскрипцию его гена [7]. Вероятно, что при выраженных позитивных симптомах увеличивается синтез BDNF. Исходя из вышесказанного, общую закономерность подтверждает результат параллельного отсутствия изменений в концентрации дофамина и концентрации BDNF в сыворотке крови у обследованных больных. Несмотря на то что экспрессия и секреция BDNF регулируются при развитии нейрональной активности, видимо, процессы, происходящие в головном мозге, в данном случае не находят своё отражение в сыворотке крови.

Другое популярное для исследования при психических расстройствах вещество относится к группе нейростероидов – дегидроэпиандростерон и его сульфат. ДГЭА образуется в мозге и коре надпочечников из нейростероида – предшественника прегненолона, для синтеза последнего необходим холестерин. Описанные нейростероиды состоят в тесной функциональной взаимосвязи с BDNF. Они регулируют его уровень, а BDNF, в свою очередь, может модулировать активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [8]. Другим автором описывается антиглюкокортикоидное действие ДГЭАС, защищающее клетки гиппокампа от нейротоксических эффектов кортизола [9]. Наше исследование сывороточного ДГЭАС у больных шизофренией показало его достоверное снижение по сравнению со здоровыми лицами ($p=0,001$). Кроме того, были выявлены половые особенности содержания ДГЭАС в сыворотке крови больных и здоровых лиц. У больных мужчин обнаружена более высокая концентрация ДГЭАС по сравнению с женщинами. Существенное уменьшение ДГЭАС у мужчин, больных шизофренией, по сравнению со здоровыми мужчинами обнаружено в зависимости от увеличения длительности заболевания. Статистически значимое уменьшение сывороточного ДГЭАС выявлено в группе пациенток с продолжительностью заболевания более 3 лет.

Таким образом, длительность шизофренического процесса коррелирует со снижением концентрации ДГЭАС в сыворотке пациентов [6, 10].

Кроме того, известно, что коэффициенты ДГЭА и ДГЭАС к кортизолу в сыворотке крови отрицательно коррелируют с продолжительностью заболевания. В результате ИФА у пациентов с шизофренией было выявлено достоверное ($p=0,048$) повышение уровня кортизола в сыворотке крови ($610,27 \pm 15,58$ нмоль/л) по сравнению с группой контроля ($540,73 \pm 22,94$ нмоль/л). В то же время не было выявлено статистической разницы в группах с разной клинической симптоматикой и длительностью заболевания [11]. Снижение концентрации ДГЭАС, одновременно с увеличением концентрации кортизола у этих же больных, может быть обусловлено наличием общего предшественника прегненолона в системе синтеза гормонов кортизола и ДГЭА [6].

Одним из неспецифических компонентов патогенеза шизофрении является синдром эндогенной интоксикации, в основе которого лежит активация деструктивных процессов у больных шизофренией. До настоящего времени не до конца понятен механизм запуска этих процессов. Неспецифические воспалительные реакции при шизофрении наряду с повышенной секрецией глюкокортикоидов (кортизола в частности) активируют кинурениновый путь распада триптофана в центральной нервной системе, что может иметь ряд нейротоксических эффектов [12].

Уровень эндогенной интоксикации принято оценивать по спектру молекул средней массы (МСМ), представленному тремя фракциями молекул, отличающихся по молекулярной массе. Патологические изменения в содержании МСМ связывают с нарушением процессов протеолиза у больных шизофренией. В ходе исследования МСМ, как показателя эндогенной интоксикации, у больных на фоне выраженной клинической симптоматики было обнаружено достоверное увеличение токсической фракции и снижение коэффициента распределения ($МСМ254=0,321 \pm 0,048$ усл.ед. А254, $p=0,005$; $KP=0,909 \pm 0,103$, $p<0,001$) по сравнению с группой контроля ($МСМ254=0,287 \pm 0,015$ усл.ед. А254, $KP=1,235 \pm 0,103$). Кроме того, выявлено достоверное повышение коэффициента ароматичности при достоверном снижении самой ароматической фракции ($КА=0,472 \pm 0,133$, $p<0,001$; $МСМ280=0,293 \pm 0,058$ усл.ед. А280, $p=0,005$) по сравнению с группой контроля ($КА=0,365 \pm 0,146$; $МСМ280=0,323 \pm 0,076$ усл.ед. А280). Также показано достоверное повышение содержания нуклеарной фракции ($МСМ230=0,116 \pm 0,021$ усл.ед. А230, $p<0,001$) по сравнению с группой контроля ($МСМ230=0,098 \pm 0,035$ усл.ед. А230). Увеличение нуклеарной фракции МСМ230 связано с накоплением в крови остатков нуклеиновых кислот, появившихся, возможно, в результате усиления процессов апоптоза при шизофрении [13].

Этот результат, подтверждающий наличие в сыворотке крови больных шизофренией остатков нуклеиновых кислот, напрямую связан с результатами большого исследования, выявившего в сывороточных показателях больных шизофренией наличие ДНК-гидролизующей активности, что имеет важное фундаментальное значение в исследовании патогенеза этого заболевания.

Наличие поврежденной ДНК предполагало проверку уровня АТ к ДНК у больных шизофренией. Но увеличение титра АТ к ДНК выявлено не было. Определение уровня антител к двунитевой ДНК у больных шизофренией показало, что он остается в пределах нормальных значений и практически не имеет достоверных различий со здоровыми лицами и в зависимости от клинических особенностей заболевания. При изучении количества АТ к денатурированной (однонитевой) ДНК обнаружено достоверное снижение титра у больных шизофренией ($p=0,009$) в отличие от здоровых лиц. У больных с ведущей негативной симптоматикой выявлено достоверное ($p=0,005$) снижение титра АТ к однонитевой ДНК ($5,44 \pm 2,33$ Е/мл) по сравнению с контрольной группой ($7,88 \pm 2,75$ Е/мл). При увеличении длительности заболевания от 2 до 7 лет снижение титра АТ становится значимым ($6,61 \pm 3,85$; $p=0,049$) и при длительности более 7 лет продолжает снижаться ($4,85 \pm 2,25$; $p=0,005$). Можно предположить, что снижение уровня АТ к ДНК у больных с ведущей негативной симптоматикой и в зависимости от длительности заболевания является отражением снижения или изменения функциональных свойств IgG [14]. Таким образом, несмотря на наличие остатков нуклеиновых кислот в крови больных шизофренией, аутоантител к ним в организме больных не образуется. Значит, должен существовать другой механизм их утилизации.

На основании данных о высокой ДНК-гидролизующей активности IgG при ряде заболеваний [15, 16, 17] нами изучена аналогичная активность IgG, выделенных из сыворотки крови больных шизофренией. Принадлежность изучаемой каталитической активности непосредственно АТ подтверждена соответствием ряду жестких критериев, а именно выделение антител на аффинном сорбенте, электрофоретическая гомогенность антител, соответствие профиля оптической плотности при гелефильтрации антител в кислых условиях (pH 2,6) и профиля каталитической активности. На основании связывания выделенных IgG со специфическим сорбентом Protein G Sepharose был доказан факт принадлежности исследуемой нами активности непосредственно иммуноглобулинам класса G больных шизофренией. Гомогенность препаратов IgG была подтверждена методом градиентного электрофореза, в ходе которого было показано наличие единственной полосы на уровне молекулярной массы 150 кДа, что соответствует иммуноглобулинам класса G (рис. 1).

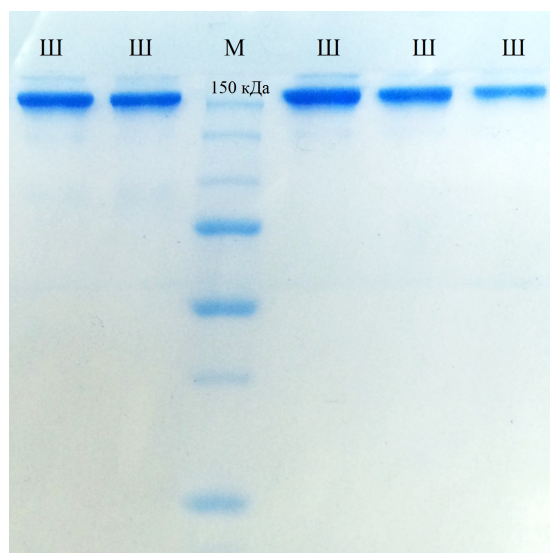


Рисунок 1. Электрофоретический анализ гомогенности препаратов IgG (окраска Cumassi R-250)

Примечание. Препаратам IgG на электрофореграмме соответствует полоса 150 кДа. М – маркеры молекулярной массы белков, Ш – IgG крови больных шизофренией.

Кроме того, была проведена высокоэффективная гель-фильтрация препаратов IgG в условиях рН-шока (рН 2,6). ДНК-гидролизующую активность препаратов антител оценивали по гидролизу ДНК плазмиды. Гель-фильтрация IgG в условиях рН-шока не привела к снижению ДНК-гидролизующей активности. Для исследованных препаратов антител профиль оптической плотности ($\lambda=280$ нм) совпадал с профилями ДНК-гидролизующей активности (рис. 2), что является ещё одним доказательством принадлежности изучаемой активности непосредственно IgG [18].

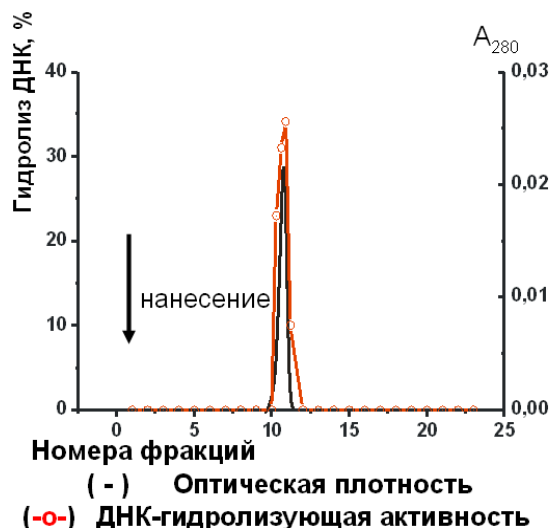


Рисунок 2. Профили высокоэффективной гель-фильтрации (рН 2,6) смеси выделенных IgG сыворотки больных шизофренией

По результатам нашего исследования, 93% всех обследованных больных шизофренией продемонстрировали высокую ДНК-азную активность IgG, имеющую достоверные отличия с контрольной группой (рис. 3). Кроме того, ДНК-гидролизующая активность IgG продемонстрировала наличие зависимости от ведущей симптоматики [19]. Среднее значение относительной ДНК-азной активности иммуноглобулинов класса G пациентов с ведущей позитивной симптоматикой (56,1%) практически в 1,6 раза выше ($p<0,05$), чем для пациентов с ведущей негативной симптоматикой (34,0%).

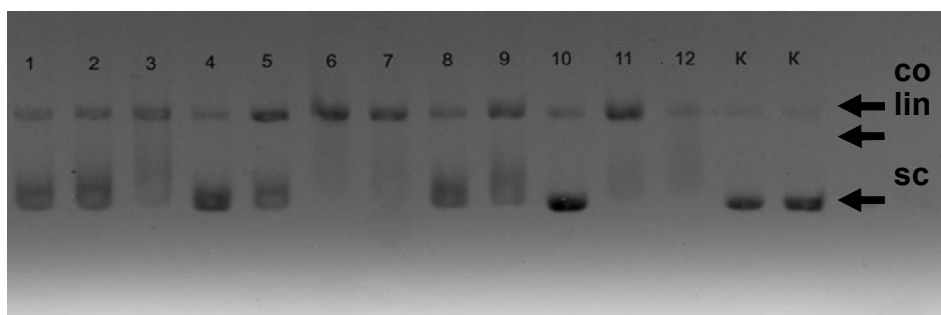


Рисунок 3. Анализ ДНК-азной активности препаратов IgG

Примечание. Дорожки 1–12 – препараты IgG больных шизофренией; формы ДНК – плазмиды pBluescript: sc – суперскрученная, со – кольцевая, lin – линейная; К – контроль.

Относительная активность гидролиза ДНК антителами здоровых лиц колеблется в пределах от 0 до 10%.

Кроме того, были определены кинетические параметры реакции гидролиза: константы Михаэлиса и каталитической константы: K_m и V_{max} (k_{cat}) гидролиза суперскрученной ДНК. Для препарата IgG больного шизофренией с ведущей негативной сим-

птоматикой константы K_m и k_{cat} были следующими: $K_m=95\pm18$ нМ, $k_{cat}=(2,7\pm0,3)\times10^{-3}$ мин⁻¹. Препарат IgG больного шизофренией с ведущей позитивной симптоматикой обладал схожим значением $K_m=85,0\pm12,0$ нМ и в то же время более высоким значением $k_{cat}=(7,9\pm0,5)\times10^{-3}$ мин⁻¹. Таким образом, активность абзимов проявляет большее сродство к ДНК, чем у классических ДНК-аз [20].

Кроме того, на небольшой выборке больных была выявлена высокая протеолитическая и оксидоредуктазная активность сывороточных IgG больных шизофренией [21, 22, 23, 24]. На основании этих фактов мы предположили, что каталитически активные антитела больных шизофренией берут на себя ферментативные функции, сниженные в процессе развития заболевания. Наличие окислительного стресса и дисфункции антиоксидантной системы у больных шизофренией подтверждено большим количеством работ [25, 26, 27, 28]. Для оценки состояния антиоксидантной системы у наших больных был выбран наиболее информативный маркер состояния окислительно-восстановительных процессов – глутатион. Мы не выявили взаимосвязи изменений количества восстановленного глутатиона как с длительностью заболевания, так и с преобладающей симптоматикой больных шизофренией. В то же время содержание окисленной формы глутатиона достоверно снижено у больных с ведущей позитивной симптоматикой и зависит от длительности заболевания. В группе больных шизофренией с длительностью заболевания менее 2 лет уже выявлено достоверное снижение окисленного глутатиона в сравнении со здоровыми людьми, в дальнейшем эта тенденция сохраняется. Увеличение количества окисленного глутатиона и тенденция к снижению восстановленного антиоксиданта говорит о явном сдвиге в сторону прооксидантных процессов при длительном течении заболевания [29].

Таким образом, результаты нашего исследования убедительно доказывают активацию окислительного стресса и выраженное повреждение клеточных структур у больных шизофренией, что, в свою очередь, может запускать воспалительные реакции, роль которых также широко обсуждается в патогенезе шизофрении [30]. Эти процессы должны сопровождаться появлением соответствующих маркеров – мозгоспецифических белков или антител к ним.

Мы провели исследование белка S100B – маркера повреждения глиальных клеток – в сыворотке крови обследованных лиц. Концентрация S100B в группе больных шизофренией оказалась статистически значимо повышена по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Но она не зависела от длительности заболевания и ведущей клинической симптоматики, оцененной по шкале PANSS [31]. Другой важный компонент, отражающий целостность клеток глии, – это основной белок миелина (ОБМ) олигодендроцитов. Его выраженные иммуногенные свойства могут способствовать появлению аутоантител на периферии. Определение уровня сывороточных антител к ОБМ у больных шизофренией выявило достоверный рост ($p = 0,0004$) содержания IgG к ОБМ по сравнению с группой контроля. Однако в группах пациентов с разной ведущей симптоматикой не было обнаружено достоверной разницы в содержании сывороточных антител к ОБМ [32].

В совокупности эти изменения не являются строго специфичными для патогенеза шизофрении, однако могут свидетельствовать о нарушении нейромедиальных взаимодействий и являться важными маркерами для мониторинга состояния пациентов в ходе лечения.

Таким образом, наше исследование классических периферических маркеров шизофрении выявило крайне гетерогенный характер их изменений и, по сути, отсутствие возможности с их помощью достаточно полно и информативно охарактеризовать происходящие в организме больных изменения. Поэтому актуален поиск возможных новых маркеров шизофрении с помощью высокотехнологичных протеомных методов.

Анализ протеомных профилей образцов сыворотки крови выявил различия в электрофоретическом распределении белков, специфичные для шизофрении и не характерные для здоровых лиц. Достоверные отличия в спектре распределения белков были обнаружены нами в областях высоких, средних и низких молекулярных масс: 206, 180, 128, 97, 94, 88, 40, 32, 30, 28, 20, 15 и 12 кДа [33]. Этот наш результат согласуется с результатом, полученным японскими коллегами Н. Tanaka, Y. Yoshimura et al., которые также выявили отличия в области 180 и 120–128 кДа у больных по сравнению со здоровыми людьми [34].

При проведении сравнительного масс-спектрометрического анализа белков из выявленных областей были обнаружены белки, встречающиеся у больных шизофренией и отсутствующие у здоровых лиц (таблица 1).

Т а б л и ц а 1
Белки сыворотки крови, выявленные у больных шизофренией, которые отсутствуют в сыворотке здоровых лиц

Молекулярная масса, Да	Score	Название белка	Код белка
92843	75	V-тип иммуноглобулиноподобного домена	Q86VR7
30651	73	H-связывающий фактор комплемента второго типа	P36980
28116	62	Ядерный белок-1 специфичный для зародышевых гаплоидных клеток	Q75WM6
21995	58	Фосфомевалонаткиназа (EC 2.7.4.2)	Q15126

В области 90–95 кДа найден белок с молекулярной массой 92843 Да – V-тип иммуноглобулин-подобного домена [35]. Это трансмембранный белок, содержащий сигнальный пептид, иммуноглобулин-подобный домен V типа, который действует как ингибитор альтернативного пути активации комплемента. Показано, что активация C3-комплемента вызывает структурные перестройки этого белка в области тиоэфирной связи, через которую V тип Ig-подобного домена прикрепляет поверхностный патоген [36]. Это белок не только входит в состав фагоцитарного рецептора, но также является мощным ингибитором альтернативных конвертазных путей.

Таким образом, структура данного белка дает представление о сложных макромолекулярных структурных перестройках, которые происходят во время активации комплемента. Иммуногистохимический анализ продемонстрировал экспрессию данного белка в печени, на клетках Купфера и на макрофагах в различных тканях, включая сердце, надпочечники и легкие [37].

В области 30 кДа обнаружен белок с молекулярным весом 30631 Да – связывающий фактор комплемента второго типа (Complement factor H-related protein 2-CFHR2) [38]. Этот белок также участвует в регуляции системы комплемента. Фрагменты комплемента эффективно конкурируют с физиологическим ингибитором комплемента CFH. Н-связывающий фактор комплемента второго типа может ассоциироваться с липопротеинами и может играть определенную роль в липидном метаболизме. Концентрация CFHR2 в сыворотке крови является относительно низкой (<50 мкг/мл). Его функциональное значение ещё не изучено, известна только его способность связываться с некоторыми бактериями, которые в дальнейшем подвергаются комплемент-зависимому лизису. Однако роль CFHR2-белка в регуляции комплемента до сих пор не ясна [39].

В общей картине эти данные о белках, модулирующих иммунный ответ, укладываются в известное изменение иммунологического гомеостаза при шизофрении, обусловленное снижением регулирующей функции системы Т-лимфоцитов супрессоров, которое приводит к активации гуморального иммунитета у этих больных [40].

В белковой области 28 кДа идентифицирован ядерный белок-1, специфичный для зародышевых гаплоидных клеток с молекулярным весом 28116 Да [41]. Альтернативные названия этого белка: гистон H1t2 или Haspin – сокращённое название от «haploid germ cell-specific nuclear protein kinase» – это ядерная протеинкиназа, специфичная для гаплоидных зародышевых клеток. Он необходим для конденсации ДНК, связывает двух- и одноцепочечную ДНК, АТФ и протамин-1. Впервые обнаружена экспрессия белка Haspin избирательно в семенниках, позднее в более низких концентрациях он был обнаружен в тимусе, костном мозге, печени и других тканях, а также во всех пролиферирующих клетках. Белок Haspin 1 представляет собой серин-треониновую протеинкиназу, активирующую митоз в делящихся клетках [42].

В низкомолекулярной белковой области в районе 20 кДа была обнаружена экспрессия фосфомевалонат киназы (ЕС 2.7.4.2) с молекулярным весом 21995 Да. Фосфомевалонат киназа – фермент мевалонатного пути, включающего реакции, начинающиеся с кофермента ацетила (ацетил-CoA) и приводящие к образованию фарнезилпирофосфата, который лежит в основе продукции холестерина, желчных кислот, долихола и пренелирования белков.

Учитывая важную роль изопреноидов, диспропорции в их синтезе могут привести к клеточной дисфункции и развитию заболеваний с нарушениями липидного спектра. Мы предполагаем, что экспрессия этого фермента у больных шизофренией может быть компенсаторным механизмом в ответ на изменение метаболизма стероидов и нейростероидов, описанное нами выше, в котором холестерин играет роль метаболического предшественника, необходимого для их синтеза [43].

Таким образом, с помощью метода протеомного анализа у больных шизофренией выявлены 4 неспецифичных белка, определённым образом характеризующие нарушения адаптивных и гомеостатических возможностей этих пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате комплексного исследования в крови больных шизофренией было выявлено достоверное повышение концентрации глутамата, кортизола, глиального белка S100B, антител к ОБМ, нуклеарной фракции МСМ, ДНК гидролизующей активности IgG на фоне выраженного снижения уровня нейростероидов ДГЭА и ДГЭАС, ароматической фракции МСМ, АТ к одонитовой ДНК, окисленного глутатиона. Все эти разнонаправленные изменения вполне определённым образом характеризуют патогенетические изменения в организме больных.

В то же время изменения ряда других показателей обозначили выраженную зависимость от клинических особенностей шизофрении. Мозговой нейротрофический фактор и активность ДНК-гидролизующих антител показали положительную корреляцию с ведущими позитивными симптомами, что определённым образом характеризует защитные силы организма, стремящиеся, по всей видимости, нивелировать последствия острого психоза. Напротив, зависимость от ведущей негативной симптоматики и от длительности заболевания вызывает однонаправленные изменения, отражающие снижение функциональных сил организма, и выражается в снижении у этих больных концентрации стероидного нейротрофического фактора ДГЭАС, окисленного глутатиона и АТ к одонитовой ДНК. Возможно, что использование показателей, имеющих зависимость от клинической симптоматики и длительности заболевания, в качестве дополнительных параклинических методов позволит прогнозировать картину развития заболевания и в перспективе поможет оценить эффективность проводимой терапии.

Выявленные с помощью масс-спектрометрии в сыворотке крови больных шизофренией белки, которые отсутствуют в сыворотке здоровых людей, вероятно, являются следствием развившегося заболевания и позволяют прояснить неизвестные ранее особенности патогенеза болезни. Возможно, именно методы протеомного анализа позволят выявить специфичные маркёры шизофрении.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом РФФИ № 14-15-00480 «Поиск ключевых биомаркеров патогенеза социально значимых эндогенных психических расстройств» (2014–2016).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол комплексного обследования больных рассмотрен и утвержден биоэтическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ в соответствии с Хельсинкским соглашением по правам человека (№ 45 от 21 ноября 2011 г.).

БЛАГОДАРНОСТЬ

Выражаем благодарность за проведение протеомного анализа Владимиру Васильевичу Ковалю, руководителю Объединенного Центра геномных, протеомных и метаболомных исследований ИХБФМ СО РАН (Новосибирск).

ЛИТЕРАТУРА

1. Узбеков М.Г., Гурович И.Я., Иванова С.А. Потенциальные биомаркеры психических заболеваний в аспекте системного подхода. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2016; 1 (26): 77–94.
2. Marc Laruelle, Lawrence S. Kegeles, Anissa Abi-Dargham. Glutamate, Dopamine, and Schizophrenia: From Pathophysiology to Treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006; 1003: 138–158. doi 10.1196/annals.1300.063
3. Ivanova S.A., Boyko A.S., Fedorenko O.Yu., Krotenko N.M., Semke A.V., Bokhan N.A. Glutamate concentration in the serum of patients with schizophrenia. *Procedia Chemistry*. 2014; 10: 80–85.
4. Dell'Osso L., Del Debbio A., Veltri A., Bianchi C., Roncaglia I., Carlini M., Massimetti G., Catena Dell'Osso M., Vizzaccaro C., Marazziti D., Piccinni A. Associations between Brain-Derived Neurotrophic Factor Plasma Levels and Severity of the Illness, Recurrence and Symptoms in Depressed Patients. *Neuropsychobiology*. 2010, 62. 207–212. doi 10.1159/000319946
5. Nieto R., Kukuljan M., Silva H. BDNF and schizophrenia: from neurodevelopment to neuronal plasticity, learning, and memory. *Front. Psychiatry*. 2013; 4(45). doi org/10.3389/fpsy.2013.00045
6. Федоренко О.Ю., Лосенков И.С. Нейропротективные процессы у больных шизофренией. В книге: Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение. 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. Новосибирск, 2017: 105–130. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29013279>
7. Favalli G., Li J., Belmonte-de-Abreu P., Wong A.H., Daskalakis Z.J. The role of BDNF in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 2012; 46 (1): 1–11. doi 10.1016/j.jpsychires
8. Naert G., Maurice T., Tapia-Arancibia L., Givalois L. Neuroactive steroids modulate HPA axis activity and cerebral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein levels in adult male rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2007; 32 (8–10): 1062–78.
9. Misiak B., Frydecka D., Loska O., Moustafa A.A., Samochowiec J., Kasznia J., Stańczykiewicz B. Testosterone, DHEA and DHEA-S in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2018; 89: 92–102.
10. Loonen A.J.M., Ivanova S.A. Schizophrenia treatment – the new facets. Rijeka (Croatia): InTech; 2016. Chapter 6, Circuits Regulating Pleasure and Happiness in Schizophrenia: The Neurobiological Mechanism of Delusions: 109–134.
11. Бойко А.С., Иванова С.А. Периферические маркеры деструктивных процессов у больных шизофренией. В книге: Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение. 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. Новосибирск, 2017: 90–02. <https://elibrary.ru/item.asp?id=28973472>
12. Шилов Ю.Е., Безруков М.В. Кинуренины в патогенезе эндогенных психических заболеваний. Актуальные вопросы неврологии и психиатрии. *Вестник РАМН*. 2013; 1: 35–41.
13. Бойко А.С., Иванова С.А., Семке А.В., Бохан Н.А. Биомаркеры деструктивных процессов в сыворотке крови больных шизофренией. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 12–1: 56–61.
14. Смирнова Л.П., Ермаков Е.А., Бойко А.С., Бохан Н.А., Семке А.В., Иванова С.А. Антитела к нативной и денатурированной ДНК в сыворотке крови больных шизофренией в зависимости от клинических характеристик заболевания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 4(116): 47–51.
15. Nevinsky G. A., Buneva V. N. Catalytic antibodies in healthy humans and patients with autoimmune and viral diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2003; 7 (3): 265–276. DOI 10.1111/j.1582-4934.2003.tb00227.x
16. Бунева В.Н., Красноруцкий М.А., Невинский Г.А. Природные антитела к нуклеиновым кислотам. *Биохимия*. 2013. 78(2): 185–203. doi 10.1134/S0006297913020028
17. Бунева В.Н., Невинский Г.А. Исключительное многообразие каталитических антител с различными каталитическими активностями в крови пациентов с аутоиммунными и вирусными заболеваниями. *Молекулярная биология*. 2017; 51 (6): 969–984.
18. Ermakov E.A., Smirnova L.P., Borodyuk Y.N., Buneva V.N., Ivanova S.A., Nevinsky G.A. Possibility of pathogenic regulation of oxidative stress by catalytic antibody of patient with schizophrenia. *Acta Nature*. 2014; Spec No 1: 54.
19. Ермаков Е.А., Синянский Л.Е., Добрыгина Д.С. ДНК-гидролизующая активность антител сыворотки крови больных шизофренией с позитивной и негативной симптоматикой. Материалы 53-й Международной научной студенческой конференции МНСК-2015. М.: Медицина, 2015: 14.
20. 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; 5 (9): 150064.
21. Паршукова Д.А., Смирнова Л.П., Дмитриева Е.Г., Одинова Е.С., Иванова С.А., Невинский Г.А., Бунева В.Н. Природные абзимы крови больных шизофренией с протеолитической активностью. Научные труды V Съезда физиологов СНГ, V Съезда биохимиков России. *Acta Naturae*. 2016; Suppl: 43–44.
22. Parshukova D., Borodyuk Y., Smirnova L., Buneva V., Ivanova S., Semke A. The G-immunoglobulins of schizophrenic patients demonstrate proteolytic activity. *European Neuropsychopharmacology*. 2016; 26; Suppl 1: 20–21.
23. Синянский Л.Е., Меднова И.А., Ермаков Е.А. Абзимы с оксидоредуктазной активностью. Материалы 54-й Международной научной студенческой конференции МНСК-2016. М.: Медицина, 2016: 25.
24. Sinyanskii L., Smirnova L., Krotenko N., Mednova I., Ermakov E., Titova M., Alifirova V., Semke A., Ivanova S. Immunoglobulins G with oxidoreductase activity of patients with schizophrenia and multiple sclerosis. DRAFT ABSTRACT BOOK of 13th ISNI Congress Jerusalem. 2016: 129–130.
25. 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.
26. Иванова С.А., Смирнова Л.П., Щигорева Ю.Г., Бойко А.С., Семке А.В., Узбеков М.Г., Бохан Н.А. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и каталазы в эритроцитах больных шизофренией в динамике фармакотерапии традиционными антипсихотическими препаратами. *Нейрохимия*. 2014; 31 (1): 79–83
27. Flatow J., Buckley P., Miller B. J. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2013; 74 (6): 400–409. doi 10.1016/j.biopsych.2013.03.018
28. Ng F. et al. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2008; 11 (6): 851–876. doi: 10.1017/S1461145707008401

29. Иванова С.А., Смирнова Л.П., Щигорева Ю.Г., Семке А.В., Бохан Н.А. Глутатитон в сыворотке крови больных шизофренией в динамике антипсихотической терапии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 8 (160): 255–258.
30. Bergink V., Gibney S.M., Drexhage H.A. Autoimmunity, inflammation, and psychosis: a search for peripheral markers. *Biol Psychiatry*. 2014; 75 (4): 324–331. doi 10.1016/j.biopsych.2013.09.037
31. Бойко А.С., Лосенков И.С., Дмитриева Е.Г. Применение мультиплексного анализа в определении периферических биомаркеров у больных шизофренией, длительно получающих антипсихотическую терапию. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016; 4 (17): 196–201.
32. Паршукова Д.А. Исследование уровня антител к основному белку миелина у пациентов с шизофренией и здоровых лиц. Актуальные вопросы психиатрии и наркологии: сборник тезисов. Томск: Изд-во «Иван Федоров», 2016; 18: 125–126.
33. Дмитриева Е.М., Смирнова Л.П., Логинова Л.В., Серегин А.А., Дмитриева Е.Г., Иванова С.А. Анализ различий в электрофоретическом распределении белков сыворотки крови больных шизофренией и здоровых лиц. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2014; 3 (49): 209–210.
34. Tanaka H., Yoshimura Y., Nozaki M., Yomogida K., Tsuchida J., Tosaka Y., Habu T., Nakanishi T., Okada M., Nojima H., Nishimune Y. Identification and characterization of a haploid germ cell-specific nuclear protein kinase (Haspin) in spermatid nuclei and its effects on somatic cells. *J Biol Chem*. 1999; 274 (24): 17049–57.
35. Летова А.А., Дмитриева Е.М., Серегин А.А. Выявление потенциальных белковых маркеров шизофрении. Материалы 54-й Международной научной студенческой конференции МНСК-2016. М.: Медицина, 2016: 14.
36. Wiesmann C., Katschke K.J., Yin J., Helmy K.Y., Steffek M., Fairbrother W.J., McCallum S.A., Embuscado L., DeForge L., Hass P.E., van Lookeren Campagne M. Structure of C3b in complex with CR1g gives insights into regulation of complement activation. *Nature*. 2006; 444 (7116): 217–20.
37. Helmy K.Y., Katschke K.J.Jr., Gorgani N.N., Kljavin N.M., Elliott J.M., Diehl L., Scales S.J., Ghilardi N., van Lookeren Campagne M. CR1g: a macrophage complement receptor required for phagocytosis of circulating pathogens. *Cell*. 2006; 124 (5): 915–27.
38. Letova A., Dmitrieva E., Seregin A. Detection of potential protein markers for schizophrenia. Abstract book of the International student congress of (Bio). *Medical Sciences*. 2016: 564.
39. Hammerschmidt C., Hallström T., Skerka C., Wallich R., Stevenson B., Zipfel P.F., Kraiczky P. Contribution of the infection-associated complement regulator-acquiring surface protein 4 (ErpC) to complement resistance of *Borrelia burgdorferi*. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012: 349657.
40. Лобачева О.А., Ветлугина Т.П., Семке А.В. Нейроиммунные взаимодействия при шизофрении. *Нейроиммунология*. 2007; 2 (5): 74.
41. Дмитриева Е.М., Логинова Л.В., Коваль В.В., Смирнова Л.П. Идентификация различий в белковом спектре сыворотки крови больных шизофренией и здоровых лиц с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии. Актуальные вопросы психиатрии и наркологии: сборник тезисов XVII научной отчетной сессии НИИ психического здоровья и II Российско-китайской научно-практической конференции «Актуальные вопросы биопсихосоциальной реабилитации пациентов с аффективными расстройствами». Томск, 2015; 96–98.
42. Tanaka H., Iguchi N., Isotani A., Kitamura K., Toyama Y., Matsuoka Y., Onishi M., Masai K., Maekawa M., Toshimori K., Okabe M., Nishimune Y. HANP1/H1T2, a novel histone H1-like protein involved in nuclear formation and sperm fertility. *Mol Cell Biol*. 2005; 25 (16): 7107–19.
43. Смирнова Л.П., Логинова Л.В., Дмитриева Е.М., Серегин А.А., Семке А.В., Симуткин Г.Г., Иванова С.А. Первые результаты сравнения протеомов сыворотки крови больных шизофренией и биполярным аффективным расстройством. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2016; 2 (91): 42–47.

Поступила в редакцию 1.02.2018

Утверждена к печати 2.04.2018

Смирнова Людмила Павловна, к.м.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики и биохимии.

Паршукова Дарья Андреевна, м.н.с. лаборатории молекулярной генетики и биохимии.

Ермаков Евгений Александрович, ассистент кафедры молекулярной биологии и биотехнологии, старший лаборант лаборатории ферментов репарации.

Дмитриева Елена Михайловна, м.н.с. лаборатории молекулярной генетики и биохимии.

Бойко Анастасия Сергеевна, к.м.н., н.с. лаборатории молекулярной генетики и биохимии.

Федоренко Ольга Юрьевна, д.м.н., в.н.с. лаборатории молекулярной генетики и биохимии.

Логинова Лариса Викторовна, аспирант.

Кротенко Нина Михайловна, к.б.н., н.с. лаборатории молекулярной генетики и биохимии, доцент кафедры нормальной физиологии.

Серегин Александр Александрович, аспирант.

Летова Анастасия Александровна, студентка.

Синянский Лев Евгеньевич, ординатор.

Корнетова Елена Георгиевна, д.м.н., в.н.с. отделения эндогенных расстройств, консультант-психиатр клиник СибГМУ.

Иванова Светлана Александровна, д.м.н., профессор, заместитель директора по НИР, заведующая лабораторией молекулярной генетики и биохимии.

✉ Смирнова Людмила Павловна, lpsmirnova@yandex.ru

УДК 616.895.8:57.083.3

For citation: Smirnova L.P., Parshukova D.A., Ermakov E.A., Dmitrieva E.M., Boiko A.S., Fedorenko O.Yu., Loginova L.V., Krotenko N.M., Seregin A.A., Letova A.A., Sinyansky L.E., Kornetova E.G., Ivanova S.A. Outcomes of search for biomarkers of schizophrenia. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018; 2 (99): 33–44. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-33-44](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-33-44)

Outcomes of search for biomarkers of schizophrenia

**Smirnova L.P.¹, Parshukova D.A.¹, Ermakov E.A.², Dmitrieva E.M.¹,
Boiko A.S.¹, Fedorenko O.Yu.¹, Loginova L.V.^{1,3}, Krotenko N.M.^{1,3},
Seregin A.A.¹, Letova A.A.³, Sinyansky L.E.³, Kornetova E.G.^{1,3}, Ivanova S.A.¹**

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

² Institute of Chemical Biology and Basic Medicine
Academician Lavrentyev Avenue 8, 630090, Novosibirsk, Russian Federation

³ Siberian State Medical University
Moskovsky Trakt 2, 634050, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

As a result of complex study of a number of parameters of blood serum of schizophrenic patients a reliable elevation of concentration of glutamate, cortisol, glial protein S100B, antibodies to myelin basic protein, nuclear fraction of middle mass molecules (MMM), DNA-hydrolyzing activity of IgG is revealed against the background of substantial reduction of neurosteroids of dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), aromatic fraction of MMM, antibodies (AB) to single-stranded DNA, oxidized glutathione. Brain neurotrophic factor and activity of DNA-hydrolyzing antibodies show positive correlation with leading positive symptoms in patients with schizophrenia. Factors such as leading negative symptoms and length of disease more than 3 years, on the contrary, cause in these patients unidirectional alterations which are expressed in lowering the concentration of steroid neuroprotector DHEAS, oxidized glutathione and AB to single-stranded DNA. With use of proteomic analysis four non-specific proteins are revealed which characterize pathogenetic alterations in schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, peripheral biomarkers, neurosteroids, catalytic antibodies.

REFERENCES

1. Uzbekov M.G., Gurovich I.Ya., Ivanova S.A. Potentsialnyie biomarkeryi psichicheskikh zabolevaniy v aspekte sistemnogo podhoda [Potential biomarkers of mental disorders from the standpoint of systems biology]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya – Social and Clinical Psychiatry*. 2016; 26 (1): 98–109 (in Russian).
2. Marc Laruelle, Lawrence S. Kegeles, Anissa Abi-Dargham. Glutamate, Dopamine, and Schizophrenia: From Pathophysiology to Treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006; 1003: 138–158. doi 10.1196/annals.1300.063
3. Ivanova S.A., Boyko A.S., Fedorenko O.Yu., Krotenko N.M., Semke A.V., Bokhan N.A. Glutamate concentration in the serum of patients with schizophrenia. *Procedia Chemistry*. 2014; 10: 80–85.
4. Dell'Osso L., Del Debbio A., Veltri A., Bianchi C., Roncaglia I., Carlini M., Massimetti G., Catena Dell'Osso M., Vizzaccaro C., Marazziti D., Piccinni A. Associations between Brain-Derived Neurotrophic Factor Plasma Levels and Severity of the Illness, Recurrence and Symptoms in Depressed Patients. *Neuropsychobiology*. 2010; 62: 207–212. doi 10.1159/000319946
5. Nieto R., Kukuljan M., Silva H. BDNF and schizophrenia: from neurodevelopment to neuronal plasticity, learning, and memory. *Front. Psychiatry*. 2013; 4(45). doi org/10.3389/fpsy.2013.00045
6. Fedorenko O.Yu., Losenkov I.S. Neyroprotektivnyie protsessy u bolnykh shizofreniy. V knige: Biologicheskie markeryi shizofrenii: poisk i klinicheskoe primeneniye [Neuroprotective processes in schizophrenic patients. In: Biological markers of schizophrenia: search and clinical application]. Boiko A.S., Bokhan N.A., Buneva V.N., Vetlugina T.P., Zozulya S.A., Ivanova S.A., Klyushnik T.P., Kornetova E.G., Losenkov I.S., Oleichik I.V., Semke A.V., Smirnova L.P., Uzbekov M.G., Fedorenko O.Yu. Novosibirsk, 2017: 105 (in Russian).
7. Favalli G., Li J., Belmonte-de-Abreu P., Wong A.H., Daskalakis Z.J. The role of BDNF in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *J. Psychiatr Res*. 2012; 46 (1): 1–11. doi 10.1016/j.jpsychires.2012.07.001
8. Naert G., Maurice T., Tapia-Arancibia L., Givalois L. Neuroactive steroids modulate HPA axis activity and cerebral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein levels in adult male rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2007; 32 (8–10): 1062–78.
9. Misiak B., Frydecka D., Loska O., Moustafa A.A., Samochowiec J., Kasznia J., Stańczykiewicz B. Testosterone, DHEA and DHEA-S in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2018; 89: 92–102.
10. Loonen A.J.M., Ivanova S.A. Schizophrenia treatment – the new facets. Rijeka (Croatia): InTech; 2016. Chapter 6, Circuits Regulating Pleasure and Happiness in Schizophrenia: The Neurobiological Mechanism of Delusions: 109–134.
11. Boiko A.S., Ivanova S.A. Perifericheskie markeryi destruktivnykh protsessov u bolnykh shizofreniy. V knige: Biologicheskie markeryi shizofrenii: poisk i klinicheskoe primeneniye [Peripheral markers of destructive processes in schizophrenic patients. In: Biological markers of schizophrenia: search and clinical application]. Boiko A.S., Bokhan N.A., Buneva V.N., Vetlugina T.P., Zozulya S.A., Ivanova S.A., Klyushnik T.P., Kornetova E.G., Losenkov I.S., Oleichik I.V., Semke A.V., Smirnova L.P., Uzbekov M.G., Fedorenko O.Yu. Novosibirsk, 2017: 105 (in Russian).
12. Shilov Yu.E., Bezrukov M.V. Kinureniny v patogeneze endogennykh psichicheskikh zabolevaniy. Aktualnyie voprosy nevrologii i psikiatrii (Kynurenines in pathogenesis of endogenous mental diseases. Relevant issues of neurology and psychiatry). *Vestnik RAMN – Bulletin of RAMS*. 2013; 1: 35–41 (in Russian).
13. Boiko A.S., Ivanova S.A., Semke A.V., Bokhan N.A. Biomarkeryi destruktivnykh protsessov v syvorotke krovi bolnykh shizofreniy [Biomarkers of destructive processes in serum of schizophrenic patients]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy – International Journal of Applied and Basic Research*. 2015; 12–1: 56–61 (in Russian).
14. Smirnova L.P., Ermakov E.A., Boiko A.S., Bokhan N.A., Semke A.V., Ivanova S.A. Antitela k nativnoy i denaturirovannoy DNK v syvorotke krovi bolnykh shizofreniy v za-visimosti ot klinicheskikh harakteristik zabolevaniya [Antibodies to native and denatured DNA in the serum of patients with schizophrenia depending on the clinical features of the disease]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova – S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016; 4(116): 47–51 (in Russian).
15. Nevinsky G.A., Buneva V.N. Catalytic antibodies in healthy humans and patients with autoimmune and viral diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2003; 7 (3): 265–276. DOI 10.1111/j.1582-4934.2003.tb00227.x
16. Buneva V.N., Krasnorutsky M.A., Nevinsky G.A. Prirodnyie antitela k nukleinovym kislotam [Natural antibodies to nucleic acids]. *Biokhimiya - Biochemistry*. 2013. 78(2): 185–203. doi 10.1134/S0006297913020028 (in Russian).
17. Buneva V.N., Nevinsky G.A. Iskluchitelnoe mnogoobrazie kataliticheskikh antitel s razlichnyimi kataliticheskimi aktivnostyami v krovi patsientov s avtoimmunnyimi i virusnyimi zabolevaniyami [Exceptional Diversity of Catalytic Antibodies in the Blood of Patients with Autoimmune and Viral Diseases]. *Molekulyarnaya biologiya – Molecular Biology*. 2017; 51 (6): 969–984 (in Russian).
18. Ermakov E.A., Smirnova L.P., Borodyuk Y.N., Buneva V.N., Ivanova S.A., Nevinsky G.A. Possibility of pathogenic regulation of oxidative stress by catalytic antibody of patient with schizophrenia. *Acta Nature*. 2014; Spec No 1: 54.
19. Ermakov E.A., Sinyansky L.E., Dobrygina D.S. DNK-gidrolizuyushchaya aktivnost antitel syvorotki krovi bolnykh shizofreniy s pozitivnoy i negativnoy simptomatikoy. Materialy 53-y Mezhdunarodnoy nauchnoy studencheskoy konferentsii MNSK-2015 [DNA-hydrolyzing activity of antibodies of serum of schizophrenic patients with positive and negative symptoms. Materials of the 53rd International Scientific Students' Conference ISSC-2015]. M.: Meditsina, 2015: 14 (in Russian).
20. 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-hydrolyzing activity of IgG antibodies from the sera of patients with schizophrenia. *Open Biol*. 2015; 5 (9): 150064.

21. Parshukova D.A., Smirnova L.P., Dmitrieva E.G., Odintsova E.S., Ivanova S.A., Nevinsky G.A., Buneva V.N. Prirodnye abzimyi krovi bolnykh shizofreniy s proteoliticheskoy aktivnostyu. Nauchnye trudy V S'ezda fiziologov SNG, V S'ezda biohimikov Rossii [Natural abzymes of blood of schizophrenic patients with proteolytic activity. Scientific works of V Meeting of Physiologists of CIS]. *Acta Naturae*. 2016; Suppl: 43–44 (in Russian).
22. Parshukova D., Borodyuk Y., Smirnova L., Buneva V., Ivanova S., Semke A. The G-immunoglobulins of schizophrenic patients demonstrate proteolytic activity. *European Neuropsychopharmacology*. 2016; 26; Suppl 1: 20–21.
23. Sinyansky L.E., Mednova I.A., Ermakov E.A. Abzimyi s oksidoreduktaznoy aktivnostyu. Materialy 54-y Mezhdunarodnoy nauchnoy studencheskoy konferentsii MNSK-2016 [Abzymes with oxidoreductase activity. Materials of the 54th International Scientific Students' Conference ISSC-2016]. M.: Meditsina, 2016: 25 (in Russian).
24. Sinyanskii L., Smirnova L., Krotchenko N., Mednova I., Ermakov E., Titova M., Alifirova V., Semke A., Ivanova S. Immunoglobulins G with oxidoreductase activity of patients with schizophrenia and multiple sclerosis. DRAFT ABSTRACT BOOK of 13th ISNI Congress Jerusalem. 2016: 129–130.
25. Shchigoreva Yu.G., Smirnova L.P., Krotchenko N.M., Boiko A.S., Kornetov E.G., Semke A.V. Aktivnost antioksidantnykh fermentov v eritrotsitakh perifericheskoy krovi u bolnykh shizofreniy s tardivnoy diskineziiy [Activity of antioxidant enzymes in erythrocytes of peripheral blood at patients with schizophrenia with tardive dyskinesia]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya – Current problems of Science and Education*. 2013; 5: 341 (in Russian).
26. Ivanova S. A., Smirnova L.P., Shchigoreva Yu.G., Boiko A.S., Semke A.V., Uzbekov M.G., Bokhan N.A. Aktivnost glyukozo-6-fosfatdehidrogenazy i katalazy v eritrotsitakh bolnykh shizofreniy v dinamike farmakoterapii traditsionnyimi antipsihoticheskimi preparatami [Glucose-6-phosphate dehydrogenase and catalase activities in erythrocytes of schizophrenic patients under pharmacotherapy with traditional antipsychotics]. *Neurokhimiya – Neurochemical Journal*. 2014; 31 (1): 79–83 (in Russian).
27. Flatow J., Buckley P., Miller B. J. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2013; 74 (6): 400–409. doi 10.1016/j.biopsych.2013.03.018
28. Ng F. et al. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2008; 11 (6): 851–876. doi: 10.1017/S1461145707008401
29. Ivanova S.A., Smirnova L.P., Shchigoreva Yu.G., Semke A.V., Bokhan N.A. Glutathion v syvorotke krovi bolnykh shizofreniy v dinamike antipsihoticheskoy terapii [Glutathione in serum of schizophrenic patients in dynamics of antipsychotic therapy]. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 8 (160): 255–258 (in Russian).
30. Bergink V., Gibney S.M., Drexhage H.A. Autoimmunity, inflammation, and psychosis: a search for peripheral markers. *Biol Psychiatry*. 2014; 75 (4): 324–331. doi 10.1016/j.biopsych.2013.09.037
31. Boiko A.S., Losenkov I.S., Dmitrieva E.G. Primenenie multipleksnogo analiza v opredelenii perifericheskikh biomarkerov u bolnykh shizofreniy, dlitelno poluchayuschiy antipsihoticheskuyu terapiyu [Use of multiplex analysis in identification of peripheral biomarkers in schizophrenic patients under long-term antipsychotic therapy]. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv – Development and Registration of Medicinal Agents*. 2016; 4 (17): 196–201 (in Russian).
32. Parshukova D.A. Issledovanie urovnya antitel k osnovnomu belku mielina u patsientov s shizofreniy i zdorovykh lits. Aktualnyye voprosy psikiatrii i narkologii: sbornik tezisov [Study of level of antibodies to myelin basic protein in schizophrenic patients and healthy persons. Relevant issues of psychiatry and addiction psychiatry: book of abstracts]. Tomsk: Publishing House "Ivan Fedorov", 2016; 18: 125–126 (in Russian).
33. Dmitrieva E.M., Smirnova L.P., Loginova L.V., Seregin A.A., Dmitrieva E.G., Ivanova S.A. Analiz razlichiy v elektroforeticheskom raspredelenii belkov syvorotki krovi bolnykh shizofreniy i zdorovykh lits [The analysis of differences in electrophoretic distribution of proteins in the blood serum of patients with schizophrenia and in the healthy persons]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki – Bulletin of Ural Medical Academic Science*. 2014; 3 (49): 209–210 (in Russian).
34. Tanaka H., Yoshimura Y., Nozaki M., Yomogida K., Tsuchida J., Tosaka Y., Habu T., Nakanishi T., Okada M., Nojima H., Nishimune Y. Identification and characterization of a haploid germ cell-specific nuclear protein kinase (Haspin) in spermatid nuclei and its effects on somatic cells. *J Biol Chem*. 1999; 274 (24): 17049–57.
35. Letova A.A., Dmitrieva E.M., Seregin A.A. Vviyavlenie potentsialnykh belkovykh markerov shizofrenii. Materialy 54-y Mezhdunarodnoy nauchnoy studencheskoy konferentsii MNSK-2016 [Detection of potential protein markers of schizophrenia. Materials of the 54th International Scientific Students' Conference ISSC-2016]. M.: Meditsina, 2016: 14 (in Russian).
36. Wiesmann C., Katschke K.J., Yin J., Helmy K.Y., Steffek M., Fairbrother W.J., McCallum S.A., Embuscado L., DeForge L., Hass P.E., van Lookeren Campagne M. Structure of C3b in complex with CRiG gives insights into regulation of complement activation. *Nature*. 2006; 444 (7116): 217–20.
37. Helmy K.Y., Katschke K.J., Jr., Gorgani N.N., Kljavin N.M., Elliott J.M., Diehl L., Scales S.J., Ghilardi N., van Lookeren Campagne M. CRiG: a macrophage complement receptor required for phagocytosis of circulating pathogens. *Cell*. 2006; 124 (5): 915–27.
38. Letova A., Dmitrieva E., Seregin A. Detection of potential protein markers for schizophrenia. Abstract book of the International student congress of (Bio). *Medical Sciences*. 2016: 564.
39. Hammerschmidt C., Hallström T., Skerka C., Wallich R., Stevenson B., Zipfel P.F., Kraiczky P. Contribution of the infection-associated complement regulator-acquiring surface protein 4 (ErpC) to complement resistance of *Borrelia burgdorferi*. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012: 349657.
40. Lobacheva O.A., Vetlugina T.P., Semke A.V. Neyroimmunnyye vzaimodeystviya pri shizofrenii [Neuroimmune interrelations in schizophrenia]. *Neyroimmunologiya – Neuroimmunology*. 2007; 2 (5): 74 (in Russian).
41. Dmitrieva E.M., Loginova L.V., Koval V.V., Smirnova L.P. Identifikatsiya razlichiy v belkovom spektre syvorotki krovi bolnykh shizofreniy i zdorovykh lits s pomoshchyu MALDY-TOF mass-spektrometrii. Aktualnyye voprosy psikiatrii i narkologii: sbornik tezisov XVII nauchnoy otchetnoy sessii NII psicheskogo zdorov'ya i II Rossiysko-kitayskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Aktualnyye voprosy biopsihosotsialnoy reabilitatsii patsientov s affektivnymi rasstroystvami» [Identification of differences in protein spectrum of serum of schizophrenic patients and healthy persons with use of MALDY-TOF mass-spectrometry. Relevant issues of psychiatry and addiction psychiatry: book of abstracts of XVII Scientific Reporting Session of Mental Health Research Institute and II Russian–Chinese Scientific-Practical Conference "Relevant issues of biopsychosocial rehabilitation of patients with affective disorders"]. Tomsk, 2015; 96–98 (in Russian).
42. Tanaka H., Iguchi N., Isotani A., Kitamura K., Toyama Y., Matsuoka Y., Onishi M., Masai K., Maekawa M., Toshimori K., Okabe M., Nishimune Y. HANP1/H1T2, a novel histone H1-like protein involved in nuclear formation and sperm fertility. *Mol Cell Biol*. 2005; 25 (16): 7107–19.
43. Smirnova L.P., Loginova L.V., Dmitrieva E.M., Seregin A.A., Semke A.V., Simutkin G.G., Ivanova S.A. Pervyye rezultaty sravneniya proteomov syvorotki krovi bolnykh shizofreniy i bipolyarnykh affektivnykh rasstroystvom [The first results of comparison of blood serum proteomes of patients with schizophrenia and bipolar affective disorder]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2016; 2 (91): 42–47 (in Russian).

Received February 1.2018

Accepted April 2.2018

Smirnova Lyudmila P., PhD, senior researcher of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Parshukova Darya A., junior researcher of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Ermakov Evgeny A., assistant of the Department of Molecular Biology and Biotechnology of NSU, senior laboratory assistant of the Laboratory of Enzymes of Reparation, Institute of Chemical Biology and Basic Medicine, Novosibirsk, Russian Federation.

Dmitrieva Elena M., junior researcher of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Boiko Anastasia S., PhD, researcher of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Fedorenko Olga Yu., MD, lead researcher of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Loginova Larisa V., postgraduate student of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Krotenko Nina M., Candidate of Biological Sciences, researcher of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; senior lecturer of Department of Normal Physiology of SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Seregin Alexander A., postgraduate student of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Letova Anastasia A., student of SSMU, Tomsk Russian Federation.

Sinyansky Lev E., intern of SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Kornetova Elena G., MD, lead researcher of Endogenous Disorders Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; liaison-psychiatrist of clinics of SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Ivanova Svetlana A., MD, Professor, Deputy Director for Research, Head of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

✉ Smirnova Lyudmila P., lp-smirnova@yandex.ru

УДК 616.891:616.895.8:616.89-008.441.13:616-89-008.441.33:577.171

Для цитирования: 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)

Нейроиммуноэндокринные нарушения при психических расстройствах и болезнях зависимости

Никитина В.Б., Лобачева О.А., Ветлугина Т.П., Аксенов М.М., Лебедева В.Ф.

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

РЕЗЮМЕ

Одной из задач фундаментальных исследований в рамках научной платформы «Психиатрия и зависимость» является изучение патогенетических механизмов психических расстройств и зависимостей с использованием комплексного клинко-биологического подхода. **Цель** – исследовать участие иммунной и эндокринной систем в клинко-динамических механизмах психических расстройств и болезней зависимости. **Материал и методы** – проведено комплексное клинко-иммуноэндокринное обследование 149 пациентов с непсихотическими психическими расстройствами, 65 больных шизофренией, 136 больных наркоманией и 18 мужчин, страдающих алкогольной зависимостью. Проведено фенотипирование иммунокомпетентных клеток по кластерам дифференцировки методом проточной цитометрии; определение концентраций сывороточных иммуноглобулинов классов M, G, A и уровня гормонов методом ИФА; определение концентрации цитокинов на мультиплексном анализаторе MAGPIX по технологии LuminexMAP (USA); определение фагоцитарной активности нейтрофилов в тесте с меламин-формальдегидным латексом. **Результаты** – получены данные, свидетельствующие об участии иммуноэндокринной системы в формировании психопатологических расстройств и их полиморфизма при непсихотических психических расстройствах с преобладанием тревожных и депрессивных симптомов. На основе иммунологического подхода разработаны способы прогнозирования затяжного течения невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств. Отклонения в системе нейроиммуноэндокринной регуляции являются единым патогенетическим механизмом развития эндогенных расстройств. Получены новые данные об особенностях действия атипичного нейролептика рисперидона в процессе терапии на основные параметры иммунитета больных шизофренией в зависимости от наличия или отсутствия медикаментозной гиперпролактинемии. Установлена дисрегуляция параметров иммуноэндокринной системы при болезнях зависимости на всех исследуемых этапах терапии синдрома отмены, что свидетельствует о неустойчивости достигнутой терапевтической ремиссии, необходимости проведения дальнейших реабилитационных мероприятий, разработки подходов к новым алгоритмам лечения и реабилитации больных с целью стабилизации ремиссий и профилактики ранних рецидивов.

Ключевые слова: клиническая психонейроиммунология, иммунитет, цитокины, гормоны, непсихотические психические расстройства, шизофрения, алкоголизм, наркомания.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из задач фундаментальных исследований в рамках научной платформы «Психиатрия и зависимость» является изучение патогенетических механизмов психических расстройств и зависимостей с использованием комплексного клинко-биологического подхода. В последние годы происходит активный рост числа больных непсихотическими психическими расстройствами, которые выделены в отдельную группу. Непсихотические психические расстройства нарушают нормальную деятельность только избирательных сфер человеческой психики и не вызывают серьезных отклонений в поведении личности, но способны ощутимо ухудшить качество жизни пациента. К факторам, вызывающим данные расстройства, относятся ускорение ритма жизни и многократно увеличивающиеся информационные нагрузки, стрессы, межличностные конфликты, длительное интеллектуальное и эмоциональное перенапряжение [1, 2, 3]. Важную роль в формировании проявлений непсихотических психических расстройств играют индивидуальная предрасположенность, общие неспецифические реакции организма на действие психотравмирующих факторов, в том числе и иммунная реактивность [4, 5, 6].

К настоящему времени накоплен большой объем данных о роли нарушений нервной, иммунной и эндокринной систем в патогенетических механизмах шизофрении, существовании клинко-биологических, в том числе клинко-иммунологических стереотипов развития болезни [7, 8, 9, 10].

Экспериментальные и клинические данные указывают на нарушения при психических расстройствах и болезнях зависимости функционирования нейромедиаторных систем мозга [11, 12, 13] и нейроиммунного взаимодействия, изучение которых осуществляется в рамках клинической психонейроиммунологии, постулирующей медиаторную, рецепторную, антигенную общность мозга и иммунной системы [14, 15, 16, 17, 18, 19].

Основными системами, реализующими стрессовые перестройки организма, являются гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная и симпатoadреналовая системы, находящиеся под контролем высших отделов мозга и гипоталамуса, интенсивное функционирование которых сопровождается выбросом гормонов стресса [20, 21, 22, 23].

Анализ накопленных данных свидетельствует о том, что зависимость от психоактивных веществ

(ПАВ) сопровождается перестройкой нейромедиаторных, нейроэндокринных, биохимических и иммунологических процессов организма [24, 25, 26, 27]. Важную роль в регуляции основных функций организма, связанных с поддержанием гомеостаза, выполняют цитокины. Показано, что длительное употребление алкоголя приводит к каскаду воспалительных реакций с ростом продукции цитокинов клетками Купфера, периферическими лимфоцитами, а также активированной микроглией [28, 29, 30].

Цель – исследовать участие иммунной и эндокринной систем в клинко-динамических механизмах психических расстройств и болезней зависимости.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведено комплексное клинко-иммуноэндокринное обследование 149 пациентов (27 мужчин и 122 женщин) с непсихотическими психическими расстройствами, 65 больных шизофренией (26 мужчин и 39 женщин), 136 больных наркоманией, которые инъекционно принимали экстракт опия, и 18 мужчин, страдающих алкогольной зависимостью. Согласно МКБ-10 группу обследованных с непсихотическими психическими расстройствами составили пациенты с расстройством адаптации (F43), паническим (F41), соматоформными (F45) и органическими эмоционально лабильными (астеническими) расстройствами (F06), в клинической картине которых преобладали тревожно-депрессивные проявления. В группу больных шизофренией вошли 46 пациентов (F20.01, F20.02, F20.05), получавших рисперидон, и 19 пациентов (F20.01, F20.02), получавших кветиапин. Все больные получали препараты не менее 6 месяцев перед поступлением в стационар в качестве базисной противорецидивной терапии. У наркологических больных диагностировали «Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления психоактивных веществ» – синдром зависимости (F11.21) и синдром отмены (F11.30). Все пациенты проходили курс стационарного лечения в психиатрических отделениях клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Контрольную группу при биологических исследованиях составили 76 практически здоровых людей.

Долабораторную диагностику клинических синдромов вторичной иммунной недостаточности (ВИН) осуществляли с помощью «Карты диагностики иммунной недостаточности при иммуноэпидемиологических исследованиях взрослого населения» с выделением инфекционного, аллергического и аутоиммунного синдромов. В качестве материала для биологических исследований была использована венозная кровь. Забор крови осуществляли из локтевой вены утром натощак с использованием стерильной системы однократного применения Vacutainer («Becton Dickinson and Company», USA): для фенотипирования иммунокомпетентных клеток – в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА; для получения сыворотки крови – в пробирки с активатором свертывания крови; для определения фагоцитарной активности лейкоцитов – в пробирки с антикоагулянтом гепарином.

Лабораторные методы включали:

- фенотипирование поверхностных рецепторов иммунокомпетентных клеток осуществляли на проточном цитометре системы FACS Calibur (Becton Dickinson, USA) с использованием реагентов данной фирмы по кластерам дифференцировки (CD): CD3⁺CD19⁺ (зрелые Т-лимфоциты), CD3⁺CD4⁺ (Т-хелперы/индукторы), CD3⁺CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD3⁺CD19⁺ (В-лимфоциты), CD3⁺CD16⁺CD56⁺ (натуральные клетки-киллеры, NK-клетки), CD3⁺CD16⁺CD56⁺ (Т-клетки-киллеры, TNK-клетки), CD3⁺HLADR⁺ (клетки, экспрессирующие маркеры поздней активации), CD3⁺CD95⁺ (клетки, экспрессирующие Fas-рецепторы готовности к апоптозу);

- определение гуморальных факторов иммунитета – концентраций сывороточных иммуноглобулинов классов М, G, А методом ИФА с использованием набора реагентов (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия) и уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови полиэтиленгликолем методом;

- определение фагоцитарной активности полиморфно-ядерных нейтрофилов в тесте с меламинаформальдегидным латексом;

- культивирование клеток цельной крови с использованием набора реагентов «Цитокин-Стимул-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест»), основными компонентами которого являются стерильная среда DMEM с гентамицином и комплексный митоген, представляющий смесь лиофилизированных поликлональных активаторов;

- определение концентрации воспалительных и провоспалительных цитокинов на мультиплексном анализаторе MAGPIX по технологии LumiplexMAP (USA);

- определение гормонального спектра (концентраций кортизола, пролактина, тестостерона, тиреотропного гормона (ТТГ) и гормонов щитовидной железы: трийодтиронина – Т₃ и тироксина – Т₄) в сыворотке крови методом ИФА с использованием соответствующих наборов реагентов (ЗАО «Вектор-Бест»).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакетов STATISTICA версия 12.0 для Windows. Для сравнения исследуемых выборок по качественным показателям применяли методы χ^2 , ϕ -преобразования Фишера и точного критерия Фишера. Анализ количественных данных проводили сравнением независимых выборок с помощью U-критерия Манна-Уитни, для проверки равенства медиан нескольких выборок применяли Н-тест Краскела-Уоллисса. Иммуноэндокринные связи оценивали методом ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05. Описательная статистика представлена медианой (Me) и межквартильным интервалом (LQ – UQ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Непсихотические психические расстройства.

Анализ данных долабораторного исследования больных непсихотическими психическими расстройствами с тревожными и депрессивными проявлениями выявил клинические признаки вторичной иммунной недостаточности у 84,6% пациентов с ведущим инфекционным синдромом, в том числе с сочетанием инфекционного и аутоиммунного синдромов. У 76,5% обследуемых лиц установлена соматическая отягощенность. Лидирующие позиции занимают сердечно-сосудистые заболевания (56,4%), эндокринопатии (48,2%), частые инфекционные и вирусные заболевания в анамнезе (32,0%), аллергические реакции (25,7%).

Далее проводилось лабораторное обследование пациентов с определением иммунологических пара-

метров и показателей гормонального статуса. В качестве контрольных значений использовали данные иммунного и гормонального статусов 76 практически здоровых людей. Наиболее значимыми отклонениями иммунологических показателей от нормы у больных с тревожной и депрессивной симптоматикой явились снижение количества Т-хелперов/индукторов CD3⁺CD4⁺-фенотипа ($p=0,040668$) и Т-киллеров – CD3⁺CD16⁺CD56⁺-фенотипа ($p=0,008961$); высокие значения количества В-лимфоцитов – CD3⁺ и CD19⁺-фенотипа ($p=0,049231$), клеток с CD95-рецепторами апоптоза ($p=0,000001$) и концентрации сывороточного иммуноглобулина класса G ($p=0,025088$); установлено снижение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов ($p=0,000070$) (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Иммунологические показатели больных с непсихотическими психическими расстройствами и здоровых лиц			
Показатель иммунитета	Медиана (LQ – UQ)		Достоверность различий (p)
	Пациенты (n=149)	Здоровые лица (n=76)	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,0 (4,9–7,3)	6,5 (5,7–7,4)	0,026489
Лимфоциты, %	37 (30–42)	37 (31–40)	0,818498
CD3 ⁺ CD19 ⁺ , %	75 (70–79)	76 (69–80)	0,486386
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	47 (40–52)	48 (43–55)	0,040668
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	26 (21–31)	25 (20–30)	0,352101
CD3 ⁺ CD19 ⁺ , %	12 (9–14)	10 (7–14)	0,049231
CD3 ⁺ HLADR ⁺ , %	16 (12–20)	18 (12–26)	0,120647
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	12 (9–15)	12 (8–15)	0,873562
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	3 (2–5)	4 (2–7)	0,008961
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , %	11 (7–18)	5 (4–7)	0,000001
IgM, г/л	1,73 (1,16–2,30)	2,08 (1,54–2,42)	0,067150
IgG, г/л	16,80 (13,04–22,12)	15,27 (12,48–18,29)	0,025088
IgA, г/л	1,64 (1,16–2,38)	1,74 (1,33–2,17)	0,780871
ЦИК, усл. ед.	84 (52–98)	67 (48–98)	0,600064
ФИ, %	62 (54–70)	54 (48–58)	0,000070

Исследование гормонального статуса отражено в таблице 2. В общей группе пациентов установлено значительное повышение концентрации кортизола ($p=0,000001$), тиреотропного гормона – ТТГ

($p=0,000002$) и пролактина, причем как у мужчин ($p=0,000070$), так и у женщин ($p=0,000086$).

Т а б л и ц а 2

Показатели гормонального статуса больных с непсихотическими психическими расстройствами и здоровых лиц				
Показатель		Медиана (LQ – UQ)		Достоверность различий (p)
		Пациенты (n=149)	Здоровые лица (n=44)	
Кортизол, нмоль/л		592,1 (399,5–759,2)	367,8 (307,7–493,8)	0,000001
Тестостерон, нмоль/л	Мужчины	23,0 (17,3–27,0)	19,4 (15,1–22,0)	0,200976
	Женщины	2,8 (0,3–5,1)	1,9 (1,4–2,6)	0,402960
Пролактин, мМЕ/л	Мужчины	485,7 (271,7–775,7)	267,5 (168,4–362,0)	0,000070
	Женщины	490,9 (169,3–491,0)	296,0 (187,0–399,2)	0,000086
ТТГ, мкМЕ/мл		1,53 (0,84–2,35)	2,37 (1,69–3,15)	0,000002
Т3 своб, пмоль/л		3,04 (2,13–5,61)	1,50 (1,36–1,75)	0,000001
Т4 своб, пмоль/л		13,33 (10,74–14,88)	24,0 (19,0–29)	0,000228

Кортизол вырабатывается в экстренных и/или стрессовых ситуациях и, бесспорно, выступает одним из самых главных гормонов, но при хроническом стрессе, когда его продукция превышает уровень нормы, он становится патогенным фактором [31, 32]. Пролактин активно участвует в формировании адаптивных реакций, возникающих при действии на организм различных экстремальных факторов, оказывает иммунорегулирующий эффект, регу-

лирует психические функции, влияет на поведенческие реакции [33, 34, 35]. Стрессиндуцированный выброс пролактина – не просто побочный эффект адренергической активации ЦНС, но и фактор сглаживания гомеостатических нарушений, играющий роль в поведенческой адаптации к неблагоприятным условиям окружающей среды.

В нейроанатомическом плане стресс традиционно связывают с нарушением состояния лимбической

системы мозга [31]. Именно в структурах лимбико-диэнцефальной системы (гипоталамус, гиппокамп, миндалина), которая входит в состав нервной регуляции функций иммунологической защиты, и расположены эмоциональные зоны [36, 37, 38]. Чрезмерная гиперактивность эмоциональных зон лимбической системы при стрессе дезорганизует деятельность регуляторного аппарата, нарушает нейроиммунную регуляцию, индуцирует патологию функции иммунитета [15]. Это приводит к формированию вторичной иммунной недостаточности, иммунодефицита, снижению сопротивляемости к инфекциям, развитию хронических и рецидивирующих процессов, что осложняет клиническую картину непсихотических психических расстройств, способствует их затяжному течению [5, 39].

В наших исследованиях получены новые данные о роли нейроиммуноэндокринной регуляции в клинико-динамических механизмах формирования непсихотических психических расстройств. На основе комплекса иммунологических, эндокринных параметров у пациентов на ранних стадиях расстройства приспособительных реакций выделены критерии прогноза риска формирования панического расстройства и стойкого изменения личности, которые поддержаны патентами РФ [40, 41]. На основе иммунологического подхода разработан способ прогнозирования затяжного течения соматоформных расстройств [42].

Шизофрения. Основным способом лечения шизофрении является длительная антипсихотическая терапия, которая улучшает долгосрочный прогноз заболевания и способствует его переходу в состояние ремиссии [43, 44, 45]. Кроме основного антипсихотического действия данные препараты при их длительном применении оказывают дезадаптирую-

щее влияние на организм, которое сопровождается различными побочными эффектами и явлениями, в том числе медикаментозной гиперпролактинемией (МГ), снижающими эффективность терапии [46, 47, 48, 49, 50].

Изучены иммунологические факторы, ассоциированные с риском развития МГ 46 больных шизофренией, получавших рисперидон не менее 6 месяцев перед поступлением в стационар в качестве базисной противорецидивной терапии. Из исследования исключались лица с эндокринными и онкологическими заболеваниями, сопровождающимися гиперпролактинемией. Исследуемые пациенты были распределены на две группы: в группу с МГ вошло 36 человек с повышенным уровнем пролактина (выше 525 мМЕ/л у женщин и 420 мМЕ/л – у мужчин), в группу без МГ – 10 человек с концентрацией пролактина крови на уровне значений региональной нормы.

В результате проведенного исследования установлено, что клиническая симптоматика шизофрении на фоне лечения рисперидоном сопровождается иммунным дисбалансом со значимым отклонением ряда иммунологических параметров от значений региональной иммунологической нормы. Получены новые данные об особенностях действия атипичного нейролептика рисперидона в процессе терапии на основные параметры иммунитета больных шизофренией в зависимости от наличия или отсутствия медикаментозной гиперпролактинемии (табл. 3): у пациентов с МГ по сравнению с пациентами без МГ выявлены более низкие значения относительного количества зрелых Т-лимфоцитов $CD3^+CD19^-$ ($p=0,028$), В-лимфоцитов $CD3^+CD19^+$ ($p=0,014$) и хелперов/индукторов $CD3^+CD4^+$, которое не достигало уровня достоверности ($p=0,083$).

Т а б л и ц а 3

Показатели иммунитета в группах больных шизофренией с медикаментозной гиперпролактинемией и без медикаментозной гиперпролактинемии			
Показатель иммунитета	Медиана (LQ – UQ)		Достоверность различий (p)
	Больные шизофренией с МГ (n=36)	Больные шизофренией без МГ (n=10)	
Лейкоциты, $10^9/л$	7,75 (6,40–8,20)	8,15 (4,80–8,60)	0,925
Лимфоциты, абс.	1,63 (1,52–2,43)	2,46 (1,84–3,10)	0,049
Лимфоциты, %	26,00 (20,00–30,00)	25,00 (25,00–36,00)	0,017
$CD3^+CD19^-$, %	62,00 (57,00–68,00)	70,50 (60,00–72,00)	0,028
$CD3^+CD4^+$, %	38,00 (33,00–42,00)	42,00 (39,00–45,00)	0,083
$CD3^+CD8^+$, %	23,77 (17,00–28,00)	27,00 (22,00–30,00)	0,146
ИРИ $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$	1,60 (1,37–2,30)	1,45 (1,40–1,77)	0,542
$CD3^+CD16^+CD56^+$, %	9,00 (7,00–14,00)	10,00 (7,00–18,00)	0,666
$CD3^+CD19^+$, %	11,60 (10,00–14,00)	15,00 (12,00–16,00)	0,014
IgM, г/л	1,73 (1,43–3,31)	2,28 (1,70–2,90)	0,546
IgG, г/л	14,80 (8,88–23,19)	23,13 (13,05–26,40)	0,121
IgA, г/л	1,57 (1,47–2,62)	1,65 (1,33–2,73)	0,863
ЦИК, ус.ед.	50,00 (40,00–76,00)	53,50 (42,0–80,0)	0,635
ФИ, %	50,00 (40,00–76,00)	59,00 (46,00–66,00)	0,606

П р и м е ч а н и е. p – Достоверность различий между группами; LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль.

Пролактин, как известно, принимает участие в формировании адаптивных реакций, возникающих при действии на организм различных экстремальных факторов, влияет на психические функции и поведенческие реакции, оказывает иммунорегулирующий эффект [33, 34, 35]. Более выраженные им-

мунологические отклонения, выявленные в группе пациентов с медикаментозной гиперпролактинемией, могут быть связаны с особенностями нейроиммуноэндокринной регуляции в приспособительных механизмах больных шизофренией в процессе клинической динамики и терапии.

Было проведено обследование 19 пациентов (F20.01, F20.02, в возрасте от 20 до 45 лет, 9 мужчин и 10 женщин), которые перед поступлением в стационар получали кветиапин не менее 6 месяцев в качестве базисной противорецидивной терапии. Установлено, что острый период шизофрении после длительного поддерживающего лечения кветиапином сопровождается иммуногормональным дисбалансом, характеризующимся клеточным иммунодефицитом со снижением количества зрелых Т-лимфоцитов $CD3^+CD19^-$ ($p=0,040$) и Т-

хелперов/индукторов $CD3^+CD4^+$ ($p=0,007$), а также повышением численности клеток, экспрессирующих маркеры поздней активации $CD3^+HLADR^+$ ($p=0,004$) и натуральных клеток-киллеров $CD3^+CD16^+CD56^+$ ($p=0,000002$) по сравнению со здоровыми лицами.

В результате проведенного исследования нами выявлено повышение уровня ТТГ, нарушение функции щитовидной железы со снижением выработки тиреоидных гормонов (табл. 4), а также длительное повышение уровня кортизола в крови.

Т а б л и ц а 4

Динамика уровня гормонов в группе больных шизофренией, длительно принимающих кветиапин				
Показатель	Здоровые лица (n=76)	Больные шизофренией, Ме (LQ – UQ)		Достоверность различий (p)
		1-я точка (n=19)	2-я точка (n=14)	
Кортизол, нмоль/л	460,48 (359,8-538,10)	677,80 (574,90-888,80)	705,50 (524,20-904,90)	$p_{к1}=0,0001, p_{к2}=0,0001$
Пролактин, мкМЕ/мл	245,06 (131,59-420,35)	198,20 (72,30-447,30)	353,50 (128,50-835,80)	$p_{к1}=0,749, p_{к2}=0,251$
ТТГ, мкМЕ/мл	1,28 (0,74-1,68)	2,50 (1,60-3,60)	2,60 (1,60-5,00)	$p_{к1}=0,008, p_{к2}=0,0001$
T4, пмоль/л	18,40 (14,69-22,73)	11,20 (9,20-13,0)	9,9 (9,30-12,10)	$p_{к1}=0,0003, p_{к2}=0,0001$
T3, пмоль/л	5,16 (4,40-5,39)	1,45 (1,20-2,80)	1,70 (1,50-3,30)	$p_{к1}=0,0001, p_{к2}=0,0001$
T3/T4	0,24 (0,16-0,35)	0,17 (0,10-0,22)	0,18 (0,17-0,22)	$p_{к1}=0,005, p_{к2}=0,021$

Примечание. $p_{к1}$ – Уровень значимости по отношению к контролю.

Проведен анализ сопряженности между иммунологическими и эндокринными параметрами в группе обследованных больных шизофренией в 1-й точке исследования. Установлены статистически значимые ассоциативные связи между $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитами и пролактином ($r_s=-0,60, p=0,088$), ЦИК и кортизолом ($r_s=0,82, p=0,007$). Между параметрами клеточного иммунитета и уровнем кортизола не выявлено значимых взаимосвязей. Вместе с тем усиливается вовлеченность в иммуноэндокринную интеграцию тиреотропного гормона (ТТГ): $CD3^+CD8^+$ и ТТГ ($r_s=-0,67, p=0,035$), $CD3^+CD16^+CD56^+$ и ТТГ ($r_s=-0,65, p=0,041$), $CD95^+$ и ТТГ ($r_s=0,74, p=0,014$), IgA и ТТГ ($r_s=-0,81, p=0,004$) и тироксина (T_4): $CD3^+CD16^+CD56^+$ и T_4 ($r_s=0,63, p=0,050$), $CD3^+CD19^+$ и T_4 ($r_s=0,67, p=0,035$), $CD95^+$ и T_4 ($r_s=-0,62, p=0,046$).

В процессе лечения в стационаре позитивная динамика психопатологической симптоматики сопровождалась позитивной динамикой зрелых Т-лимфоцитов $CD3^+CD19$ и Т-хелперов/индукторов $CD3^+CD4^+$, уровень кортизола и тиреотропного гормона оставался высоким на фоне тенденции к повышению уровня пролактина.

Концепции этиопатогенеза шизофрении, в том числе модель предрасположенности к влиянию стрессов, предполагают в качестве предрасположенности к процессу генетическую уязвимость, влияние биологических факторов и/или факторов окружающей среды. Биологические эффекты стресса реализуются при участии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГА) оси, регулирующей метаболизм стероидных гормонов [22, 23]. Тем самым при стресс-реакции функциональная дисрегуляция ГГА-системы запускает нарушения процессов саморегуляции и развитие клинических проявлений шизофрении [51].

В проведенном нами исследовании, как и в других исследованиях при шизофрении, авторы отме-

чают гиперсекрецию кортизола, которое является одним из механизмов иммуносупрессии при шизофрении [7, 52] и приводит к различным метаболическим нарушениям [53, 54]. Тиреоидные гормоны играют очень важную роль в развитии головного мозга, повышают метаболическую активность и чувствительность практически всех тканей организма к циркулирующим в крови катехоламинам. В свою очередь катехоламины, помимо действия на тиреоциты, влияют на кровоток в щитовидной железе и изменяют обмен тиреоидных гормонов на периферии, что может сказываться на ее секреторной функции. [46].

Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления психоактивных веществ. Исследование больных опийной наркоманией проводилось на следующих этапах: при поступлении в стационар (опийный абстинентный синдром – ОАС), на 5–7-е сутки терапии (переход в постабстинентное состояние – ПАС), на 25–28-й день лечения (становление терапевтической ремиссии – СТР). Установлено, что основной иммуноэндокринный паттерн на всех этапах терапии синдрома отмены характеризуется по сравнению с контролем количественным дефицитом субпопуляции Т-лимфоцитов $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, а также активацией гуморальных факторов иммунитета (IgM, IgG, ЦИК) и высокой концентрацией кортизола. На этапе ОАС и ПАС эти изменения оказались наиболее выраженными. На 25–28-й день лечения отмечена позитивная динамика Т-лимфоцитов $CD3^+$ и цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD8^+$). В то время как хелперы/индукторы $CD4^+$ оставались устойчиво сниженными, параметры гуморального иммунитета и концентрация кортизола были повышенными. Клинико-иммунологический анализ показал, что употребление высоких доз наркотика, длительный срок наркотизации связаны с большей выраженностью выявленных нарушений [55].

Участие цитокинов в патогенезе болезней зависимости обсуждается в литературе, как правило, на основе определения их концентрации в сыворотке крови, однако практически отсутствуют данные по исследованию продукции цитокинов мононуклеарами пациентов. Нами проведены исследования способности лимфоцитов зависимых от алкоголя пациентов к спонтанной продукции провоспалительных цитокинов.

Исследования проведены в двух точках: 1-я точка – на 3–4-й день поступления пациента в стацио-

нар, 2-я точка – на 12–14-й день стандартной терапии синдрома отмены и постабстинентного состояния.

Наше исследование выявило (табл. 5) повышение спонтанной продукции мононуклеарами больных алкоголизмом всего спектра определяемых цитокинов на этапах синдрома отмены. Наиболее высокие концентрации отмечены для $IFN\gamma$, IL-17A. Через 2 недели терапии концентрация цитокинов в супернатантах культуры клеток крови оставалась высокой.

Таблица 5

Спонтанная продукция цитокинов мононуклеарами больных алкоголизмом в динамике обследования			
Концентрация цитокинов в супернатантах культуры клеток крови (пг/мл)	Медиана (LQ – UQ)		Достоверность различий (p)
	Пациенты (n=18)	Здоровые лица (n=26)	
1-я точка исследования			
IFNγ	7,66 (6,78-8,56)	0,13(0,060-2,68)	0,0006
IL-17A	8,66 (8,38-9,03)	1,19(0,10-8,28)	0,00002
IL-1b	4,06 (3,73-4,56)	3,85(0,500-8,072)	0,046
IL-2	2,41 (2,29-2,64)	1,91(0,060-1,25)	0,004
TNFα	11,11 (10,18-12,52)	5,62(0,95-6,98)	0,026
2-я точка исследования			
IFNγ	8,11(7,22-10,84)	0,13(0,060-2,68)	0,0007
IL-17A	8,66(8,47-9,39)	1,191(0,10-8,28)	0,00001
IL-1b	3,39(2,89-5,38)	3,847(0,500-8,072)	0,03
IL-2	2,53(2,41-2,53)	1,914(0,060-1,25)	0,006
TNFα	12,21(8,47-12,39)	5,62(0,950-6,98)	0,01

Известно, что спонтанная продукция цитокинов отражает текущее состояние мононуклеаров и их активацию различными факторами, которая произошла в организме *in vivo* [56]. Такими факторами могут быть модифицированные биомолекулы, антитела против модифицированных белковых аддуктов с продуктами метаболизма этанола и др. Значимый вклад в патогенез алкогольной зависимости вносит окислительный стресс [57]. Этанол, ацетальдегид и продукты окислительного стресса генерируют повышенное количество белков Toll-подобных рецепторов (TLRs), которые активируют микроглию и клетки Купфера с усилением продукции цитокинов и других воспалительных медиаторов, изменяют презентацию антигена и адаптивный иммунный ответ [58, 59, 60].

Длительное чрезмерное потребление алкоголя является мощным стрессором, стимулирующим гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и синтез глюкокортикоидов, вызывая стойкую дисрегуляцию систем вознаграждения мозга. Ранее нами было установлено повышение уровня кортизола и преобладание катаболических процессов метаболизма над анаболическими на всех исследуемых этапах синдрома отмены [61].

Большинство исследуемых факторов врожденного и адаптивного иммунитета у больных наркоманией и алкогольной зависимостью сохраняется на всех этапах синдрома отмены до конца срока наблюдения, что свидетельствует о неустойчивости достигнутой терапевтической ремиссии, высоком риске рецидива заболевания, необходимости разработки новых методов терапии с включением противовоспалительных и иммуномодулирующих средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное комплексное иммунобиологическое исследование пациентов с неспихотическими психическими расстройствами с преобладанием тревожных и депрессивных симптомов свидетельствует об участии иммуноэндокринной системы в формировании психопатологических расстройств и их полиморфизма. На основе иммунологического подхода разработаны способы прогнозирования затяжного течения невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств. Полученные данные демонстрируют, что отклонения в системе нейроиммуноэндокринной регуляции являются единым патогенетическим механизмом развития эндогенных расстройств. Результаты исследования могут быть использованы в практическом здравоохранении для выбора оптимального антипсихотика для конкретного пациента и позволят обосновать подходы к иммунокоррекции побочных эффектов применяющихся препаратов с целью оптимизации нейроиммунного взаимодействия и повышения адаптационных возможностей пациентов. Установлена дисрегуляция параметров иммуноэндокринной системы при болезнях зависимости на всех исследуемых этапах терапии синдрома отмены, что свидетельствует о неустойчивости достигнутой терапевтической ремиссии, необходимости проведения дальнейших реабилитационных мероприятий, разработки подходов к новым алгоритмам лечения и реабилитации больных с целью стабилизации ремиссий и профилактики ранних рецидивов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование с участием людей проведено с соблюдением принципов информированного согласия Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрено Локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 53 от 01.10.2012 г.).

ЛИТЕРАТУРА

- Аксенов М.М., Стоянова И.Я., Цыбульская Е.В., Костин А.К. Психологические особенности пациентов пожилого возраста с непсихотическими психическими расстройствами. *Вестник Томского государственного педагогического университета*. 2015; 3 (156): 58–63.
- Бохан Н.А., Гычев А.В., Рахмазова Л.Д., Васильева Н.А. Распространенность непсихотических психических расстройств в Сибирском федеральном округе: взаимосвязь с региональными социально-экономическими трендами развития. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2015; 25 (2): 78–82.
- Колмогорова В.В. Типология, социально-демографические и клиничко-психологические характеристики при формировании непсихотических нервно-психических расстройств. *Научные исследования: от теории к практике*. 2016; 4–1 (10): 83–86.
- Секирина Т.П., Омельченко М.А., Румянцев А.О. Исследование продукции про- и противовоспалительных цитокинов при непсихотических расстройствах юношеского возраста. *Психиатрия*. 2015; 1 (65): 24–28.
- Никитина В.Б. Роль иммунных механизмов в клинической динамике посттравматических стрессовых расстройств. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2009; 3 (54): 14–16.
- Иванова С.А. Психоэмоциональный стресс и иммунитет (обзор). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2000; 1: 31–37.
- Лобачева О.А. Сравнительная оценка иммуномодулирующих эффектов атипичных нейролептиков. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2011; 1 (64): 100–102.
- Ветлугина Т.П., Невидимова Т.И., Семке В.Я. Клиническая психонейроиммунология. В кн.: Актуальные проблемы нейроиммунопатологии: Руководство / под ред. Г.Н. Крыжановского, С.Н. Магаевой, С.Г. Морозова. М.: Изд-во Гениус Медиа, 2012; глава 7: 316–354.
- Müller N., Wagner J.K., Krause D., Weidinger E., Wildenauer A., Obermeier M., Dehning S., Gruber R., Schwarz M.J. Impaired monocyte activation in schizophrenia. *Psychiatry*. 2012; 198 (3): 341–346. doi: 10.1016/j.psychres.2011.12.049
- Girgis R.R., Kumar S.S., Brown A.S. The cytokine model of schizophrenia: emerging therapeutic strategies. *Biol. Psychiatry*. 2014; 75 (4): 292–299. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.12.002
- Muller N., Schwarz M. Schizophrenia as an inflammation-mediated dysbalance of glutamatergic neurotransmission. *Neurotoxic Res*. 2006; 10 (2): 131–48.
- Бохан Н.А., Иванова С.А., Левчук Л.А. Серотониновая система в модуляции депрессивного и аддиктивного поведения. Томск: Изд-во ТГУ, 2013; 102.
- Volkow N.D., Koob G.F., McLellan A.T. Neurobiological Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N. Engl. J. Med*. 2016; 374 (4): 363–71. doi: 10.1056/NEJMr1511480
- Девоино Л.В., Идова Г.В., Альперина Е.Л. Психонейроиммуномодуляция: поведение и иммунитет. Роль «нейромедиаторной установки мозга». Новосибирск: Наука, 2009: 168.
- Крыжановский Г.Н., Акмаев И.Г., Магаева С.В., Морозов С.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в норме и патологии. М.: Медицинская книга, 2010: 288.
- Маркова Е.В. Механизмы нейроиммунных взаимодействий в реализации поведенческих реакций. Красноярск: Научно-инновационный центр, 2012: 236.
- Ader R., Cohen N., Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet*. 1995; 345 (8942): 99–103.
- Devoino L., Cheido M., Alperina E., Iдова G. Evidence for a role of dopaminergic mechanisms in the immunostimulating effect of μ -opioid receptor agonist DAGO. *International Journal of Neuroscience*. 2003; 113 (10): 1381–1394. doi:10.1080/00207450390231437
- McGorry P., Keshavan M., Goldstone S., Amminger P., Allott K., Berk M., Lavoie S., Pantelis C., Yung A., Wood S., Hickie I. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry*. 2014; 13 (13): 211–223.
- Кубасов Р.В. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014; 9–10: 102–109.
- Шушпанова Т.В., Новожеева Т.П., Мандель А.И., Бохан Н.А. Бензодиазепиновые рецепторы тромбоцитов и нейрональные стероидные гормоны в крови человека – потенциальные мишени при алкогольной аддикции. *Академический журнал Западной Сибири*. 2014; 3 (52): 73–75.
- Ranabir S., Reetu K. Stress and hormones. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011; 1: 18–22. doi: 10.4103/2230-8210.77573
- Babb J.A., Carini L.M., Spears S.L., Nephew B.C. Transgenerational effects of social stress on social behavior, corticosterone, oxytocin, and prolactin in rats. *Horm Behav*. 2014; 4: 386–393. doi: 10.1016/j.yhbeh.2014.03.005
- Гамалея Н.Б. Нарушения функций иммунной системы при алкогольной и наркотической зависимости. В книге: Иванец Н.Н., Анохина И.П., Винникова М.А. (редакторы). Наркология. Национальное руководство. М.: Изд-во «ГЭОТАР-Медиа»; 2008: 116–134.
- Анохина И.П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ. *Вопросы наркологии*. 2013; 6: 40–59.
- Chang M.C., Fan S.Z., Hsiao P.N., Cheng W.F., Sun W.Z. Influence of morphine on host immunity. *Acta Anaesthesiol. Taiwan*. 2011; 49 (3): 105–108. doi: 10.1016/j.aat.2011.08.003
- Crews F.T., Vetreno R.P. Neuroimmune basis of alcoholic brain damage. *Int Rev Neurobiol*. 2014; 118: 315–57. doi: 10.1016/B978-0-12-801284-0.00010-5
- Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Наумова Т.А., Теребилина Н.Н., Баронец В.Ю., Федоров И.Г., Тотолян Г.Г. Изменение профиля воспалительных и противовоспалительных цитокинов при развитии алкогольной болезни печени. *Наркология*. 2010; 4 (100): 86–77.
- Afshar M., Richards S., Mann D., Cross A., Smith G.B., Netzer G., Kovacs E., Hasday J. Acute immunomodulatory effects of binge alcohol ingestion. *Alcohol*. 2015; 49 (1): 57–64. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.10.002
- Manzardo A.M., Poje A.B., Penick E.C., Butler M.G. Multiplex Immunoassay of Plasma Cytokine Levels in Men with Alcoholism and the Relationship to Psychiatric Assessments. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (4): 472. doi: 10.3390/ijms17040472
- McEwen B.S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*. 2007; 3: 873–904. doi:10.1152/physrev.00041.2006
- Charney D.S. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *Am. J. Psychiatry*. 2004; 161 (2): 195–216. doi: 10.1176/appi.ajp.161.2.195
- Коломаченко В.И., Кривобок В.И., Фесенко В.С. Передопераційна та післяопераційна тривожність в ортопедичних пацієнтів: кореляція з біохімічними стрес-маркерами. *Український вісник психоневрології*. 2010; 2 (63): 52–56.
- Lennartsson A.K., Jonsdottir I.H. Prolactin in response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 36 (10): 1530–1539. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.04.007
- Labad J., Stojanovic-Pérez A., Montalvo I., Solé M. Stress biomarkers as predictors of transition to psychosis in at-risk mental states: roles for cortisol, prolactin and albumin. *J Psychiatr Res*. 2015; 60: 163–169. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.10.011
- Heimer L., Van Hoesen G.W. The limbic lobe and its output channels: implications for emotional functions and adaptive be-

- havior. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2006; 30 (2): 126–147. doi: 10.1016/j.neubiorev.2005.06.006
37. Matarese G., Procaccini C., Menale C., Kim J.G., Kim J.D., Diano S., Diano N., De Rosa V., Dietrich M.O., Horvath T.L. Hunger-promoting hypothalamic neurons modulate effector and regulatory T-cell responses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110 (15): 6193–6198. doi: 10.1073/pnas.1210644110
 38. Christensen R., Van Ameringen M., Hall G. Increased activity of frontal and limbic regions to emotional stimuli in children at-risk for anxiety disorders. *Psychiatry Res.* 2015; Jul 30; 233 (1): 9–17. doi: 10.1016/j.psychres.2015.04.004
 39. Ветлугина Т.П., Невидимова Т.И., Никитина В.Б., Лобачева О.А., Бохан Н.А., Семке В.Я. Патогенетическое обоснование технологии иммунокоррекции при психических расстройствах и болезнях зависимости. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2013; 1 (76): 7–12.
 40. Патент 2644309 Российская Федерация. Способ прогнозирования риска формирования панического расстройства на ранней стадии заболевания / В.Б. Никитина, Т.В. Казенных, А.А. Иванова, Е.В. Цыбульская, О.А. Лобачева, Т.П. Ветлугина, Н.А. Бохан. Заявл. 07.12.2016. Оpubл. 08.02.2018. Бюл. № 4.
 41. Патент 2613111 Российская Федерация. Способ прогнозирования течения невротических, связанных со стрессом расстройств / В.Б. Никитина, Т.П. Ветлугина, В.А. Рудницкий, О.Э. Перчаткина, В.Ф. Лебедева, Н.А. Бохан. Заявл. 16.11.2015. Оpubл. 15.03.2017. Бюл. № 8.
 42. Патент 2578966 Российская Федерация. Способ прогнозирования течения соматоформных расстройств / В.Б. Никитина, Т.П. Ветлугина, А.К. Костин, О.Э. Перчаткина, О.А. Лобачева, Д.Н. Савочкина, В.А. Рудницкий, М.М. Аксенов, Н.А. Бохан. Заявл. 20.04.2015. Оpubл. 27.03.2016. Бюл. № 9.
 43. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении. *Русский медицинский журнал*. 2004; 12 (10): 646–652.
 44. Семке А.В., Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Рахмазова Л.Д., Корнетова Е.Г., Федоренко О.Ю., Лобачева О.А. Биологические и клинко-социальные механизмы развития эндогенных психических заболеваний. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2011; 4 (67): 19–23.
 45. Tandon R. Antipsychotics in the treatment of schizophrenia: an overview. *J. Clin. Psychiatry*. 2011; 72 (1): 4–8. doi: 10.4088/JCP.10075su1.01
 46. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: ИД Медпрактика-М, 2007: 312.
 47. Горобец Л.Н., Узбеков М.Г. Динамика уровней пролактина, эстрадиола и тестостерона у женщин с шизоаффективным расстройством при терапии атипичными антипсихотиками. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2008; 3: 71–78.
 48. Юнилайнен О.А., Старостина Е.Г., Дзеранова Л.К., Колесникова Г.С. Гончаров Н.П., Рытик Э.Г., Кудряшкина Г.Н., Тулинцева Е.Н., Кессельман Л.Г., Баранов П.А., Дедов И.И. Эпидемиологические характеристики гиперпролактинемии, ассоциированной с приемом нейролептиков. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2014; 4: 12–23.
 49. Aia P.G., Revuelta G.J., Cloud L.J., Factor S.A. Tardive Dyskinesia. *Current Treatment Options in Neurology Published online*. 2011. URL: <http://www.springerlink.com/content/q37561767p17600r> (дата обращения 02.03.2011)
 50. Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Г. Анализ эффективности и безопасности современных и классических антипсихотических препаратов. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; 110 (9): 64–70
 51. Северин Е.С. Биохимические основы патологических процессов. Учебное пособие. М.: Медицина, 2000: 304.
 52. Kolov S.A. Levels of plasma serum dehydroepiandrosterone-sulfate and cortisol in combat veterans. *Eur. Psychiatry*. 2010; 25 (1): 960.
 53. Peeters B.W. Tonnaer J.A., Groen M.B. Glucocorticoid receptor antagonists: new tools to investigate disorders characterized by cortisol hypersecretion. *Stress*. 2004; 7 (4): 233–241.
 54. Di Dalmazi G., Vicennati V., Rinaldi E. et al. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study. *Eur J Endocrinol*. 2012; 166(4): 669–677.
 55. Ветлугина Т.П., Матафонова Е.В., Бохан Н.А., Никитина В.Б., Мандель А.И., Лобачева О.А. Параметры иммунитета и уровень кортизола у больных опийной наркоманией при синдроме отмены. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2017; 61 (3): 38–45.
 56. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Тарасова М.Н. Спонтанная и митогениндуцированная продукция цитокинов в ранние сроки беременности в зависимости от ее исходов. *Иммунология*. 2013; 34 (4): 193–198.
 57. Прокопьева В.Д., Мандель А.И., Ярыгина Е.Г. Персонализированная антиоксидантная терапия при алкогольной зависимости. *Наркология*. 2017; 16 (6): 31–35.
 58. Бохан Н.А., Иванова С.А. Окислительный стресс при алкоголизме: возможности метаболической коррекции на этапе формирования ремиссии. *Наркология*. 2010; 9; 10 (106): 45–49.
 59. Ceni E., Mello T., Galli A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: Role of oxidative metabolism. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(47): 17756–17772. doi: 10.3748/wjg.v20.i47.17756
 60. Palmisano M., Pandey S.C. Epigenetic mechanisms of alcoholism and stress-related disorders. *Alcohol*. 2017; 60: 7–18. doi: 10.1016/j.alcohol.2017.01.001
 61. Ветлугина Т.П., Никитина В.Б., Лобачева О.А., Мандель А.И., Ляшенко Г.П., Рощина О.В. Уровень кортизола и тестостерона у больных алкоголизмом при синдроме отмены. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2017; 3 (96): 5–10. doi: 10.26617/1810-3111-2017-3(96)-5-10

Поступила в редакцию 2.02.2018
Утверждена к печати 2.04.2018

Никитина Валентина Борисовна, д.м.н., заведующая лабораторией клинической психонейроиммунологии и нейробиологии.
Лобачева Ольга Анатольевна, д.м.н., в.н.с. лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии.
Ветлугина Тамара Парфеновна, д.б.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, в.н.с. лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, руководитель отдела биологической психиатрии и наркологии.
Аксенов Михаил Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий отделением пограничных состояний.
Лебедева Валентина Федоровна, д.м.н., заслуженный врач РФ, главный врач клиники.

✉ Никитина Валентина Борисовна, valentina08@sibmail.com

УДК 616.891:616.895.8:616.89-008.441.13:616-89-008.441.33:577.171

For citation: Nikitina V.B., Lobacheva O.A., Vetlugina T.P., Axenov M.M., Lebedeva V.F. Neuroimmunoendocrine dysfunctions in mental disorders and addictions. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018; 2 (99): 45–55. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-44-55](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-44-55)

Neuroimmunoendocrine dysfunctions in mental disorders and addictions

Nikitina V.B., Lobacheva O.A., Vetlugina T.P., Axenov M.M., Lebedeva V.F.

*Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

The study of pathogenetic mechanisms of mental disorders and addictions with use of complex clinical-biological approach is one of the tasks of basic research within scientific platform ‘Psychiatry and addictions’. Objective: to investigate participation of the immune and endocrine systems in clinical-dynamic mechanisms of mental disorders and addictions. Material and Methods: A complex clinical-immunoendocrine examination of 149 patients with non-psychotic mental disorders, 65 schizophrenic patients, 136 patients with drug addiction and 18 males with alcohol dependence is carried out. The phenotyping of immunocompetent cells according to clusters of differentiation by method of flow cytometry, identification of concentrations of serum immunoglobulins of classes M, G, and A and the level of hormones by the method of IEA; identification of concentration of cytokines on multiplex analyzer MAGPIX according to Luminex xMAP Technology (USA); identification of phagocytic activity of neutrophils in the test with melamine – formaldehyde latex is performed. Results: Data are obtained that give evidence of participation of the immunoendocrine system in the formation of psychopathological disorders and their polymorphism in non-psychotic mental disorders with dominance of anxiety and depressive symptoms. Based on immunological approach methods of prediction of protracted course of neurotic, stress-related and somatoform disorders are developed. Deviations in the system of neuroimmunoendocrine regulation are a common pathogenetic mechanism of development of endogenous disorders. Data on features of action of the atypical neuroleptic risperidone in the process of the therapy in the main parameters of the immunity of schizophrenic patients respective from presence or absence of medicinal hyperprolactinemia are obtained. Deregulation of parameters of the immunoendocrine system in addictions is established at all studied stages of withdrawal syndrome that gives evidence of instability of achieved therapeutic remission, necessity of carrying out the further rehabilitative activities, development of approaches to new algorithms of treatment and rehabilitation of patients for the purpose of stabilization of remissions and prevention of early relapses.

Keywords: clinical psychoneuroimmunology, immunity, cytokines, hormones, non-psychotic mental disorders, schizophrenia, alcoholism, drug addiction.

REFERENCES

1. Axenov M.M., Stoyanova I.Ya., Tsybul'skaya E.V., Kostin A.K. Psihologicheskie osobennosti patsientov pozhilogo vozrasta s nepsihoticheskimi psichicheskimi rasstroystvami [Psychological traits of aged patients with non-psychotic mental disorders]. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta – Tomsk State Pedagogical University Bulletin*. 2015; 3 (156): 58–63 (in Russian).
2. Bokhan N.A., Gychev A.V., Rakhmazova L.D., Vasilieva N.A. Rasprostranennost nepsihoticheskikh psichicheskikh rasstroystv v Sibirskom federalnom okruge: vzaimosvyaz s regionalnymi sotsialno-ekonomicheskimi trendami razvitiya [Prevalence of non-psychotic mental disorders in the Siberian Federal Region: relation to regional socioeconomic development trends]. *Sotsialnaya i klinicheskaya psichiatriya – Social and Clinical Psychiatry*. 2015; 25 (2): 78–82 (in Russian).
3. Kolmogorova V.V. Tipologiya, sotsialno-demograficheskie i kliniko-psihologicheskie harakteristiki pri formirovani nepsihoticheskikh nervno-psichicheskikh rasstroystva [Typology, social-demographic and clinical-psychological characteristics during formation of non-psychotic neuropsychiatric disorders]. *Nauchnyye issledovaniya: ot teorii k praktike – Scientific Studies: From Theory to Practice*. 2016; 4–1 (10): 83–86 (in Russian).
4. Sekirina T.P., Omelchenko M.A., Rumiyansev A.O. Issledovanie produktssii pro- i protivovospalitelnykh tsitokinov pri nepsihoticheskikh rasstroystvakh yunosheskogo vozrasta [Study of production of pro- and anti-inflammatory cytokines in non-psychotic disorders at adolescent age]. *Psihiatriya – Psychiatry*. 2015; 1 (65): 24–28 (in Russian).
5. Nikitina V.B. Rol immunnykh mekhanizmov v klinicheskoy dinamike posttravmaticheskikh stressovykh rasstroystva [Role of immune mechanisms in clinical course of posttraumatic stress disorders]. *Sibirskiy vestnik psichiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2009; 3 (54): 14–16 (in Russian).
6. Ivanova S.A. Psihoemotsionalnyy stress i immunitet (obzor) [Psychoemotional stress and immunity (review)]. *Sibirskiy vestnik psichiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2000; 1: 31–37 (in Russian).
7. Lobacheva O.A. Sravnitel'naya otsenka immunomoduliruyushchikh effektiv atipichnykh neyroleptikov [Comparative characteristic of immunomodulatory effects of atypical neuroleptics]. *Sibirskiy vestnik psichiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2011; 1 (64): 100–102 (in Russian).
8. Vetlugina T.P., Nevidimova T.I., Semke V.Ya. Klinicheskaya psihoneuroimmunologiya [Clinical Psychoneuroimmunology]. In: Aktualnyye problemy neyroimmunopatologii. Rukovodstvo [Relevant problems of neuroimmunopathology. Handbook]. G.N. Kryzhanovskiy, S.N. Magaeva, S.G. Morozov, eds. M.: Publishing House ‘Genius Media’, 2012; Chapter 7: 316–354 (in Russian).
9. Müller N., Wagner J.K., Krause D., Weidinger E., Wildenauer A., Obermeier M., Dehning S., Gruber R., Schwarz M.J. Impaired monocyte activation in schizophrenia. *Psychiatry*. 2012; 198 (3): 341–346. doi: 10.1016/j.psychres.2011.12.049
10. Girgis R.R., Kumar S.S., Brown A.S. The cytokine model of schizophrenia: emerging therapeutic strategies. *Biol. Psychiatry*. 2014; 75 (4): 292–299. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.12.002
11. Muller N., Schwarz M. Schizophrenia as an inflammation-mediated dysbalance of glutamatergic neurotransmission. *Neurotoxic Res*. 2006; 10 (2): 131–48.
12. Bokhan N.A., Ivanova S.A., Levchuk L.A. Serotoninovaya sistema v modulatsii depressivnogo i addiktivnogo povedeniya [Serotonin system in modulation of depressive and addictive behavior]. Tomsk: Publishing House of Tomsk University, 2013: 102 (in Russian).
13. Volkow N.D., Koob G.F., McLellan A.T. Neurobiological Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N. Engl. J. Med*. 2016; 374 (4): 363–71. doi: 10.1056/NEJMr1511480
14. Devoyno L.V., Idova G.V., Alperina E.L. Psihoneuroimmunomodulyatsiya: povedenie i immunitet. Rol «neuroendokrinnogo

- ustanovki mozga» [Psychoneuroimmunomodulation: behavior and immunity. Role of the neuromediator aim of the brain]. Novosibirsk: Nauka, 2009: 168 (in Russian).
15. Kryzhanovsky G.N., Akmaev I.G., Magaeva S.V., Morozov S.G. Neyroimmunoendokrinnyye vzaimodeystviya v norme i patologii [Neuroimmunoendocrine interactions in norm and pathology]. Moscow: Meditsinskaya kniga, 2010: 288 (in Russian).
16. Markova E.V. Mehanizmyi neyroimmunnykh vzaimodeystviy v realizatsii povedencheskikh reaktsiy [Mechanisms of neuroimmune interactions in realization of behavioral reactions]. Krasnoyarsk: Nauchno-innovatsionnyy tsentr, 2012: 236 (in Russian).
17. Ader R., Cohen N., Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet*. 1995; 345 (8942): 99–103.
18. Devoine L., Cheido M., Alperina E., Idova G. Evidence for a role of dopaminergic mechanisms in the immunostimulating effect of μ -opioid receptor agonist DAGO. *International Journal of Neuroscience*. 2003; 113 (10): 1381–1394. doi:10.1080/00207450390231437
19. McGorry P., Keshavan M., Goldstone S., Amminger P., Allott K., Berk M., Lavoie S., Pantelis C., Yung A., Wood S., Hickie I. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry*. 2014; 13 (13): 211–223.
20. Kubasov R.V. Gormonalnyye izmeneniya v otvet na ekstremalnyye faktoryi vneshney sredy [Hormonal changes in response to extreme environment factors]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk – Bulletin of Russian Academy of Medical Sciences*. 2014; 9–10: 102–109 (in Russian).
21. Shushpanova T.V., Novozheeva T.P., Mandel A.I., Bokhan N.A. Benzodiazepinovyie retseptoryi trombotsitov i neyroaktivnyie steroidnyie gormonyi v krovi cheloveka – potentsialnyie misheni pri alkogolnoy additsii [Benzodiazepine receptors of thrombocytes and neuroactive steroid hormones in human blood – potential targets in alcohol addiction]. *Akademicheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri – Academic Journal of West Siberia*. 2014; 3 (52): 73–75 (in Russian).
22. Ranabir S., Reetu K. Stress and hormones. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011; 1: 18–22. doi: 10.4103/2230-8210.77573
23. Babb J.A., Carini L.M., Spears S.L., Nephew B.C. Transgenerational effects of social stress on social behavior, corticosterone, oxytocin, and prolactin in rats. *Horm Behav*. 2014; 4: 386–393. doi: 10.1016/j.yhbeh.2014.03.005
24. Gamaleya N.B. Narusheniya funktsiy immunnnoy sistemyi pri alkogolnoy i narkoticheskoy zavisimosti [Dysfunctions of the immune system in alcohol and drug dependence]. In: *Narkologiya. Natsionalnoe rukovodstvo* [Narcology. National Handbook]. N.N. Ivanets N.N., I.P. Anokhina, M.A. Vinnikova, eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2008: 116–134 (in Russian).
25. Anokhina I.P. Osnovnyie biologicheskie mehanizmyi zavisimosti ot psikoaktivnykh veshchestv [Main biological mechanisms of substance dependence]. *Voprosy narkologii – Journal of Addiction problems*. 2013; 6: 40–59 (in Russian).
26. Chang M.C., Fan S.Z., Hsiao P.N., Cheng W.F., Sun W.Z. Influence of morphine on host immunity. *Acta Anaesthesiol. Taiwan*. 2011; 49 (3): 105–108. doi: 10.1016/j.aat.2011.08.003
27. Crews F.T., Vetreno R.P. Neuroimmune basis of alcoholic brain damage. *Int Rev Neurobiol*. 2014; 118: 315–57. doi: 10.1016/B978-0-12-801284-0.00010-5
28. Panchenko L.F., Pirozhkov S.V., Naumova T.A., Terebilina N.N., Baronets V.Yu., Fedorov I.G., Totolyan G.G. Izmenenie profilya vospalitelnykh i protivovospalitelnykh tsitokinov pri razvitiy alkogolnoy bolezni pecheni [Change of profile of inflammatory and pro-inflammatory cytokines during development of liver alcohol disease]. *Narkologiya - Narcology*. 2010; 4 (100): 86–77 (in Russian).
29. Afshar M., Richards S., Mann D., Cross A., Smith G.B., Netzer G., Kovacs E., Hasday J. Acute immunomodulatory effects of binge alcohol ingestion. *Alcohol*. 2015; 49 (1): 57–64. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.10.002
30. Manzardo A.M., Poje A.B., Penick E.C., Butler M.G. Multiplex Immunoassay of Plasma Cytokine Levels in Men with Alcoholism and the Relationship to Psychiatric Assessments. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (4): 472. doi: 10.3390/ijms17040472
31. McEwen B.S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*. 2007; 3: 873–904. doi:10.1152/physrev.00041.2006
32. Charney D.S. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *Am. J. Psychiatry*. 2004; 161 (2): 195–216. doi: 10.1176/appi.ajp.161.2.195.
33. Kolomachenko V.I., Krivobok V.I., Fesenko V.S. Передопераційна та післяопераційна тривожність в ортопедичних пацієнтів: кореляція з біохімічними стрес-маркерами [Pre- and postsurgical anxiety in orthopedic patients: correlation with biochemical stress-markers]. *Український вісник психоневрології – Ukrainian Bulletin of Psychoneurology*. 2010; 2 (63): 52–56 (in Ukrainian).
34. Lennartsson A.K., Jonsdottir I.H. Prolactin in response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 36 (10): 1530–1539. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.04.007
35. Labad J., Stojanovic-Pérez A., Montalvo I., Solé M. Stress biomarkers as predictors of transition to psychosis in at-risk mental states: roles for cortisol, prolactin and albumin. *J Psychiatr Res*. 2015; 60: 163–169. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.10.011
36. Heimer L., Van Hoesen G.W. The limbic lobe and its output channels: implications for emotional functions and adaptive behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2006; 30 (2): 126–147. doi: 10.1016/j.neubiorev.2005.06.006
37. Matarese G., Procaccini C., Menale C., Kim J.G., Kim J.D., Diano S., Diano N., De Rosa V., Dietrich M.O., Horvath T.L. Hunger-promoting hypothalamic neurons modulate effector and regulatory T-cell responses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110 (15): 6193–6198. doi: 10.1073/pnas.1210644110
38. Christensen R., Van Ameringen M., Hall G. Increased activity of frontal and limbic regions to emotional stimuli in children at-risk for anxiety disorders. *Psychiatry Res*. 2015; Jul 30; 233 (1): 9–17. doi: 10.1016/j.psychres.2015.04.004
39. Vetlugina T.P., Nevidimova T.I., Nikitina V.B., Lobacheva O.A., Bokhan N.A., Semke V.Ya. Patogeneticheskoe obosnovanie tehnologii immunokorreksii pri psichicheskikh rasstroystvakh i boleznyah zavisimosti [Pathogenetic background of technology of immunocorrection in mental disorders and dependence illnesses]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2013; 1 (76): 7–12 (in Russian).
40. Patent 2644309 Russian Federation. Sposob prognozirovaniya riska formirovaniya panicheskogo rasstroystva na ranney stadii zaboлевaniya [Method of prediction of formation of panic disorder at different stages of the disease]. V.B. Nikitina, T.V. Kazennykh, A.A. Ivanova, E.V. Tsybul'skaya, O.A. Lobacheva, T.P. Vetlugina, N. A. Bokhan. Applied 07.12.2016. Published 08.02.2018. Bull. no. 4 (in Russian).
41. Patent 2613111 Russian Federation. Sposob prognozirovaniya techeniya nevrotycheskikh, svyazannykh so stressom rasstroystv [Method of prediction of the course of neurotic, stress-related disorders]. V.B. Nikitina, T.P. Vetlugina, V.A. Rudnitsky, O.E. Perchatkina, V.F. Lebedeva, N.A. Bokhan. Applied 16.11.2015. Published 15.03.2017. Bull. no. 8 (in Russian).
42. Patent 2578966 Russian Federation. Sposob prognozirovaniya techeniya somatoformnykh rasstroystv [Method of prediction of the course of somatoform disorders]. V.B. Nikitina, T.P. Vetlugina, A.K. Kostin, O.E. Perchatkina, O.A. Lobacheva, D.N. Savochkina, V.A. Rudnitsky, M.M. Axenov, N.A. Bokhan. Applied 20.04.2015. Published 27.03.2016. Bull. no. 9 (in Russian).
43. Mosolov S.N. Sovremennaya antipsihoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii [Current antipsychotic pharmacotherapy of schizophrenia]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal – Russian Medical Journal*. 2004; 12 (10): 646–652 (in Russian).
44. Semke A.V., Vetlugina T.P., Ivanova S.A., Rakhmazova L.D., Kornetova E.G., Fedorenko O.Yu., Lobacheva O.A. Biologicheskie i kliniko-sotsialnyie mehanizmyi razvitiya endogennykh psichicheskikh zaboлевaniy [Biological and clinical-social mechanisms of endogenous mental diseases development]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii– Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2011; 4 (67): 19–23 (in Russian).
45. Tandon R. Antipsychotics in the treatment of schizophrenia: an overview. *J. Clin. Psychiatry*. 2011; 72 (1): 4–8. doi: 10.4088/JCP.10075su1.01

46. Gorobets L.N. Neyroendokrinnyie disfunktsii i neyrolepticheskaya terapiya [Neuroendocrine dysfunctions and neuroleptic therapy]. M.: ID Medpraktika-M, 2007: 312 (in Russian).
47. Gorobets L.N., Uzbekov M.G. Dinamika urovney prolaktina, estradiola i testosterona u zhenshin s shizoaffectivnym rasstroystvom pri terapii atipichnyimi antipsihotikami [Dynamics of the levels of prolactin, estradiol and testosterone in women with schizophrenia and schizoaffective disorders during the therapy using atypical antipsychotic drugs]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestn. im. akad. I.P. Pavlova – I.P. Pavlov Russian Medico-Biological Bulletin*. 2008; 3: 71–78 (in Russian).
48. Yunilainen O.A., Starostina E.G., Dzeranova L.K., Kolesnikova G.S. Goncharov N.P., Rytik E.G., Kudryashkina G.N., Tulintseva E.N., Kesselman L.G., Baranov P.A., Dedov I.I. Epidemiologicheskie harakteristiki giperprolaktinemii, assotsirovannoy s priemom neyroleptikov [Epidemiological characteristics of antipsychotic-induced hyperprolactinemia]. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii – Current Therapy in Psychiatry and Neurology*. 2014; 4: 12–23 (in Russian).
49. Aia P.G., Revuelta G.J., Cloud L.J., Factor S.A. Tardive Dyskinesia. *Current Treatment Options in Neurology* Published online. 2011. URL: <http://www.springerlink.com/content/q3756t767p17600r> (дата обращения 02.03.2011)
50. Tsygankov B.D., Agasaryan E.G. Analiz effektivnosti i bezopasnosti sovremennykh i klassicheskikh antipsihoticheskikh preparatov [Epidemiological characteristics of antipsychotic-induced hyperprolactinemia]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova – S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010; 110 (9): 64–70 (in Russian).
51. Severin E.S. Biohimicheskie osnovy patologicheskikh pro-tsessov. Uchebnoe posobie [Biochemical bases of pathological processes. Tutorial]. Moscow: Meditsina, 2000: 304 (in Russian).
52. Kolov S.A. Levels of plasma serum dehydroepiandrosterone-sulfate and cortisol in combat veterans. *Eur. Psychiatry*. 2010; 25 (1): 960.
53. Peeters B.W. Tonnaer J.A., Groen M.B. Glucocorticoid receptor antagonists: new tools to investigate disorders characterized by cortisol hypersecretion. *Stress*. 2004; 7 (4): 233–241.
54. Di Dalmazi G., Vicennati V., Rinaldi E. et al. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study. *Eur J Endocrinol*. 2012; 166 (4): 669–677.
55. Vetlugina T.P., Matafonova E.V., Bohan N.A., Nikitina V.B., Mandel A.I., Lobacheva O.A. Parametry immuniteta i uroven kortizola u bolnykh opiyonoy narkomaniey pri sindrome otmeny [Immune parameters and level of cortisol in patients with opiate addiction during withdrawal syndrome]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya – Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2017; 61 (3): 38–45 (in Russian).
56. Gazieva I.A., Chistyakova G.N., Remizova I.I., Tarasova M.N. Spontannaya i mitogenindutsirovannaya produktsiya tsitokinov v rannye sroki beremennosti v zavisimosti ot ee ishodov [Spontaneous and mitogen-induced production of cytokines in early terms of pregnancy respective from its outcomes]. *Immunologiya - Immunology*. 2013; 34 (4): 193–198 (in Russian).
57. Prokopieva V.D., Mandel A.I., Yarygina E.G. Personalizirovannaya antioksidantnaya terapiya pri alkogolnoy zavisimosti [Personalized antioxidant therapy in alcohol dependence]. *Narkologiya - Narcology*. 2017; 16 (6): 31–35 (in Russian).
58. Bokhan N.A., Ivanova S.A. Okislitel'nyy stress pri alkogolizme: vozmozhnosti metabolicheskoy korrektsii na etape formirovaniya remissii [Oxidative stress in alcoholism: opportunities of metabolic correction on the stage of remission's formation]. *Narkologiya - Narcology*. 2010; 9; 10 (106): 45–49 (in Russian).
59. Ceni E., Mello T., Galli A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: Role of oxidative metabolism. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (47): 17756–17772. doi: 10.3748/wjg.v20.i47.17756
60. Palmisano M., Pandey S.C. Epigenetic mechanisms of alcoholism and stress-related disorders. *Alcohol*. 2017; 60: 7–18. doi: 10.1016/j.alcohol.2017.01.001
61. Vetlugina T.P., Nikitina V.B., Lobacheva O.A., Mandel A.I., Lyashenko G.P., Roshchina O.V. Uroven kortizola i testosterona u bolnykh alkogolizmom pri sindrome otmeny [Cortisol and testosterone levels in alcoholic patients in withdrawal syndrome]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2017; 3 (96): 5–10. doi: 10.26617/1810-3111-2017-3(96)-5-10 (in Russian).

Received February 2.2018

Accepted April 2.2018

Nikitina Valentina B., MD, Head of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Lobacheva Olga A., MD, lead researcher of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Vetlugina Tamara P., ScD., Prof., lead researcher of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Axenov Mikhail M., MD, Prof., Head of Borderline States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Lebedeva Valentina F., MD, chief physician of clinic, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

✉ Nikitina Valentina B., valentina08@sibmail.com

УДК 616.89-008.441.13:616.89-008.441.33:632.938

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

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

Невидимова Т.И.¹, Савочкина Д.Н.¹, Мастерова Е.И.¹, Бохан Н.А.^{1,2}

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

² Сибирский государственный медицинский университет Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

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

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

ВВЕДЕНИЕ

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

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

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

Известно, что при антигенной стимуляции происходит реорганизация структуры импульсных потоков активности нейронов различных ядер гипоталамуса, изменение уровня возбудимости подкорковых структур мозга и динамики их биопотенциалов, которые коррелируют с развитием, сменой фаз и характером иммунного ответа. Возможно, что одним из патогенетических механизмов возникновения аддикции и предрасположенности к ее формированию является активация клеток иммунной системы, приводящая к комплексу реакций центральной нервной системы посредством взаимодействия цитокиновых и нейромедиаторных механизмов в мозге [11, 12].

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

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

Возможно объединение всех этих составляющих, а именно врожденной недостаточности систем подкрепления с соответствующими нейромедиаторными перестройками, повышенных порогов психофизиологического реагирования, в том числе связанных с сенсорными системами, возникновения области повышенной мозговой активности, проявляющейся через изменения биоэлектрической активности мозга, сдвигов цитокинового баланса, оказывающих центральные эффекты, в единую патогенетическую цепь. Одним из факторов, связывающих воедино эту последовательность, может стать повышенная потребность в ощущениях, которая в случае неблагоприятного развития способна привести к девиантным типам поведения, в том числе расстройствам, вызванным употреблением ПАВ [18, 19, 23].

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

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

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

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

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

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

Уровни половых гормонов (тестостерон, эстрадиол), кортизола в сыворотках крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением наборов реагентов ЗАО «Алкор БИО» (Санкт-Петербург) и ООО «Хема» (Москва). С помощью ИФА определяли внеклеточную продукцию цитокинов – интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α) опреде-

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить нейроиммуноэндокринные маркеры аддиктивных расстройств: снижение альфа-ритма в условиях ольфакторной стимуляции тимололом с изменением эмоциональной оценки одоранта,

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

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

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

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

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

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

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

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

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

ЛИТЕРАТУРА

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

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

Поступила в редакцию 1.02.2018

Утверждена к печати 2.04.2018

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

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

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

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

✉ Невидимова Татьяна Ивановна, nevidimova@yandex.ru

УДК 616.89-008.441.13:616.89-008.441.33:632.938

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

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

Nevidimova T.I.¹, Savochkina D.N.¹, Masterova E.I.¹, Bokhan N.A.^{1,2}

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

² Siberian State Medical University
Moskovsky Trakt 2, 634050, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

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

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

REFERENCES

1. Zuckerman M. Sensation seeking. Sensation seeking and risky behavior. Washington, DC, US: American Psychological Association, 2007: 3–49.
2. Pyatnitskaya I.N. Podrostkovaya narkologiya: rukovodstvo dlja vrachej [Teenage narcology: a guide for doctors]. M.: Meditsina, 2008: 253 (in Russian).
3. Semke V.Ya., Bokhan N.A. Transkul'tural'naya addiktologiya [Transcultural addictology]. Tomsk: Publishing House of Tomsk University, 2008: 588 (in Russian).
4. Mendelevich V. D. Narkozavisimost' i komorbidnye rasstrojstva povedenija (psihologicheskie i psihopatologicheskie aspekty) [Drug dependence and comorbid behavior disorders (psychological and psychopathological aspects)] – MEDpress-inform, 2003: 328 (in Russian).
5. Meil W.M., LaPorte D.J., Mills J.A. et al. Sensation seeking and executive deficits in relation to alcohol, tobacco, and marijuana use frequency among university students: Value of ecologically based measures. *Addict Behav.* 2016; Nov; 62: 135–144. doi: 10.1016/j.addbeh.2016.06.014
6. Korolenko C.P., Dmitrieva N.V. Lichnostnye rasstrojstva [Personal disorders]. Saint-Petersburg: Piter, 2010: 400 (in Russian).
7. Anokhina I.P., Kibitov A.O., Shamakina I.Yu. Genetika zavisimosti ot psihoaktivnykh veshhestv [Genetics of dependence on psychoactive substances. Narcology. Nacional'noe rukovodstvo. 2008: 52–84 (in Russian).
8. Kibitov A.O. Geneticheskie markery klinicheskikh variantov razvitiya narkologicheskikh zabolevanij [Genetic markers of clinical variants of development of narcological diseases]. *Voprosy narkologii – Journal of Addiction Problems*. 2013; 5: 26–39 (in Russian).
9. Kryzhanovskiy G.N., Magaeva S.V. Patofiziologiya nejroimmunnykh vzaimodejstvij [Pathophysiology of neuroimmune interactions]. *Patogenez - Pathogenesis*. 2010; 1: 4–9 (in Russian).
10. Aftanas L.I., Voronov A.I., Savotina L.N., Zakamaldin A.S. Jeffekty vyzvannoj sinhronizacii i desinhronizacii JeJeG u geroinovykh narkomanov pri opoznanii jemociogenosti stimula [Effects of the induced synchronization and desynchronization of the EEG in heroin addicts in the recognition of the emotionogeneity of the stimulus. *Bjulleten' SO RAMN – Bulletin of the SB RAMS*. 2002; 4: 13–18 (in Russian).
11. Korneva E.A., Novikova N.S., Shainidze K.Z., Perekrest S.V. Antigen-inducirovannye reakcii mozga i nekotorye molekulyarnye mehanizmy ih realizacii [Antigen-induced brain reactions and some molecular mechanisms for their realization]. *Patogenez – Pathogenesis*. 2014; 12 (3): 4–15 (in Russian).
12. Zubareva O.E., Simbirtsev A.S., Klimenko V.M. Moduljacija interleukinom-1β potreblenija jetanola u krysa s raznym urovnem ego predpochtenija [Modulation of interleukin-1β consumption of ethanol in rats with different levels of preference]. *Psihofarmakologiya i biologicheskaja narkologiya – Psychopharmacology and Biological Addiction Psychiatry*. 2007; 7 (1): 444–447 (in Russian).
13. Vetlugina T.P., Bokhan N.A., Matafonova E.V. Immunogematologicheskaja harakteristika bol'nykh opijnoj narkomaniej na jeta-pah sindroma otmeny [Immunohematological characteristics of patients with opiate addiction at the stages of withdrawal syndrome]. *Narkologiya – Narcology*. 2010; 12: 41–47 (in Russian).
14. Gamaleya N.B. Immunopatologiya i immunokorrekcija u narkologicheskikh bol'nykh (soobshhenie 1) [Immunopathology and immunocorrection in narcological patients (part 1)]. *Sibirskij vestnik psichiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2008; 1 (48): 63–69 (in Russian).
15. Davydova T.V., Vetrile L.A., Nevidimova T.I., Vetlugina T.P., Fomina V.G., Zakharova I.A., Batukhtina E.I., Bokhan N.A. Soot-noshenie antitel k nejromediatoram v syvorotke krovi studentov, jepizodicheski upotrebljavshih psihoaktivnye veshhestva [The ratio of antibodies to neurotransmitters in the blood serum of students who occasionally used psychoactive substances]. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014; 157 (3): 309–312 (in Russian).

16. Nevidimova T.I., Semke V.Ya., Popova N.M., Pavlova O.A., Robenkova T.V. Rol' sensoryh sistem v formirovanii i terapii otklonjajushhegosja povedenija i immunopatologii [The role of sensory systems in the formation and therapy of deviant behavior and immunopathology]. *Sibirskij vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2003; 1 (27): 24–26 (in Russian).
17. Kokonova D.N., Batukhtina E.I., Nevidimova T.I., Naidenova N.N., Vetlugina T.P., Redchenkova E.M., Tkach A.F., Bokhan N.A. Osobennosti produkcii citokinov pri formirovanii psihičeskikh i povedencheskikh rasstrojstv, vyzvannyh upotrebleniem psihoaktivnyh veshhestv [Features of the production of cytokines in the formation of mental and behavioral disorders caused by the use of psychoactive substances]. *Sibirskij vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2009; 3 (54): 10–13 (in Russian).
18. Nevidimova T.I., Batukhtina E.I., Vetlugina T.P., Savochkina D.N., Nikitina V.B., Bokhan N.A. Soprazhennost' produkcii citokinov u urovnem gormonov i sensorynymi reakcijami pri formirovanii zavisimosti ot psihoaktivnyh veshhestv u lic mužskogo pola [Conjugacy of production of cytokines with the level of hormones and sensory responses in the formation of dependence on psychoactive substances in males]. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 159 (6): 744–748 (in Russian).
19. Masterova E., Bokhan N., Nevidimova T., Savochkina D., Nikitina V., Lobacheva O., Vetlugina T. Role of olfactory reactions, nociception, and immunoendocrine shifts in addictive disorders. *American Journal on Addictions*. 2017; 26 (6): 640–648.
20. Reece A.S. Relative and age-dependent stimulation of soluble and cellular immunity in opiate dependence. *J. Addict Med.* 2012; 6 (1): 10–17. doi: 10.1097/ADM.0b013e31822c3bf4
21. Kuang Y.M., Zhu C., Kuang Y., Sun Y., Hua C., He W.Y. Changes of the immune cells, cytokines and growth hormone in teenager drug addicts. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2007; 23 (9): 821–824.
22. Ivanova S.A., Vetlugina T.P., Bokhan N.A., Epstein O.I. Immunobiologiya addiktivnyh rasstrojstv: mehanizmy psihoneuroimmunomodulyatsii. *Sibirskij vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2002; 1 (23): 50–57.
23. Bokhan N.A., Masterova E.I., Nevidimova T.I., Savochkina D.N. Zakonomernosti psihoneuroimmunologičeskogo reagirovanija u lic na raznyh etapah formirovanija zavisimosti ot psihoaktivnyh veshhestv [Regularities of psychoneuroimmunological response in persons at different stages of the formation of dependence on psychoactive substances] *Voprosy narkologii – Journal of Addiction Problems*. 2017; 2–3: 117–127 (in Russian).
24. Bokhan N.A., Nevidimova T.I., Masterova E.I., Savochkina D.N. Citokiny, nocicepcija i patologičeskaja ol'faktacija pri formirovanii zavisimosti ot psihoaktivnyh veshhestv [Cytokines, nociception and pathological olfaction in the formation of dependence on psychoactive substances]. Tomsk: "Ivan Fedorov", 2016: 130 (in Russian).
25. Lotscha J., Hummel T. Smell of pain: intersection of nociception and olfaction. *Pain*. 2016; May doi: 10.1097/j.pain.0000000000000599
26. Blum K., Gold M.S. Reward circuitry dopaminergic activation regulates food and drug craving behavior. *Curr. Pharm. Des.* 2011; 17 (12): 1158–1225.
27. Wise R.A. Roles for nigrostriatal – not just mesocorticolimbic – dopamine in reward and addiction. *Trends Neurosci.* 2009; 32: 517–524.
28. Abramov Yu.B. Immunnye aspekty central'nyh mehanizmov boli [Immune aspects of central pain mechanisms]. *Pain*. 2009; 4 (25): 2–7 (in Russian)
29. Chelyapina M.V., Sharova E.V., Zaitsev O.S. Clinical/encephalographic syndrome of dopamine deficiency in patients with depressed consciousness after severe brain injury. *Zh. Nevrol. Psikiatr. im. S. S. Korsakova – S.S. Korsakov Journal of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2015; 115 (4): 9–15 (in Russian).
30. Kozlova L.I., Shtark M.B., Mel'nikov M.E., Verevkin E.G., Savelov A.A., Petrovskij E.D. EEG-FMRT-issledovanie kursa al'fa-stimulirujushhego nejrobioupravlenija [EEG-FMRT-study of the course of alpha-stimulating neurobio management]. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016; 161 (5): 560–565 (in Russian).
31. Feil J., Sheppard D., Fitzgerald P.B., Yücel M., Lubman D.I., Bradshaw J.L. Addiction, compulsive drug seeking, and the role of frontostriatal mechanisms in regulating inhibitory control. *Neurosci Biobehav. Rev.* 2010; 35 (2): 248–275. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.03.001
32. Kivity S., Ortega-Hernandez O.D., Shoenfeld Y. Olfaction – a window to the mind. *Isr. Med. Assoc. J.* 2009; 11 (4): 238–243.
33. Abaffy T. Human Olfactory Receptors Expression and Their Role in Non-Olfactory Tissues – A Mini-Review. *J. Pharmacogenomics Pharmacoproteomics*. 2015; 6: 152. doi:10.4172/2153-0645.1000152
34. Malki A., Fiedler J., Fricke K. et al. Class I odorant receptors, TAS1R and TAS2R taste receptors, are markers for subpopulations of circulating leukocytes. *J. Leukoc. Biol.* 2015; 97 (3): 533–545.
35. Klimentov I.V., Kurylev A.V., Kositsyn N.S. et al. Olfactory Receptor Cells' Dendritic Neurosecretion Phenomenon. *World Neurosurgery*. 2015; 83 (3): 278–279.
36. Shustov E.B., Okovity S.V. Jeks-orfannye receptory kak misheni dlja potencial'nyh lekarstvennyh sredstv [Ex-orphan receptors as targets for potential medicines]. *Biomedicine*. 2015; 2: 15–29 (in Russian).

Received February 1.2018

Accepted April 2.2018

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

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

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

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

✉ Nevidimova Tatyana I., nevidimova@yandex.ru

УДК 616.895.8:616.891:632.938

Для цитирования: Ключник Т.П., Андросова Л.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., Никитина В.Б., Ветлугина Т.П. Сравнительный анализ воспалительных маркеров при эндогенных и непсихотических психических расстройствах. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 2 (99): 64–69. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-64-69](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-64-69)

Сравнительный анализ воспалительных маркеров при эндогенных и непсихотических психических расстройствах

Ключник Т.П.¹, Андросова Л.В.¹, Зозуля С.А.¹, Отман И.Н.¹, Никитина В.Б.², Ветлугина Т.П.²

¹ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

² Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ психического здоровья Томский НИМЦ)
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

РЕЗЮМЕ

Цель: сравнительный анализ активности/уровня воспалительных и аутоиммунных маркеров в крови пациентов с эндогенными и непсихотическими психическими расстройствами. **Материал и методы:** в обследование включены 76 пациентов с эндогенным психозом (ЭП) с разной степенью прогрессивности (по МКБ-10 F20.0 (0-3); F31 (2,5); F33.3) и 73 пациента с непсихотическими психическими расстройствами (по МКБ-10 F43.2; F06.6). Контрольную группу составили 80 человек, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами. Активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и α 1-протеиназного ингибитора (α 1-ПИ) определяли спектрофотометрическим методом, уровни аАТ к S100b и ОБМ – иммуноферментным методом. **Результаты:** показано статистически значимое повышение энзиматической активности ЛЭ и функциональной активности α 1-ПИ по отношению к контролю как в группе пациентов с эндогенными психическими заболеваниями ($p < 0,001$; $p < 0,0001$), так и в группе пациентов с непсихотическими психическими расстройствами ($p < 0,002$; $p < 0,0001$), что свидетельствует о вовлеченности воспаления в патофизиологию этих расстройств. Повышенные уровни аАТ к нейроспецифическим антигенам (S100b и ОБМ) имели только пациенты с эндогенными психозами ($p < 0,001$). Выявлено три иммунофенотипа, различающихся преимущественно по соотношению ЛЭ и α 1-ПИ. 52% пациентов с непсихотическими психическими расстройствами имеют «провоспалительный» иммунофенотип, характерный для всех пациентов с эндогенными психическими заболеваниями. Два других иммунофенотипа («нормативный» и «провоспалительный с недостаточной дегрануляционной активностью нейтрофилов») встречаются лишь у пациентов с непсихотическими психическими расстройствами. **Заключение:** результаты исследования свидетельствуют о вовлеченности воспалительных реакций в патофизиологию непсихотических психических расстройств, которые характеризуются тремя различными иммунофенотипами, один из которых («провоспалительный») характерен также для всех пациентов с эндогенными психозами.

Ключевые слова: лейкоцитарная эластаза, α 1-протеиназный ингибитор, эндогенные и непсихотические психические расстройства.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие особое внимание уделяется роли воспаления в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний, в том числе психических. В многочисленных исследованиях приводятся данные, свидетельствующие о том, что шизофрения, аффективные и шизоаффективные расстройства ассоциированы с активацией иммунной системы. В качестве воспалительных маркеров исследователями рассматриваются провоспалительные цитокины, комплемент, продукты оксидативного стресса, С-реактивный белок и другие белки острой фазы воспаления [1, 2, 3, 4, 5]. В наших клинико-биологических исследованиях показано, что такие маркеры воспаления, как лейкоцитарная эластаза (ЛЭ) и α 1-протеиназный ингибитор (α 1-ПИ), связаны с активностью текущего патологического процесса в мозге при шизофрении и аффективных психозах [6, 7, 8, 9], а уровень аутоантител к нейроантигенам – белку S100b и основному белку миелина (ОБМ) – с тяжестью этого процесса [8]. Определение этих иммунных показателей в крови пациентов в ходе развития заболевания позволяет оценить острую и тяжесть текущего патологического процесса

в мозге, т.е. объективизировать состояние их нервной системы, оценить полноту и качество достигнутой ремиссии, дифференцированно проводить терапию.

Определенный интерес в плане возможной вовлеченности воспалительных реакций в патогенез заболевания представляют также психические расстройства непсихотического уровня, изученные в этом отношении недостаточно. Вместе с тем при иммунологическом исследовании непсихотических психических расстройств (НППР) с позиции клинко-динамического подхода установлены нарушения иммунной защиты на всех стадиях невротического процесса – невротическая реакция (длительность симптоматики до 6 месяцев), невротическое состояние (продолжительность симптоматики до 2 лет), невротическое развитие (сохранение симптоматики более 2 лет). Причем на стадии реакции отмечается самое высокое содержание общего пула периферических Т-лимфоцитов, количество которых при тяжелом течении заболевания снижается на фоне повышения гуморальных факторов иммунитета [10, 11]. Клинические проявления НППР вариабельны и полиморфны, что затрудняет их квалификацию по

основному синдрому и создает трудности для подбора адекватной терапии. Анализ уровня воспалительных маркеров в крови этих пациентов может не только послужить дополнительным лабораторным критерием для их диагностики, но и использоваться для мониторинга состояния пациентов и оптимизации терапии, как и в случае с эндогенными психическими заболеваниями.

Цель – сравнительный анализ активности/уровня воспалительных и аутоиммунных маркеров в крови пациентов с эндогенными и непсихотическими психическими расстройствами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 2 группы пациентов. Первую группу составили 76 женщин от 18 до 65 лет (34,0 [29,0; 44,0]) с эндогенными психозами с разной степенью прогрессивности (по МКБ-10 F20.0 (0-3); F31 (2,5); F33.3), находящихся на лечении в клинике ФГБНУ НЦПЗ, Москва (руководитель отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний – академик РАН А.С. Тиганов). Состояние пациентов в приступе квалифицировалось как галлюцинаторно-, депрессивно- и маниакально-бредовое. Психическое состояние больных оценивалось методом клинического наблюдения и психометрически по трём подшкалам PANSS. Вторую группу составили 73 пациента (14 мужчин, 59 женщин) от 24 до 60 лет (50,0 [41,0; 58,0]) с НППР. Среди них 38 пациентов (5 мужчин, 33 женщины) с расстройством адаптации (F43.2) и 35 пациентов (9 мужчин, 26 женщин) с органическим эмоционально лабильным (астеническим) расстройством (F06.6). Пациенты с НППР находились на лечении в клинике НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (директор – академик РАН Н.А. Бохан, заведующий отделением пограничных состояний – профессор М.М. Аксенов). Психоневрологический статус пациентов характеризовался снижением настроения, беспокойством, неспособностью справляться с физическими нагрузками и сложившейся ситуацией, снижением продуктивности в профессиональной деятельности и ежедневных делах. Для пациентов характерны умственное и физическое истощение, снижение концентрации внимания, трудность справиться с мыслями, ухудшение памяти.

В качестве контроля использовали сыворотку крови 80 соматически и психически здоровых лиц (3 мужчин и 77 женщин) от 25 до 60 лет (34 [31,0; 40,0]). Иммунологическое исследование сыворотки крови было проведено в лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ (руководитель – профессор Т.П. Клюшник).

Энзиматический метод определения активности ЛЭ. Эластазную активность сыворотки крови, обусловленную на 90% присутствием в сыворотке комплекса эластазы (ЛЭ) с $\alpha 1$ -ПИ, определяли ферментативным методом, предложенным В.Л. Доценко и др. [12]. Активность ЛЭ измеряли по скорости расщепления эластазой специфического хромогенного субстрата N-терт-бутоксикарбонил-L-аланин-

паранитрофенилового эфира (BOC-Ala-ONp) (ICNBiomedicalInc.) в условиях, подобранных для полного высвобождения фермента из комплекса ЛЭ- $\alpha 1$ -ПИ, при 25°C. Регистрировали изменение оптической плотности с помощью компьютерной программы SWIFT 1000 ReactionKinetics (Version 2.03, BiochromLtd) на спектрофотометре Ultrospec 1100 (Amersham) в течение 3 минут при длине волны 347 нм, соответствующей максимуму поглощения продукта реакции. Активность ЛЭ выражали в нмоль/мин*мл. Чувствительность метода 40 нмоль/мин*мл, коэффициент вариации результатов определения активности ЛЭ в одном и том же образце (10 повторений) не превышает 8%.

Метод определения активности $\alpha 1$ -ПИ. Измерение активности $\alpha 1$ -ПИ в сыворотке крови проводили с помощью спектрофотометрического метода [13]. Метод основан на взаимодействии этого ингибитора с трипсином при использовании в качестве субстрата N- α -бензоил-L-аргининэтилового эфира гидрохлорида (BAEE) (ICNBiomedicalInc): $\alpha 1$ -ПИ образует с трипсином комплекс, не гидролизующий BAEE. Активность $\alpha 1$ -ПИ в сыворотке определяли по степени торможения BAEE-эстеразной активности трипсина определенным количеством исследуемой сыворотки. Регистрировали изменение оптической плотности с помощью компьютерной программы SWIFT 1000 ReactionKinetics (Version 2.03, BiochromLtd) на спектрофотометре Ultrospec 1100 (Amersham) в течение 3 минут при длине волны 253 нм. Активность $\alpha 1$ -ПИ выражали в ингибиторных единицах на мл (ИЕ/мл). Чувствительность метода 5 ИЕ/мл, коэффициент вариации результатов определения функциональной активности $\alpha 1$ -ПИ в одном и том же образце не превышает 5%.

Определение уровня аАТ к S100b и ОБМ в сыворотке крови проводили методом стандартного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Для активации иммунологического планшета (Costar, США) использовали белок S100b или ОБМ (Sigma, США). Для идентификации связавшихся аАТ применяли конъюгат кроличьих антител, меченных пероксидазой хрена к IgG и IgM человека (ИМТЕК, Россия). Измерение оптической плотности проводили после остановки реакции при длине волны 492 нм на спектрофотометре MultiskanRC (LabSystems, Финляндия). Уровень аАТ оценивали в единицах оптической плотности (ОП), прямо пропорциональной интенсивности окраски. Чувствительность метода 0,2 ОП, коэффициент вариации результатов определения уровня аАТ в одном и том же образце (10 определений) не превышает 5%.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью непараметрического статистического программного обеспечения Statistica-7 (для Windows, StatSoft., Inc, США). Межгрупповые различия определяли с использованием теста Манна-Уитни. Данные представлены медианой и квартилями – Me [Q1–Q3]. Использовали уровень достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 приведены результаты определения анализируемых воспалительных и аутоиммунных маркеров в сыворотке крови пациентов с эндогенными психическими расстройствами и НППР. Приведенные данные свидетельствуют о статистически значимом повышении энзиматической активности ЛЭ и функциональной активности $\alpha 1$ -ПИ по отношению к контролю не только в группе пациентов с эндогенными психическими заболеваниями, но и в группе пациентов с НППР, что свидетельствует о вовлеченности воспаления в патофизиологию этих расстройств. Повышение уровня аАТ к нейроспецифическим антигенам обнаружено только для пациентов с эндогенными психозами. Как показано ранее, повышенный уровень аутоантител к нейроантигенам в крови пациентов характеризует наиболее тяжелые патологические состояния [8].

Т а б л и ц а 1

Воспалительные и аутоиммунные маркеры в крови пациентов с эндогенными психозами и НППР			
Показатель	Контроль	Эндогенные психозы	НППР
Активность ЛЭ, нмоль/мин.мл	213,0 [196,8;229,6]	266,0 [225,6; 293,6]**	241,4 [218,7; 255,7]*
Активность $\alpha 1$ -ПИ, ИЕ/мл	33,5 [30,2;36,7]	41,8 [32,6; 57,3]***	41,0 [35,4; 46,8]***
аАТ к S-100b, ед.опт.пл	0,68 [0,61;0,75]	0,98 [0,75;1,04]**	0,70 [0,64;0,79]
аАТ к ОБМ, ед.опт.пл	0,73 [0,62; 0,81]	0,97 [0,71;1,01]**	0,75 [0,64;0,84]

П р и м е ч а н и е. Достоверное изменение по отношению к контролю: * – $p < 0,002$, ** – $p < 0,001$, *** – $p < 0,0001$.

При анализе полученных данных обращает на себя внимание значительный разброс иммунологических показателей; в большей мере это касается активности ЛЭ, для которой в ряде случаев наблюдается не только превышение значений, но и их снижение по отношению к контролю; у отдельных пациентов наблюдается активность ЛЭ, находящаяся в диапазоне контрольных значений, сопровождаемая повышением активности $\alpha 1$ -ПИ.

В связи с наблюдаемым разбросом данных вся совокупность полученных иммунологических показателей была разбита на три подгруппы (иммунофенотипы) в зависимости от величины воспалительных маркеров. Подгруппа «А»: воспалительные и аутоиммунные маркеры – в диапазоне контрольных значений (Q1–Q3 контрольной группы соответственно); условно этот иммунофенотип обозначен как «нормативный». Подгруппа «В»: повышение по сравнению с контролем активности ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ (значения выше Q3 контрольной группы). Уровень аутоантител в рамках этого иммунофенотипа может находиться в контрольном диапазоне либо выходить за его пределы. Таким образом, этот иммунофенотип характеризует активацию иммунных реакций как врожденного, так и (в ряде случаев) адаптивного звена иммунитета; условно этот иммунофенотип обозначен как «провоспалительный». Подгруппа «С»: активность ЛЭ – в диапазоне контрольных зна-

чений или ниже, активность $\alpha 1$ -ПИ – выше Q3 контрольной группы, т.е. этот иммунофенотип характеризуется преимущественным повышением активности лишь острофазного белка $\alpha 1$ -ПИ. Условно этот иммунофенотип обозначен как «провоспалительный с недостаточной дегрануляционной активностью нейтрофилов».

В таблице 2 приведены результаты распределения пациентов обеих обследованных групп по выделенным иммунофенотипам.

Т а б л и ц а 2

Распределение пациентов исследуемых групп по выделенным иммунофенотипам			
Группа	Иммунофенотипы		
	«А», n/%	«В», n/%	«С», n/%
Контроль	80/100%	-	-
Эндогенные психозы	-	76/100%	-
Непсихотические психические расстройства	17/23,3%	38/52%	18/24,7%

Иммунофенотип «А» выявлен в крови 23,3% пациентов с НППР и характеризуется иммунными показателями в диапазоне контрольных значений, что, вероятно, свидетельствует об отсутствии значимого патологического процесса в мозге пациентов на момент их обследования. Приведенные в таблице данные свидетельствуют, что иммунофенотип «В» характеризует всех пациентов с эндогенными психическими расстройствами и 52% пациентов с НППР. Таким образом, большинство обследованных пациентов характеризуются повышением активности как ЛЭ, так и острофазного белка $\alpha 1$ -ПИ.

Рост активности ЛЭ в крови в ходе развития воспалительного ответа является результатом дегрануляции активированных нейтрофилов – главного клеточного компонента врожденного иммунитета, инициирующих и координирующих иммунный ответ как на внедрение инфекционного агента, так и на тканевое повреждение [14, 15]. $\alpha 1$ -ПИ относится к острофазным белкам, синтезирующимся в печени, основным индуктором синтеза которого является провоспалительный интерлейкин ИЛ-6 [16]. Функциональная роль $\alpha 1$ -ПИ заключается в ингибировании активности протеаз, в первую очередь лейкоцитарной эластазы, что ограничивает ее деструктивный потенциал. Таким образом, повышение активности ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ характеризует активацию врожденного иммунитета и развитие воспалительной реакции, направленной на восстановление нарушенного гомеостаза организма.

Что касается иммунофенотипа «С», характеризующегося преимущественным повышением активности лишь острофазного белка $\alpha 1$ -ПИ, он также не встречается у пациентов с эндогенными психическими расстройствами и выявлен у 24,7% пациентов с НППР.

Снижение активности ЛЭ по отношению к контролю, сочетающееся с повышенной активностью $\alpha 1$ -ПИ, вероятно, характеризует функциональные нарушения нейтрофилов. Нейтрофилы, как известно, являются важными эффекторными клетками

воспаления и следствием их функциональной недостаточности, описанной, в частности, при ряде хронических соматических заболеваний, является неспособность сформировать адекватный функциональный иммунный ответ на протекающий патологический процесс [17, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о вовлеченности воспалительных реакций в патофизиологию таких форм НППР, как расстройства адаптации и органические эмоционально лабильные (астенические) расстройства. Показано, что эти расстройства характеризуются тремя иммунофенотипами, различающимися преимущественно по соотношению ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ. 52% пациентов с НППР имеют «провоспалительный» иммунофенотип, характерный для всех пациентов с эндогенными психозами. В связи с выявлением при данных формах НППР иммунофенотипов, не свойственных эндогенным психическим заболеваниям, в дальнейшем предполагается исследовать корреляции между иммунофенотипами и клиническими особенностями течения этих расстройств.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской декларации ВМА (протокол заседания локального этического комитета при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ № 53 от 01.10.2012, Дело № 53/1.2012; протокол № 410 от 11.01.2018 г. при ФГБНУ НЦПЗ).

ЛИТЕРАТУРА

- Müller N. Immunology of schizophrenia. *Neuroimmunomodulation*. 2014; 21(2–3):109–16. doi: 10.1159/000356538. Epub 2014 Feb 14.
- Kim Y.K., Na K.S., Myint A.M., Leonard B.E. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016; Jan 4; 64: 277–84. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.06.008. Epub 2015 Jun 23.
- Miller B.J., Goldsmith D.R. Towards an Immunophenotype of Schizophrenia: Progress, Potential Mechanisms, and Future Directions. *Neuropsychopharmacology*. 2017; Jan; 42 (1): 299–317. doi: 10.1038/npp.2016.211. Epub 2016 Sep 22.
- Misiak B., Stańczykiewicz B., Kotowicz K., Rybakowski J.K., Samochowiec J., Frydecka D. Cytokines and C-reactive protein alterations with respect to cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review. *Schizophr Res*. 2017; Apr 13. pii: S0920-9964(17)30202-5. doi: 10.1016/j.schres.2017.04.015
- Leonard B.E. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta Neuropsychiatr*. 2018; Feb; 30 (1): 1–16. doi: 10.1017/neu.2016.69. Epub 2017 Jan 23.
- Клюшник Т.П., Андросова Л.В., Симашкова Н.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., Коваль-Зайцев А.А. Состояние врожденного и приобретенного иммунитета у детей с психотическими формами расстройств аутистического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 8: 41–45.
- Зозуля С.А., Олейчик И.В., Андросова Л.В., Отман И.Н., Сарманова З.В., Столяров С.А., Бизяева А.С., Юнилайнен О.А., Клюшник Т.П. Мониторинг течения эндогенных психозов по иммунологическим показателям. *Психическое здоровье*. 2017; 1: 11–18.
- Клюшник Т.П., Зозуля С.А., Олейчик И.В. Маркеры активации иммунной системы в мониторинге течения эндогенных психических заболеваний. Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение / под ред. Н.А.Бохана, С.А. Ивановой. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2017: 34–46.
- Клюшник Т.П., Зозуля С.А., Андросова Л.В., Сарманова З.В., Отман И.Н., Пантелева Г.П., Олейчик И.В., Копейко Г.И., Борисова О.А., Абрамова Л.И., Боголов П.В., Столяров С.А. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-Иммуно-Тест»). Медицинская технология. 2-е издание (дополненное). М.: Медицинское информационное агентство, 2016.
- Иванова С.А. Психонейроиммунотерапия в клинике и терапии невротических и аффективных расстройств: Дис. ... д.м.н. Томск, 2000.
- 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.
- Доценко В.Л., Нешкова Е.А., Яровая Г.А. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным $\alpha 1$ -протеиназным ингибитором по её энзиматической активности с синтетическим субстратом. *Вопросы медицинской химии*. 1994; 40 (3): 20–25.
- Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения активности альфа-1-антитрипсина и альфа-2-макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека. *Вопросы медицинской химии*. 1979; 25 (4): 494–499.
- Lehnardt S. Innate immunity and neuroinflammation in the CNS: the role of microglia in Toll-like receptor-mediated neuronal injury. *Glia*. 2010; Feb; 58 (3): 253–63. doi: 10.1002/glia.20928
- Mantovani A., Cassatella M.A., Costantini C., Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2011; Jul 25; 11 (8): 519–531. doi: 10.1038/nri3024
- Mayadas T.N., Cullere X., Lowell C.A. The multifaceted functions of neutrophils. *Annu Rev Pathol*. 2014; 9: 181–218. doi: 10.1146/annurev-pathol-020712-164023 Epub 2013 Sep 16.
- Волель Б., Макух Е., Лебедева М., Попова Е., Шоломова В., Андросова Л., Мухин Н., Бекетов В., Бровко М., Клюшник Т. Клинико-лабораторные маркеры астенического синдрома у больных саркоидозом. *Врач*. 2016; 7: 74–76.
- Клименко Н.А., Шелест М.А. Функциональная активность нейтрофилов периферической крови при хроническом бронхите. *Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация*. 2013; 11 (154), вып. 22: 129–132.

Поступила в редакцию 1.02.2018

Утверждена к печати 2.04.2018

Клюшник Татьяна Павловна, профессор, д.м.н., директор центра, руководитель лаборатории нейроиммунологии.

Андросова Любовь Васильевна, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии.

Зозуля Светлана Александровна, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии.

Отман Ирина Николаевна, к.б.н., научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии.

Никитина Валентина Борисовна, д.м.н., заведующая лабораторией клинической психонейроиммунологии и нейробиологии.

Ветлугина Тамара Парфеновна, д.б.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, руководитель отдела биологической психиатрии и наркологии.

✉ Клюшник Татьяна Павловна, klushnik2004@mail.ru

УДК 616.895.8:616.891:632.938

For citation: Klyushnik T.P., Androsova L.V., Zozulya S.A., Otman I.N., Nikitina V.B., Vetlugina T.P. Comparative analysis of inflammatory markers in endogenous and non-psychotic mental disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018; 2 (99): 64–69. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-64-69](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-64-69)

Comparative analysis of inflammatory markers in endogenous and non-psychotic mental disorders

Klyushnik T.P.¹, Androsova L.V.¹, Zozulya S.A.¹, Otman I.N.¹,
Nikitina V.B.², Vetlugina T.P.²

¹ Mental Health Research Center

Kashirskoye Shosse 34, 115522, Moscow, Russian Federation

² Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Objective of the study: comparative analysis of the activity/level of inflammatory and autoimmune markers in the blood of patients with endogenous and non-psychotic mental disorders. **Material and Methods:** the study included 76 patients with endogenous psychosis (EP) of different degree of progression (according to ICD-10 F20.0 (0-3); F31 (2,5); F33.3) and 73 patients with non-psychotic mental disorders (according to ICD-10 F43.2; F06.6). Control group consisted of 80 persons matched in age and sex with patients. Activity of leukocytic elastase (LE) and α 1-proteinase inhibitor (α 1-PI) was identified with use of spectrophotometric method, levels of aAT to S100b and MBP – with use of immunoenzyme method. **Results:** the statistically significant increase in enzymatic activity of LE and functional activity of α 1-PI in relation to control both in the group of patients with endogenous mental diseases ($p < 0.001$; $p < 0.0001$, respectively) and in the group of patients with non-psychotic mental disorders ($p < 0.002$; $p < 0.0001$) was shown that gave evidence of the involvement of the inflammation in pathophysiology of these disorders. Only patients with endogenous psychoses had increased levels of aAT to neurospecific antigens (S100b and MBP) ($p < 0.001$). Three immunophenotypes, different primarily in ratio of LE and α 1-PI, were revealed. 52% of patients with non-psychotic mental disorders had pro-inflammatory immunophenotype, typical for all patients with endogenous mental diseases. Two other immunophenotypes (normative and pro-inflammatory with deficient degranulation activity of neutrophils) were found only in patients with non-psychotic mental disorders. **Conclusion:** findings of this study gave evidence of the involvement of inflammatory reactions in pathophysiology of non-psychotic mental disorders that were characterized by three different immunophenotypes one of which (pro-inflammatory) was typical also for all patients with endogenous psychoses.

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

REFERENCES

- Müller N. Immunology of schizophrenia. *Neuroimmunomodulation*. 2014; 21 (2–3): 109–16. doi: 10.1159/000356538. Epub 2014 Feb 14.
- Kim Y.K., Na K.S., Myint A.M., Leonard B.E. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016; Jan 4; 64: 277–84. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.06.008. Epub 2015 Jun 23.
- Miller B.J., Goldsmith D.R. Towards an Immunophenotype of Schizophrenia: Progress, Potential Mechanisms, and Future Directions. *Neuropsychopharmacology*. 2017; Jan; 42 (1): 299–317. doi: 10.1038/npp.2016.211. Epub 2016 Sep 22.
- Misiak B., Stańczykiewicz B., Kotowicz K., Rybakowski J.K., Samochowiec J., Frydecka D. Cytokines and C-reactive protein alterations with respect to cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review. *Schizophr Res*. 2017; Apr 13. pii: S0920-9964(17)30202-5. doi: 10.1016/j.schres.2017.04.015
- Leonard B.E. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta Neuropsychiatr*. 2018; Feb; 30 (1): 1–16. doi: 10.1017/neu.2016.69. Epub 2017 Jan 23.
- Klyushnik T.P., Androsova L.V., Simashkova N.V., Zozulya S.A., Otman I.N., Koval-Zaitsev A.A. Sostojanie vrozhdennogo i pribretnennogo immuniteta u detej s psichoticheskimi formami rasstrojstv avtisticheskogo spektra [Innate and adaptive immunity in children with psychotic forms of autism spectrum disorders]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova – S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011; 8: 41–45 (in Russian).
- Zozulya S.A., Oleichik I.V., Androsova L.V., Otman I.N., Sarmanova Z.V., Stolyarov S.A., Bizyaeva A.S., Yunilainen O.A., Klyushnik T.P. Monitoring tehnenija jendogennyh psichozov po immunologicheskim pokazateljam [Monitoring trend of endogenous psychoses by immunological parameters]. *Psichicheskoe zdorov'e – Mental Health*. 2017; 1: 11–18 (in Russian).
- Klyushnik T.P., Zozulya S.A., Oleichik I.V. Markery aktivacii immunoj sistemy v monitoringe tehnenija jendogennyh psichicheskikh zabojevanij [Markers of activation of immune system in monitoring of course of endogenous mental diseases]. *Biologicheskie markery shizofrenii: poisk i klinicheskoe primenenie* [Biological markers of schizophrenia: search and clinical use] / N.A. Bokhan, S.A. Ivanova, eds. Novosibirsk: Publishing House of SB RAS, 2017: 34–46 (in Russian).
- Klyushnik T.P., Zozulya S.A., Androsova L.B., Sarmanova Z.V., Otman I. N., Panteleeva G.P., Oleichik I.V., Kopeiko G.I., Borisova O.A., Abramova L.I., Bologov P.V., Stolyarov S.A. Laboratornaja diagnostika v monitoringe pacientov s jendogennymi psichozami ("Nejro-Immuno-Test") [Laboratory diagnosis in monitoring of patients with endogenous psychoses ("Neuro-Immuno-Test")]. Medical technology. 2nd edition, updated. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2016 (in Russian).
- Ivanova S.A. Psikhoneyroimmunomodulyatsiya v klinike i terapii nevroticheskikh i affektivnykh rasstrojstv [Psychoneuroimmunomodulation in clinical picture and therapy of neurotic and affective disorders]. MD thesis. Tomsk, 2000 (in Russian).
- Axenov M.M., Gychev A.V., Belokrylova M.F., Semke V.Ya., Vetlugina T.P., Nikitina V.B., Perchatkina O.E., Rudnitsky V.A., Levchuk L.A., Kostin A.K. Stressoustoychivost i dezadaptatsiya pri nepsichoticheskikh psichicheskikh rasstrojstvakh (itogi kompleksnoy temy NIR FGBU "NIIPZ" SO RAMN, 2009–2012 gg.) [Stress resistance and desadaptation in non-psychotic mental disorders (results of complex theme of research work of Mental Health Research Institute SB RAMSci, 2009–2012)]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2013; 4 (79): 11–17 (in Russian).
- Dotsenko V.L., Neshkova E.A., Iarovaia G.A. Vyjavlenie lejkcitarnoj elastazy cheloveka iz kompleksa s plazmennym α 1-

- proteinaznym inhibitorom po ego jenzimaticheskoj aktivnosti s sinteticheskim substratom [Detection of human leukocyte elastase from a plasma alpha-1-proteinase inhibitor complex by its enzymatic activity with synthetic substrate]. *Voprosy med. Himii – Problems of Medical Chemistry*. 1994; 40 (3): 20–25 (in Russian).
13. Nartikova V.F., Pashina T.S. Unificirovannyj metod opredeleniya aktivnosti alfa-1-antitripsina i alfa-2-makroglobulina v syvorotke (plazme) krovi cheloveka [A method for estimation of α 1-antitrypsin and of α 2-macroglobulin in human blood serum (plasma) in normal state and under some pathological conditions]. *Voprosy med. Himii – Problems of Medical Chemistry*. 1979; 25 (4): 494–499 (in Russian).
 14. Lehnardt S. Innate immunity and neuroinflammation in the CNS: the role of microglia in Toll-like receptor-mediated neuronal injury. *Glia*. 2010; Feb; 58 (3): 253–63. doi: 10.1002/glia.20928
 15. Mantovani A., Cassatella M.A., Costantini C., Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2011; Jul 25; 11 (8): 519–531. doi: 10.1038/nri3024
 16. Mayadas T.N., Cullere X., Lowell C.A. The multifaceted functions of neutrophils. *Annu Rev Pathol*. 2014; 9: 181–218. doi: 10.1146/annurev-pathol-020712-164023 Epub 2013 Sep 16.
 17. Volel B., Makukh E., Lebedeva M., Popova E., Sholomova V., Androsova L., Mukhin N., Beketov V., Brovko M., Klyushnik T. Kliniko-laboratornye markery astenicheskogo sindroma u bolnyh sarkoidozom [Clinical and laboratory markers of asthenic syndrome in patients with sarcoidosis]. *Vrach – Physician*. 2016; 7: 74–76 (in Russian).
 18. Klimenko N.A., Shelest M.A. Funktsional'naya aktivnost' neutrofilov perifericheskoi krovi pri hronicheskom bronkhite [Functional activity of peripheral blood neutrophils in chronic bronchitis]. *Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya Meditsina. Farmatsiya – Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine. Pharmacy*. 2013; 11 (154), 22: 129–132 <http://dspace.bsu.edu.ru/handle/123456789/19378> (in Russian).

Received February 1.2018

Accepted April 2.2018

Klyushnik Tatyana P. MD, Prof., Director of the Centre, Head of Neuroimmunology Laboratory, Mental Health Research Center, Moscow, Russian Federation.

Androsova Lyubov V., PhD, Biology, lead researcher of Neuroimmunology Laboratory, Mental Health Research Center, Moscow, Russian Federation.

Zozulya Svetlana A., PhD, Biology, lead researcher of Neuroimmunology Laboratory, Mental Health Research Center, Moscow, Russian Federation.

Otman Irina N., PhD, Biology, researcher of Neuroimmunology Laboratory, Mental Health Research Center, Moscow, Russian Federation.

Nikitina Valentina B., MD, Head of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Vetlugina Tamara P., ScD, Prof., lead researcher of assistant of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

✉ Klyushnik Tatyana P., klushnik2004@mail.ru

ПЕНИТЕНЦИАРНАЯ ПСИХИАТРИЯ

УДК 616.895.8:316.624

Для цитирования: Яхимович Л.А., Макушкина О.А. Клинические аспекты общественной опасности больных шизофренией. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 2 (99): 70–76. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-70-76](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-70-76)

Клинические аспекты общественной опасности больных шизофренией

Яхимович Л.А., Макушкина О.А.

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского
Россия, 119991, Москва, Кропоткинский пер., 23

РЕЗЮМЕ

В работе представлены результаты клинического анализа общественной опасности больных шизофренией. Выделены наиболее «криминогенные» варианты и характеристики данного вида патологии. Проанализированы психопатологические механизмы совершаемых больными опасных действий, особенности их формирования. Показаны актуальность и особенности анализа клинических факторов риска, в том числе с применением валидных оценочных инструментов. Полученные данные положены в основу дифференцированного подхода к профилактике опасного поведения больных шизофренией, разработки специфических лечебно-реабилитационных мероприятий и оценки их эффективности.

Ключевые слова: больные шизофренией, опасные действия, оценка риска, клинические факторы риска, предупреждение общественно опасного поведения, система комплексной профилактики.

ВВЕДЕНИЕ

Определение риска совершения общественно опасных действий (ООД) лицами с психическими расстройствами имеет большое социальное значение и относится к актуальным проблемам психиатрии как в части поиска путей повышения точности прогноза, так и дальнейшей дифференциации превентивных мероприятий.

Шизофрения традиционно занимает ведущее место в нозологической структуре психических расстройств у лиц, совершивших ООД в состоянии невменяемости. Проводившееся различными исследователями изучение большого количества таких больных говорит о том, что степень, характер и генез общественной опасности при различных формах, типах течения этого расстройства неоднородны. Поэтому наибольшее внимание в аспекте профилактики общественно опасного поведения следует уделять тем разновидностям заболевания, при которых наиболее велика вероятность его формирования, а сам характер профилактических мероприятий должен быть дифференцирован в зависимости от особенностей той или иной группы пациентов.

Исследования последних лет позволили получить важные данные о роли клинических и социально-психологических факторов в сложном генезе опасного поведения психически больных. Среди современных научных концепций следует выделить концепцию триады факторов – «синдром – личность – ситуация» [1] и концепцию психопатологических механизмов общественно опасных действий [5]. В их основе лежит признание значения в генезе общественной опасности психопатологических и ситуационных факторов, а также личностных особенностей пациента в их взаимодействии.

Обсуждая вопросы прогнозирования общественной опасности психически больных, судебные психи-

атры рассматривают значение не только нозологического диагноза, но и структуры ведущего психопатологического синдрома. Клинический анализ дает возможность установить степень участия болезненных нарушений психики и их роль в формировании опасного поведения различных категорий больных. Определение одного из них в качестве детерминирующего фактора позволяет применить более целенаправленные мероприятия по профилактике ООД.

Несмотря на значительное количество работ, посвященных этой проблеме, эффективность превентивных мероприятий остается еще недостаточной, в связи с чем изучение клинко-социальных характеристик лиц с психическими расстройствами, анализ причин их противоправного поведения представляется обоснованным и актуальным.

Целью исследования являлась разработка дифференцированного подхода к профилактике ООД больных с наиболее «криминогенными» вариантами шизофрении и осуществлению специфических лечебно-реабилитационных мероприятий с учетом их психопатологических механизмов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования – больные шизофренией, совершившие ООД и находившиеся на принудительном лечении (ПЛ) в психиатрической больнице № 5 Департамента здравоохранения г. Москвы, а также находившиеся под наблюдением в психоневрологических диспансерах (ПНД) г. Москвы. Всего обследовано 203 человека. Применены методы клинко-психопатологический и клинко-статистический. Изучение на протяжении ряда лет указанной группы пациентов позволяет сформулировать некоторые принципиальные подходы и положения, касающиеся их дифференциации в интересующем нас аспекте, и направлений лечебно-реабилитационной работы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные позволяют утверждать, что наибольшее количество ООД совершается больными шизофренией либо под влиянием продуктивной психопатологической симптоматики, нередко связанной с преходящим обострением шизофренического процесса, либо в относительно стационарных состояниях при наличии характерных изменений личности или психического дефекта, носящих стойкий, малообратимый характер. Это не исключает возможности опасного поведения при любой форме и на любой стадии заболевания, на что указывалось различными исследователями, но дает основание для более глубокого анализа именно этих состояний, тем более что психопатологические механизмы ООД при них существенно различаются.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что из всего многообразия наблюдающихся при шизофрении психопатологических состояний наибольшей криминогенностью отличаются психопатоподобные расстройства. Они имели место у 60,6% обследованных больных. На втором месте находятся психотические нарушения в виде бредовых идей и расстройств восприятия. В ряде случаев можно говорить о промежуточных состояниях, когда изменения личности по психопатоподобному типу сочетаются с более или менее выраженной продуктивной симптоматикой.

Установлены различия в криминологической характеристике общественной опасности. Так, у больных с повторным противоправным поведением имело место преобладание психопатоподобных нарушений. Такие пациенты совершали в ряде случаев три и более ООД. Деликты лиц с галлюцинаторно-бредовой симптоматикой преимущественно были первичными, однако отличались большей социальной опасностью и тяжкими последствиями.

Полученные данные свидетельствуют о том, что для больных с психопатоподобной симптоматикой, совершивших ООД по негативно-личностным психопатологическим механизмам, более характерны имущественные деликты, хулиганские действия, изнасилования, бродяжничество, что можно поставить в связь с особенностями их социального статуса (отсутствие постоянного места жительства, семьи, поддержки родственников, наблюдения в ПНД). Результаты наблюдения позволяют утверждать, что пациенты этой группы представляют наибольшую потенциальную опасность, когда сохраняются сформировавшиеся в преморбидном периоде антисоциальные личностные установки, контакты с криминальными элементами, имеют место злоупотребление или зависимость от алкоголя, наркотических средств. Сам тип социальной адаптации имеет здесь не только сниженный, но и извращенный характер, связанный с отрицанием социально-приемлемых форм поведения и нередко активной антисоциальной деятельностью. Частота совершенных ООД, достигнув наибольших значений в молодом и среднем возрастах, в дальнейшем снижается.

Из полученных данных о трудовой занятости больных с психопатоподобной симптоматикой следует, что более половины нигде не работали. Существенным фактором, имеющим отношение к социальной адаптации, является их семейное положение: в наших наблюдениях лишь около 1/4 имели свою семью.

Начало психического заболевания чаще приходилось на юношеский и молодой возрасты. В связи с трудностями выявления пациентов с психопатоподобной симптоматикой многие из них впервые попадали в поле зрения психиатров лишь после совершения противоправных действий. Клинический анализ позволил установить, что к наиболее существенным структурным характеристикам при этом варианте заболевания можно отнести психопатоподобную сложность, фасадность собственно психопатоподобных расстройств, за которыми определяется достаточно отчетливая дефицитарная симптоматика в виде эмоционального огрубления, холодности с безразличием к жизни и благополучию других людей, отсутствия чувства вины, сопереживания, жестокости, парадоксальности эмоционального реагирования. Обращает внимание отчетливость наступившего личностного сдвига, трансформация ряда основных «ядерных» личностных черт, негативные изменения в виде определенного регресса поведения на фоне эмоциональных нарушений.

Установлено, что частота и характер опасных действий во многом зависят от типа психопатоподобного синдрома. Наиболее неблагоприятны полиморфный (30,8%) и эксплозивный (31,3%) варианты. В случаях с истероподобным и психастеническим типами психопатоподобного синдрома повторная общественная опасность отмечалась значительно реже (3,1%).

В структуре полиморфного варианта, наряду с аффективной неустойчивостью, взрывчатостью и конфликтностью, могут быть выражены ипохондрические расстройства, сверхценные образования, отдельные сенситивные идеи отношения, явления навязчивости. Для начального этапа заболевания и первых ремиссий характерны нарушения общественного порядка, кражи, мошенничество. В дальнейшем по мере развития симптоматики с усилением аффективной неустойчивости, нарастанием изменений личности повышается частота агрессивных действий, включая аутоагрессию. Драки в общественных местах, телесные повреждения, наносимые лицам из ближайшего окружения, обычно связаны с эксплозивностью, сенситивными идеями отношения и с нарушением межличностных отношений.

Как следует из полученных данных, больные с эксплозивным вариантом психопатоподобного синдрома на самые незначительные события дают реакции, сопровождающиеся аффектом злобы, ярости, гнева. Они становятся неуправляемыми, агрессивными, конфликтными, что обуславливает социальную дезадаптацию с тенденцией к ее неуклонному нарастанию.

При этом степень социальной дезадаптированности является одним из важных параметров, позволяющих судить о степени общественной опасности.

Большая часть больных с психопатоподобной симптоматикой (40,5%) после отмены принудительного лечения в психиатрическом стационаре совершили повторные ООД. У большинства из них длительность пребывания на ПЛ в связи с предыдущим ООД была небольшой (от 1 до 2 лет). Продолжительность периода между прекращением ПЛ и новым ООД (интервал рецидива) часто оказывалась короткой: 38,8% пациентов совершили повторные ООД в течение первого года, 58,2% – в течение первых двух лет. Поскольку традиционно считается, что рецидив ООД до 1 года после выписки из психиатрического стационара связан с недостаточной эффективностью проведенного ПЛ, следует предполагать, что оно было неэффективным в отношении 38,8% обследованных. В отношении остальных пациентов, совершивших повторные ООД, приходится говорить о недостаточной эффективности оказания помощи во внебольничных условиях, нарушенной преемственностью между стационарным и амбулаторным подразделениями службы.

Анализ характера наблюдения этих больных в ПНД показал, что 20,9% перед совершением ООД более 6 месяцев не посещали участкового психиатра, 43,3% были на приеме не чаще 1 раза в месяц. При этом только 1/10 часть всего контингента в период, предшествующий деликту, регулярно получала медикаментозное лечение.

Среди обследованных пациентов, в клинической картине которых доминировала психотическая симптоматика, совершивших ООД по продуктивно-психотическим психопатологическим механизмам, преобладали лица с непрерывно-прогредиентным и приступообразно-прогредиентным течением процесса. Доминировали приступы параноидной, парфренной и реже аффективно-параноидной структуры. Параноидная шизофрения занимает в судебно-психиатрической практике одно из ведущих мест, поскольку наиболее тяжкие опасные действия совершаются зачастую под влиянием бредовых переживаний (бредовая мотивация поведения).

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что социальная опасность больных с параноидным синдромом во многом определяется особенностями формирования и длительностью существования бредовой системы. Наиболее опасными для окружающих являются больные с бредовыми идеями, направленными на конкретных лиц (персонифицированность бреда). При этом фабула бреда играет особую роль в механизмах социально опасного поведения этих больных. Чаще наиболее тяжкие противоправные деяния совершаются под влиянием бредовых идей преследования. Первичные бредовые фабулы разного содержания (отношения, ревности, ипохондрические и др.) постепенно могут расширяться и преобразовываться с присоединением к ним идей преследования.

Вместе с тем в новом содержании образовавшейся бредовой системы наиболее актуальными и значимыми для больного становятся те бредовые построения, персекуторный характер которых острее прочих. Содержание наиболее острого и актуального бреда определяет характер опасного поведения больных. Таким образом, основными параметрами, позволяющими оценить потенциальную опасность пациентов, являются выраженность персекуторного характера бреда, его моно- или политематичность, систематизированность, концентрированность бредовых идей.

Указанные характеристики обычно известны психиатрам, но практические выводы, связанные с применением специальных мер профилактики – к примеру, с постановкой таких больных на активное диспансерное наблюдение (АДН), делаются ими далеко не всегда. Количество больных в группе АДН, которые не совершили ООД, а включены в эту группу по инициативе участковых психиатров на основе оценки присущих им клинико-социальных особенностей, не превышает в ряде регионов страны 5–10%, что является недостаточным и свидетельствует об отсутствии должной профилактической работы.

Поскольку хронические психотические состояния в условиях современной психофармакотерапии протекают в большинстве случаев дискретно, в форме проходящих обострений, возникает необходимость особое внимание уделять своевременному выявлению участковым психиатром начинающегося у больного рецидива, интенсификации терапии и своевременной госпитализации. Анализ характера ООД, совершенных обследованными больными, показывает, что их большая часть приходилась на преступления против личности (71,4%). Хулиганские действия в форме посягательства на общественный порядок составили 15,7%. Доля имущественных и прочих правонарушений была незначительна (7,1% и 5,8%). Эти данные представляют интерес, особенно в сравнении с анализом характера ООД, совершенных больными с психопатоподобными состояниями, у которых на первом месте были имущественные правонарушения, а преступления против личности наблюдались значительно реже.

Сравнительный анализ обследованных больных с однократными и повторными ООД показал, что риск повторных ООД высок при формировании механизма бредовой защиты и бредовой мести в рамках хронических психотических состояний. Результаты исследования свидетельствуют о том, что к прогностически благоприятным признакам можно отнести состояние качественной ремиссии, риск совершения повторных ООД уменьшается также при формировании апатоабулического дефекта.

В половине наблюдений пациенты находились на принудительном лечении более 3 лет (48,7%), от 1 года до 3 лет лечились 36,8%, менее 1 года – 14,5% больных, показатель повторности был равен 23,7%.

Интервал рецидива ООД в большинстве случаев составил более 3 лет – 42,1%, от 1 года и до 3 лет – 38,2% и до 1 года – 19,7%. При сравнении с обследованными больными с негативно-личностными механизмами ООД, которые совершали повторные деяния в течение первого года после отмены принудительного лечения в 38,8% случаев, подтверждается мнение о лучшей курабельности и большей эффективности мер профилактики ООД в отношении больных с продуктивно-психотическими механизмами ООД.

Средняя длительность пребывания пациентов этой группы на принудительном лечении составила 6,3 года. Следует подчеркнуть, что у больных с негативно-личностными механизмами ООД эта цифра значительно меньше – около 4,5 года. На наш взгляд, это объясняется тем, что врачи стационаров, считая агрессивные действия против личности (которые более характерны для больных с продуктивно-психотическими механизмами ООД) наиболее опасными, с осторожностью подходят к прекращению принудительного лечения этих лиц, в то время как пациенты с негативно-личностными механизмами ООД, которым более свойственны имущественные правонарушения, выписываются быстрее.

Вместе с тем, если принять во внимание относительную курабельность обследованных с психотической симптоматикой по сравнению с плохо поддающимся лечению дефицитарными расстройствами у больных с негативно-личностными механизмами ООД, отмеченное соотношение сроков принудительного лечения следует оценить как своего рода парадокс, связанный с недостаточным знанием психиатрами особенностей этих групп пациентов, а также с отсутствием применения объективных методов оценки потенциальной общественной опасности больных и эффективности их терапии.

По виду принудительной меры медицинского характера обследованные больные распределялись следующим образом: принудительное лечение в психиатрическом стационаре общего типа – 35,5%, принудительное лечение в психиатрическом стационаре специализированного типа – 64,5%. Причем 43,5% больных были переведены в указанные стационары из психиатрических больниц специализированного типа с интенсивным наблюдением в порядке изменения меры медицинского характера на менее строгую. Тот факт, что около четверти пациентов с продуктивно-психотическими механизмами помещались на ПЛ в больницу специализированного типа с интенсивным наблюдением, свидетельствует о том, что их психическое состояние в период совершения противоправного деяния расценивалось психиатрами-экспертами и судами как представляющее особую опасность для общества.

Необходимо иметь в виду, что при выборе мер медицинского характера в отношении таких больных необходимо учитывать, наряду с общими клиническими особенностями заболевания, тип психопатологического механизма ООД.

Так, например, наличие в клинической картине у больного стойкого параноидного синдрома с бредовыми механизмами защиты или мести в отношении конкретных лиц может являться показанием для его направления на принудительное лечение в психиатрический стационар специализированного типа с интенсивным наблюдением как представляющего особую опасность для общества.

При совершении ООД неагрессивного характера под влиянием случайных обстоятельств на фоне частых обострений заболевания, приводящих к неадекватному поведению, допускается возможность проведения принудительного лечения в психиатрической больнице специализированного типа, где пациенты могут постоянно находиться под наблюдением персонала при проведении большого объема реабилитационных мероприятий.

В тех случаях, когда больные обнаруживают распад бредовой системы с дезактуализацией бредовых идей, относительную стабильность процесса и отсутствие тенденций к нарушению режима, рекомендуется их направление на ПЛ в стационар общего типа, где режим содержания соответствует режиму, применяемому в отношении пациентов, поступающих на лечение на общих основаниях.

Помимо дифференцированного подхода к выбору принудительной меры медицинского характера, существенное значение имеет применение во время ПЛ лечебно-реабилитационных программ, учитывающих свойства конкретного пациента психопатологические механизмы совершения ООД и направленных на их основные звенья. В данном случае задача достижения чисто клинического эффекта сочетается со стремлением к снижению или ликвидации опасности больного. В связи с тем, что к факторам, увеличивающим риск повторных агрессивных деликтов, относится механизм ООД по типу бредовой «защиты» или «мести», своевременное выявление направленности бредовых переживаний позволяет принять, наряду с психофармакотерапией, такие первостепенные меры, как изоляция больного от объектов его возможной агрессии и соответствующий инструктаж персонала. Создание окружения, способного обеспечить необходимое наблюдение за пациентом, проведение соответствующей психолого-психотерапевтической коррекции, помимо медикаментозного лечения, будут способствовать предупреждению повторных ООД.

К причинам, снижающим эффективность проводимых мероприятий по профилактике общественной опасности больных шизофренией, относятся такие факторы, как преждевременная отмена принудительных мер медицинского характера вследствие наличия нераспознанной диссимуляции или иных психопатологических состояний, а также отсутствие надлежащей преемственности в лечении и наблюдении за больными между стационаром и диспансером.

В ряде случаев, когда нет уверенности, что достигнутая ремиссия сохранится после выписки боль-

ного из стационара, целесообразно прибегать к назначению принудительного наблюдения и лечения у психиатра в амбулаторных условиях, позволяющего повысить качество преемственности между стационарным и диспансерным звеньями психиатрической службы, упорядочить организацию внебольничной помощи больным с общественно опасным поведением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом вышеизложенное может быть обобщено в виде следующих основных положений.

Агрессивное поведение больных шизофренией, их антиобщественные действия являются следствием неблагоприятного сочетания психопатологических, личностных и ситуационных факторов, иерархия значимости которых неоднозначна при разных синдромах.

Наибольшую опасность совершения ООД представляют больные с психопатоподобными и бредовыми (галлюцинаторно-бредовыми) синдромами, если психопатоподобные состояния характеризуются эксплозивными или истеровозбудимыми расстройствами, а бредовые – персекуторными идеями с направленностью против конкретных лиц и особенно если они сочетаются с императивными галлюцинациями и аффектом страха за свою жизнь.

У больных с психопатоподобными состояниями при неглубокой степени изменения психики первостепенную роль в детерминантах ООД нередко играет преморбидно сложившийся стиль поведения, злоупотребление или зависимость от ПАВ, неблагоприятные ситуационные обстоятельства. Вне этих факторов криминогенность психопатоподобных расстройств может значительно снижаться.

При бредовых синдромах персекуторный бред с фабулой непосредственной угрозы жизни больных является основной причиной их агрессивных действий. Конкретные же ситуационные обстоятельства занимают значительно меньшее место в иерархии детерминант агрессивного поведения этих пациентов.

В условиях лечения наилучший прогноз отмечается при психопатологической симптоматике, поддающейся активной психофармакотерапии. Труднее всего коррекции поддается преморбидно сложившийся агрессивный стиль поведения, требующий социально-психологического воздействия.

Алгоритм выбора принудительной меры медицинского характера строится на оценке степени общественной опасности больного с учетом характера психопатологического механизма ООД, криминологического анамнеза, прогноза заболевания и обратимости имеющихся психических расстройств.

Выбор принудительного лечения в психиатрической больнице общего типа возможен при определенной неустойчивости психопатологического механизма ООД (обратимости потенциально опасных психических расстройств), неотягощенности криминального анамнеза и отсутствии у больного антисоциальных тенденций.

Принудительное лечение в психиатрической больнице специализированного типа рекомендуется больным с психическими нарушениями в основном обратимого характера, однако отягощенным криминальным анамнезом, повторными ООД и нарушением больничного режима, что требует специально организованного постоянного наблюдения.

Принудительное лечение в больнице специализированного типа с интенсивным наблюдением показано больным с малокурабельными психическими расстройствами в сочетании с асоциальным типом личностных установок при отягощенном криминальном анамнезе и склонности к совершению повторных тяжких ООД, в силу чего они представляют особую общественную опасность.

Принудительное наблюдение и лечение у психиатра в амбулаторных условиях рекомендуется к назначению в тех случаях, когда психотическое обострение купировано, его повторение маловероятно, больной комплаентен, способен поддерживать необходимый контакт с участковым психиатром, если у него отсутствуют антисоциальные тенденции и он не нуждается в стационарном лечении.

Заключение с рекомендацией о прекращении принудительной меры медицинского характера дает комиссия врачей-психиатров в случае выздоровления лица или такого изменения его психического состояния, при котором отпадает необходимость лечения в принудительном порядке, в связи с тем, что больной перестал представлять опасность для себя и других лиц, восстановилась его способность осознавать фактический характер и общественную опасность своих действий и руководить ими.

Мы далеки от мысли о возможности установления каких-то оптимальных сроков принудительного лечения в отношении больных с разными клиническими формами шизофрении. Речь может идти лишь о критериях снижения потенциальной общественной опасности, позволяющих прекращать применение принудительных мер медицинского характера. Эти критерии в отношении больных шизофренией с преобладанием психотических расстройств и с преимущественно дефицитарными нарушениями и изменениями личности принципиально различны.

Если у первых общественная опасность связана с продуктивной психопатологической симптоматикой, которая относительно легко выявляется и в значительном числе случаев поддается психофармакотерапии, то у вторых риск опасного поведения связан со стойкими проявлениями дефекта и изменениями личности определенной структуры, которые не всегда очевидны и обладают резистентностью в отношении современных методов медикаментозного лечения. Исходя из сказанного, устойчивая редукция бредовых переживаний определенной структуры и содержания при наличии уверенности в стойкости достигнутого эффекта и отработанной методики предупреждения обострений является основанием для прекращения принудительного лечения больных с продуктивно-психотическими механизмами ООД.

В отношении пациентов с негативно-личностными механизмами критерии не столь определены. Они связаны обычно с изменением структуры личностных нарушений и, соответственно, жизненной позиции больного, чего удается достичь обычно только в результате достаточно длительных и систематических социотерапевтических и социореабилитационных мероприятий, суждение об эффективности которых требует длительного наблюдения и объективизации с помощью оценочных инструментов и результатов экспериментально-психологического исследования.

Для повышения эффективности прогноза риска, его объективизации и доказательности, следуя подходу «Структурированного профессионального суждения» (SPJ), в отделе судебно-психиатрической профилактики НМИЦ ПН им. В.П. Сербского была разработана оригинальная методика Структурированной оценки риска опасного поведения (СОРОП) [3]. Методика включает 22 параметра оценки, распределенных между тремя блоками признаков (клинических; связанных с историей жизни больного; характеризующих его социальную адаптацию). Проводилось несколько этапов апробации и ретестов надежности, а также изучение прогностической ценности СОРОП, что определяет ее доказательный характер. В частности по результатам обследования 506 больных продемонстрированы надежность (α -Кронбаха 0,8) и валидность (коэффициенты конкордации Кендала до 0,85) методики. С помощью ROC-анализа доказана высокая предсказательная способность СОРОП (AUC превышает 0,75). Показатели чувствительности и специфичности составили 93,8% и 77,0% [4]. Для удобства применения методики разработана программа для ЭВМ «Программа для структурированной оценки риска опасного поведения психически больных»¹.

В заключении необходимо подчеркнуть, что изложенные положения не отражают всех возможных вариантов дифференцированной профилактической тактики в отношении пациентов с социально опасным поведением, однако очерчивают основные направления осуществления деятельности по предупреждению ООД у больных шизофренией и помогут существенно повысить эффективность работы специалистов психиатрической службы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинской декларации ВМА (протокол заседания этического комитета Московского НИИ психиатрии – филиал НМИЦ ПН им. В.П. Сербского № 80 от 22 июня 2015 г.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Кондратьев Ф.В. Особенности самосознания больных шизофренией (к проблеме мотивации агрессивного поведения психически больных). Агрессия и психические расстройства. М., 2006; 1: 80–104.
2. Котов В.П., Мальцева М.М. Диагностика потенциальной общественной опасности. Функциональный диагноз в судебной психиатрии. М., 2001; глава 8: 148–166.
3. Котов В.П., Мальцева М.М. Предупреждение опасных действий лиц с психической патологией. Руководство по судебной психиатрии. М., 2004; часть 5: 428–507.
4. Макушкина О.А., Муганцева Л.А. Методика структурированной оценки риска опасного поведения лиц, страдающих психическими расстройствами. *Психическое здоровье*. 2016; 10 (125): 18–26.
5. Макушкина О.А., Березкин А.С., Дурнева М.Ю., Авдонина С.М. Апробация и внедрение методики структурированной оценки риска опасного поведения у лиц с психическими расстройствами. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2017; 27 (4): 18–24.
6. Мальцева М.М., Котов В.П. Опасные действия психически больных. М., 1995: 256.
7. Пенитенциарная психология и психопатология: руководство в двух томах / под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Я. Семке, А.С. Кононца. – Москва, Томск, Кемерово, 2007. – Т. 1. – 576 с.

Поступила в редакцию 12.02.2018

Утверждена к печати 2.04.2018

Яхимович Л.А., к.м.н., старший научный сотрудник отдела судебно-психиатрической профилактики.
Макушкина Оксана Анатольевна, д.м.н., руководитель отдела судебно-психиатрической профилактики.

✉ Макушкина Оксана Анатольевна, makushkina@serbsky.ru

¹ Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016619260 от 16.08.2016. Программа для структурированной оценки риска опасного поведения психически больных / Макушкина О.А., Муганцева Л.А., Юрко В.К.; ФМИЦПН имени В.П. Сербского. 2016 <http://serbsky.ru/index.php/scientificunit/justice-psychiatry-prevention.html>

УДК 616.895.8:316.624

For citation: Yakhimovich L.A., Makushkina O.A. Clinical aspects of social danger of schizophrenia patients. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018; 2 (99): 70–76. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-70-76](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-70-76)

Clinical aspects of social danger of schizophrenia patients

Yakhimovich L.A., Makushkina O.A.

National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky
Kropotkinsky lane 23, 119991, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The results of clinical analysis of social danger of schizophrenia patients are presented. The most "criminogenic" variants and characteristics of this type of pathology are identified. Psychopathological mechanisms of threatening actions of patients, peculiarities of their formation are analyzed. The article shows the relevance and features of the analysis of clinical risk factors, including the use of valid assessment tools. The obtained data form the basis of a differentiated approach to the prevention of dangerous behavior of schizophrenia patients, the development of specific therapeutic and rehabilitation measures and assess their effectiveness.

Keywords: schizophrenia patients, dangerous actions, risk assessment, clinical risk factors, prevention of socially dangerous behaviour, system of complex prevention.

REFERENCES

1. Kondratiev F.V. Osobennosti samosoznaniya bol'nyh shizofreniej (k probleme motivacii agressivnogo povedeniya psichicheski bol'nyh) [Features of self-consciousness of patients with schizophrenia (to the problem of motivation of aggressive behavior of mentally ill)]. Agressiya i psichicheskie rasstrojstva [Aggression and mental disorders]. Moscow, 2006, tom 1: 80–104 (in Russian).
2. Kotov V.P., Maltseva M.M. Diagnostika potencial'noj obshchestvennoj opasnosti. Funkcional'nyj diagnoz v sudebnoj psichiatrii [Diagnosis of potential public danger]. In: Funkcional'nyj diagnoz v sudebnoj psichiatrii [Functional diagnosis in forensic psychiatry]. Moscow, 2001: 148–166. (in Russian).
3. Kotov V.P., Maltseva M.M. Preduprezhdenie opasnykh deystviy lits s psikhicheskoy patologiej. Rukovodstvo po sudebnoj psichiatrii [Prevention of dangerous acts of persons with mental pathology. Handbook of Forensic Psychiatry]. M., 2004; part 5: 428–507 (in Russian).
4. Makushkina O.A., Mugantseva L.A. Metodika strukturirovannoj ocenki riska opasnogo povedeniya lic, stradayushchih psichicheskimi rasstrojstvami [Methods of structured assessment of risk of dangerous behavior of persons with mental disorders]. Psichicheskoe zdorov'e – Mental Health. 2016 (10): 18–26. (in Russian).
5. Makushkina O.A., Berezkin A.S., Durneva M.Yu., Avdonina S.M. Aprobatsiya i vnedrenie metodiki strukturirovannoi otsenki riska opasnogo povedeniya u lits s psichicheskimi rasstrojstvami [Validation and verification of the methods of structured risk assessment of dangerous behavior in persons with mental disorders]. Sotsialnaya i klinicheskaya psichiatriya – Social and Clinical Psychiatry. 2017; 27 (4): 18–24. (in Russian)
6. Maltseva M.M., Kotov V.P. Opasnye deystviya psichicheski bol'nyh [Dangerous acts of mentally ill persons]. Moscow, 1995: 256 (in Russian).
7. Penitentiary psychology and psychopathology: manual in two volumes / edited by T.B. Dmitriyeva, V.Ya. Semke, A.S. Kononets. – Moscow, Tomsk, Kemerovo, 2007. – V. 1. – 576 p.

Received February 12.2018

Accepted April 2.2018

Yakhimovich L.A., PhD, senior researcher of the Department of Forensic Psychiatric Prevention, National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky, Moscow, Russian Federation.
Makushkina Oksana A., MD, Head of the Department of Forensic Psychiatric Prevention, National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky, Moscow, Russian Federation.

✉ Makushkina Oksana A., makushkina@serbsky.ru

ДЕТСКО-ПОДРОСТКОВАЯ ПСИХИАТРИЯ

УДК 616-053.71:316.624

Для цитирования: Сахаров А.В., Клинова М.А., Бондаренко А.В., Ступина О.П. Социально-психологические и клинические характеристики подростков Забайкальского края, совершивших противоправные действия (по материалам амбулаторных судебно-психиатрических экспертиз). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 2 (99): 77–81. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-77-81](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-77-81)

Социально-психологические и клинические характеристики подростков Забайкальского края, совершивших противоправные действия (по материалам амбулаторных судебно-психиатрических экспертиз)

Сахаров А.В.¹, Клинова М.А.^{1,2}, Бондаренко А.В.², Ступина О.П.^{1,2}

¹ Читинская государственная медицинская академия
Россия, 672000, Чита, ул. Горького, 39-а

² Краевая клиническая психиатрическая больница имени В.Х. Кандинского
Россия, 672042, Чита, Окружной проезд, 3

РЕЗЮМЕ

Одной из наиболее острых проблем, в том числе в Забайкальском регионе, является высокая распространенность криминального поведения среди несовершеннолетних. Цель исследования: изучение социально-психологических особенностей и клинических характеристик подростков Забайкальского края, совершивших общественно опасные деяния. Сплошным методом на базе Краевой клинической психиатрической больницы имени В.Х. Кандинского был проведен анализ 869 заключений амбулаторных судебно-психиатрических экспертиз по уголовным делам несовершеннолетних. Установлено, что большинство подростков с криминальным поведением имеют психопатологически отягощенную наследственность по алкоголизму родителей, воспитываются чаще в неполных, дисфункциональных семьях с низким материальным уровнем, в большинстве случаев в условиях гипоопеки с элементами агрессии. Поэтому делинквентное поведение подэкспертных можно рассматривать как спровоцированное неблагоприятными микросоциальными факторами. Основную долю среди правонарушений, совершаемых подростками, составили имущественные преступления – 78,3%, преступления против жизни и здоровья – 11,1%, а также преступления против половой неприкосновенности – 6,4%. В процессе амбулаторной судебно-психиатрической экспертизы психические расстройства были выявлены в 88,7% случаев, в структуре которых преобладали органическое расстройство личности, специфическое расстройство личности, расстройство поведения и умственная отсталость.

Ключевые слова: подростки, агрессия, преступления, судебно-психиатрическая экспертиза.

ВВЕДЕНИЕ

Серьезным негативным явлением в современном российском обществе с его экономической и социальной нестабильностью является высокий уровень подростковой преступности, который характеризуется усилением агрессивного-насильного характера правонарушений, преимущественно совершаемых в группе, увеличением доли девочек среди подростков-правонарушителей, высокими показателями наркотизации и алкоголизации среди подростков, вовлеченностью подростков в криминальную субкультуру [1, 2, 3, 4, 5].

При этом одной из наиболее существенных проблем является высокая распространенность психических расстройств среди подростков с криминальным и делинквентным поведением [6, 7]. Так, более половины агрессивных преступлений совершают подростки с различными психическими расстройствами [8], их противоправные деяния часто отличаются слабой мотивированностью, жестокостью и нередко совершаются неоднократно [9]. Кроме того, в большинстве случаев подростки совершают преступление, находясь в состоянии алкогольного или наркотического опьянения [10, 11]. Представ-

ленная ситуация вполне закономерна, так как психическое здоровье детей и подростков, как одной из наиболее уязвимых возрастных групп, особенно подвержено влиянию неблагоприятных факторов, что определяет высокие показатели психической патологии среди несовершеннолетних [8, 12].

Следует отметить, что присутствуют существенные региональные различия между показателями подростковой преступности, это определяет важность изучения психического здоровья несовершеннолетних, совершивших противоправные действия в различных субъектах РФ, с выявлением ведущих факторов, негативно влияющих на их общественно опасное поведение. Забайкальский край давно уже занимает одно из лидирующих мест в России по уровню подростковой преступности, поэтому изучение данных вопросов для региона является особенно актуальным.

Цель: изучение некоторых социально-психологических особенностей и клинических характеристик подростков Забайкальского края, совершивших общественно опасные деяния (по материалам амбулаторных судебно-психиатрических экспертиз) за 2012–2016 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сплошным методом на базе Краевой клинической психиатрической больницы имени В.Х. Кандинского (Чита) был проведен анализ 869 заключений амбулаторных судебно-психиатрических экспертиз за 2012–2016 гг. по уголовным делам несовершеннолетних, совершивших противоправные действия. В исследование были включены заключения экспертиз несовершеннолетних обоих полов в возрасте 15–17 лет, постоянно проживающих в Забайкальском крае.

Для изучения социально-психологического портрета подростков, совершивших противоправные действия, нами была специально разработана карта обследования, включающая сведения о социально-демографических, онтогенетических, конституционно-биологических характеристиках подростков, об употреблении ими алкоголя и наркотических средств, о характере совершенных подростками противоправных действий, результатах проведенных судебно-психиатрических экспертиз.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием пакета анализа Microsoft Excel. Она включала описание выборки, нахождение средней арифметической, среднеквадратического отклонения и ошибки средней арифметической, определялись частоты встречаемости признаков, группировка данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе изучения амбулаторных судебно-психиатрических экспертиз по делам несовершеннолетних, совершивших противоправные действия, установлено, что среди подэкспертных в Забайкальском крае было 97,6% правонарушителей мужского пола ($n=848$) и 2,4% ($n=21$) лиц женского пола соответственно. Средний возраст испытуемых составил $16,0 \pm 0,04$ года. В сельской местности проживали 57,2% ($n=497$) подростков, в городе – 42,8% ($n=372$).

Структура общественно опасных деяний, совершенных несовершеннолетними, представлена в таблице 1.

Т а б л и ц а 1

Структура общественно опасных деяний подростков Забайкальского края (по материалам амбулаторных судебно-психиатрических экспертиз)						
Совершенное преступление (ст. УК РФ)	Юноши		Девушки		Оба пола	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Преступления против жизни и здоровья (ст. 105-125)	76	9,0	20	95,2	96	11,1
Преступления против половой неприкосновенности (ст. 131-135)	56	6,6	0	0	56	6,4
Преступления против собственности (ст. 158-168)	679	80,1	1	4,8	680	78,3
Преступления против общественной безопасности (ст. 205-227)	7	0,8	0	0	7	0,8
Преступления против здоровья (ст. 228)	26	3,1	0	0	26	3,0
Преступления против правосудия (ст. 294-316)	2	0,2	0	0	2	0,2
Преступления против порядка управления (ст. 317-330)	2	0,2	0	0	2	0,2
Всего	848	100	21	100	869	100

Анализ характера общественно опасных деяний показал, что основную долю среди правонарушений, совершаемых подростками, составили имущественные преступления – 78,3%, в структуре которых отмечались кражи (ст. 158 – 80,3%), разбои (ст. 162 – 9,9%) и грабежи (ст. 161 – 8,5%).

На втором месте находились преступления против жизни и здоровья – 11,1%, в структуре которых доминировали убийства (ст. 105 – 41,7%) и умышленные причинения тяжкого вреда здоровью (ст. 111 – 34,4%). Обращает на себя внимание тот факт, что у девушек все преступления в этой группе пришлось на убийства (т.е. подэкспертных юношей и девушек, обвиняемых по ст. 105 УК РФ было поровну).

Третье место занимали преступления против половой неприкосновенности и половой свободы человека – 6,4%. Все они были представлены изнасилованиями (ст. 131) и насильственными действиями сексуального характера (ст. 132).

Правонарушения, связанные с незаконным приобретением, хранением и изготовлением наркотиков, встречались с минимальной частотой – 3% (ст. 228), по остальным статьям УК РФ судебно-психиатрические экспертизы подросткам были единичными.

По результатам изучения материалов судебно-психиатрических экспертиз выявлено, что преобла-

дал групповой характер преступлений (59,8%), это, вероятно, связано с особенностями подросткового возраста, их стремлением к группированию, более легкой подверженностью влиянию асоциальной группы и небольшим жизненным опытом. В групповых преступлениях 52,0% подэкспертных подростков выступали в роли лидера, исполнителями являлись 48,0% соответственно. Рецидивные преступления были совершены каждым третьим обвиняемым – 32,2% ($n=280$). При этом 46,3% подростков, совершивших противоправные действия, входили в состав асоциальных групп, в том числе вовлеченных в криминальную субкультуру.

Согласно анамнестическим сведениям, представленным в актах судебно-психиатрических экспертиз, 63,3% ($n=550$) подэкспертных имели психопатологически отягощенную наследственность, в структуре которой преобладал алкоголизм родителей (89,5%); другие психические и поведенческие расстройства встречались в единичных случаях.

Формирование личности несовершеннолетних правонарушителей в большинстве случаев происходило в семьях, неблагополучных по структуре и социальным установкам их членов. Так, в неполных семьях воспитывались 40,2% подэкспертных, 23,4% проживали в детском доме, на попечении у родственников находились 8,4% подростков.

правонарушителей. Судимость у родителей испытуемых встречалась в 17,3% случаев. Весьма неблагоприятным фактором была алкоголизация родителей, которая сопровождалась конфликтами на почве приема спиртного в 56,0% случаев (n=484), сопряженная с семейным насилием в виде жестоких драк и наказаний.

Кроме того, 86,8% (n=754) подростков воспитывались в условиях гипопеки, отношения с родными носили формальный характер, подростки были предоставлены сами себе, большую часть времени проводили вне дома, предпочитая общение со сверстниками.

В условиях «жесточких взаимоотношений» воспитывались 1,5% исследуемых, еще 1,4% воспитывались в условиях гиперопеки, 1,8% – в атмосфере повышенной моральной ответственности, 0,7% – в ситуации потворствующей гиперпротекции, 0,3% – при эмоциональном отвержении в семье. Только 14,2% подэкспертных оценили взаимоотношения с членами семьи как хорошие, ровные. У 17,5% подростков отношения с членами семьи носили конфликтный характер, регулярно присутствовали ссоры, скандалы, драки, подростки уходили из дома, угрожали совершением суицидальных попыток.

При анализе социально-бытовых условий семей подростков-правонарушителей выявлено, что 42,7% (n=371) семей считались малообеспеченными, а бытовые условия семей подэкспертных в 71,5% случаев (n=621) считались крайне неудовлетворительными. По мнению ряда авторов [13, 14], данные негативные внутрисемейные условия и бедность могут быть факторами, влияющими на формирование агрессивности у подростков, асоциального и противоправного поведения.

При этом большая часть подростков-правонарушителей недостаточно справлялись с социальной ролью учащегося, отмечались низкие способности к обучению в 53,3% случаев, 23,6% обследуемых дублировали обучение в начальных классах (с I по IV классы), 13,8% – с V по IX классы. Не учились вовсе 33,7% (n=293) подэкспертных. Предпочитали развлечения 7,3% подростков, 22,7% большую часть времени проводили в кругу «друзей».

Проведенный анализ показал, что у подэкспертных в 0,2% случаев отмечалась патология антенатального, в 3,9% случаев – перинатального, в 0,6% случаев – постнатального периодов. По анамнестическим данным, в детском возрасте расстройства по органическому типу встречались у 23,8% подростков, невротические двигательные расстройства – у 1,1% обследуемых, аффективные расстройства были выявлены у 12,0%, гиперактивность – у 2,8%. Отставание в нервно-психическом развитии обнаруживали 28,2% (n=245) подростков, совершивших противоправные действия. Это согласуется с другими исследованиями, в которых подростки с резидуально-органическим поражением центральной нервной системы формируют группу повышенного риска развития поведенческих девиаций [15].

До совершения противоправного действия, послужившего направлением на амбулаторную судебно-психиатрическую экспертизу, у психиатра наблюдались 67,2% подростков (n=584); 37,3% (n=324) ранее госпитализировались в психиатрическую больницу, из которых каждый третий – неоднократно. Совершали в прошлом суицидальные попытки 11,4% (n=99) подэкспертных.

Было установлено, что удельный вес подростков-правонарушителей, у которых в ходе проведения амбулаторной судебно-психиатрической экспертизы были выявлены психические расстройства, составил 88,7% (n=771). Психические расстройства не были выявлены в 8,2% случаев, окончательное решение не было вынесено в 3,1% случаев (подростки были направлены в психиатрический стационар для прохождения стационарной судебно-психиатрической экспертизы с целью уточнения глубины психических расстройств и решения экспертных вопросов).

Структура установленных диагнозов у подэкспертных представлена в таблице 2.

Таблица 2

Психопатологические расстройства у подростков Забайкальского края, совершивших противоправные действия (по материалам амбулаторных судебно-психиатрических экспертиз)		
Диагноз по МКБ 10	Абс.	%
Легкое когнитивное расстройство (F06.7)	21	2,7
Органическое расстройство личности (F07)	274	35,6
Расстройства, связанные с потреблением ПАВ (F10-F12)	5	0,7
Специфическое расстройство личности (F60)	173	22,4
Умственная отсталость (F70)	114	14,8
Расстройства психологического развития (F83)	11	1,4
Расстройства поведения (F91)	173	22,4
Всего	771	100

У значительной части испытуемых экспертами диагностированы признаки органического и специфического расстройств личности, социализированного или несоциализированного расстройства поведения и легкой умственной отсталости.

Число подростков, находившихся в момент совершения ООД в состоянии алкогольного опьянения, составило 11,8% (n=103), в состоянии наркотического опьянения – 0,5% (n=5). В 87,7% (n=761) случаев преступления совершались подростками вне влияния на их поведение опьянения, соответственно, преступления, в том числе особо тяжкие, совершались ими осознанно и целенаправленно.

При этом наркологический анамнез подэкспертных не был благополучным. Курили 74,0% несовершеннолетних (n=643), были знакомы с употреблением алкоголя 77,2% (n=761), пробовали наркотические вещества 26,6% (n=231), употребляли летучие органические соединения 9,3% (n=81). Стаж употребления алкоголя варьировал от 1 года до 11 лет, 19,2% подростков-правонарушителей пробовали алкоголь «иногда, по праздникам», 31,0% употребляли алкоголь 3–5 раз в месяц. В пробах наркотических веществ преобладали производные конопли, в последние годы стали отмечаться синтетические наркотики.

При проведении амбулаторной судебно-психиатрической экспертизы большинство испытуемых полностью признали свою вину в инкриминируемых им деяниях – 79,1%, частично признали вину – 9,5% подростков, не считали себя виновными – 11,4%.

Анализ результатов экспертных решений показал, что 90,4% подростков были признаны в отношении инкриминируемых им деяний вменяемыми. Ограниченно вменяемыми были признаны 0,3% подэкспертных, 6,2% были признаны невменяемыми. На стационарную судебно-психиатрическую экспертизу с целью уточнения глубины психических расстройств и решения экспертных вопросов были направлены 3,1% обследованных.

Подросткам, которые были признаны невменяемыми, рекомендовались принудительные меры медицинского характера – лечение в психиатрическом стационаре с общим или специализированным типом наблюдения в 5,5% случаев либо амбулаторное принудительное лечение в 0,7% случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при изучении социально-психологических характеристик подростков-правонарушителей в Забайкальском крае установлено, что большинство из них имеют психопатологически отягощенную наследственность по алкогольной зависимости родителей, чаще воспитываются в неполных, дисфункциональных семьях с низким материальным уровнем, в большинстве случаев в условиях гипопеки с элементами агрессии, взаимоотношения в семьях зачастую носят конфликтный характер.

Именно поэтому делинквентное поведение подэкспертных можно во многом рассматривать как спровоцированное неблагоприятными микросоциальными факторами, сочетающимися с социально-педагогической запущенностью подростков. Необходимо подчеркнуть высокую распространенность употребления психоактивных веществ подростками-правонарушителями.

Анализ характера общественно опасных деяний показал, что основную долю среди правонарушений, совершаемых подростками, составили имущественные преступления (78,3%), с меньшей частотой встречались преступления против жизни и здоровья (11,1%), а также преступления против половой неприкосновенности (6,4%).

В процессе амбулаторной судебно-психиатрической экспертизы психические расстройства были выявлены в 88,7% случаев, в структуре которых преобладали органическое расстройство личности, специфическое расстройство личности, расстройство поведения и легкая умственная отсталость.

Сахаров Анатолий Васильевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии.

Клинова Майя Анатольевна, врач-психиатр, аспирант кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии.

Бондаренко Александр Васильевич, заведующий отделением судебно-психиатрической экспертизы.

Ступина Ольга Петровна, д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии, главный врач, главный внештатный психиатр СибФО.



Сахаров Анатолий Васильевич, sawt@list.ru

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской Декларации ВМА (протокол заседания Комитета по этике Читинской государственной медицинской академии № 82 от 02.12.2016).

ЛИТЕРАТУРА

1. Макушкин Е.В. Агрессивное поведение у детей и подростков с нарушенным развитием. М., 2009: 240.
2. Дозорцева Е.Г. Девочки-правонарушительницы: особенности психологического развития. *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. 2002; 3: 68–70.
3. Егоров А.Ю. Ранний алкоголизм у девушек: современные тенденции. *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. 2002; 2: 77–79.
4. Дозорцева Е.Г. Психологические особенности несовершеннолетних правонарушителей с личностной незрелостью. *Психологическая наука и образование*. 2013; 3: 234–241.
5. Корнакова С.В., Корягина С.А. Современные тенденции насильственных преступлений, совершаемых несовершеннолетними. *Криминологический журнал Байкальского государственного университета экономики и права*. 2016; 10 (1): 148–155.
6. Гурьева В.А., Дмитриева Т.Б., Макушкин Е.В., Гиндикин В.Я., Бадмаева В.Д. Клиническая и судебная подростковая психиатрия. М., 2007: 488.
7. Трошкина Е.Н., Балашов П.П. Сравнительная характеристика психических расстройств у подростков-правонарушителей. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2007; 2 (45): 61–63.
8. Гурьева В.А., Семке В.Я., Гиндикин В.Я. Психопатология подросткового возраста. Томск, 1994: 310.
9. Ошевский Д.С., Макушкин Е.В., Чибисова И.А. Психические расстройства у подростков, ассоциированные пенитенциарным стрессом. *Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева*. 2006; 12 (38): 61–68.
10. Антонян Ю.М., Бородин С.В. Преступное поведение и психические аномалии. М., 1998: 215.
11. Копытов А.В. Клиническая и социальная агрессия у лиц подросткового возраста с алкогольной зависимостью. *Наркология*. 2012; 5: 57–62.
12. Распространенность психических расстройств в населении Российской Федерации в 2011 году. М., 2014: 43.
13. Cohen D.A., Richardson J., Labree L. Parenting behaviors and the onset of smoking and alcohol use: a longitudinal study. *Pediatrics*. 1994; 94 (3): 368–375.
14. Fergusson D.M., Lynskey M.T., Horwood L.J. Alcohol misuse and juvenile offending in adolescence: a response to the commentaries. *Addiction*. 1996; 91 (4): 483–494.
15. Иванов М.В., Корнилов А.А. Клинико-психопатологические и социально-психологические особенности несовершеннолетних с церебрально-органической патологией, совершивших правонарушения против личности. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2006; 1 (39): 51–52.

Поступила в редакцию 12.02.2018

Утверждена к печати 2.04.2018

УДК 616-053.71:316.624

For citation: Sakharov A.V., Klinova M.A., Bondarenko A.V., Stupina O.P. Socio-psychological and clinical characteristics of adolescents in Trans-Baikal Krai who have committed crime acts (based on forensic psychiatric expertise). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018; 2 (99): 77–81. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-77-81](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-77-81)

Socio-psychological and clinical characteristics of adolescents in Trans-Baikal Krai who have committed crime acts (based on forensic psychiatric expertise)

Sakharov A.V.¹, Klinova M.A.^{1,2}, Bondarenko A.V.², Stupina O.P.^{1,2}

¹ Chita State Medical Academy

Gorky Street 39-A, 672090, Chita, Russian Federation

² Regional Clinical Psychiatric Hospital named after V.Kh. Kandinsky

Okruzhnoy Proezd 3, 672042, Chita, Russian Federation

ABSTRACT

One of the most acute problems in Trans-Baikal Krai is a high prevalence of criminal behavior among adolescents. Objective: to study socio-psychological and clinical characteristics of adolescents in Trans-Baikal Krai who have committed socially dangerous acts. We analyzed with continuous method on the basis of the Regional Clinical Psychiatric Hospital named after V.Kh. Kandinsky 869 resolutions of out-patient forensic psychiatric expertise in criminal cases of adolescents. It was established that most adolescents with criminal behavior had psychopathologically burdened heredity for alcoholism of parents, were brought up more often in one-parent, dysfunctional families with a low financial level, in most cases in the conditions of inadequate care with elements of aggression. Therefore, the delinquent behavior of the sub-experts could be viewed as provoked by unfavorable microsocial factors. The main portion among offenses committed by adolescents was made by property crimes – 78.3%; crimes against life and health – 11.1%, as well as crimes against sexual inviolability – 6.4%. In the process of outpatient forensic psychiatric examination, psychiatric disorders were identified in 88.7% of cases in which the structure was dominated by organic personality disorder, specific personality disorder, behavioral disorder and mental retardation.

Keywords: adolescents, aggression, crimes, forensic psychiatric expertise.

REFERENCES

1. Makushkin E.V. Aggressivnoe povedenie u detei i podrostkov s narushennym razvitiem [Aggressive behavior in children and adolescents with disrupted development]. Moscow, 2009: 240 (in Russian).
2. Dozortseva E.G. Devochki-pravonarushitel'nitsy: osobennosti psikhologicheskogo razvitiya [Girls-offenders: features of psychological development]. *Voprosy psikhicheskogo zdorov'ya detei i podrostkov – Mental Health of Children and Adolescents*. 2002; 3: 68–70 (in Russian).
3. Egorov A.Yu. Rannii alkoholizm u devushek: sovremennye tendentsii [Early alcoholism in girls: current trends]. *Voprosy psikhicheskogo zdorov'ya detei i podrostkov – Mental Health of Children and Adolescents*. 2002; 2: 77–79 (in Russian).
4. Dozortseva E.G. Psikhologicheskie osobennosti nesovershennoletnikh pravonarushitelei s lichnostnoi nezrelost'yu [Psychological characteristics of juvenile offenders with personal immaturity]. *Psikhologicheskaya nauka i obrazovanie – Psychological Science and Education*. 2013; 3: 234–241 (in Russian).
5. Kornakova S.V., Koryagina S.A. Sovremennye tendentsii nasil'stvennykh prestuplenii, sovershaemykh nesovershennoletnimi [Current trends of violent crimes committed by minors]. *Kriminologicheskii zhurnal Baikal'skogo gosudarstvennogo universiteta ekonomiki i prava – Russian Journal of Criminology*. 2016; 10 (1): 148–155 (in Russian).
6. Gur'eva V.A., Dmitrieva T.B., Makushkin E.V., Gindikin V.Ya., Badmaeva V.D. Klinicheskaya i sudebnaya podrostkovaya psikhiatriya [Clinical and judicial adolescent psychiatry]. M., 2007: 488 (in Russian).
7. Troshkina E.N., Balashov P.P. Sravnitel'naya kharakteristika psikhicheskikh rasstroistv u podrostkov-pravonarushitelei [Comparative characteristics of mental disorders in adolescent offenders]. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2007; 2 (45): 61–63 (in Russian).
8. Gur'eva V.A., Semke V.Ya., Gindikin V.Ya. Psikhopatologiya podrostkovogo vozrasta [Psychopathology of adolescence]. Tomsk, 1994: 310 (in Russian).
9. Oshevskii D.S., Makushkin E.V., Chibisova I.A. Psikhicheskie rasstroistva u podrostkov, assotsiirovannnye penitentsiarnym stressom [Mental disorders in adolescents associated with penitentiary stress]. *Nevrologicheskii vestnik im. V.M. Bekhtereva – Neurological Bulletin*. 2006; 12 (38): 61–68 (in Russian).
10. Antonyan Yu.M., Borodin S.V. Prestupnoe povedenie i psikhicheskie anomalii [Criminal behavior and mental abnormalities]. M., 1998: 215 (in Russian).
11. Kopytov A.V. Klinicheskaya i sotsial'naya agressiya u lits podrostkovogo vozrasta s alkogol'noi zavisimost'yu [Clinical and social aggression in adolescents with alcohol dependence]. *Narkologiya – Narcology*. 2012; 5: 57–62 (in Russian).
12. Rasprostranennost' psikhicheskikh rasstroistv v naselenii Rossiiskoi Federatsii v 2011 godu [The prevalence of mental disorders in the population of the Russian Federation in 2011]. Moscow, 2014: 43 (in Russian).
13. Cohen D.A., Richardson J., Labree L. Parenting behaviors and the onset of smoking and alcohol use: a longitudinal study. *Pediatrics*. 1994; 94 (3): 368–375.
14. Fergusson D.M., Lynskey M.T., Horwood L.J. Alcohol misuse and juvenile offending in adolescence: a response to the commentators. *Addiction*. 1996; 91 (4): 483–494.
15. Ivanov M.V., Kornilov A.A. Kliniko-psikhopatologicheskie i sotsialno-psikhologicheskie osobennosti nesovershennoletnikh s tserebrально-organicheskoi patologiei, sovershivshikh pravonarusheniya protiv lichnosti [Clinico-psychopathological and socio-psychological characteristics of minors with cerebral-organic pathology who committed offenses against the person]. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2006; 1: 51–52 (in Russian).

Received February 12.2018

Accepted April 2.2018

Sakharov Anatoliy V., MD, associate professor, Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation.

Klinova Maya A., psychiatrist, postgraduate of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, Chita State Medical Academy; Regional Clinical Psychiatric Hospital named after V.Kh. Kandinsky, Chita, Russian Federation.

Bondarenko Alexander V., Head of the Department of Forensic Psychiatric Expertise, Regional Clinical Psychiatric Hospital named after V.Kh. Kandinsky, Chita, Russian Federation.

Stupina Olga P., MD, professor of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, chief physician, chief freelance psychiatrist at the Siberian Federal District, Chita State Medical Academy; Regional Clinical Psychiatric Hospital named after V.Kh. Kandinsky, Chita, Russian Federation.

✉ Sakharov Anatoliy V., sawt@list.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

УДК 616.89-008.441.12:575.174.015.3

Для цитирования: Николишин А.Е., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Сулимов Г.Ю., Кибитов А.О. В поисках наследственной формы алкогольной зависимости: типология по Клонинджеру, динамика формирования синдрома отмены, семейная отягощенность и оценка генетического риска. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 2 (99): 82–88. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-82-88](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-82-88)

В поисках наследственной формы алкогольной зависимости: типология по Клонинджеру, динамика формирования синдрома отмены, семейная отягощенность и оценка генетического риска

Николишин А.Е.¹, Бродянский В.М.¹, Чупрова Н.А.¹, Сулимов Г.Ю.², Кибитов А.О.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского
Россия, 119991, Москва, Кропоткинский пер., 23

² Научно-исследовательский кластер АО «Врачи»
Россия, 125367, Москва, ул. Габричевского, 5

РЕЗЮМЕ

Цель: сравнительный анализ пациентов I и II типа алкогольной зависимости (АЗ) по Клонинджеру с применением количественных оценок семейной отягощенности (СО), клинических характеристик развития и течения АЗ, уровня индивидуального генетического риска развития АЗ по данным генопрофилирования. **Материал и методы.** 464 стационарных пациента, средний возраст $42,48 \pm 0,504$ года; диагноз «алкогольная зависимость» (F10.2 по МКБ-10). Выполнено три сравнения между пациентами с I и II типами АЗ: в общей группе пациентов, в группе пациентов мужского пола и женского пола. **Результаты.** В общей группе сравнения у пациентов с II типом АЗ синдром отмены алкоголя (СОА) формируется дольше, чем у пациентов с I типом, несмотря на более ранний возраст формирования СОА, а тяга к алкоголю выше как при поступлении, так и при выписке. СО выше у пациентов с II типом АЗ. У пациентов мужского пола с II типом АЗ СОА формируется раньше, тяга к алкоголю достоверно выше как при поступлении, так и при выписке, чем у пациентов с I типом. СО выше у пациентов мужского пола с II типом АЗ. У пациентов женского пола с II типом АЗ СОА формируется дольше, чем у пациентов с I типом, несмотря на более ранний возраст формирования СОА, выраженность тяги к алкоголю и СО достоверно не различается. СО не отличается у женщин с I и II типами АЗ. Уровень генетического риска не отличается у пациентов I и II типов при всех сравнениях. **Заключение.** АЗ II типа по Клонинджеру с ранним началом злоупотребления встречается в 2 раза чаще у мужчин, чем у женщин, однако около 40% женщин относятся к этому типу. По результатам исследования II типу свойственны более длительный срок формирования СОА, лучшая динамика уменьшения тяги к алкоголю за время госпитализации при её большей выраженности при поступлении, высокая доля пациентов с СО, особенно её высокой степени, большее число случаев алкоголизма в семье. Это позволяет предположить, что II тип имеет высокий вклад наследственных факторов в риск развития и клинические проявления заболевания.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, генетика, наследственность, синдром отмены, семейная отягощенность, генетический риск, полиморфизм генов, дофамин.

ВВЕДЕНИЕ

Алкогольная зависимость (АЗ) является заболеванием с наследственным предрасположением, вклад генетических факторов в этиопатогенез заболевания значителен и оценивается в 40–70% [1, 12, 14, 15, 17]. Актуален вопрос о существовании «наследственных» форм АЗ, которые выделены для многих других болезней наследственного предрасположения. Для них характерны раннее начало заболевания, тяжелое течение и большой вклад наследственности в виде семейной отягощенности (СО).

Предрасположенность к алкогольной зависимости – генетически детерминированный и латентно существующий в популяции комплекс особенностей нейробиохимических систем мозга, обеспечивающий при употреблении алкоголя быстрое развитие зависимости [7]. Предрасположенность разной степени (от минимальной до максимальной) имеет каждый индивидум в популяции. Наиболее явным и клинически доступным признаком, позволяющим предпо-

лагать наличие значительной генетической предрасположенности у индивидума, является семейная отягощенность – наличие среди кровных родственников больного случаев этого же заболевания [8] и ее количественная оценка – степень или плотность семейной отягощенности [16]. Количественные оценки СО в виде степени (или плотности) и оценки количества случаев АЗ в семье пациента позволяют оценить не только факт наличия отягощенности, но и измерить «тяжесть» генетического груза конкретного пациента [4, 5, 10].

Семейная отягощенность и её степень выступают проявлениями генетического фактора этиопатогенеза. Они влияют на функции центральной нервной системы, психофизиологические особенности, черты личности и социальную сферу индивидума. В результате этих влияний увеличивается генетический риск развития и формируются специфические клинические характеристики течения наркологических заболеваний [5].

Генетический риск – вероятность развития заболевания, обусловленная только генетическими причинами. Уровень риска – категориальная (ранговая) оценка – отражает генетически заданную индивидуальную вероятность развития заболевания [5]. Генетический риск развития АЗ или вклад различных вариантов структуры генов (полиморфных локусов) в формирование заболевания можно оценить путем генопрофилирования, проводимого в рамках ДНК-диагностики [7]. Генетические факторы существенно влияют как на риск возникновения АЗ, так и на клинические проявления заболевания [7, 9, 11].

К. Клонинджер на основе многолетних исследований 862 пациентов с алкогольной зависимостью в Швеции в 1981 г. предложил свою классификацию алкогольной зависимости по возрасту начала злоупотребления алкоголем [13]. Согласно этой типологии, выделяется два типа АЗ, один из которых (тип II) – условно биологический или наследственный тип с ранним началом злоупотребления алкоголем до 25 лет, наличием СО по АЗ, чаще представленный у мужчин, имеет значительно больший вклад генетических факторов, чем I тип (условно «социальный») с началом злоупотребления алкоголем после 25 лет, генетическими и средовыми факторами развития АЗ, более частыми расстройствами настроения, например, тревогой или чувством вины. Именно среди пациентов с II типом, вероятно, может быть обнаружен наследственный вариант АЗ. Несмотря на то что эта классификация актуальна и используется в настоящее время, в том числе в генетических исследованиях, она критикуется за упрощенный подход. Известно, что многие пациенты II типа не обнаруживают СО и, напротив, многие пациенты I типа имеют СО.

Синдром отмены алкоголя (СОА) является одним из основных проявлений алкогольной зависимости и позволяет диагностировать ее вторую стадию [2]. СОА является очень частой причиной госпитализации больных АЗ в стационар [3].

Учитывая конфликтность и разнообразие данных современных исследований, очевидна необходимость поиска наследственной формы алкогольной зависимости, ее влияния на формирование и развитие алкогольной зависимости с позиций доказательного подхода с использованием количественных методов оценки семейной отягощенности, визуально-аналоговой шкалы тяги к алкоголю и уровня генетического риска с учетом типологии алкогольной зависимости по Клонинджеру.

Цель настоящего исследования – провести сравнительный анализ пациентов I и II типов АЗ по Клонинджеру с использованием количественных оценок СО, клинических характеристик развития и течения АЗ, а также уровня индивидуального генетического риска развития АЗ по данным генопрофилирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 448 стационарных пациентов клиники ННЦ наркологии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

с диагнозом «алкогольная зависимость» (F10.2 по МКБ-10). Все больные (средний возраст (mean±SE) 42,58±0,505 года) были этнические русские, не родственные между собой, из них 106 женщин (24%) и 342 мужчины (76%). Пациенты с диагнозами «органические, включая симптоматические, психические расстройства» (F00-F09), «шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства» (F20-F29), «расстройства настроения» (F30-F39) не включались в исследование. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, исследование проведено с разрешения локального этического комитета ННЦН – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России.

С использованием клинического анкетирования и клинико-катамнестического метода изучали данные о развитии и течении заболевания: возраст формирования СОА, срок формирования СОА от возраста начала злоупотребления алкоголем.

Тягу к алкоголю в момент поступления и выписки оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Пациенту предлагали поставить отметку на неразмеченном отрезке длиной 100 мм с отметками 0 (отсутствие тяги к алкоголю) в начале и 100 (максимальный уровень тяги к алкоголю) в конце отрезка в той точке, которая соответствует его интенсивности тяги к алкоголю. С помощью линейки измеряли расстояние (мм) между 0 (отсутствие тяги к алкоголю) и 100 (максимальный уровень тяги к алкоголю), обеспечивая диапазон оценок от 0 до 100. Более высокий балл указывает на большую интенсивность тяги к алкоголю.

Оценка семейной отягощенности. Информацию о семейной отягощенности по наркологическим и психическим заболеваниям получали путем клинического интервью пациента и близкого родственника (чаще матери). Оценивали факт наличия семейной отягощенности, сумму случаев СО, как сумму случаев заболевания алкогольной зависимостью среди кровных родственников, а также ее степень: средняя степень – один кровный родственник, большая алкогольной зависимостью, высокая степень – два и более кровных родственника, больных алкогольной зависимостью.

Оценка генетического риска. У пациентов оценивали индивидуальный уровень генетического риска развития болезней зависимости от психоактивных веществ путем генопрофилирования [5, 6]. Образцы ДНК, полученные из венозной крови, генотипировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом. Были использованы маркеры генетического риска (табл. 1).

По результатам генотипирования оценивали итоговый (результатирующий) уровень генетического риска у каждого пациента в баллах: средний – до 1,5 баллов включительно, высокий – 2 и 2,5 балла и крайне высокий – 3 и более баллов (табл. 2):

1) оценка общего генетического риска по базовым генетическим маркерам (DRD2_Taq;

DRD2_Nco – в гене дофамина рецептора типа 2; HUMTH01 – в гене тирозингидроксилазы). При выявлении определенных вариантов генов начисляли 1 балл в оценке итогового уровня риска, т.е. по 1 баллу за каждый из генотипов: DRD2 TaqI A1/A2, DRD2 NcoI (N1/N1 при наличии DRD2 TaqI A1/A2), HUMTH01 – генотипы 6/6, 7/9, 8/10).

2) оценка специфического риска по аллелям

в гене дофамина рецептора типа 4 (DRD4 48 VNTR и DRD4 120 VNTR). При выявлении следующих аллелей начисляли по 0,5 балла в оценке итогового уровня риска (локус DRD4 VNTR120 S; DRD4 VNTR48 A2, A4, A7, A8).

Баллы отражают статистически достоверную вероятность развития заболевания у носителей генетических маркеров.

Т а б л и ц а 1

Маркеры генетического риска						
Продукт гена	Код в тексте	Тип	Аллели (количество)	Аминокислотные замены в белке	Локализация в гене	ID dbSNP
Дофаминовый рецептор тип 2 (DRD2)	DRD2_Taq	SNV	G/A (rev: C/T)	Glu713Lys	Экзон 8	Rs1800497
	DRD2_Nco	SNV	C/T	His313=	Экзон 7	Rs6275
Дофаминовый рецептор тип 4 (DRD4)	DRD4_120	VNTR	insDel 120 п.н. (1-2)		5'-utr	
	DRD4_48	VNTR	Повторы 48 п.н. (2-11)		Экзон 3	Rs778199591
Фермент тирозингидроксилаза (TH)	HUMTH01	VNTR	TCAT/AATG (от 3 до 14)		Инtron 1	

Т а б л и ц а 2

Оценка генетического риска	
Оценка генетического риска	
R – общий генетический риск развития зависимости от ПАВ	
R1 – специфический генетический риск алкоголизма	
R2 – специфический генетический риск опийной наркомании	
RT – итоговый (результатирующий) балл риска	
Расчет итогового балла риска как суммы: баллов общего риска и половина баллов специфического риска: $RT=R+0,5*(R1+R2)$.	
Оценка уровня риска (RT)	Баллы
Средний	до 1,5
Высокий	2 и более

Типология алкогольной зависимости по Клонинджеру. У пациентов оценивали тип алкогольной зависимости по Клонинджеру. Были сформированы группы сравнения по возрасту начала систематического злоупотребления алкоголем: I тип – после 25 лет (n=197), II тип – до 25 лет включительно (n=251).

Дизайн. Проводили сравнение групп пациентов I и II типов АЗ по Клонинджеру. Второе сравнение проводили в группе пациентов мужского пола. Третье сравнение проводили в группе пациентов женского пола. Сравнения проводили с использованием статистической обработки. Выявляли возможные различия в формировании и течении алкогольной зависимости у пациентов с различной степенью семейной отягощенности и с разным уровнем генетического риска.

Статистическая обработка. Описательная статистика для каждого из клинических параметров и данные качественного и количественного анализов получены с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics 23. Для статистической обработки качественные переменные оценивали с помощью критерия согласия χ^2 (Пирсона) с использованием поправки Бонферрони для множественных сравнений. Количественные переменные оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни, в связи с тем, что ни одна переменная не соответствовала нормальному распределению при проверке с использованием критерия Колмогорова-Смирнова ($p \leq 0,001$). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

I. Сравнение групп пациентов с I и II типами алкогольной зависимости

Пациенты с I и II типами АЗ сравнивались по данным о развитии и течении АЗ. В нашей выборке 197 пациентов (44%) соответствовали I типу, 251 пациент (56%) – II типу. Среди пациентов с II типом было достоверно меньше женщин (n=40; 15,94%) по сравнению с I типом (n=66; 33,5%; $\chi^2=18,856$; df=1; $p=0,000$). Результаты сравнения пациентов I и II типов по клиническим переменным представлены в таблице 3.

Т а б л и ц а 3

Сравнение групп пациентов с I и II типами алкогольной зависимости по клиническим переменным			
Данные о развитии и течении алкогольной зависимости	I тип, median (IQR) (n=197)	II тип, median (IQR) (n=251)	p-value
Возраст формирования СОА, лет	37 (33-43)	26 (24-30)	0,000
Срок формирования СОА от возраста начала злоупотребления алкоголем, лет	5 (2-7)	5 (3-7)	0,012
ВАШ (при поступлении), баллов	58 (33-84)	74 (46-90)	0,002
ВАШ (при выписке), баллов	0 (0-9)	4 (0-13)	0,000
ВАШ (дельта), баллов	49 (27-78)	57 (36-79)	0,026

Примечание. Статистически значимые различия ($p < 0,05$) выделены жирным.

Синдром отмены алкоголя (СОА) формировался достоверно раньше у пациентов с II типом (median (IQR)=26 (24-30) лет), чем у пациентов с I типом (median (IQR)=37 (33-43) лет, $p=0,000$). Срок формирования СОА был достоверно меньше у пациентов с I типом (median (IQR)=5 (2-7) лет, чем у пациентов с II типом (median (IQR)=5 (3-7) лет, $p=0,012$).

Тяга к алкоголю (ВАШ) при поступлении была достоверно выше у пациентов с II типом (median (IQR)=74 (46-90), чем у пациентов с I типом (median (IQR)=58 (33-84); $p=0,002$). При выписке тяга к алкоголю также была достоверно выше у пациентов с II типом (median (IQR)=4 (0-13), чем у пациентов с I типом (median (IQR)=0 (0-9); $p=0,000$). Динамика уменьшения тяги к алкоголю была выше у пациентов с II типом (median (IQR)=57 (36-79), чем у пациентов с I типом (median (IQR)=49 (27-78); $p=0,026$).

Таким образом, у пациентов с условно наследственным типом АЗ СОА формируется дольше, чем у пациентов с I типом, несмотря на более ранний возраст формирования синдрома отмены. Тяга к алкоголю у пациентов с II типом АЗ достоверно выше как при поступлении, так и при выписке.

Результаты сравнения пациентов I и II типов по сумме случаев СО, наличию и отсутствию СО, степени СО представлены в таблице 4.

Т а б л и ц а 4

Сравнение групп пациентов с I и II типами алкогольной зависимости по семейной отягощенности			
Данные о развитии и течении алкогольной зависимости	I тип, mean±SE/% (n=197)	II тип, mean±SE/% (n=251)	p-value
Сумма случаев СО	1,15±0,59	1,47±0,69	0,002
Доля пациентов с наличием СО	79,69% (n=157)	88,04% (n=221)	0,016
Доля пациентов со средней степенью СО	52,28% (n=103)	49% (n=123)	0,272
Доля пациентов с высокой степенью СО	25,19% (n=54)	37,91% (n=98)	0,007

П р и м е ч а н и е. Статистически значимые различия ($p<0,05$) выделены жирным.

В среднем число случаев АЗ в семье достоверно выше у пациентов II типа (mean±SE=1,47±0,69), чем у пациентов I типа (mean±SE=1,15±0,59; $p=0,002$). Доля пациентов с наличием СО достоверно выше у пациентов II типа (88,04%), чем у пациентов I типа (79,69%; $\chi^2=5,84$; $df=1$; $p=0,016$). Доля пациентов с высокой степенью СО достоверно больше у пациентов II типа (37,91%), чем у пациентов I типа (25,19%; $\chi^2=9,173$; $df=2$; $p=0,007$). Таким образом, семейная отягощенность по сумме случаев и по доле пациентов с ее наличием и высокой степенью выше у пациентов с условно наследственным типом АЗ.

При сравнении пациентов по доле пациентов с высокой степенью генетического риска достоверных различий выявлено не было (табл. 5).

Т а б л и ц а 5

Сравнение групп пациентов с I и II типами алкогольной зависимости по генетическому риску			
Данные о развитии и течении алкогольной зависимости	I тип, % (n=197)	II тип, % (n=251)	p-value
Доля пациентов с высоким ГР, баллов	44,16% (n=87)	49% (n=123)	0,308

В общей группе сравнения, несмотря на то что доля пациентов с высоким ГР была больше у пациентов с II типом (49%), чем у пациентов с I типом (44,16%), достоверных различий не выявлено. Таким образом, уровень высокого генетического риска не отличается у пациентов I и II типов.

II. Сравнение групп пациентов мужского пола с I и II типами алкогольной зависимости

Пациенты мужского пола с I и II типами АЗ сравнивались по данным о развитии и течении алкогольной зависимости. В нашей выборке 131 пациент (38,3%) были I типа, 211 пациентов (61,7%) – II типа. Результаты сравнения пациентов I и II типов по клиническим переменным показаны в таблице 6.

Т а б л и ц а 6

Сравнение групп пациентов мужского пола с I и II типами алкогольной зависимости по клиническим переменным			
Данные о развитии и течении алкогольной зависимости	I тип, median (IQR) (n=131)	II тип, median (IQR) (n=211)	p-value
Возраст формирования СОА, лет	35(33-42)	26 (24-30)	0,000
Срок формирования СОА от возраста начала злоупотребления алкоголем, лет	5 (2-7)	5 (3-7)	0,135
ВАШ (при поступлении), баллов	62 (38-85)	74 (46-92)	0,030
ВАШ (при выписке), баллов	0 (0-9)	4 (0-14)	0,000
ВАШ (дельта), баллов	50 (30-78)	57 (37-80)	0,163

П р и м е ч а н и е. Статистически значимые различия ($p<0,05$) выделены жирным.

СОА формировался достоверно раньше у пациентов с II типом (median (IQR)=26 (24-30) лет), чем у пациентов с I типом (median(IQR)=35 (33-42) лет, $p=0,000$). Тяга к алкоголю при поступлении была достоверно выше у пациентов с II типом (median (IQR)=74 (46-92), чем у пациентов с I типом (median (IQR)=62 (38-85); $p=0,03$). При выписке тяга к алкоголю была также достоверно выше у пациентов с II типом (median (IQR)=4 (0-14), чем у пациентов с I типом (median (IQR)=0 (0-9); $p=0,000$).

Таким образом, у пациентов мужского пола с условно наследственным типом АЗ СОА формируется раньше, чем у пациентов с I типом. При этом срок формирования СОА, в отличие от результатов, полученных в общей группе, достоверно не различается. Тяга к алкоголю у пациентов мужского пола с II типом АЗ достоверно выше как при поступлении, так и при выписке.

Результаты сравнения пациентов мужского пола I и II типов по сумме случаев СО, наличию и отсутствию СО, степени СО представлены в таблице 7.

Т а б л и ц а 7

Сравнение групп пациентов мужского пола с I и II типами алкогольной зависимости по семейной отягощенности			
Данные о развитии и течении алкогольной зависимости	I тип, mean ± SE / % (n=131)	II тип, mean ± SE / % (n=211)	p-value
Сумма случаев СО	1,1±0,67	1,43±0,68	0,004
Доля пациентов с наличием СО	79,38% (n=104)	88,62% (n=187)	0,020
Доля пациентов со средней степенью СО	54,19% (n=71)	50,71% (n=107)	0,290
Доля пациентов с высокой степенью СО	27,41% (n=33)	39,04% (n=80)	0,010

П р и м е ч а н и е. Статистически значимые различия ($p<0,05$) выделены жирным.

В среднем число случаев АЗ в семье достоверно выше у пациентов II типа (mean±SE=1,43±0,68), чем у пациентов I типа (mean±SE=1,1±0,67; $p=0,004$). Доля пациентов с наличием СО достоверно выше

при II типе (88,62%), чем у пациентов I типа (79,38%; $\chi^2=5,434$; $df=1$; $p=0,02$). Доля пациентов с высокой степенью СО достоверно больше у пациентов II типа (39,04%), чем у пациентов I типа (27,41%; $\chi^2=8,535$; $df=2$; $p=0,01$).

Таким образом, семейная отягощенность как по сумме случаев, так и по доле пациентов с ее наличием и высокой степенью выше у пациентов мужского пола с условно наследственным типом АЗ.

При сравнении пациентов мужского пола по доле пациентов с высокой степенью генетического риска достоверных различий выявлено не было (табл. 8).

Т а б л и ц а 8

Сравнение групп пациентов мужского пола с I и II типами алкогольной зависимости генетическому риску			
Данные о развитии и течении алкогольной зависимости	I тип, % (n=131)	II тип, % (n=211)	p-value
Доля пациентов с высоким ГР, баллов	47,33% (n=62)	50,71% (n=107)	0,601

Таким образом, уровень высокого генетического риска не отличается у пациентов I и II типов мужского пола.

III. Сравнение групп пациентов женского пола с I и II типами алкогольной зависимости

Пациенты женского пола с I и II типами АЗ сравнивались по данным о развитии и течении алкогольной зависимости. В нашей выборке 66 пациенток (62,3%) были I типа, 40 пациенток (37,8%) – II типа. Результаты сравнения пациентов I и II типа по клиническим переменным представлены в таблице 9.

Т а б л и ц а 9

Сравнение групп пациентов женского пола с I и II типами алкогольной зависимости по клиническим переменным			
Данные о развитии и течении алкогольной зависимости	I тип, median (IQR) (n=197)	II тип, median (IQR) (n=251)	p-value
Возраст формирования СОА, лет	39(33-44)	26(23-33)	0,000
Срок формирования СОА от возраста начала злоупотребления алкоголем, лет	3(2-7)	7(2-10)	0,032
ВАШ (при поступлении), баллов	50 (25-80)	74 (35-87)	0,092
ВАШ (при выписке), баллов	0 (0-6)	0 (0-10)	0,522
ВАШ (дельта), баллов	46 (19-67)	63 (31-76)	0,122

Примечание. Статистически значимые различия ($p<0,05$) выделены жирным.

СОА формировался достоверно раньше у пациентов с II типом (median (IQR)=26 (23-33) лет), чем у пациентов с I типом (median (IQR)=39 (33-44) лет, $p=0,000$). Срок формирования СОА был достоверно меньше у пациентов с I типом (median (IQR)=3 (2-7) лет, чем у пациентов с II типом (median (IQR)=7 (2-10) лет, $p=0,032$).

Достоверных различий по выраженности тяги к алкоголю выявлено не было.

Таким образом, у пациентов женского пола с условно наследственным типом АЗ СОА формируется дольше, чем у пациентов с I типом, несмотря на более ранний возраст формирования синдрома отмены. При этом выраженность тяги к алкоголю как при поступлении, так и при выписке достоверно не различается.

Результаты сравнения пациентов женского пола I и II типов по сумме случаев семейной отягощенности, наличию и отсутствию СО, степени СО представлены в таблице 10.

Т а б л и ц а 10

Сравнение групп пациентов женского пола с I и II типами алкогольной зависимости по семейной отягощенности			
Данные о развитии и течении алкогольной зависимости	I тип, mean $\pm$ SE / % (n=66)	II тип, mean $\pm$ SE / % (n=40)	p-value
Сумма случаев СО	1,18 $\pm$ 0,1	1,73 $\pm$ 0,25	0,103
Доля пациентов с наличием СО	80,3% (n=53)	85% (n=34)	0,541
Доля пациентов со средней степенью СО	48,48% (n=32)	40% (n=16)	0,890
Доля пациентов с высокой степенью СО	31,81% (n=21)	45% (n=18)	0,290

Достоверных различий по сумме случаев СО, наличию и отсутствию СО, степени СО в группе пациентов женского пола выявлено не было.

Таким образом, семейная отягощенность АЗ не отличается у женщин с I и II типами АЗ.

При сравнении пациентов женского пола по доле пациентов с высокой степенью генетического риска достоверных различий выявлено не было (табл. 11).

Т а б л и ц а 11

Сравнение групп пациентов женского пола с I и II типами алкогольной зависимости генетическому риску			
Данные о развитии и течении алкогольной зависимости	I тип, % (n=66)	II тип, % (n=40)	p-value
Доля пациентов с высоким ГР, баллов	37,87% (n=25)	45% (n=18)	0,469

Уровень высокого генетического риска не отличается у пациентов I и II типов женского пола.

ВЫВОДЫ

Алкогольная зависимость II типа по Клонинджеру с ранним началом злоупотребления встречается в 2 раза чаще у мужчин, чем у женщин, однако около 40% женщин относятся к этому типу. По результатам исследования II типу свойственны более длительный срок формирования синдрома отмены алкоголя, лучшая динамика уменьшения тяги к алкоголю за время госпитализации при её большей выраженности при поступлении, высокая доля пациентов с семейной отягощенностью, особенно её высокой степени, большее число случаев алкоголизма в семье. Это позволяет предположить, что II тип имеет высокий вклад наследственных факторов как в риск развития, так и в клинические проявления заболевания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской Декларации ВМА и одобрена этическим комитетом Московского НИИ психиатрии – филиал НМИЦПН им. В.П. Сербского.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина И.П. Наследственная предрасположенность к злоупотреблению психоактивными веществами. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2001; 3: 59–65.
2. Гофман А.Г. Клиника алкогольного абстинентного синдрома. *Вопросы наркологии*. 2012; 6: 82–90.
3. Ивашенко Д.В., Брюн Е.А., Савченко Л.М., Сычев Д.А. Терапия неосложненного синдрома отмены алкоголя с позиций доказательной медицины: фокус на бензодиазепины. *Наркология*. 2016; 12: 83–91.
4. Кибитов А.О., Воскобоева Е.Ю., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Смирнова Е.В. Влияние фактора семейной отягощенности алкоголизмом и величины ее плотности на возрастные, динамические и качественные параметры формирования зависимости от алкоголя: опыт системного исследования. *Наркология*. 2010; 1: 59–70.
5. Кибитов А.О. ДНК-диагностика генетического риска развития наркологических заболеваний в рамках медико-генетического консультирования: основные принципы и опыт пилотного проекта. *Вопросы наркологии*. 2012; 5: 118–132.
6. Кибитов А.О. Генетические маркеры клинических вариантов развития наркологических заболеваний. *Вопросы наркологии*. 2013; 2: 131–146.
7. Кибитов А.О. Семейная отягощенность по наркологическим заболеваниям: биологические, клинические и генетические характеристики. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2015; 25 (1): 98–104.
8. Кибитов А.О., Анохина И.П. Генетические основы этиологии и патогенеза болезней зависимости от психоактивных веществ. *Наркология*. 2016; 15 (6): 84–104.
9. Николишин А.Е., Чупрова Н.А., Бродянский В.М., Шурина А.В., Сулимов Г.Ю., Ромашкин Р.А. Возможности прогноза темпа формирования и развития алкогольной зависимости: количественная оценка семейной отягощенности и уровень генетического риска. *Практическая медицина*. 2017; 2 (1): 62–65.
10. Николишин А.Е., Чупрова Н.А., Ромашкин Р.А., Соловьева М.Г. Влияние генетических факторов на сроки формирования и развития алкогольной зависимости: семейная отягощенность и генетический риск. *Вопросы наркологии*. 2017; 1: 73–88.
11. Яковлев А.Н., Пашкевич Н.В., Пажитных Д.В., Ткачев А.А., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Шурина А.В., Ромашкин Р.А., Витчинкина В.И. Поиск генетических и психологических маркеров риска потребления наркотиков подростками с аддиктивным поведением в рамках первичной профилактики: предварительные результаты пилотного исследования в Липецке. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2017; 2: 5–11.
12. Bienvenu O.J., Davydow D.S., Kendler K.S. Psychiatric 'diseases' versus behavioral disorders and degree of genetic influence. *Psychological Medicine*. 2011; 41: 33–40.
13. Cloninger C.R., Sigvardsson S., Bohman M. Type I and Type II Alcoholism: An Update. *Alcohol Health & Research World*. 1996; 20 (1): 18–23.
14. Ducci F., Goldman D. Genetic approaches to addiction: genes and alcohol. *Addiction*. 2008; 103 (Iss. 9): 1414–1428.
15. Enoch M.A., Goldman D. The genetics of alcoholism and alcohol abuse. *Current Psychiatry Reports*. 2001; 3 (Iss. 2): 144–151.
16. Stoltenberg S.F., Mudd S.A., Blow F.C., Hill E.M. Evaluating measures of family history of alcoholism: density versus dichotomy. *Addiction*. 1998; 93 (Iss. 10): 1511–1520.
17. Walters G.D. The heritability of alcohol abuse and dependence: a meta-analysis of behavior genetic research. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2002; 28 (Iss. 3): 557–584.

Поступила в редакцию 12.02.2018
Утверждена к печати 2.04.2018

Николишин Антон Евгеньевич, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики.
Бродянский Вадим Маркович, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики.
Чупрова Наталья Александровна, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики.
Сулимов Герман Юрьевич, к.м.н., заместитель директора Научно-исследовательский кластер АО "Врачи".
Кибитов Александр Олегович, д.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики.



Николишин Антон Евгеньевич, aenikolishin@gmail.com

УДК 616.89-008.441.12:575.174.015.3

For citation: Nikolishin A.E., Brodyansky V.M., Chuprova N.A., Sulimov G.Yu., Kibitov A.O. In search for hereditary form of alcohol addiction: Cloninger's typology, dynamics of withdrawal formation, family history and evaluation of genetic risk. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018; 2 (99): 82–88. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-82-88](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-82-88)

In search for hereditary form of alcohol addiction: Cloninger's typology, dynamics of withdrawal formation, family history and evaluation of genetic risk

Nikolishin A.E.¹, Brodyansky V.M.¹, Chuprova N.A.¹, Sulimov G.Yu.², Kibitov A.O.¹

¹ V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology
Kropotkinsky Lane 23, 119991, Moscow, Russian Federation

² Research Cluster JSC "Vrachi"
Street Gabrichyevsky, 5, 125367, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Objective: comparative analysis of patients with type I and type II alcoholism (A) according to Cloninger with use of quantitative evaluations of family history (FH), clinical characteristics of development and course of A, level of individual genetic risk of development of A according to data of genomic profiling. **Material and Methods.** 464 inpatient, mean age 42.48±0.504 years; diagnosis "Dependence Syndrome" (F10.2 according to ICD-10) were examined. Three comparisons between patients with type I and type II A were performed: in total group of patients, in group of male and female patients. **Results.** In total group of comparison in patients with type II A alcohol withdrawal syndrome (AWS) was formed longer, than in patients with type I, despite earlier age of AWS formation, craving for alcohol I was higher both at admission and discharge. FH was more loaded in patients with type II A. In male patients with type II A AWS was formed earlier, craving for alcohol was reliably higher both at admission and discharge, than in patients with type I. FH was more loaded in male patients with type II type A. In female patients with type II A AWS was

formed longer, than in patients with type I, despite earlier age of AWS formation, severity of craving for alcohol and FH did not differ reliably. FH did not differ in women with type I and type II A. Level of genetic risk did not differ in patients with type I and type II A in all comparisons. **Conclusion.** Type II A according to Cloninger with early onset of abuse was found twice as frequently in men than in women, however, about 40 % of women suffered from this type. According to results of the study for type II A longer term of AWS formation, better dynamics of reduction of craving for alcohol are typical during hospitalization with greatest severity at admission, high portion of patients with FH, especially of its higher loading, larger number of cases of alcoholism in the family. It allowed assuming that type II had a high contribution of hereditary factors to risk of development and clinical implications of disease.

Keywords: alcoholism, genetics, heredity, withdrawal syndrome, family history, genetic risk, gene polymorphism, dopamine.

REFERENCES

1. Anokhina I.P. Nasledstvennaya predispozitsionnaya k zlo-upotrebleniyu psihoaktivnyimi veshchestvami [Hereditary predisposition to substance abuse]. *Psichiatriya i psichofarmakoterapiya – Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2001; 3: 59–65 (in Russian).
2. Hoffman A.G. Klinika alkogolnogo abstinentskogo sindroma [Clinical picture of the alcohol withdrawal syndrome]. *Voprosy narkologii – Journal of Addiction Problems*. 2012; 6: 82–90 (in Russian).
3. Ivashchenko D.V., Bryun E.A., Savchenko L.M., Sychev D.A. Terapiya neoslozhnennogo sindroma otmeny alkogolya s pozitivny dokazatelnoy meditsiny: fokus na benzodiazepiny [Evidence-based treatment of non-complicated alcohol withdrawal syndrome: focus on benzodiazepines tranquilizers]. *Narkologiya - Narcology*. 2016; 12: 83–91 (in Russian).
4. Kibitov A.O., Voskoboeva E.Yu., Brodyansky V.M., Chuprova N.A., Smirnova E.V. Vliyaniye faktora semeynoy otyagoschennosti alkogolizmom i velichiny ee plotnosti na vozrastnyye, dinamicheskiye i kachestvennyye parametry formirovaniya zavisimosti ot alkogolya: opyt sistemnogo issledovaniya [Positive family history of alcoholism and its density modify age, dynamic and qualitative parameters of alcohol dependence development: experience of system study]. *Narkologiya - Narcology*. 2010; 1: 59–70 (in Russian).
5. Kibitov A.O. DNK-diagnostics geneticheskogo riska razvitiya narkologicheskikh zabolevaniy v ramkah mediko-geneticheskogo konsultirovaniya: osnovnyye printsipy i opyt pilotnogo proekta [DNA diagnosis of level of genetic risk of substance abuse as part of genetic counseling: basic principles and the experience of the pilot project]. *Voprosy narkologii – Journal of Addiction Problems*. 2012; 5: 118–132 (in Russian).
6. Kibitov A.O. Geneticheskiye markery klinicheskikh variantov razvitiya narkologicheskikh zabolevaniy [Genetic markers of the clinical variants of substance dependence development]. *Voprosy narkologii – Journal of Addiction Problems*. 2013; 2: 131–146 (in Russian).
7. Kibitov A.O. Semeynaya otyagoschennost po narkologicheskikh zabolevaniyam: klinicheskiye i geneticheskiye harakteristiki [Familial vulnerability for addictions: biological, genetic and clinical characteristics]. *Sotsialnaya i klinicheskaya psichiatriya – Social and Clinical Psychiatry*. 2015; 25 (1): 98–104 (in Russian).
8. Kibitov A.O., Anokhina I.P. Geneticheskiye osnovy etiologii i patogeneza bolezney zavisimosti ot psihoaktivnykh veshchestv [The genetic basis of etiology and pathogenesis of substance dependence]. *Narkologiya – Narcology*. 2016; 15 (6): 84–104 (in Russian).
9. Nikolishin A.E., Chuprova N.A., Brodyansky V.M., Shchurina A.V., Sulimov G.Yu., Romashkin R.A. Vozmozhnosti prognoza tempa formirovaniya i razvitiya alkogolnoy zavisimosti: koli-chestvennaya otsenka semeynoy otyagoschennosti i uroven geneticheskogo riska [The ability to forecast the rate of alcohol dependence formation and development: quantitative analysis of family history and the level of genetic risk]. *Prakticheskaya meditsina – Practical Medicine*. 2017; 2 (1): 62–65 (in Russian).
10. Nikolishin A.E., Chuprova N.A., Romashkin R.A., Solovyeva M.G. Vliyaniye geneticheskikh faktorov na sroki formirovaniya i razvitiya alkogolnoy zavisimosti: semeynaya otyagoschennost i geneticheskiiy risk [The influence of genetic factors on the terms of alcohol dependence onset and development: loaded family history and genetic risk]. *Voprosy narkologii – Journal of Addiction Problems*. 2017; 1: 73–88 (in Russian).
11. Yakovlev A.N., Pashkevich N.V., Pazhitnykh D.V., Tkachev A.A., Brodyansky V.M., Chuprova N.A., Schurina A.V., Romashkin R.A., Vitchinkina V.I. Poisk geneticheskikh i psichologicheskikh markerov riska potrebleniya narkotikov podrostkami s additivnyim povedeniem v ramkah pervichnoy profilak-tiki: predvaritelnyye rezultaty pilotnogo issledovaniya v Lipetske [The search for genetic and psychological markers of the risk of drug use by adolescents with addictive behavior as part of primary prevention: preliminary results of a pilot study in Lipetsk]. *Sibirskiy vestnik psichiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2017; 2: 5–11 (in Russian).
12. Bienvenu O.J., Davydow D.S., Kendler K.S. Psychiatric ‘diseases’ versus behavioral disorders and degree of genetic influence. *Psychological Medicine*. 2011; 41: 33–40.
13. Cloninger C.R., Sigvardsson S., Bohman M. Type I and Type II Alcoholism: An Update. *Alcohol Health & Research World*. 1996; 20 (1): 18–23.
14. Ducci F., Goldman D. Genetic approaches to addiction: genes and alcohol. *Addiction*. 2008; 103 (Iss. 9): 1414–1428.
15. Enoch M.A., Goldman D. The genetics of alcoholism and alcohol abuse. *Current Psychiatry Reports*. 2001; 3 (Iss. 2): 144–151.
16. Stoltenberg S.F., Mudd S.A., Blow F.C., Hill E.M. Evaluating measures of family history of alcoholism: density versus dichotomy. *Addiction*. 1998; 93 (Iss. 10): 1511–1520.
17. Walters G.D. The heritability of alcohol abuse and dependence: a meta-analysis of behavior genetic research. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2002; 28 (Iss. 3): 557–584.

Received February 12.2018

Accepted April 2.2018

Nikolishin Anton E., researcher assistant of the Laboratory of Molecular Genetics, V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russian Federation.

Brodyansky Vadim M., PhD, Biology, lead researcher of the Laboratory of Molecular Genetics, V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russian Federation.

Chuprova Natalia A., researcher of the Laboratory of Molecular Genetics, V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russian Federation.

Sulimov German Yu., PhD, deputy director of Research Cluster JSC “Vrachi”, Moscow, Russian Federation.

Kibitov Alexander O., MD, Head of the Laboratory of Molecular Genetics, V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russian Federation.



Nikolishin Anton E., aenikolishin@gmail.com

УДК 616.89-008.441.13:616.8-009.24:616-073.97

Для цитирования: 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)

Когнитивные и электроэнцефалографические изменения у пациентов с алкогольной зависимостью, перенесших судорожный припадок

Максимова И.В.

Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

РЕЗЮМЕ

Введение. Прогрессирующее нарушение интеллектуальных функций является характерной особенностью алкогольной зависимости. Когнитивные нарушения у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, выявляются в 50–70% случаев, в 10% случаев они носят выраженный характер, достигающий степени деменции. **Материалы и методы.** Обследовано 149 пациентов с алкогольной зависимостью II–III стадии. Когнитивные нарушения оценивались с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), также проводилось электроэнцефалографическое исследование. **Результаты.** Электроэнцефалографическое обследование у пациентов, перенесших генерализованный тонико-клонический приступ, отличалось отсутствием характерных эпи-феноменов. Также при проведении ЭЭГ было выявлено снижение мощности основного ритма и увеличение удельного веса медленно-волновой активности тета- и дельта-диапазонов. Сравнительный анализ когнитивных нарушений по шкале MMSE в результате лечения показал различия в восстановлении когнитивных функций между группами. **Заключение.** Проведение адекватной терапии препаратами, стимулирующими нейротрансмиттерные системы (пептиды, холинергики, нейрометаболиты, блокаторы NMDA-рецепторов), витаминами и нормализация питания приводят к восстановлению когнитивных функций.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, алкогольные психозы, большой судорожный припадок, когнитивные расстройства.

ВВЕДЕНИЕ

Современные методы дезинтоксикации привели к снижению летальности при экзогенных интоксикациях, связанных с алкоголем [1]. В то же время отмечается увеличение количества больных, прежде всего работоспособного возраста, с сопутствующим органическим поражением ЦНС на фоне сформированной алкогольной зависимости [2, 3].

Эпилептический синдром является одним из проявлений токсического действия этанола на головной мозг. Многочисленные литературные данные свидетельствуют о коморбидности зависимости от алкоголя и других, в том числе психических и неврологических заболеваний [4, 5, 6]. В настоящее время не выявлены специфические ЭЭГ-признаки эпилептиформных пароксизмов, позволяющие уточнить нозологическую принадлежность этих расстройств и их отличительные признаки. Между тем раннее выявление больных наиболее объективными методами представляет значительную актуальность в плане их дальнейшего наблюдения [7].

Цель исследования – оценить изменения когнитивных функций и результатов электроэнцефалографического исследования в ходе лечения у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью и перенесших генерализованный тонико-клонический приступ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все участники исследования находились на момент оценки их состояния на стационарном лечении в Красноярском краевом наркологическом диспан-

сере № 1. Диагноз алкогольной зависимости (F10.*) устанавливался в рамках МКБ-10. Основную группу составили 83 пациента, перенесшие генерализованный тонико-клонический приступ (ГТКП) на фоне зависимости от алкоголя и обратившиеся за медицинской помощью в связи с развитием абстиненции или делирия. Группа сравнения включала пациентов с алкогольной зависимостью без ГТКП на момент поступления и составила 66 человек.

Обследование больных осуществлялось клинико-психопатологическим методом, принятым в современной психиатрии. Для оценки когнитивных нарушений использовалась Краткая Шкала Оценки Психического Статуса (MMSE), статистические методы. Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы SPSS, версии 22.0.

Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных и порядковых признаков в виде процентных долей и их стандартных ошибок, для количественных – в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений (σ). Значения средних арифметических имеют вид $M \pm \sigma$. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всем пациентам, участвующим в исследовании, было проведено обследование и лечение согласно стандартам оказания наркологической помощи. Сроки госпитализации больных без генерализованного тонико-клонического приступа составили 12

дней, с ГТКП – 14 дней. Среди обследованных пациентов наличие ГТКП отмечалось у 83 лиц (55,7%). В большинстве случаев (63 – 76,0%) приступы возникали в остром периоде алкогольного абстинентного синдрома и развивались в течение 48 часов от последнего употребления алкоголя или при снижении дозы.

Средний возраст больных основной группы составил $40,7 \pm 11,9$ года, что оказалось существенно ниже среднего возраста пациентов группы сравнения ($43,1 \pm 12,8$ года). В основной группе давность заболевания более чем у трети пациентов составила более 15 лет (37,3%), давность заболевания в группе сравнения оказалась несколько меньшей (28,8%), однако значимых различий между группами обследованных не выявлено (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Давность заболевания пациентов		
Давность заболевания	Основная группа (n=83)	Группа сравнения (n=66)
2-5 лет	17 (20,5%)	21 (31,8%)
6-10 лет	21 (25,3%)	13 (19,7%)
11-15 лет	14 (16,9%)	13 (19,7%)
Более 15 лет	31 (37,3%)	19 (28,8%)

К особенностям формирования и течения алкогольной зависимости в основной группе можно отнести более длительный период злоупотребления алкоголем (12 лет – в основной группе и 10,5 года – в группе сравнения) и более короткие ремиссии (2 и 4 месяца соответственно) (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Особенности течения алкогольной зависимости		
Показатель	Основная группа (n=83)	Группа сравнения (n=66)
Возраст начала употребления алкоголя, лет	16 [14; 18]	17 [15; 18]
Стаж злоупотребления, лет	12* [6; 18,5]	10,5 [5; 16,75]
Длительность запоев, дни	10 [7; 14]	14 [7; 21]
Длительность ремиссий, месяцы	2* [1; 6]	4 [1,25; 6]

У 32 (38,6%) пациентов основной группы в анамнезе отмечено наличие черепно-мозговой травмы, в группе сравнения ЧМТ зафиксированы с меньшей частотой – у 9 (13,6%) обследуемых ($p < 0,001$). Это может рассматриваться как предиктор развития ГТКП при алкоголизме и подтверждает мнение о значимости сопутствующего травматического поражения головного мозга.

Возникновение приступов обычно носило внезапный характер, не отмечалось предвестников или ауры, у всех пациентов приступы протекали с полной утратой сознания. Они носили генерализованный характер, однако чаще протекали без прикуса языка. На фоне течения алкогольной зависимости структура ГТКП не усложнялась, чаще всего они носили стереотипный, единичный характер, завершались сном. Проведенное в тот же день или ближайшие дни после приступа электроэнцефалографическое обследование отличалось отсутствием характерных эпи-феноменов.

Также при проведении ЭЭГ было выявлено снижение общей амплитуды основного ритма (альфа-ритма): в основной группе общая амплитуда составила $50 \pm 6,7$ мкВ, в группе сравнения общая амплитуда составила $72 \pm 3,4$ мкВ, на уровне статистической тенденции прослежено увеличение удельного веса медленно-волновой активности тета- и дельта-диапазонов.

Генерализованные тонико-клонические приступы, предшествовавшие развитию делириозного состояния, возникали у 10 больных (12,1%). У 3 (3,6%) из них отмечалось серийное течение припадков. ЭЭГ-данные спустя 2 дня после приступов у всех трех обследуемых пациентов характеризовались диффузной высокоамплитудной дизритмией. Так называемая алкогольная эпилепсия отмечалась у 4 (4,8%) обследуемых при длительном злоупотреблении алкоголем. Судорожные припадки, которые начались при злоупотреблении алкоголем, в последующем сохранялись вне зависимости от алкогольных эксцессов. Время возникновения судорожных приступов не зависело от состояния абстиненции или трезвости. Воздержание от употребления алкогольных напитков не устраняло судорожные приступы. На ЭЭГ, выполненной через двое суток после приступа, отмечалась битемпоральная эпилептическая активность.

После поступления пациентов в стационар ГТКП повторились у 15 пациентов (18,1%), на третьи сутки от начала медикаментозного лечения состояние стабилизировалось и ГТКП не повторялись.

Пациентам проводилось лечение с использованием карбамазепина, препаратов, стимулирующих нейротрансмиттерные системы (пирацетам, мемантин), витаминотерапия (витамины группы В).

После лечения отмечалась положительная динамика в неврологическом статусе у пациентов группы сравнения в виде отсутствия субъективных жалоб, уменьшения неврологической недостаточности: снижение тремора головы и конечностей – у 13 (20%) пациентов. В основной группе значимых различий в изменении неврологического статуса не наблюдалось. Субъективно обследуемыми отмечалось улучшение состояния, которое можно связать с отменой алкоголя на период лечения.

Обследование когнитивных нарушений по шкале MMSE проводилось на 3–4-й день госпитализации и перед выпиской. Сравнительный анализ полученных данных показал значимые различия между группами. До лечения в основной группе средний балл составил 24 (min-max 18–29), в группе сравнения – 27 (min-max 23–30). После комплексной терапии достоверно повышался суммарный показатель в баллах по шкале MMSE: до 29 (min-max 25–30) – в группе сравнения и до 27 (min-max 22–30) – в основной группе. Однако в подгруппе пациентов, перенесших делирий с судорожным синдромом, улучшение когнитивных функций было менее выражено, что связано с тяжестью состояния и сопутствующим органическим поражением ЦНС (табл. 3).

Таблица 3

Выраженность когнитивных нарушений				
Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Средний балл MMSE	24	27	27	29
Минимальное значение	18	22	23	25
Максимальное значение	29	30	30	30

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для контроля эффективности терапии больных основной группы применялось ЭЭГ-исследование. При проведении ЭЭГ у больных, перенесших состояние отмены с судорогами или алкогольный делирий с судорогами, было выявлено снижение мощности основного ритма, на уровне статистической тенденции прослежено увеличение удельного веса медленно-волновой активности тета- и дельта-диапазонов.

При назначении терапии карбамазепином анализ ЭЭГ в динамике позволял проводить коррекцию терапии: нарастание на ЭЭГ эпилептиформной активности, особенно в виде билатерально-синхронных разрядов, свидетельствовало о резистентности к карбамазепину и целесообразности замены препарата на вальпроовую кислоту. Таким образом, прекращение злоупотребления алкоголем и проведение адекватной терапии приводит к восстановлению когнитивных функций в баллах по шкале MMSE: до 29 (min-max 25–30) – в группе сравнения и до 27 (min-max 22–30) – в основной группе.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Автор заявляет об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинской декларации ВМА (протокол заседания этического комитета ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России № 59/2014 от 02 декабря 2014 г.).

Максимова Ирина Викторовна, ассистент кафедры психиатрии и наркологии с курсом ПО.



Максимова Ирина Викторовна, zabigylina@mail.ru

УДК 616.89-008.441.13:616.8-009.24:616-073.97

For citation: Maksimova I.V. Cognitive and electroencephalographic changes in patients undergoing a seizure, suffering from alcohol dependence. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 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)

Cognitive and electroencephalographic changes in patients undergoing a seizure, suffering from alcohol dependence

Maksimova I.V.

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky
Partizan Zheleznyak Street 1, 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation

ЛИТЕРАТУРА

1. Zanjani F., Downer B.G., Kruger T.M., Willis S.L., Schaie K.W. Alcohol effects on cognitive change in middle-aged and older adults. *Aging. Ment. Health*. 2013; 17(1): 12–23.
2. Зиновьева О.Е., Емельянова А.Ю. Неврологические проявления алкогольной болезни: роль витаминов группы В в лечении. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (9): 133–138.
3. WHO. Global status report on alcohol and health. Geneva: World Health Organization, 2014.
4. Андрианова Е.Д., Дамулин И.В., Сиволап Ю.П. Когнитивные расстройства при алкоголизме. *Наркология*. 2013; 12 (138): 79–85.
5. Катаманова Е.В., Рукавишников В.С., Лахман О.Л., Шевченко О.И., Денисова И.А. Когнитивные нарушения при токсическом поражении мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115 (2–1): 11–15.
6. Бохан Н.А., Иванова С.А., Мандель А.И., Жернова Е.В., Кисель Н.И. Когнитивные функции и процессы апоптоза у больных алкоголизмом: эффекты нейрометаболической коррекции. *Наркология*. 2012; 7: 51–55.
7. Казанн Т.В. Методологические подходы к реабилитации больных пароксизмальными состояниями. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2014; 2 (83): 74–77.
8. Софронов А.Г., Егоров А.Ю. Клинико-фармакологическое обоснование применения карбамазепина в комплексной терапии алкоголизма. *Неврологический вестник имени В.М. Бехтерева*. 2013; XLV (1): 77–86.
9. Bernardin F., Maheut-Bosser A., Paille F. Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects. *Front Psychiatry*. 2014; 5: 78.
10. Campagna F., Montagnese S., Schiff S., Ruzzoli M., Biancardi A., Iannizzi P., Pujatti P.L., Angeli P., Gatta A., Merkel C., Leandro G., Mapelli D., Amodio P. Confounders in the detection of minimal hepatic encephalopathy: a neuropsychological and quantified EEG study. *Liver Int*. 2015; 35 (5): 1524–1532.
11. Cao R., Wu Z., Li H., Xiang J., Chen J. Disturbed connectivity of EEG functional networks in alcoholism: a graph-theoretic analysis. *Biomed. Mater. Eng*. 2014; 24 (6): 2927–2936.
12. de la Monte S.M., Kril J.J. Human alcohol-related neuropathology. *Acta Neuropathol*. 2014; 127 (1): 71–90.
13. Gray J.C., Mac Killop J. Using Behavior Economics to Understand Alcohol Use Disorders: a Concise Review and Identification of Research Priorities. *Current Addiction Reports*. 2015; 2 (1): 68–75.
14. Welch K.A. Alcohol consumption and brain health. *BMJ*. 2017; 6; 357.
15. Stavro K., Pelletier J., Potvin S. Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis. *Addict. Biol*. 2013; 18 (2): 203–213.

Поступила в редакцию 30.01.2018

Утверждена к печати 2.04.2018

ABSTRACT

Introduction. Progressive impairment of intellectual functions is a characteristic feature of alcohol dependence. Cognitive disorders in persons suffering from chronic alcoholism are detected in 50-70% of cases, in 10% of cases they are pronounced, reaching the degree of dementia. **Materials and methods.** 149 patients with stage II-III alcohol dependence are examined. Cognitive impairment is assessed using a Short scale assessment of mental status (MMSE), EEG investigation is performed. **Results.** Electroencephalographic examination is characterized by absence of typical EPI phenomena. Also during EEG a decrease in the power of the main rhythm and an increase in the specific weight of slow wave activity of theta and Delta bands are revealed. A comparative analysis of cognitive impairment according to the MMSE scale as a result of treatment shows significant differences between groups. **Conclusion.** Appropriate therapy (vitamin therapy, nutrition normalization, use of drugs that stimulate neurotransmitter systems (peptides, cholinergic agents, neurometabolites, NMDA receptor blockers) leads to recovery of cognitive functions.

Keywords: alcohol dependence, alcoholic psychosis, tonic-clonic seizure, cognitive disorder.

REFERENCES

1. Zanjani F., Downer B.G., Kruger T.M., Willis S.L., Schaie K.W. Alcohol effects on cognitive change in middle-aged and older adults. *Aging. Ment. Health.* 2013; 17 (1): 12–23.
2. Zinov'eva O.E., Emeljanova A.Ju. Nevrologicheskie projavleniya alkogol'noj bolezni: rol vitaminov gruppy B v lechenii [Neurological manifestations of alcoholic disease: the role of vitamins in the treatment]. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (9): 133–138 (in Russian).
3. WHO. Global status report on alcohol and health. Geneva: World Health Organization, 2014.
4. Andrianova E.D., Damulin I.V., Sivolap Ju.P. Kognitivnye rasstrojstva pri alkogolizme [Cognitive disorders in alcoholism]. *Narkologija - Narcology.* 2013; 12 (138): 79–85 (in Russian).
5. Katamanova E.V., Rukavishnikov V.S., Lakhman O.L., Shevchenko O.I., Denisova I.A. Kognitivnye narusheniya pri toksicheskom porazhenii mozga [Cognitive impairment in toxic brain damage]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova – S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2015; 115 (2-1): 11–15 (in Russian).
6. Bokhan N.A., Ivanova S.A., Mandel A.I., Zhernova E.V., Kisel N.I. Kognitivnye funktsii i processy apoptoza u bol'nykh alkogolizmom: jeffekty nejrometabolicheskoy korrektsii [Cognitive functions and processes of apoptosis in patients with alcoholism: effects of neurometabolic correction]. *Narkologija - Narcology.* 2012; 7: 51–55 (in Russian).
7. Kazennykh T.V. Metodologicheskie podhody k reabilitatsii bol'nykh paroksizmal'nymi sostojanijami [Methodological approaches to rehabilitation of patients with paroxysmal conditions]. *Sibirskij vestnik psikiatrii i narkologii - Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2014; 2 (83): 74–77 (in Russian).
8. Sofronov A.G., Egorov A.Yu. Kliniko-farmakologicheskoe obosnovanie primeneniya karbamazepina v kompleksnoj terapii alkogolizma [Clinical and pharmacological rationale for the use of carbamazepine in the treatment of alcoholism]. *Nevrologicheskij vestnik im. V.M. Bekhtereva – V.M. Bekhterev Neurological Bulletin.* 2013; XLV (1): 77–86 (in Russian).
9. Bernardin F., Maheut-Bosser A., Paille F. Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects. *Front Psychiatry.* 2014; 5: 78.
10. Campagna F., Montagnese S., Schiff S., Ruzzoli M., Biancardi A., Iannizzi P., Pujatti P.L., Angeli P., Gatta A., Merkel C., Leandro G., Mapelli D., Amodio P. Confounders in the detection of minimal hepatic encephalopathy: a neuropsychological and quantified EEG study. *Liver Int.* 2015; 35 (5): 1524–1532.
11. Cao R., Wu Z., Li H., Xiang J., Chen J. Disturbed connectivity of EEG functional networks in alcoholism: a graph-theoretic analysis. *Biomed. Mater. Eng.* 2014; 24 (6): 2927–2936.
12. de la Monte S.M., Kril J.J. Human alcohol-related neuropathology. *Acta Neuropathol.* 2014; 127 (1): 71–90.
13. Gray J.C., Mac Killop J. Using Behavior Economics to Understand Alcohol Use Disorders: a Concise Review and Identification of Research Priorities. *Current Addiction Reports.* 2015; 2 (1): 68–75.
14. Welch K.A. Alcohol consumption and brain health. *BMJ.* 2017; 6: 357.
15. Stavro K., Pelletier J., Potvin S. Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis. *Addict. Biol.* 2013; 18 (2): 203–213.

Received January 30.2018

Accepted April 2.2018

Maksimova Irina V., assistant to the Department of Psychiatry and Narcology with a course of postgraduate education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation.



Maksimova Irina V., zabigylina@mail.ru

УДК 616.895.8:616.89-008.441.33:159.938.362.63

Для цитирования: Бохан Н.А., Селиванов Г.Ю., Блонский К.А., Лаврова У.А. Особенности социально-психологической адаптации пациентов с параноидной формой шизофрении, страдающих зависимостью от синтетических каннабиноидов (спайсов). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 2 (99): 93–98. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-93-98](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-93-98)

Особенности социально-психологической адаптации пациентов с параноидной формой шизофрении, страдающих зависимостью от синтетических каннабиноидов (спайсов)

Бохан Н.А.^{1,2}, Селиванов Г.Ю.^{1,3,5}, Блонский К.А.⁴, Лаврова У.А.³

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

² Сибирский государственный медицинский университет Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

³ Сибирский федеральный научно-клинический центр федерального медико-биологического агентства Россия, 636035, Северск, ул. Мира, д. 4

⁴ Нижневартовская психоневрологическая больница 628615, Нижневартовск, ул. Интернациональная, д. 39 «В»

⁵ Религиозная организация – духовная образовательная организация высшего образования «Томская духовная семинария Томской епархии Русской Православной Церкви» Россия, 634009, Томск, ул. пр. Ленина, д. 82

РЕЗЮМЕ

Несвоевременная реабилитация больных параноидной формой шизофрении (ПШ), зависимых от синтетических каннабиноидов (СК), нарушает систему социально-психологической адаптации (СПА) и ведет к регоспитализациям. **Цель** – изучить СПА больных ПШ, отягощенной зависимостью от СК. **Методы исследования**: клиничко-психопатологический, психологический (Методика самооценки уровня тревожности Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина, Методика СПА К. Роджерса и Р. Даймонд, ММРІ, Методика Индекс жизненного стиля Р. Плутчика и Г. Келлерман, Методика диагностики склонности к отклоняющемуся поведению А.Н. Орел), статистический. **Результаты**. На СПА больных ПШ, зависимых от СК, оказывают влияние особенности личностной деформации, уровень тревожности, особенности поведения и адаптации, психологические защиты. **Заключение**. На СПА больных ПШ, зависимых от СК, влияют личностные черты психотического уровня (ипохондрии, импульсивности, паранойальности, психастении, шизоидности), снижающие социализацию и вызывающие утрату контакта с реальностью, парадоксальность восприятия и поведения, основанные на бреде, стремлении к аддикции. Так как рост тревоги меняет представление реальности, они воспринимали происходящее как агрессию, что вызывало напряженность деструктивных психологических защит. Нарушение механизмов СПА обуславливало их стремление к аддиктивному, ненормативному и делинквентному видам поведения, которые лавировали между собой. Нахождение в стационаре стабилизирует СПА, обусловленное гомогенной средой, но в то же время провоцировало развитие госпитализма. Изменение шаблона поведения вызывало у пациентов непринятие себя.

Ключевые слова: каннабиноиды, шизофрения, психологические защиты, тревога, адаптация.

ВВЕДЕНИЕ

Современные условия жизни человека под воздействием различных стрессовых факторов вводят его в состояние дискомфорта. Основной характеристикой этого состояния является рост чувства страха, тревоги, неуверенности в себе, своем настоящем и будущем. Формируются меж- и внутриличностные противоречия, которые могут инициировать психотические эпизоды у больных шизофренией. Все эти факторы затрудняют процессы СПА личности больного ПШ. Нарушение СПА стимулирует развитие аддиктивного настроения у «безвольной» личности больных ПШ, которое запускает аддиктивное поведение с реализацией в наркотизацию, провоцирующую возникновение зависимости от СК, занимающих лидирующие позиции в мире [1]. В российских и зарубежных источниках мало информации о СПА больных ПШ, отягощенной зависимостью от СК.

С ростом популярности расширяется спектр СК. Так, на сегодняшний день синтезировано более 140 СК [2, 3, 4, 5]. СК являются быстро распространяющимися психоактивными веществами (ПАВ) [6].

Согласно Всемирному докладу о наркотиках 2016 г., являющемуся итоговым документом специальной сессии Генеральной Ассамблеи по мировой проблеме наркотиков, Управления организаций объединенных наций по наркотикам и преступности, происходит увеличение потребления СК. Хотя сбор данных за 2015 г. еще продолжается, УНП ООН уже получена информация о 75 впервые обнаруженных новых веществах. Вытеснение «типичных» наркотиков говорит о диверсификации рынка [7].

Проблема психического здоровья больных ПШ, употребляющих СК [8], привлекает все большее внимание психиатров и наркологов. Уже доказанным является факт, что употребление СК может

инициировать преходящие психотические эпизоды и служить предрасполагающим фактором развития шизофрении [9, 10, 11]. Реабилитологи России «забили тревогу» после того, как с 2009 г. стали отмечаться случаи злоупотребления и зависимости от СК [12], а у больных ПШ легко возникает выраженное пристрастие. На сегодняшний день наблюдается рост количества больных ПШ, имеющих в структуре заболевания синдром зависимости от СК. В связи с установлением ограниченных сроков пребывания в стационаре, а также «под давлением крупных фармакологических компаний» психическим аспектам не уделяется внимание. Изменения в структуре личности с аддиктивным поведением намного масштабнее, тем самым медикаментозная монотерапия не может охватить все особенности СПА.

Исходя из всего вышеописанного, для реабилитации [13] наркозависимости от СК у больных ПШ необходимо создать условия для сохранения и расширения «личностного ресурса». При этом необходимо проанализировать механизм отклоняющегося поведения, особенности адаптации и используемые ими психологические защиты [14] и разработать механизмы воздействия.

Цель исследования – изучить особенности СПА больных ПШ, отягощенной зависимостью от СК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе стационаров ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России СКБ (Северск), ОГБУЗ «Томская клиническая психиатрическая больница» (Томск), БУ ХМАО-Югры «Нижневартовская психоневрологическая больница» (Нижневартовск). Обследовано 120 мужчин с параноидной шизофренией в среднем возрасте $30,3 \pm 0,63$ года. По семейному положению преобладали холостые (79,16% – 95), реже встречались состоящие в браке (12,5% – 15) и разведенные (8,34% – 10). В зависимости от уровня образования преобладали лица со средним образованием (50,83% – 61), далее следовали пациенты со средним специальным (30,83% – 37), неоконченным высшим (13,33% – 16) и высшим (5,01% – 6) образованием. 65% пациентов (78) имели II нерабочую группу инвалидности, 20% (24) – II рабочую группу, 15% (18) – III рабочую группу.

В дебюте состояние пациентов определялось синдромом Кандинского-Клерамбо. Течение заболевания носило непрерывно-прогредиентный характер, ремиссии были краткосрочными (1–2 месяца). Наркотизация до 7 дней вновь провоцировала психопродукцию. Для купирования психотической симптоматики использовались типичные нейролептики. При длительной терапии применяли комбинации атипичных и пролонгированных. В ремиссии наблюдались «нев्यраженная» негативная симптоматика, психопродукция редуцировалась.

Критерии включения в исследование: 1) согласие на участие в исследовании; 2) возраст от 18 до 50 лет; 3) наличие ПШ, отягощенной зависимостью от СК. Критерии исключения из исследования: значимое когнитивное снижение.

Исследование проводили путем сбора анамнеза, клинко-психопатологическим и экспериментально-психологическим методами (Методика диагностики самооценки уровня тревожности Ч.Д. Спилберга и Ю.Л. Ханина; Методика диагностики СПА К. Роджерса и Р. Даймонд; ММПИ с интерпретацией посредством СМПИ; Индекс жизненного стиля (ИЖС) Р. Плутчика и Г. Келлерман; Методика диагностики склонности к отклоняющемуся поведению (СОП) А.Н. Орел. Методами систематизации данных были организация в базу и обработка с помощью программы «R» для Windows с использованием описательной статистики, корреляционного анализа (Spearman Rank Order). Оценку нормальности распределения результатов проводили с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий между выборками оценивали с помощью t-критерия Стьюдента при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего арифметического (M) и ошибки среднего арифметического (m).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе анализа по ММПИ у респондентов выявлено «заострение» шкал (1,2,4,6,8,9/-3,5,7,0): ипохондрии, депрессии, психопатии, паранойальности, психастении, шизоидности и гипомании (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Показатели ММПИ в группе исследования (n=120)	
Шкала ММПИ	Показатели, Т-баллы, $M \pm m$
L	$53,01 \pm 0,93$
F	$76,85 \pm 1,71$
K	$53,41 \pm 0,82$
1. Hs	$62,24 \pm 1,42$
2. De	$65,55 \pm 1,47$
3. Hy	$56,06 \pm 1,17$
4. Pd	$70,68 \pm 1,17$
5. Mf	$57,47 \pm 0,88$
6. Pa	$67,41 \pm 1,25$
7. Pt	$62,50 \pm 1,38$
8. Sch	$76,5 \pm 1,87$
9. Ma	$69,21 \pm 1,12$
0. Si	$56,13 \pm 0,85$

Путем анализа методики оценки тревожности выявлено, что личностная тревожность имела высокий уровень ($46,15 \pm 0,86$), реактивная тревожность – умеренный уровень ($42,35 \pm 0,84$). Обнаружена сильная корреляционная взаимосвязь между личностной и ситуативной тревожностью ($r = 0,79$, $p < 0,05$).

Показатели «адаптивности» ($142,87 \pm 2,49$), «принятия себя» ($47,76 \pm 1,27$), «внутреннего контроля» ($55,91 \pm 0,90$) имели значения выше нормы. Показатели «принятия других» ($25,73 \pm 0,66$), «эмоционального комфорта» ($25,3 \pm 0,53$), «ведомости» ($19,49 \pm 0,70$), «эскапизма» ($13,60 \pm 0,59$) находились в пределах нормы.

Наблюдалась напряженность всех психологических защит ($75,23\% \pm 0,23$). Система психологических защит проранжирована с наиболее напряженной: 1 – интеллектуализация, 2 – отрицание, 3 – вытеснение, 4 – рационализация, 5 – замещение, 6 – регрессия, 7 – компенсация, 8 – проекция (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Анализ напряженности психологических защит (n=120)	
Шкала Индекса жизненного стиля	Показатель, %, M±m
A. Отрицание	82,96±1,90
B. Вытеснение	81,03±2,01
C. Регрессия	62,87±2,85
D. Компенсация	61,65±2,37
E. Проекция	58,50±2,90
F. Замещение	72,19±2,42
G. Интеллектуализация	88,40±1,64
H. Рационализация	79,57±1,59

При возрастании СТ и ЛТ повышается напряженность психологических защит (начиная с наиболее вероятных): замещение, проекция, компенсация, регрессия, вытеснение, что подтверждается средней корреляционной взаимосвязью (табл. 3). Группа реагировала на возникающие стрессы деструктивными психологическими защитами. При росте тревоги снижалась напряженность таких защит, как отрицание и интеллектуализация.

Т а б л и ц а 3

Корреляционный анализ между показателями тревожности и напряженностью психологических защит (n=120)								
Variable	Spearman Rank Order Correlations (База 120) MD pair wise deleted Marked Correlations are Significant at p<0.05000							
	ИЖС-А	ИЖС-В	ИЖС-С	ИЖС-Д	ИЖС-Е	ИЖС-Ф	ИЖС-Г	ИЖС-Н
Тревога ситуативная	-0,233754	0,258199	0,370081	0,279152	0,460875	0,573517	-0,184254	0,092952
Тревога личностная	-0,210053	0,192330	0,351904	0,322793	0,351516	0,580337	-0,259847	0,056924

П р и м е ч а н и е. Жирным выделены значимые показатели (p<0,05000).

Обнаружена сильная корреляционная взаимосвязь между следующими психологическими защитами: отрицание и интеллектуализация; регрессия и компенсация, проекция, замещение; проекция и компенсация и замещение; компенсация и замещение. Деструктивные психологические защиты имеют «влияние большой силы» друг на друга. При смене «реагирования» на стрессор будет возрастать напряженность деструктивных защит, так же как

и при росте напряженности одной из них будет расти напряженность всех.

Выявлена корреляционная взаимосвязь средней силы между психологическими защитами: рационализация и отрицание, регрессия, компенсация, проекция; вытеснение и регрессия, проекция, замещение; проекция и интеллектуализация. Напряжение конструктивных ПЗ будет провоцировать рост напряженности деструктивных защит (табл. 4).

Т а б л и ц а 4

Корреляционный анализ между психологическими защитами (n=120)								
Variable	Spearman Rank Order Correlations (База 120) MD pair wise deleted Marked Correlations are Significant at p<0.05000							
	ИЖС-А	ИЖС-В	ИЖС-С	ИЖС-Д	ИЖС-Е	ИЖС-Ф	ИЖС-Г	ИЖС-Н
ИЖС-А	1,000000	0,006626	-0,112131	-0,126320	0,091490	-0,089437	0,501285	0,210210
ИЖС-В	0,006626	1,000000	0,201741	0,132763	0,298056	0,209891	0,154871	0,145776
ИЖС-С	-0,112131	0,201741	1,000000	0,701010	0,537861	0,575811	0,063258	0,361153
ИЖС-Д	-0,126320	0,132763	0,701010	1,000000	0,622479	0,544355	0,015772	0,276870
ИЖС-Е	0,091490	0,298956	0,537861	0,622479	1,000000	0,719807	0,232995	0,2928838
ИЖС-Ф	-0,089437	0,209891	0,575811	0,544355	0,719807	1,000000	0,124123	0,098932
ИЖС-Г	0,501285	0,154871	0,063258	0,015772	0,232995	0,124123	1,000000	0,149262
ИЖС-Н	0,210210	0,145776	0,361153	0,276870	0,292838	0,098932	0,149262	1,000000

П р и м е ч а н и е. Жирным выделены значимые показатели (p<0,05000).

При анализе СОП выявлены показатели, выходящие за пределы нормы: 1) установки на социально желательные ответы; 2) склонность к аддикции, 3) к преодолению норм; 4) к делинквентному поведению. Выше нормы были показатели «установок на социальную желательность» (60,28±0,99), «склонности к делинквентному поведению» (52,88±0,70), «склонности к аддиктивному поведению» (54,15±0,64), «преодолению норм» (53,31±0,84). Показатель склонности к агрессии и насилию входит в пределы нормы (45,96±0,99). Показатели «волевого контроля эмоциональных реакций» (47,15±1,18) и «склонности к самоповреждающему поведению»

(47,02±0,90) были ниже нормативных. При корреляционном анализе обнаружена взаимосвязь между всеми склонностями к тому или иному варианту поведения ($r=0,52\pm0,52$ p<0,05000). Выявлена корреляция средней силы между показателем личностной тревоги и склонностью к аддиктивному, самоповреждающему типам поведения, агрессии и насилию и сильная корреляция со склонностью к волевому контролю эмоциональных реакций. Обнаружена корреляция средней силы показателя ситуативной тревоги со склонностями к агрессии и насилию, волевому контролю эмоциональных реакций (табл. 5).

Т а б л и ц а 5

Корреляционный анализ между показателями тревоги и склонностью к отклоняющемуся поведению (n=120)							
Variable	Spearman Rank Order Correlations (База 120) MD pair wise deleted Marked Correlations are Significant at p<0.05000						
	СОП 1	СОП 2	СОП 3	СОП 4	СОП 5	СОП 6	СОП 7
Тревога ситуативная	-0,382176	-0,094938	0,044842	0,054226	0,223067	0,498688	0,039031
Тревога личностная	-0,314407	-0,035136	0,188303	0,206224	0,339789	0,562037	0,160138

П р и м е ч а н и е. Жирным выделены значимые показатели (p<0,05000).

Выявлена корреляция средней силы между склонностью к аддиктивному поведению и психологическими защитами регрессия, компенсация, интеллектуализация. Обнаружена корреляция средней силы между склонностью к самоповреждающему поведению и психологическими защитами компенсация, проекция, замещение, интеллектуализация. Установлена корреляция средней и высокой силы

между склонностью к агрессии и насилию, а также волевым контролем эмоциональных реакций и психологическими защитами вытеснение, регрессия, компенсация, проекция, замещение. Определена корреляция средней силы между склонностью к делинквентному поведению и психологическими защитами регрессия, компенсация, замещение.

Т а б л и ц а 6

Корреляционный анализ между напряженностью психологических защит и склонностью к отклоняющемуся поведению группы (n=120)							
Variable	Spearman Rank Order Correlations (База 120) MD pair wise deleted Marked Correlations are Significant at p<0.05000						
	СОП 1	СОП 2	СОП 3	СОП 4	СОП 5	СОП 6	СОП 7
ИЖС-А	0,208085	0,161516	-0,015887	0,156615	0,001310	-0,124246	0,049239
ИЖС-В	-0,082050	-0,113630	-0,025559	-0,112456	0,228549	0,235801	-0,078036
ИЖС-С	-0,539216	-0,064209	0,254917	0,095474	0,360104	0,673349	0,227001
ИЖС-Д	-0,507180	-0,056648	0,250853	0,197103	0,500759	0,617012	0,329580
ИЖС-Е	-0,567914	-0,075211	0,171841	0,237257	0,351111	0,580222	0,101377
ИЖС-Ф	-0,474113	0,099543	0,381746	0,424560	0,651186	0,705325	0,295750
ИЖС-Г	0,036532	0,082175	0,143261	0,303264	0,111905	0,030450	0,058123
ИЖС-Н	-0,030148	-0,223090	0,052585	-0,098192	0,129734	0,163572	0,048652

Примечание. Жирным выделены значимые показатели (p<0,05000).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На систему СПА больных ПШ, зависимых от СК, оказывают влияние особенности личностных черт психотического уровня исследуемой группы (ипохондри, импульсивности, паранойальности, психастении, шизоидности), которые несут за собой снижение коммуникативных навыков и продуктивности взаимодействия (в последующем отсутствие мотивации). На снижение социализации влияют утрата контакта с реальностью, парадоксальность восприятия и реагирования, основанные на потребностях и вытекающие из бредовых построений и желания аддиктивной реализации. На сужение контактов также оказывает влияние синдром отмены СК, протекающий по астенодепрессивному варианту. Рост тревоги изменял представления пациентов о реальности, поэтому они воспринимали происходящее как конфликт и реагировали агрессией (скрывая свою эмоциональную напряженность, что является фактором непредсказуемости), ростом мотивации на употребление СК. Рост тревоги катализировал напряженность психологических защит, в первую очередь деструктивных – замещение, проекция, компенсация, регрессия, вытеснение, которые еще более дестабилизировали СПА, а реагирование конструктивными защитами было не свойственно.

Нарушение СПА обуславливало стремление пациентов с параноидной шизофренией и зависимостью от синтетических каннабиноидов к аддиктивному, ненормативному и делинквентному видам поведения, которые могли свободно лавировать между собой и нарушали выстраивание социально приемлемых вариантов поведения. Как следствие, формировались группы со своими ценностями и установками, носителями, как правило, асоциального характера. Отрицательный механизм несло оправдание отклоняющегося поведения неконструктивными психологическими защитами.

Нахождение в стационаре стимулирует становление их СПА (эмоционального комфорта), которое также обуславливает гомогенная среда, а при выписке из стационара – без стабильности СПА, что приводит к скорой регоспитализации (стимулируемой употреблением СК или ростом психотической симптоматики). Терапия, направленная на изменение шаблона поведения больных – «непринятие себя», провоцировала рост чувства дискомфорта и, как следствие, деструкцию коммуникации. Гомогенность среды подавляла стремление противопоставить себя с кем-либо, следовательно – экспрессивные действия. Режим отделений закрытого типа стимулировал пациентов к контролю своих аддиктивных мотиваций, соблюдению ценностей и устоев, но в то же время провоцировал развитие госпитализма.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках основной темы НИР НИИ психического здоровья Томского НИМЦ «Распространенность, клинко-патобиологические закономерности формирования и патоморфоза психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ в социально-организованных популяциях (профилактический, реабилитационный аспекты). Номер госрегистрации AAA-A15-115123110064-5.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинской декларации ВМА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохан Н.А., Семке В.Я. Коморбидность в наркологии. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2009: 510.
2. Бохан Н.А., Селиванов Г.Ю. Клиническая типология психопатологических расстройств у потребителей синтетических

- каннабиноидов (спайсов). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2015; 4 (89): 18–23.
3. Всемирный доклад о наркотиках. 2016 [Электронный ресурс] // URL: http://www.unodc.org/doc/wdr2016/WDR_2016_ExSum_russian.pdf
 4. Головки А.И., Барин В.А., Иванов М.Б., Головки Е.С. Систематизация синтетических каннабиноидов и их биотрансформация. *Наркология*. 2016; 9 (175): 66–78.
 5. Glue P., Al-Shaqsi S., Hancock D., Gale C., Strong B., Schep L. Hospitalization associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *New Zealand Medical Journal*. 2013; 126: 18–23.
 6. Головки А.И., Иванов М.Б., Бонитенко Е.Ю., Барин В.А., Башарин В.А. Краткий обзор синтетических каннабиноидов, появившихся в незаконном обороте в 2014–2015 гг. *Наркология*. 2016; 2 (168): 59–73.
 7. Mechoulam R., Feigenbaum J.J., Lander N., Segal M., Jorbe T.U., Hiltunen A.J., Consroe P. Enantiomeric cannabinoids: stereospecificity of psychotropic activity. *Experientia*. 1988; 44 (9): 762–764.
 8. Бохан Н.А., Селиванов Г.Ю., Блонский К.А. Характеристика абстинентного синдрома у лиц, страдающих зависимостью от употребления синтетических каннабиноидов (спайсов). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2016; 4 (93): 45–50.
 9. Винникова М.А., Шахова С.М. Клинические проявления и общие подходы к терапии при синдроме зависимости от синтетических каннабиноидов («Спайс»). *Наркология*. 2016; 4 (172): 34–43.
 10. Николкина Ю.А., Замогильный С.И. Систематическое употребление синтетических каннабиноидов у лиц молодого возраста: особенности клинических проявлений и предрасполагающие факторы. *Вопросы наркологии*. 2017; 6: 96–98.
 11. Muller H., Sperling W., Kohrmann M., Huttner H.B., Kornhuber J., Maler J.M. The synthetic cannabinoid Spice as a trigger for an acute exacerbation of cannabis induced recurrent psychotic episodes. *Schizophrenia Research*. 2010; 118 (1–3): 309–310.
 12. Гуреева Д.А., Гуреев Д.А., Уварова И.А., Лекомцев В.Т. Дифференциальная диагностика шизофрении, органических психозов и интоксикационных психозов вследствие употребления синтетических каннабиноидов. *Вопросы наркологии*. 2016; 11–12: 113–118.
 13. Патрикеева О.Н., Кормилина О.М., Овчинников А.А., Соловьева И.Г., Теркулов Р.А., Иксанова Д.Д. Обзор организации реабилитационных мероприятий для пациентов с синдромом зависимости от синтетических каннабиноидов в условиях стационарного отделения. *Наркология*. 2016; 7 (173): 15–19.
 14. Синевич А.А., Копытов А.В., Зезина А.Ю. Клинико-психологические особенности зависимости от синтетических каннабиноидов. *Вопросы наркологии*. 2017; 6: 108–110.

Поступила в редакцию 12.01.2018

Утверждена к печати 2.04.2018

Бохан Николай Александрович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отделения аддиктивных расстройств, директор НИИ психического здоровья, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии.

Селиванов Георгий Юрьевич, преподаватель психологии кафедры церковно-практических дисциплин Томской духовной семинарии; врач-психиатр, врач-психиатр-нарколог, общепсихиатрического, медико-реабилитационного отделений и психоневрологического диспансера ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России, СКБ и приемного отделения ОГБУЗ «Томской клинической психиатрической больницы».

Блонский Кирилл Андреевич, врач-психиатр, врач-психиатр-нарколог поликлинического отделения Нижневартовской психоневрологической больницы.

Лаврова Ульяна Анатольевна, клинический психолог общепсихиатрического отделения ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России, СКБ.

 Селиванов Георгий Юрьевич, gergy89selivanov@gmail.com

УДК 616.895.8:616.89-008.441.33:159.938.362.63

For citation: Bokhan N.A., Selivanov G.Yu., Blonsky K.A., Lavrova U.A. Features of socio-psychological adaptation of patients with paranoid form of schizophrenia complicated by synthetic cannabinoids (spice) dependence. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018; 2 (99): 93–98. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-93-98](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-93-98)

Features of socio-psychological adaptation of patients with paranoid form of schizophrenia complicated by synthetic cannabinoids (spice) dependence

Bokhan N.A.^{1,2}, Selivanov G.Yu.^{1,3,5}, Blonsky K.A.⁴, Lavrova U.A.³

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

² Siberian State Medical University
Moskovsky Trakt 2, 634050, Tomsk, Russian Federation

³ Siberian Federal Scientific Clinical Center of Federal Medico-Biological Agency
Seversk Clinical Hospital
Mira Street 4, 636035, Seversk, Russian Federation

⁴ Nizhnevartovsk Psychoneurological Hospital
Internationalnaya Street, 39 "B", 628615, Nizhnevartovsk, Russian Federation.

⁵ Religious Organization – Spiritual Educational Organization of Higher Education
"Tomsk Theological Seminary of the Tomsk Diocese of the Russian Orthodox Church"
Lenin Avenue 82, 634009, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Untimely rehabilitation of patients with a paranoid form of schizophrenia (PS), dependent on synthetic cannabinoids (SC), disturbs the system of socio-psychological adaptation (SPA) and leads to rehospitalization. The objective is to study the SPA of patients with PS, complicated by SC dependence. **Methods:** Clinical-psychopathological, psychological (method of self-assessment of anxiety level by C.D. Spielberger and Yu.L. Khanin, Methodology of SPA by K. Rogers and R. Diamond, MMPI, LSI R. Plutchik and G. Kellerman, technique of diagnosis of inclination for deviant behavior by A.N. Orel, statistical methods.

Results. SPA of patients with PS, dependent on the SC is affected by the following – characteristics of personality deformation, level of anxiety, behavior and adaptation, psychological defenses. **Conclusion.** SPA in patients with PS and AC dependence is affected by psychotic personality traits (hypochondria, impulsivity, paranoid traits, psychasthenia, schizoid traits) reducing socialization. Loss of contact with reality, paradox of perception and behavior based on delirium, desire for addiction are typical. The growth of anxiety changes the idea of reality – they perceive what is happening as aggression; also it causes tension of destructive psychological defenses. Disturbance of SPA mechanisms causes their desire for addictive, non-normative and delinquent behaviors that maneuver among themselves. Stay at a hospital stabilizes the SPA caused by a homogeneous environment, but it provokes the development of hospitalism. Change of their pattern of behavior causes non-acceptance of themselves.

Keywords: cannabinoids, schizophrenia, psychological defenses, anxiety, adaptation.

REFERENCES

1. Bokhan N.A., Semke V.Ya. [Co-morbidity in Addiction Psychiatry]. Tomsk: Publishing House of Tomsk University, 2009. 510 p. (in Russian).
2. Bokhan N.A., Selivanov G.Yu. Klinicheskaya tipologiya psichopatologicheskikh rassstroystv u potrebiteley sinteticheskikh kannabinoidov (spaysov) [Clinical typology of psychopathologic disorders at consumers synthetic каннабиноидов (spices)]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2015; 4 (89): 18–23.
3. Vsemimyj doklad o narkotikah. 2016 [Elektronnyj resurs]. // URL: http://www.unodc.org/doc/wdr2016/WDR_2016_ExSum_russian.pdf
4. Golovko A.I., Barinov V.A., Ivanov M.B., Golovko E.S. Sistematizatsiya sinteticheskikh kannabinoidov i ih biotransformatsiya [Systematization of synthetic cannabinoids and their biotransformation]. *Narkologiya – Narcology*. 2016; 9 (175): 66–78 (in Russian).
5. Glue P., Al-Shaqsi S., Hancock D., Gale C., Strong B., Schep L. Hospitalization associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *New Zealand Medical Journal*. 2013; 126: 18–23.
6. Golovko A.I., Ivanov M.B., Bonitenko E.Yu., Barinov V.A., Basharin V.A. Kratkij obzor sinteticheskikh kannabinoidov, pojavivshisya v nezakonnom oborote v 2014–2015 gg. [Synopsis of synthetic cannabinoids that appeared in illicit trafficking in 2014–2015]. *Narkologiya – Narcology*. 2016; 2 (168): 59–73 (in Russian).
7. Mechoulam R., Feigenbaum J. J., Lander N., Segal M., Jorbe T.U., Hiltunen A.J., Consroe P. Enantiomeric cannabinoids: stereospecificity of psychotropic activity. *Experientia*. 1988; 44 (9): 762–764.
8. Bokhan N.A., Selivanov G.Yu., Blonsky K.A. Charakteristika abstinentnogo sindroma u lic, stradajushhih zavisimost'ju ot upotreblenija sinteticheskikh kannabinoidov (spajsov) [Characteristics of the withdrawal syndrome in individuals who are dependent on the use of synthetic cannabinoids (spice)]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2016; 4 (93): 45–50 (in Russian).
9. Vinnikova M.A., Shakhova S.M. Klinicheskie proyavleniya i obshhie podhody k terapii pri syndrome zavisimosti ot sinteticheskikh kannabinoidov («Spajs») [Clinical manifestations and general approaches to therapy in the syndrome of dependence on synthetic cannabinoids ("Spice")]. *Narkologiya – Narcology*. 2016; 4 (172): 34–43 (in Russian).
10. Nikolkina Yu.A., Zamogilnyy S.I. Sistematischeskoe upotreblenie sinteticheskikh kannabinoidov u lic mladogo vozrasta: osobennosti klinicheskikh proyavlenij i predispolagajushhie faktory [Systematic use of synthetic cannabinoids in young people: the features of clinical manifestations predisposing factors]. *Voprosy narkologii – Journal of Addiction Problems*. 2017; 6: 96–98 (in Russian).
11. Muller H., Sperling W., Kohrmann M., Huttner H.B., Kornhuber J., Maler J.M. The synthetic cannabinoid Spice as a trigger for an acute exacerbation of cannabis induced recurrent psychotic episodes. *Schizophrenia Research*. 2010; 118 (1–3): 309–310.
12. Gureeva D.A., Gureev D.A., Uvarova I.A., Lekomtsev V.T. Diferencial'naja diagnostika shizofrenii, organicheskikh psihozov i intoksikacionnyh psihozov vsledstvie upotreblenija sinteticheskikh kannabinoidov [Differential diagnosis of schizophrenia, organic psychosis and intoxication psychosis due to the use of synthetic cannabinoids]. *Voprosy narkologii – Journal of Addiction Problems*. 2016; 11–12: 113–118 (in Russian).
13. Patrikeeva O.N., Kormilina O.M., Ovchinnikov A.A., Solovyeva I.G., Terkulov R.A., Iksanova D.D. Obzor organizatsii reabilitatsionnyh meroprijatij dlja pacientov s sindromom zavisimosti ot sinteticheskikh kannabinoidov v usloviyah stacionarnogo otdelenija [Review of the organization of rehabilitation measures for patients with the syndrome of dependence on synthetic cannabinoids in conditions of inpatient department]. *Narkologiya – Narcology*. 2016; 7 (173): 15–19 (in Russian).
14. Sinevich A.A., Kopytov A.V., Zezina A.Yu. Kliniko-psihologicheskie osobennosti zavisimosti ot sinteticheskikh kannabinoidov [Clinical and psychological features of dependence on synthetic cannabinoids]. *Voprosy narkologii – Journal of Addiction Problems*. 2017; 6: 108–110 (in Russian).

Received January 12.2018

Accepted April 2.2018

Bokhan Nikolay A., academician of RAS, MD, Prof., Honored Scientist of the Russian Federation, Head of Addictive States Department, director of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Psychiatry, Addiction Psychiatry and Psychotherapy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Selivanov Georgy Yu., lecturer of psychology of the Department of Ecclesiastical-Practical Disciplines of Tomsk Theological Seminary; psychiatrist, addiction specialist of general psychiatric, medico-rehabilitative units and psychoneurological clinic of Siberian Federal Scientific Clinical Center of Federal Medico-Biological Agency, Seversk Clinical Hospital and admitting office of Tomsk Clinical Psychiatric Hospital, Seversk, Tomsk, Russian Federation.

Blonsky Kirill A., psychiatrist and addiction specialist of Polyclinic Unit, Nizhnevartovsk Psychoneurological Hospital, Nizhnevartovsk, Russian Federation.

Lavrova Uliyana A., clinical psychologist of general psychiatric unit, Siberian Federal Scientific Clinical Center of Federal Medico-Biological Agency, Seversk Clinical Hospital, Seversk, Russian Federation.



Selivanov Georgy Yu., gergy89selivanov@gmail.com

ЛЕКЦИИ. ОБЗОРЫ

УДК 616.89-008.454:616.858:57.083.3

Для цитирования: Идова Г.В., Альперина Е.Л., Жанаева С.Я., Геворгян М.М. Нейроиммунные механизмы нейродегенеративных заболеваний: роль цитокинов и толл-подобных рецепторов. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 2 (99): 99–104. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-99-104](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-99-104)

Нейроиммунные механизмы нейродегенеративных заболеваний: роль цитокинов и толл-подобных рецепторов

Идова Г.В.^{1,2}, Альперина Е.Л.¹, Жанаева С.Я.¹ Геворгян М.М.¹

¹ Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины
Россия, 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 4

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет
Россия, 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 2

РЕЗЮМЕ

Важная роль нейроиммунных механизмов в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона и депрессия, привлекает особое внимание исследователей. Обзор сфокусирован на данных, свидетельствующих об изменении активности факторов воспаления, включая провоспалительные цитокины и различные типы толл-подобных рецепторов как у пациентов, так и в экспериментальных моделях данных заболеваний. Участвующие в процессе воспаления цитокины и толл-подобные рецепторы могут служить информативными биомаркерами различных патологических состояний и/или мишенью для новых терапевтических подходов их лечения.

Ключевые слова: нейроиммунные механизмы, нейровоспаление, цитокины, толл-подобные рецепторы болезнь Паркинсона, депрессивные расстройства.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы особое внимание уделяется роли нейроиммунных нарушений в развитии нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона (БП), депрессивные расстройства. БП – наиболее распространённое, хроническое медленно прогрессирующее заболевание, встречающееся более чем у 2% лиц старше 60 лет. Его основные симптомы – тремор конечностей, ригидность мышц, замедленность движений, так называемый дрожательный паралич – обусловлены дегенерацией дофаминовых (DA) нейронов черной субстанции и в меньшей степени других DA-нейронов [1, 2, 3]. Несмотря на интенсивное изучение этиологии и патогенеза БП, причины дегенерации DA-нейронов черной субстанции до настоящего времени остаются не выясненными. Характерной чертой данного заболевания, как его идиопатической, так и наследственной формы, являются цитоплазматические включения в нейрональных и глиальных клетках белка α -синуклеина (тельца Леви), имеющие патогенетическое значение.

ОБСУЖДЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Согласно современным данным, хроническое нейровоспаление вносит важный вклад в процесс DA-дегенерации и прогрессирование БП [1, 3, 4]. Признаки активации микроглии и лимфоидной инфильтрации в области черной субстанции и в других структурах мозга (полосатое тело, гиппокамп, цингулярная и височная кора) были обнаружены при посмертном исследовании мозга пациентов с данным заболеванием [5], а затем подтверждены с помощью современных методов нейровизуализации [6].

Нейровоспалительный процесс при БП сопровождается высвобождением провоспалительных цитокинов и цитотоксических факторов, таких как IL-1 β , IL-6 и IL-2, TNF α , IFN γ , оксид азота, циклооксигеназа-2, участвующих в механизмах DA-ергической дегенерации [1, 4]. Основные связанные с нейровоспалением изменения в мозге, наблюдаемые в клинике, воспроизводятся в экспериментальных моделях паркинсонизма с применением внутривентрикулярного или системного введения нейротоксинов (6-оксидофамин, 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропирдин), а также манипуляций, направленных на гены, ответственные за наследственные формы заболевания, например, повышенная экспрессия α -синуклеина [1, 7, 8].

Клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о происходящих существенных изменениях при БП и в периферической иммунной системе, имеющих признаки воспаления, которые при нейродегенеративных процессах могут приводить к активации клеток микроглии в структурах мозга [1, 9]. При этом отмечается повышенное содержание в сыворотке крови цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF α), моноцитов и активированных Т-клеток [1, 9, 10]. У некоторых пациентов отмечается нарастание числа CD4⁺- и CD25⁺ Treg клеток в крови, способных продуцировать IFN γ , IL-17 и противовоспалительный цитокин IL-10, тогда как у других пациентов обнаружено снижение содержания CD3⁺ Т-клеток, особенно CD4⁺ и CD25⁺-клеток, а также уровня в плазме IL-4, IL-6, IL-10, I7A, TNF, IFN- γ [1, 9, 11].

Повышенный уровень цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-10) в сыворотке пациентов с БП коррелирует с нарушениями когнитивных и двигательных функций, а также прогрессированием паркинсонизма в экспериментальных условиях [10]. Активация иммунной системы, сопряженная с воспалительной реакцией и на периферии и в мозге, при системном введении ЛПС вызывает избирательную дегенерацию DA-нейронов у грызунов [12].

Известно, что важную роль в сигнальных механизмах нейровоспаления и индукции синтеза цитокинов играют толл-подобные рецепторы (Toll-Like Receptors – TLR), участвующие в патофизиологических механизмах нейropsychических и нейродегенеративных процессов. TLR рассматриваются как ключевые медиаторы воспаления, распознающие патогенные молекулы и эндогенные белки, которые экспрессируются различными иммунными клетками (макрофаги, В-лимфоциты, Т-хелперы, Т-супрессорные/цитотоксические клетки), а также нейронами, астроцитами и микроглией [4, 7, 13, 14]. БП характеризуется изменением экспрессии TLR2, TLR4, TLR9, при этом обнаружено увеличение уровня их экспрессии на моноцитах периферической крови как при посмертном изучении мозга больных, так и в экспериментальных моделях α -синуклеинопатий [4, 7, 13, 15].

В последние годы в качестве перспективных нейротрофических средств при БП привлекают внимание нейротрофические факторы, такие как BDNF, GDNF и сравнительно недавно открытый мозговой DA-нейротрофический фактор (CDNF), которые обладают выраженным противовоспалительным действием, подавляя выработку IL-6 в черной субстанции [16]. Согласно нашим данным, положительная клиническая динамика у пациентов с БП при использовании высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции сопровождается снижением продукции провоспалительных цитокинов IFN- γ и ИЛ-17 клетками крови [17].

Хотя наиболее важным признаком БП является дегенерация DA-нейронов черной субстанции, другие нейротрансмиттерные системы, такие как глутамат-, GABA-, холин- и серотонин (5-HT), в разной степени вовлечены в патогенез данного заболевания. Взаимодействие этих систем как внутри, так и вне базальных ганглиев, их тесная взаимосвязь с различными компонентами иммунной системы, нейронального гомеостаза, внутриклеточными сигнальными системами являются составной частью сложной картины многогранного характера патогенеза нейродегенеративных расстройств, в том числе БП.

Таким образом, появляется все большее число доказательств того, что цитокиновая система и, по-видимому, TLR, участвующие в воспалительных процессах в центральной нервной и периферической иммунной системах, вносят важный вклад в молекулярно-клеточные механизмы, определяющие нейродегенеративные изменения при БП.

Наиболее часто встречающимся коморбидным состоянием при БП являются депрессии, которые наряду с тревожными расстройствами относятся к числу наиболее распространенных психических заболеваний. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2020 году депрессии выйдут на второе место, уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям. В последние годы они также рассматриваются как нейродегенеративные заболевания, при которых отмечается снижение объема гиппокампа.

Изучение депрессивных расстройств с позиции нарушений нейроиммунного взаимодействия в настоящее время является наиболее перспективным [18].

Установлено, что ключевые медиаторы нейровоспаления про- и противовоспалительных цитокины и TLR вносят существенный вклад в патофизиологические механизмы депрессий [19, 20, 21, 22, 23]. Показано, что у пациентов с гепатитом С, раком, ВИЧ-инфекцией, получавших цитокиновую терапию (введение IFN γ , IL-1 β , IL-2, TNF α), проявление депрессивных симптомов является одним из главных побочных эффектов [20, 22, 23], которое при применении IFN- γ проявляется более чем у 46 % пациентов.

Кроме того, при депрессии наблюдается увеличение содержания цитокинов (L-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ), их растворимых рецепторов (sIL-2R, sIL-1R, sIL-6R, sIFN- γ) и С-реактивного белка в сыворотке крови, а также повышение концентрации IL-1 β в спинно-мозговой жидкости [20, 23]. При этом следует отметить вариабельность уровня цитокинов в зависимости от возраста, пола, времени дня, курения, гормонального статуса женщин и индекса массы тела, а также типа депрессивного расстройства [19, 24].

При моделировании депрессивноподобных состояний у животных установлено, что уровень цитокинов увеличивается не только в циркуляции, органах иммунной системы, но и в различных структурах мозга [25]. В наших экспериментах при анализе цитокинового профиля у мышей линии C57BL/6J с депрессивноподобным поведением, сформированным в условиях социального стресса, было показано изменение как продукции цитокинов клетками селезенки [26], так и их содержания в гиппокампе [27].

Выявлено увеличение экспрессии различных типов TLR на моноцитах периферической крови пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР). При этом повышенная экспрессия TLR4 рассматривается авторами как фактор риска тяжести БДР, а уровень у них мРНК TLR4 коррелирует с тревожностью и потерей веса тела. TLR играют важную роль в регуляции обучения и памяти и в нейропластичности [28], изменение которой характерно для депрессивных расстройств [29]. Когнитивная поведенческая психотерапия, а также применение антидепрессантов нормализуют уровень TLR4, что говорит об их роли как предикторов реактивности на терапию [14].

TLR экспрессируются на регуляторных Т-клетках (Treg), содержание которых в периферической крови пациентов с БДР отличается от здоровых лиц [30]. Изменение сигнальной передачи TLR4 на периферии подтверждается результатами посмертного изучения ткани головного мозга у пациентов с депрессией и суицидальным синдромом [31].

Для депрессии характерны и другие изменения иммунитета. Независимо от используемой экспериментальной модели (генетическая предрасположенность или воздействие социального стресса) депрессивноподобное состояние характеризуется угнетением IgM- и IgG-иммунного ответа, а также перераспределением и изменением субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, снижением индекса иммунореактивности (CD4/CD8) в крови и селезенке [32, 33, 34, 35]. Нарушение баланса субпопуляций иммунокомпетентных клеток при депрессивных состояниях может быть обусловлено уменьшением CD4⁺ CD25⁺ Treg-клеток, которое наряду с увеличением соотношения Tх1/Tх2 наблюдается у пациентов с БДР [30]. Эти изменения происходят при снижении в крови содержания 5-НТ и экспрессии на лимфоцитах 5-НТ_{1A}-рецепторов, наиболее выраженное на CD4⁺ CD25⁺ Treg. Авторы полагают, что роль Treg-клеток в иммунологической дисфункции при БДР может быть связана с изменением 5-НТ иммуномодуляции [30].

Депрессии и психологический дистресс рассматриваются как предикторы подавления иммунитета, связанного со снижением числа и активности естественных киллеров (ЕК), которое, вероятно, приводит к ослаблению реакций врожденного и адаптивного иммунитета и является причиной пониженной устойчивости к инфекциям, повышенного риска развития опухолей и воспалительных процессов [22, 23].

Следует отметить, что на изменение иммунных показателей при депрессивных расстройствах, включая значительные колебания числа ЕК, оказывают влияние различные факторы, например, такие как тип депрессии, глубина депрессивного аффекта, возраст больного, пол, принадлежность к определенной этнической группе, типологические особенности больных [36, 37, 38].

Цитокины мозга оказывают воздействие на нейроэндокринные и нейромедиаторные (5-НТ, норадреналиновая, DA) системы, которые вовлечены в патогенез депрессии [20, 21, 22, 23], механизмы действия антидепрессантов [39], а также в регуляцию иммунной функции [33, 40, 41].

Кроме того, введение провоспалительных цитокинов и хронический воспалительный процесс на периферии повышают активность индоламин-2,3-диоксигеназы (indoleamine-(2,3)-dioxygenase – IDO), энзима, который переводит триптофан, предшественник 5-НТ, по кинурениновому пути в хинолиновую кислоту, направляя метаболизм триптофана в кинуренины, что приводит к снижению уровня синтеза 5-НТ [22].

Вызванное IDO снижение синтеза 5-НТ в мозге медирует депрессивное поведение, индуцируемое цитокинами. Активация IDO и кинуренинов мозга оказывает влияние не только на 5-НТ, но и на глутаматную нейротрансмиссию, усиление которой также вносит вклад в развитие депрессии [29]. Провоспалительные цитокины и пути их сигнальной трансдукции могут усиливать экспрессию и активность 5-НТ транспортера, что оказывает влияние на 5-НТ-нейротрансмиссию и развитие депрессивных симптомов на генетическом уровне.

Нейроиммунологические механизмы активно включены в связанные с депрессией изменения нейропластичности мозга, сопровождающиеся структурными и циркуляторными нарушениями, а также снижением уровней нейротрофических факторов, включая BDNF. Сегодня получены данные о влиянии провоспалительных цитокинов на развитие нейронов и апоптоз. Воздействие стресса и последующие изменения активности провоспалительных цитокинов неблагоприятно отражаются на нейрогенезе и нейропластичности [29].

Вероятно, существует взаимодействие между исходными низкими концентрациями BDNF и последующим риском развития депрессии, сопровождающейся активацией цитокиновой системы. Более того, терапия антидепрессантами оказывает позитивное влияние на иммунные процессы, связанные с нейропластичностью, что способствует более эффективному лечению депрессии [29].

Поскольку увеличение продукции цитокинов является неотъемлемой частью нейровоспалительных процессов при депрессивных состояниях, особый интерес представляют данные о влиянии антидепрессантов на содержание провоспалительных цитокинов. Несмотря на то что такие работы довольно немногочисленны и неоднозначны, можно думать, что антидепрессанты не только действуют на обратный захват моноаминных нейротрансмиттеров, подавляя их, но также модулируют продукцию цитокинов [42, 43]. При использовании комбинации антидепрессантов и противовоспалительных препаратов установлено, что применение комбинации селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) флуоксетина и ингибитора циклооксигеназы-2 (COX-2) целекоксиба более эффективно, чем использование одного флуоксетина [43]. Кроме того, установлено, что антидепрессанты могут менять соотношение провоспалительных цитокинов к противовоспалительным (IFN-γ/IL-10) в сторону последних, что может рассматриваться как положительный прогностический эффект [38]. Выявлено, что повышенный уровень провоспалительных цитокинов сопровождается слабой ответностью к антидепрессантной терапии. Так, пациенты, устойчивые к СИОЗС, имеют более высокую продукцию IL-6, TNF-α и С-реактивного белка по сравнению с контролем [44], а при улучшении состояния уровень провоспалительных цитокинов у них не отличался от здоровых лиц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно полагать, что антидепрессанты влияют на уровень цитокинов, но их эффект в значительной мере зависит от механизма действия антидепрессантов, типа исследуемых цитокинов, формы депрессии и личностных характеристик. Соответственно можно полагать, что нейроиммунные механизмы включены в патогенез БП и депрессивных расстройств. Особую роль в процессе нейровоспаления играют цитокины и TLR, которые могут служить информативными биомаркерами данных заболеваний и/или мишенью для новых эффективных терапевтических подходов их лечения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом РФФИ 18-015-00226.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hirsch E.C., Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *The Lancet Neurology*. 2009; 4: 382–397. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70062-6
- Miller D.B., O'Callaghan J.P. Biomarkers of Parkinson's disease: present and future. *Metabolism*. 2015; 64 (3); Suppl. 1: S40–46. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.030
- Moghaddam S.H., Zare-Shahabadi A., Rahmani F., Nima R. Neurotransmission systems in Parkinson's disease. *Reviews in the Neurosciences*. 2017. Published Online: 2017-03-22 doi: https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0068
- Fellner L., Irschick R., Schanda K. et al. Toll-like receptor 4 is required for α -synuclein dependent activation of microglia and astroglia. *Glia*. 2013; 61 (3): 349–360. doi: 10.1002/glia.22437
- Brochard V., Combadière B., Prigent A. et al. Infiltration of CD4⁺ lymphocytes into the brain contributes to neurodegeneration in a mouse model of Parkinson disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2009; 119: 182–192. doi: 10.1172/JCI36470
- Gerhard A. TSPO imaging in parkinsonian disorders. *Clinical and Translational Imaging*. 2016; 4: 183–190.
- Stefanova N., Fellner L., Reindl M. et al. Toll-like receptor 4 promotes α -synuclein clearance and survival of nigral dopaminergic neurons. *American Journal of Pathology*. 2011; 179 (2): 954–963. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.04.013
- Rabl R., Breitschaedel C., Flunkert S., Duller S. et al. Early start of progressive motor deficits in Line 61 α -synuclein transgenic mice. *BMC Neurosciences*. 2017; 18 (1): 22. doi: 10.1186/s12868-017-0341-8
- Bas J., Calopa M., Mestre M. et al. Lymphocyte populations in Parkinson's disease and in rat models of parkinsonism. *Journal Neuroimmunology*. 2001; 113 (1): 146–152.
- Williams-Gray C.H., Wijeyekoon R., Yarnall A.J. et al. Serum immune markers and disease progression in an incident Parkinson's disease cohort (ICICLE-PD). *Movement Disorders*. 2016; 31(7): 995–1003. doi: 10.1002/mds.26563
- Pandayan P., Zhu J. Origin and functions of pro-inflammatory cytokine producing Foxp3⁺ regulatory T cells. *Cytokine*. 2015; 76 (1): 13–24. doi: 10.1016/j.cyt.2015.07.005
- Qin L., Wu X., Block M.L. et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia*. 2007; 1 (5): 453–462.
- Drouin-Ouellet J., St-Amour I., Saint-Pierre M. et al. Toll-like receptor expression in the blood and brain of patients and a mouse model of Parkinson's disease. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2015; 1–11. doi: 10.1093/ijn/ipy103
- Bueno G.B., Caso J.R., Madrigal J.L., Leza J.C. Innate immune receptor Toll-like receptor 4 signalling in neuropsychiatric diseases. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016; 64: 134–147. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.02.013
- Dzamko N., Gysbers A., Perera G. et al. Toll-like receptor 2 is increased in neurons in Parkinson's disease brain and may contribute to alpha-synuclein pathology. *Acta Neuropathologica*. 2017; 133 (2): 303–319. doi: 10.1007/s00401-016-1648-8
- Tang T., Li Y., Jiao Q., Du X., Jiang H. Cerebral Dopamine Neurotrophic Factor: A Potential Therapeutic Agent for Parkinson's Disease. *Neuroscience Bulletin*. 2017; 23. doi: 10.1007/s12264-017-0123-4
- Афтанас Л.И., Геворгян М.М., Жанаева С.Я. и др. Терапевтические эффекты ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (rTMS) на показатели нейровоспаления и нейропластичности у пациентов с болезнью Паркинсона: плацебо-контролируемое исследование. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018; 165 (2): 155–159. Afanas L.I., Gevorgyan M.M., Zhanaeva S.Ya. i dr. Terapevticheskie efektyi ritmicheskoy transkraniyalnoy magnitnoy stimulyatsii (rTMS) na pokazateli neyrovospaleniya i neyroplastichnosti u patsientov s boleznyu Parkinsona: platsebo-kontroliuемое issledovanie [Therapeutic effects of rhythmic transcranial magnetic stimulation (rTMS) on indices of neuroinflammation and neuroplasticity in patients with Parkinson's disease: placebo-controlled trial]. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018; 165 (2): 155–159 (in Russian).
- Bhattacharya A., Derecki N.C., Lovenberg T.W., Drevets W.C. Role of neuro-immunological factors in the pathophysiology of mood disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016. 233 (90): 1623–1636.
- 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. 150 (3): 736–744. doi: 10.1016/j.jad.2013.06.004
- Григорьян Г.А., Дыгало Н.Н., Гехт А.Б. и др. Молекулярно-клеточные механизмы депрессии. Роль глюкокортикоидов, цитокинов, нейротрансмиттеров и трофических факторов в генезе депрессивных расстройств. *Успехи физиологических наук*. 2014; 45 (2): 3–19. Grigoryan G.A., Dygalo N.N., Gekht A.B. i dr. Molekulyarno-kletochnyye mekhanizmy depressii. Rol glyukokortikoidov, tsitokinov, neyrottransmitterov i troficheskikh faktorov v geneze depressivnykh rasstroystv [Molecular and cellular mechanisms of depression. role of glucocorticoids, cytokines, neurotransmitters, and trophic factors in genesis of depressive disorder]. *Uspehi fiziologicheskikh nauk – Advances in Physiological Sciences*. 2014; 45 (2): 3–19 (in Russian).
- Slavich G.M., Irwin M.R. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychological Bulletin*. 2014; 140 (3): 774–815.
- Capuron L., Castanon N. Role of inflammation in the development of neuropsychiatric symptom domains: evidence and mechanisms. Current topics in behavioral neuroscience / ed. Dantzer R., Capuron L. Cham. Switzerland: Springer, 2017; 31: 31–44. doi 10.1007/978-3-319-51151-1
- Liu C.S., Adibfar A., Herrman N. et al. Evidence for inflammation-associated depression. Current topics in behavioral neuroscience / ed. Dantzer R., Capuron L. Cham. Switzerland: Springer, 2017; 31: 3–30. doi 10.1007/978-3-319-51151-1
- Patas K., Penninx B.W.J.H., Bus B.A.A. et al. Association between serum brain-derived neurotrophic factor and plasma interleukin-6 in major depressive disorder with melancholic features. *Brain, Behavior and Immunity*. 2014; 36: 71–79. doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.07.013
- Stepanichev M., Dygalo N.N., Grigoryan G. et al. Rodent models of depression: neurotrophic and neuroinflammatory biomarkers. *BioMed Research International*. 2014; 2014. 932757. doi: 10.1155/2014/932757
- Идова Г.В., Маркова Е.В., Геворгян М.М., Альперина Е.Л., Жанаева С.Я. Продукция цитокинов клетками селезенки мышей линии C57BL/6J с депрессивноподобным поведением. Зависимость от длительности социального стресса. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017a; 164 (11): 599–604. Idova G.V., Markova E.V., Gevorgyan M.M., Alperina E.L., Zhanaeva S.Ya. Produktsiya tsitokinov kletkami seizenki myishey linii C57BL/6J s depressivnopodobnyim povedeniem. Zavisimost ot dlitelnosti sotsialnogo stressa [Production of cytokines n\ by cells of spleen of mice of C57BL/6J strain with depression-like behavior. Dependence on length of social stress]. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017a; 164 (11): 599–604 (in Russian).

27. Идова Г.В., Рогожникова А.А., Геворгян М.М., Жанаева С.Я., Альперина Е.Л. Влияние стресс-индуцированного депрессивноподобного поведения на содержание цитокинов на периферии и в структурах мозга у мышей линии C57BL/6J. *Нейроиммунология*. 2017; 24 (1–2): 37. Idova G.V., Rogozhnikova A.A., Gevorgyan M.M., Zhanaeva S.Ya., Alperina E.L. Vliyanie stress-indutsirovannogo depressivnopodobnogo povedeniya na sodержanie tsitokinov na periferii i v strukturah mozga u myishey linii C57BL/6J [Influence of stress-induced depression-like behavior on content of cytokines in the periphery and in brain structures in mice of C57BL/6J strain]. *Neyroimmunologiya - Neuroimmunology*. 2017; 24 (1–2): 37 (in Russian).
28. Okun E., Griffioen K.J., Mattson M.P. Toll-like receptor signaling in neural plasticity and disease. *Trends in Neurosciences*. 2011; 34 (5):269–81. doi: 10.1016/j.tins.2011.02.005
29. Felger J.C., Lotrich F.E. Inflammatory Cytokines in Depression: Neurobiological Mechanisms and Therapeutic Implications. *Neuroscience*. 2013; 246: 199–229. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.04.060
30. Li Y., Xiao B., Qiu W. et al. Altered expression of CD4+ CD25+ regulatory T cells and 5-HT1A-receptor in patients with major depression disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2010; 124 (1–2): 68–75.
31. Pandey G.N., Rizavi H.S., Ren X. et al. Toll-like receptors in the depressed and suicide brain. *Journal of Psychiatric Research* 2014; 53: 62–68. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.01.021
32. Альперина Е.Л., Куликов А.В., Попова Н.К., Идова Г.В. Характер иммунного ответа у мышей новой линии ASC (Antidepressants sensitive catalepsy). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007; 144 (8): 188–190. Alperina E.L., Kulikov A.V., Popova N.K., Idova G.V. Harakter immunnogo otveta u myishey novoy linii ASC (Antidepressants sensitive catalepsy) [Immune response in mice of a new strain ASC (antidepressants sensitive catalepsy)]. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2007; 144 (8): 188–190 (in Russian).
33. Девойно Л.В., Идова Г.В., Альперина Е.Л. Психонейроиммунотропная: поведение и иммунитет. Роль нейромедиаторной установки мозга. Новосибирск: Наука, 2009: 167. Devoyno L.V., Idova G.V., Alperina E.L. Psihoneyroimmunomodulyatsiya: povedenie i immunitet. Rol neyromediatornoy ustanovki mozga [Psychoneuroimmunomodulation: behavior and immunity. Role of neuromediator aim of the brain]... Novosibirsk: Nauka, 2009: 167 (in Russian).
34. Идова Г.В., Юрьев Д.В., Жукова Е.Н., Кузнецова С.М. Иммунный ответ при активации пре- и постсинаптических серотониновых 5-HT1A-рецепторов у мышей линии C57BL/6J на различных стадиях развития депрессивно-подобного состояния. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011; 151 (3): 356–358. Idova G.V., Yurev D.V., Zhukova E.N., Kuznetsova S.M. Immunnyiy otvet pri aktivatsii pre- i postsinapticheskikh serotoninovyykh 5-NT1A-retseptorov u myishey linii C57BL/6J na razlichnykh stadiyakh razvitiya depressivno-podobnogo sostoyaniya [Simple method of specimen preparation for scanning electron microscopy]. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny - Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2011; 151 (3): 356–358 (in Russian).
35. Idova G.V., Alperina E.L., Cevorgyan M.M. et al. T lymphocyte subpopulation composition and the immune response in depression-like behavior in ASC mice. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2013; 43 (8): 946–950.
36. Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Корнетов Н.А., Киселев Я.Ю., Прокументов А.Л. Возможные механизмы иммунного влияния сертралина в динамике терапии депрессивных расстройств. *Российский психиатрический журнал*. 1999; 5: 5–39. <https://elibrary.ru/item.asp?id=19406058> Vetlugina T.P., Ivanova S.A., Kornetov N.A., Kiselev Ya.Yu., Prozumentov A.L. Vozmozhnyye mekhanizmyi immunnogo vliyaniya sertralina v dinamike terapii depressivnykh rasstroystv [Possible mechanisms of immune effects of sertraline in the dynamics of the therapy of depressive disorders]. *Rossiyskiy psikiatricheskiy zhurnal – Russian Journal of Psychiatry*. 1999; 5: 5–39 (in Russian).
37. Ветлугина Т.П., Невидимова Т.И., Лобачева О.А., Никитина В.Б. Технология иммунокоррекции при психических расстройствах. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2010: 172. doi: 10.17513/np.103 Vetlugina T.P., Nevidimova T.I., Lobacheva O.A., Nikitina V.B. Tehnologiya immunokorreksii pri psichicheskikh rasstroystvakh [Technology of immunocorrection in mental disorders]. Tomsk: Publishing House of Tomsk University. 2010: 172 (in Russian).
38. Семке В.Я., Ветлугина Т.П., Невидимова Т.И., Иванова С.А., Бохан Н.А. Клиническая психонейроиммунология. Томск: Изд-во РАСКО, 2003: 300. Semke V.Ya., Vetlugina T.P., Nevidimova T.I., Ivanova S.A., Bokhan N.A. Klinicheskaya psichoneyroimmunologiya [Clinical psychoneuroimmunology]. Tomsk: Publishing House RASKO, 2003: 300 (in Russian).
39. Kubera M., Lin A.H., Kenis G. et al. Anti-Inflammatory effects of antidepressants through suppression of the interferon-gamma/interleukin-10 production ratio. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2001; 21 (20): 199–206.
40. Идова Г.В., Альперина Е.Л., Чеидо М.А. Contribution of brain dopamine, serotonin and opioid receptors in the mechanisms of neuroimmunomodulation: evidence from pharmacological analysis. *International Immunopharmacology*. 2012; 12 (4): 618–625.
41. Альперина Е.Л. Вклад дофаминергической системы в нейромедиаторные механизмы иммуномодуляции. *Успехи физиологических наук*. 2014; 45 (3): 45–56. Alperina E.L. Vklad dofaminergicheskoy sistemyi v neyromediatornyye mekhanizmyi immunomodulyatsiyu [Involvement of the Dopaminergic System in the Mechanisms of Immunomodulation]. *Uspehi fiziologicheskikh nauk - Advances in Physiological Sciences* . 2014; 45 (3): 45–56 (in Russian).
42. Himmerich H., Milenović S., Fulda S. Regulatory T cells increased while IL-1β decreased during antidepressant therapy. *Journal of Psychiatric Research*. 2010; 44 (15): 1052–1057. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.03.005
43. Leonard B.E. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta Neuropsychiatrica*. 2017; 1–16. doi: 10.1017/neu.2016.69
44. O'Brien S.M., Scully P., Fitzgerald P. et al. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *Journal of Psychiatric Research*. 2007; 41 (3–4): 326–331.

Поступила в редакцию 2.02.2018
Утверждена к печати 2.04.2018

Идова Галина Вениаминовна, д.б.н., проф., гл.н.с. сектора психонейроиммунологии, профессор кафедры физиологии.

Альперина Елизавета Лазаревна, д.м.н., гл.н.с. сектора психонейроиммунологии.

Жанаева Светлана Яковлевна, к.б.н., вед.н.с. сектора психонейроиммунологии.

Геворгян Маргарита Маилдовна, к.б.н., зав. сектора психонейроиммунологии.



Идова Галина Вениаминовна, galina-idova@mail.ru

УДК 616.89-008.454:616.858:57.083.3

For citation: Idova G.V., Alperina E.L., Zhanaeva S.Ya., Gevorgyan M.M. Neuroimmune mechanisms of neurodegenerative disorders: role of cytokines and toll-like receptors. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018; 2 (99): 99–104. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-99-104](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-99-104)

Neuroimmune mechanisms of neurodegenerative disorders: role of cytokines and toll-like receptors

Idova G.V.^{1,2}, Alperina E.L.¹, Zhanaeva S.Ya.¹, Gevorgyan M.M.¹

¹ State Scientific-Research Institute of Physiology and Fundamental Medicine
Timakov Street 4, 630117, Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk State University,
Pirogov Street 2, 630090, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

The important role of neuroimmune mechanisms in the development of neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease and depression gained increasing attention. This review was focused on the data, giving evidence of changing activity of inflammatory factors, including pro-inflammatory cytokines and different types of toll-like receptors, both in patients and animal models of these disorders. Cytokines and toll-like receptors, involved in the process of inflammation, might serve as informative biomarkers of various pathologies and/or as potential targets for new therapeutic strategies.

Keywords: neuroimmune mechanisms, neuroinflammation, cytokines, toll-like receptors, Parkinson's disease, depressive disorders.

Received February 2.2018

Accepted April 2.2018

Idova Galina V., ScD, Professor, chief researcher of Psychoneuroimmunology Sector, Professor of Physiology Department, State Scientific-Research Institute of Physiology and Fundamental Medicine; Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation.

Alperina Elizaveta L., MD, chief researcher of Psychoneuroimmunology Sector, State Scientific-Research Institute of Physiology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russian Federation.

Zhanaeva Svetlana Ya., PhD, Biology, lead researcher of Psychoneuroimmunology Sector, State Scientific-Research Institute of Physiology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russian Federation.

Gevorgyan Margarita M., PhD, Biology, Head of Psychoneuroimmunology Sector, State Scientific-Research Institute of Physiology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russian Federation.



Idova Galina V., galina-idova@mail.ru

УДК 616.895.8:616.89-008.46:575.174.015.3

Для цитирования: Янушко М.Г., Сосин Д.Н., Шаманина М.В., Иванов М.В. Генетические корреляты когнитивных нарушений при шизофрении (обзор литературы). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 2 (99): 105–110. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-105-110](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-105-110)

Генетические корреляты когнитивных нарушений при шизофрении (обзор литературы)

Янушко М.Г., Сосин Д.Н., Шаманина М.В., Иванов М.В.

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева
Россия, 192919, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3

РЕЗЮМЕ

Шизофрения представляет собой гетерогенное психическое расстройство с достаточно высокой степенью наследуемости. Наряду с позитивными, негативными и аффективными нарушениями когнитивный дефицит является одним из основных нарушений при шизофрении. В настоящее время активно разрабатывается направление поиска промежуточных фенотипов психических расстройств. Эндофенотип представляет собой промежуточный фенотип, лежащий между генетическими предпосылками психического расстройства и комплексом симптомов. Когнитивный дефицит при шизофрении можно рассматривать в качестве эндофенотипа. Учитывая тот факт, что когнитивные функции имеют высокую степень наследуемости, на сегодняшний день большое количество генов рассматривается в качестве кандидатов на роль ответственных за когнитивный дефицит при шизофрении. Дальнейшие исследования в этой области должны пролить свет на этиологию психически расстройств, механизм формирования когнитивного дефицита при шизофрении, а также помочь разработке новых препаратов, улучшающих когнитивные функции.

Ключевые слова: шизофрения, когнитивный дефицит, эндофенотип, полиморфизмы генов, биомаркер, психическое расстройство.

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения представляет собой гетерогенное психическое расстройство с достаточно высокой степенью наследуемости [1, 2, 3]. Оценки наследственного риска при шизофрении хорошо обоснованы большим количеством исследований, в том числе в исследованиях монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными [4, 5, 6, 7, 8]. В то же время паттерны наследуемости данного заболевания не соответствуют таковым при другой генетически обусловленной патологии [9]. Помимо генетических факторов риска для развития психического расстройства необходимы определенные факторы окружающей среды, такие, например, как инфекции; время года, в которое родился пациент; рождение и проживание в крупных городах; акушерский анамнез; употребление различных психоактивных веществ и т.д. [10]. Генетические исследования психических расстройств нацелены, прежде всего, на попытку выявления наследуемых фенотипов данных заболеваний.

ОБСУЖДЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

В последние годы достаточно широкое распространение получила стратегия изучения эндофенотипов [11]. Под эндофенотипом или промежуточным фенотипом подразумевают нейрофизиологические, биохимические, эндокринологические, нейроанатомические, когнитивные, нейропсихологические определения, которые обнаруживаются независимо от психического состояния у пациентов и их здоровых родственников, причем с более высокой частотой, чем в общей популяции [12]. Определение механизма реализации фенотипа факторов риска при шизофрении поможет в значительной степени понять биологический механизм реализации от ДНК до развития психического расстройства [13].

Начиная с первых крупных работ по описанию шизофрении когнитивный дефицит был выделен на одном уровне с позитивными, негативными и аффективными нарушениями [14, 15].

Способность решать когнитивные тесты в целом передается от матери к детям. Например, можно наблюдать схожие интеллектуальные способности у близких родственников. Существуют исследования, демонстрирующие схожий уровень интеллекта у кровных родственников, проживающих раздельно. Более того, многие элементы когнитивного функционирования оказались наследуемыми среди родственников как с психопатологическими проявлениями, так и без таковых [16].

В результате исследований были получены достоверные взаимоотношения между когнитивными нарушениями и заболеваемостью шизофренией. Выявлено, что родственники первой степени родства пациентов, страдающих шизофренией, имеют схожий с ними профиль когнитивного дефицита. Такой же когнитивный дефицит прослеживается у них даже при отсутствии других признаков психических расстройств, например, поведенческих нарушений [16, 17]. Когнитивный дефицит наблюдается при других расстройствах шизофренического спектра – например, шизотипическом личностном расстройстве, отличаясь от такового при шизофрении только степенью выраженности [18].

Еще 20 лет назад Cornblatt et al. (1999) было показано, что более низкие показатели при выполнении тестов на удержание внимания у детей, чьи матери страдают шизофренией, являлись предиктором развития шизофрении в последующем [19]. Напротив, дети с минимальными нарушениями внимания имели меньший риск развития шизофрении в буду-

шем. Учитывая результаты подобных исследований, можно сделать вывод, что когнитивный дефицит имеет достаточно высокую степень наследуемости и может указывать на увеличенный риск развития заболевания у конкретного индивидуума.

Недавно опубликованное исследование Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS) подтверждает эти факты [20]. В исследовании COGS было использовано несколько элементов когнитивного функционирования как потенциальных маркеров эндофенотипа: внимание, в особенности внимательность (инертность восприятия, проблемы при сосредоточении внимания), вербальная обучаемость, память, а также рабочая память. В дополнение к этим функциям при помощи компьютеризированной батареи тестов оценивались распознавание эмоций, исполнительские функции, пространственная память и стратегии пространственного мышления.

Обзор данных литературы об изучении когнитивного функционирования пациентов, страдающих шизофренией, позволил выделить некоторые важные аспекты. Например, наследуемость паттерна выполнения этих совершенно разных когнитивных функций составляет порядка $h=0,50$ (h – коэффициент наследуемости), данный факт свидетельствует о том, что уровень когнитивного функционирования у кровных родственников имеет схожий характер [21].

В результате проведенного проспективного исследования A.J. Giuliano с коллегами (2012) выделили потенциальные когнитивные эндофенотипы. В исследовании приняли участие 183 семьи кровных родственников, у которых семейный анамнез был отягощен шизофренией [22]. В каждой семье были обследованы оба родителя, член семьи, страдающий шизофренией, и хотя бы один здоровый полный сиблинг. Когнитивное функционирование всех участников было оценено с помощью соответствующих тестов. Уровень наследуемости параметров когнитивного функционирования составлял от 0,24 до 0,55, что позволило авторам сделать выводы о значительном уровне наследуемости когнитивного дефицита при шизофрении. Эти заключения становятся еще более интересными, если принять во внимание тот факт, что наиболее высоким уровнем наследуемости обладали когнитивные функции, оцениваемые при помощи стандартизированных нейропсихологических тестов, а не специализированных нейрофизиологических методов.

Таким образом, стандартизированные тесты для оценки когнитивных функций являются высоковоспроизводимыми и надежными как в научном эксперименте, так и в мультицентровых клинических исследованиях. Остается не до конца ясным, связана ли высокая степень наследуемости с тем, что тесты являются стандартизированными или с тем, что те функции, которые они оценивают, имеют высокую степень наследуемости. Дальнейшие исследования, сфокусированные на идентификации полиморфных

вариантов различных генов в соотношении с выполнением когнитивных тестов, должны пролить свет на данную проблему.

С появлением широкомасштабных популяционных геномных исследований не прекращаются попытки выявить специфический участок генома, связанный с определенными когнитивными функциями. Установление генетических факторов, предопределяющих когнитивный дефицит, сможет помочь в прогнозировании ответа на антипсихотическую терапию, а также прогнозировании дальнейшего течения психического расстройства.

Учитывая тот факт, что когнитивные функции имеют высокую степень наследуемости, не удивительно, что на сегодняшний день большое количество исследований направлено на выявление генетических полиморфизмов, ассоциированных с когнитивными нарушениями при шизофрении.

Наиболее выраженную ассоциацию с носительством полиморфных вариантов различных генов обнаруживают рабочая память и интеллект. Дефицит рабочей памяти при шизофрении может быть во многом объяснен именно наследственным фактором [23].

Ген «нарушенный при шизофрении» (*DISC1* – Disrupted in schizophrenia 1) влияет на нейропластичность, поскольку именно он регулирует процесс роста и развития нейритов в ЦНС [24]. Было доказано влияние данного гена на кратковременную и долговременную память, а также способность к обучению [25, 26]. При анализе влияния гаплотипа *DISC1* Нер3 (rs751229, rs3738401) была показана его ассоциация со снижением краткосрочной зрительной памяти и вниманием [27]. Полиморфизм rs2255340 *DISC1* ассоциирован с быстрым зрительным поиском («rapid visual search») и вербальной рабочей памятью [28], носители аллеля Ser/Ser полиморфизма rs821616 имели более низкий балл по Висконсинскому тесту сортировки карточек [29], а полиморфный вариант rs12133766 ассоциирован с дефицитом словесной беглости при шизофрении [30].

Еще одним геном-кандидатом, участвующим в патогенезе, является ген нейрегулина 1 (*NRG1* – Neuregulin 1), отвечающий за регуляцию синаптической пластичности. Учитывая тот факт, что данный ген может приводить к нарушению нейропластичности, он также может быть причиной когнитивного дефицита [31].

Другой ген, играющий важную роль в нейрогенезе гиппокампа – *AKT1* (RAC – alpha serine/threonine-protein kinase). На постмортальных образцах головного мозга было показано, что у пациентов с шизофренией уровень фосфорилированного фермента АКТ был значимо снижен. В этом же исследовании выявили, что носительство *AKT1* –/– по результатам исследования было значимо ассоциировано с нарушением условно-рефлекторного замирания, пространственной памяти, а также со снижением предимпульсного торможения у лабораторных мышей [32]. Таким образом, данный ген может быть рас-

смотрен в качестве гена-кандидата при поиске связей с когнитивными нарушениями при шизофрении.

J.P. Zhang et al. (2010) показали связь гена дистробревин-связывающий белок-1 (*DTNBP1* – dystrobrevin-binding-protein 1) с патогенезом шизофрении в общем, а также с нарушением когнитивных способностей у этих пациентов [33]. Авторами было показано, что полиморфные варианты rs1018381 и rs2619522 данного гена были ассоциированы с когнитивными нарушениями у пациентов с шизофренией.

M.L. Hamshere с коллегами (2013) выявили ассоциацию генов *ITIH3/4* (inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 3), *CACNA1C* (calcium voltage gated channel subunit alpha 1 C) и *SDCCAG8* (serologically defined colon cancer antigen 8) с заболеваемостью шизофренией. Данные гены задействованы в механизмах нейрорегуляции, а также оказывают влияние на когнитивные функции [34].

Исследования последних лет выявили влияние нейронального гликопротеина М6а на стимуляцию нейритов, синаптогенез и нейропластичность [35]. Большую роль при нарушении синаптической пластичности играют такие нейротрансмиттеры, как дофамин, ацетилхолин и серотонин. У пациентов, страдающих шизофренией, синаптическая пластичность нарушена, в результате чего у них появляется рассогласованность в работе нейрональной сети, что приводит к нарушениям в обучении и обработке информации [36].

Нарушения в дофаминергической, глутаматергической и гамма-аминомасляной системах также могут быть напрямую связаны с дефицитом рабочей памяти при шизофрении [36].

Учитывая вышеописанное, перспективным геном-кандидатом является ген катехол-О-метилтрансферазы (*COMT* – Catechol-O-methyltransferase) – фермента, участвующего в распаде дофамина, адреналина и норадреналина [37].

Результаты исследований показали, что носители аллеля Val полиморфизма Val158 Met гена *COMT* имели худшие показатели при прохождении Висконсинского теста сортировки карточек по сравнению с носителями аллеля Met [38]. Подобные данные были получены в другой работе, где было показано, что носители аллеля Met имели лучшие способности к обучению, абстрагированию, а также более хорошие показатели при выполнении тестов на память [39]. Другой группой авторов были опубликованы результаты об ассоциации данного полиморфизма с вербальной памятью и искажениями памяти («false memory») [40].

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF – brain-derived neurotrophic factor) связан с нейропластичностью гиппокампа, который, в свою очередь, участвует в когнитивной обработке поступающей информации [41, 42].

Шизофрения вызывает изменения в развитии нервной системы, что приводит к изменению нейропластичности гиппокампа, опосредованной

BDNF, что является, по мнению исследователей, одной из причин когнитивного дефицита. В связи с этим авторы большого количества исследований пытались найти взаимосвязь гена *BDNF* с когнитивными функциями. Так, различными авторами было установлено, что полиморфный вариант Val66 Met гена *BDNF* значимо ассоциирован с когнитивным дефицитом в целом [43, 44, 45]. Носители одного либо двух аллелей Met имели более сниженные показатели при выполнении заданий на обучение, внимание [46] и вербальную память [47], носители аллеля Val/Val, напротив, показывали лучшие результаты при выполнении заданий на внимание [48] и зрительно-пространственную ориентировку [49].

Существуют данные о том, что нарушения в системе обмена серотонина играют роль в патогенезе шизофрении, также широко известно, что рецепторы серотонина (5-HT₂) являются мишенью при реализации терапевтического эффекта антипсихотических препаратов второй генерации [50, 51, 52]. Кроме того, как было описано ранее, система серотонина играет роль в нарушениях синаптической пластичности [36].

R. Y. Chen с коллегами (2001) показали значимую ассоциацию полиморфного варианта гена *HTR2A* (5-Hydroxytryptamine Receptor 2A) T102C с когнитивным дефицитом при шизофрении [53]. В другом исследовании было представлено, что носители аллеля T данного полиморфизма тратили большее количество времени на выполнение тестов [64], а также имели более низкий коэффициент попадания при выполнении теста непрерывной производительности (continuous perform an cetaask) [55, 56], а гомозиготные носители аллеля T демонстрировали худшие результаты по словесной беглости, как в группе пациентов, так и в группе здорового контроля [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо подчеркнуть, что когнитивное функционирование является доменом с высокой степенью наследования нейropsychологического профиля индивидуума. Наиболее распространенные когнитивные нарушения, встречающиеся у пациентов с шизофренией, обнаруживают высокую степень наследуемости и отвечают критериям генетически индуцированных эндофенотипов [58]. Исследовательская работа по идентификации когнитивных эндофенотипов в настоящее время находится в состоянии активного поиска, направленного на выявление генов, играющих важную роль в развитии психических расстройств [20]. Дальнейшие исследования в этой области должны пролить свет на этиологию психических расстройств, механизм формирования когнитивного дефицита при шизофрении, а также помочь разработке новых препаратов, улучшающих когнитивный дефицит [59]. Учитывая этнический фактор, необходимо проводить более широкомасштабные исследования для выявления генетических основ эндофенотипов на конкретной этнической выборке. Выделение генов, связанных с когнитивным дефицитом, позволит более

точно прогнозировать риск развития психического расстройства, в результате чего можно будет проводить меры профилактики. Идентификация биомаркеров также может быть полезна при проведении терапии психических расстройств, в частности ее интенсивности, продолжительности и непосредственно при выборе фармакотерапевтической стратегии и мер психосоциальной реабилитации пациентов, страдающих шизофренией [60, 61, 62].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sullivan P. F., Kendler K. S., Neale M. C. Schizophrenia as a complex trait: Evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Dec; 60 (12): 1187–92. doi: 10.1001/archpsyc.60.12.1187
- Moskvina V., Craddock N., Holmans P. et al. Gene-wide analyses of genome-wide association data sets: Evidence for multiple common risk alleles for schizophrenia and bipolar disorder and for overlap in genetic risk. *Mol Psychiatry*. 2009 Mar; 14 (3): 252–60. doi: 10.1038/mp.2008.133
- Schulze T.G., Akula N., Breuer R. et al. Molecular genetic overlap in bipolar disorder, schizophrenia, and major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2014 Apr; 15 (3): 200–8. doi: 10.3109/15622975.2012.662282
- Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study Consortium. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet*. 2011 Sep 18; 43 (10): 969–76. doi: 10.1038/ng.940
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia associated genetic loci. *Nature*. 2014 Jul 24; 511 (7510): 421–7. doi: 10.1038/nature13595
- International Schizophrenia Consortium. Purcell S.M., Wray N.R., Stone J.L. et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 2009 Aug 6; 460 (7256): 748–52. doi: 10.1038/nature08185
- Ripke S., O'Dushlaine C., Chambert K. et al. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet*. 2013 Oct; 45 (10): 1150–9. doi: 10.1038/ng.2742
- Shi J., Levinson D.F., Duan J. et al. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature*. 2009 Aug 6; 460 (7256): 753–7. doi: 10.1038/nature08192
- Lazar N.L., Neufeld R.W., Cain D.P. Contribution of nonprimate animal models in understanding the etiology of schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 2011 Jul; 36 (4): E5–29. doi: 10.1503/jpn.100054
- Nimgaonkar V.L., Prasad K.M., Chowdari K.V. et al. The complement system: a gateway to gene-environment interactions in schizophrenia pathogenesis. *Mol Psychiatry*. 2017 Nov; 22 (11): 1554–1561. doi: 10.1038/mp.2017.151
- Киренская А. В., Сторожева З. И., Мямлин В. В., Ткаченко А.А. Концепция эндофенотипов в нейрофизиологических исследованиях шизофрении. *Журнал высшей нервной деятельности*. 2013, 63; 625–642. Kirenskaya A.V., Storozheva Z.I., Myamlin V.V., Tkachenko A.A. Kontseptsiya endofenotipov v neurofiziologicheskikh issledovaniyakh shizofrenii [Concept of endophenotypes in neurophysiologic studies of schizophrenia]. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti – Journal of Higher Nervous Activity*. 2013, 63; 625–642 (in Russian).
- Gottesman I.I., Gould T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003 Apr; 160 (4): 636–45.
- Blokland G.A.M., Mesholam-Gately R.I., Touloupoulou T. et al. Heritability of Neuropsychological Measures in Schizophrenia and Nonpsychiatric Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2017 Jul 1; 43 (4): 788–800. doi: 10.1093/schbul/sbw146
- Kaneko Y., Keshavan M. Cognitive remediation in schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2012 Dec; 10 (3): 125–35. doi: 10.9758/cpn.2012.10.3.125
- APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V). 5th ed. Washington: DC: American Psychiatric Press; 2013.
- Fioravanti M., Bianchi V., Cinti M.E. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry*. 2012 Jun 20; 12: 64. doi: 10.1186/1471-244X-12-64
- Heinrichs R.W., Zakzanis K.K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998 Jul; 12 (3): 426–45.
- Hazlett E.A., Rothstein E.G., Ferreira R. et al. Sensory Gating Disturbances in the Spectrum: Similarities and Differences in Schizotypal Personality Disorder and Schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015 Feb; 161 (2–3): 283–90. doi: 10.1016/j.schres.2014.11.020
- Cornblatt B., Obuchowski M., Roberts S. et al. Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Dev Psychopathol*. 1999; Summer; 11 (3): 487–508.
- Swerdlow N.R., Gur R.E., Braff D.L. Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS) assessment of endophenotypes for schizophrenia: An introduction to this Special Issue of schizophrenia research. *Schizophr Res*. 2015 Apr; 163 (1–3): 9–16. doi: 10.1016/j.schres.2014.09.047
- Fusar-Poli P., Deste G., Smieskova R. et al. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Jun; 69 (6): 562–71. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1592
- Giuliano A.J., Li H., Mesholam-Gately R.I. et al. Neurocognition in the psychosis risk syndrome: a quantitative and qualitative review. *Curr Pharm Des*. 2012; 18 (4): 399–415.
- Touloupoulou T., Picchioni M., Rijdsdijk F. et al. Substantial genetic overlap between neurocognition and schizophrenia: genetic modeling in twin samples. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Dec; 64 (12): 1348–55.
- Chandran J.S., Kazanis I., Clapcote S.J. et al. DISC1 variation leads to specific alterations in adult neurogenesis. *PLoS One*. 2014 Oct 1; 9 (10): e108088. doi: 10.1371/journal.pone.0108088
- Cannon T.D., Hennah W., van Erp T.G. et al. Association of DISC1/TRAX haplotypes with schizophrenia, reduced prefrontal gray matter, and impaired short- and long-term memory. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Nov; 62 (11): 1205–13.
- Millar J.K., Pickard B.S., Mackie S. et al. DISC1 and PDE4B are interacting genetic factors in schizophrenia that regulate cAMP signaling. *Science*. 2005 Nov 18; 310 (5751): 1187–91.
- Hennah W., Tuulio-Henriksson A., Paunio T. et al. A haplotype within the DISC1 gene is associated with visual memory functions in families with a high density of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2005 Dec; 10 (12): 1097–103.
- Burdick K.E., Hodgkinson C.A., Szeszko P.R. et al. DISC1 and neurocognitive function in schizophrenia. *Neuroreport*. 2005 Aug 22; 16 (12): 1399–402.
- Callicott J.H., Straub R.E., Pezawas L. et al. Variation in DISC1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; Jun 14; 102 (24): 8627–32.
- Nicodemus K.K., Elvevag B., Foltz P.W. et al. Category fluency, latent semantic analysis and schizophrenia: a candidate gene approach. *Cortex*. 2014 Jun; 55: 182–91. doi: 10.1016/j.cortex.2013.12.004
- Tripathi A., Kar S.K., Shukla R. Cognitive Deficits in Schizophrenia: Understanding the Biological Correlates and Remediation Strategies. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2018 Feb 28; 16 (1): 7–17. doi: 10.9758/cpn.2018.16.1.7
- Balu D.T., Carlson G.C., Talbot K. et al. Akt1 deficiency in schizophrenia and impairment of hippocampal plasticity and function. *Hippocampus*. 2012 Feb; 22 (2): 230–40. doi: 10.1002/hipo.20887
- Zhang J.P., Burdick K.E., Lencz T., Malhotra A.K. Meta-analysis of genetic variation in DTNBP1 and general cognitive ability. *Biol Psychiatry*. 2010 Dec 15; 68 (12): 1126–33. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.09.016

34. Hamshere M.L., Walters J.T., Smith R. et al. Genome-wide significant associations in schizophrenia to ITIH3/4, CACNA1C and SDCCAG8, and extensive replication of associations reported by the Schizophrenia PGC. *Mol Psychiatry*. 2013 Jun; 18 (6): 708–12. doi: 10.1038/mp.2012.67
35. Formoso K., Billi S.C., Frasca A.C., Scorticati C. Tyrosine 251 at the C-terminus of neuronal glycoprotein M6a is critical for neurite outgrowth. *J Neurosci Res*. 2015 Feb; 93 (2): 215–29. doi: 10.1002/jnr.23482
36. Stephan K.E., Friston K.J., Frith C.D. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull*. 2009 May; 35 (3): 509–27. doi: 10.1093/schbul/sbn176
37. Singh J.P., Volavka J., Czobor P., Van Dorn R.A. Meta-Analysis of the Val158Met COMT Polymorphism and Violent Behavior in Schizophrenia. *PLoS One*. 2012 7 (8): e43423. doi: 10.1371/journal.pone.0043423
38. Barnett J.H., Jones P.B., Robbins T.W., Muller U. Effects of the catechol-O-methyltransferase Val158 Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls. *Mol Psychiatry*. 2007 May; 12 (5): 502–9.
39. Twamley E.W., Hua J.P., Burton C.Z. et al. Effects of COMT genotype on cognitive ability and functional capacity in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014 Oct; 159 (1): 114–7. doi: 10.1016/j.schres.2014.07.041
40. Greenwood T.A., Lazzaroni L.C., Murray S.S. et al. Analysis of 94 candidate genes and 12 endophenotypes for schizophrenia from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2011 Sep; 168 (9): 930–46. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10050723
41. Gorski J.A., Zeiler S.R., Tamowski S., Jones K.R. Brain-derived neurotrophic factor is required for the maintenance of cortical dendrites. *J Neurosci*. 2003 Jul 30; 23 (17): 6856–65.
42. Nieto R., Kukuljan M., Silva H. BDNF and schizophrenia: from neurodevelopment to neuronal plasticity, learning, and memory. *Front Psychiatry*. 2013 Jun 17; 4: 45. doi: 10.3389/fpsy.2013.00045
43. Rybakowski J.K., Borkowska A., Skibinska M. et al. Prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar illness in relation to Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Psychiatr Clin Neurosci*. 2006 Feb; 60 (1): 70–6.
44. Ho B.C., Andreasen N.C., Dawson J.D., Wassink T.H. Association between brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism and progressive brain volume changes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2007 Dec; 164 (12): 1890–9.
45. Chung S., Chung H.Y., Jung J. et al. Association among aggressiveness, neurocognitive function, and the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor gene in male schizophrenic patients. *Compr Psychiatry*. 2010 Jul-Aug; 51 (4): 367–72. doi: 10.1016/j.comppsych.2009.10.003
46. Egan M.F., Weinberger D.R., Lu B. Schizophrenia, III: brain-derived neurotrophic factor and genetic risk. *Am J Psychiatry*. 2003 Jul; 160 (7): 1242. doi: 10.1176/appi.ajp.160.7.1242
47. Ho B.C., Milev P., O'Leary D.S. et al. Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66 Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Jul; 63 (7): 731–40. doi: 10.1001/archpsyc.63.7.731
48. Alifimova M.V., Lezheiko T.V., Golimbet V.E. et al. Investigation of association of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and a serotonin receptor 2A (5-HT2A) genes with voluntary and involuntary attention in schizophrenia. *Zh Nevrol Psikhiatr im S.S. Korsakova*. 2008; 108 (4): 62–9.
49. Zhang X.Y., Chen D.C., Xiu M.H. et al. Cognitive and serum BDNF correlates of BDNF Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and normal controls. *Hum Genet*. 2012 Jul; 131 (7): 1187–95. doi: 10.1007/s00439-012-1150-x
50. Meltzer H.Y., Alphs L.D., Bastani B. et al. Clinical efficacy of clozapine in the treatment of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 1991 Mar; 24 (2): 44–5.
51. Goldberg T.E., Weinberger D.R. The effects of clozapine on neurocognition: An overview. *J Clin Psychiatry*. 1994 Sep; 55 Suppl B: 88–90.
52. Lee M.A., Thompson P.A., Meltzer H.Y. Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1994 Sep; 55 Suppl B: 82–7.
53. Chen R.Y., Sham P., Chen E.Y. et al. No association between T102C polymorphism of serotonin-2A receptor gene and clinical phenotypes of Chinese schizophrenic patients. *Psychiatry Res*. 2001 Dec 31; 105 (3): 175–85.
54. Alifimova M.V., Golimbet V.E., Korovaitseva G.I. et al. The modulatory influence of polymorphism of the serotonin transporter gene on characteristics of mental maladaptation in relatives of patients with endogenous psychoses. *Neurosci Behav Physiol*. 2008 Mar; 38 (3): 253–8. doi: 10.1007/s11055-008-0037-8
55. Uocok A., Alpsan H., Cakir S. et al. Association of a serotonin receptor 2A gene polymorphism with cognitive functions in patients with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007 Jul 5; 144B (5): 704–7. doi: 10.1002/ajmg.b.30463
56. Poleskaya O.O., Sokolov B.P. Differential expression of the "C" and "T" alleles of the 5-HT2A receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. *J Neurosci Res*. 2002 Mar 15; 67 (6): 812–22. doi: 10.1002/jnr.10173
57. Alifimova M.V., Golimbet V.E., Mitushina N.G. Polymorphism of the serotonin receptor (5-HT2A) gene and verbal fluency in normalcy and schizophrenia. *Mol Biol (Moskwa)*. 2003 Jan–Feb; 37 (1): 68–73.
58. David N., Schneider T. R., Peiker I. et al. Variability of cortical oscillation patterns: A possible endophenotype in autism spectrum disorders? *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Dec; 71: 590–600. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.09.031
59. Chisolm K., Lin A., Abu-Akela A., Wood S.J. The association between autism and schizophrenia spectrum disorders: A review of eight alternate models of co-occurrence. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Aug; 55: 173–83. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.04.012
60. Harvey P.D. The Genetics of Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Psychiatry (Edmont)*. 2008 Jun; 5 (6): 65–7.
61. Zai G., Robbins T.W., Sahakian B.J., Kennedy J.L. A review of molecular genetic studies of neurocognitive deficits in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Jan; 72: 50–67. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.10.024
62. DiLalla L.F., McCrary M., Diaz E.A. A review of endophenotypes in schizophrenia and autism: The next phase for understanding genetic etiologies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017 Sep; 175 (3): 354–361. doi: 10.1002/ajmg.c.31566

Поступила в редакцию 2.02.2018
Утверждена к печати 2.04.2018

Янушко Мария Григорьевна, к.м.н., в.н.с. отделения биологической терапии психически больных.
Сосин Дмитрий Николаевич, м.н.с. отделения биологической терапии психически больных.
Шаманина Мария Валерьевна, к.м.н., с.н.с. отделения биологической терапии психически больных.
Иванов Михаил Владимирович, д.м.н., профессор, руководитель отделения биологической терапии психически больных.



Янушко Мария Григорьевна, yanushko@list.ru

УДК 616.895.8:616.89-008.46:575.174.015.3

For citation: Yanushko M.G., Sosin D.N., Shamanina M.V., Ivanov M.V. Cognitive-specific genetic correlates in schizophrenia (review). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018; 2 (99): 105–110. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-105-110](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-105-110)

Cognitive-specific genetic correlates in schizophrenia (review)

Yanushko M.G., Sosin D.N., Shamanina M.V., Ivanov M.V.

*V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology
Bekhterev Street 3, 192019, St. Petersburg, Russian Federation*

ABSTRACT

Schizophrenia is a heterogeneous mental disorder with a high degree of heritability. Cognitive deficiency is one of the main disturbances in schizophrenia as well as positive, negative and affective symptoms. Finding of mental disorders' intermediate phenotypes is an actively developed field. Endophenotype is a genetic epidemiology term which is used to separate behavioral symptoms into more stable phenotypes with a clear genetic association. So, cognitive deficiency refers to endophenotypes. According to the fact, that cognitive functions are highly heritable, today many genes are considered as related to cognitive deficit in schizophrenics. Further studies in this field will shed light on mental disorders etiology and pathogenesis of cognitive deficiency in schizophrenia; moreover, they will help with developing of new drugs to improve cognitive functions.

Keywords: schizophrenia, cognitive deficiency, endophenotype, gene polymorphisms, biomarker, mental disorder.

Received February 2.2018

Accepted April 2.2018

Yanushko Maria G., PhD, lead researcher of the Unit of Biological Therapy of Mental Patients, V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russian Federation.

Sosin Dmitry N., junior researcher of the Unit of Biological Therapy of Mental Patients, V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russian Federation.

Shamanina Maria V., PhD, senior researcher assistant of the Unit of Biological Therapy of Mental Patients, V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russian Federation.

Ivanov Mikhail V., MD, Prof., Head of the Unit of Biological Therapy of Mental Patients, V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russian Federation.



Yanushko Maria G., yanushko@list.ru

УДК 616.8:159.942.32:616-091

Для цитирования: Скутин А.В., Ефименко Т.С., Шайхетдинов Р.Г., Громов В.А. Проводящие пути и нейроанатомические корреляты симптоматического (патологического), нормального (эмоционального) и произвольно вызванного смеха (обзор зарубежной литературы). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 2 (99): 111–119. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-111-119](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-111-119)

Проводящие пути и нейроанатомические корреляты симптоматического (патологического), нормального (эмоционального) и произвольно вызванного смеха (обзор зарубежной литературы)

Скутин А.В.¹, Ефименко Т.С.², Шайхетдинов Р.Г.³, Громов В.А.³

¹ Уральский государственный университет физической культуры
Россия, 454091, Челябинск, ул. Орджоникидзе, 1

² Южно-Уральский государственный медицинский университет
Россия, 454076, Челябинск, ул. Воровского, 64

³ Южно-Уральский государственный университет (Национальный исследовательский университет)
Россия, 454080, Челябинск, пр. Ленина, 76

РЕЗЮМЕ

Используя классические методы неврологии, были определены и каталогизированы области мозга, связанные с симптоматическим (патологическим) смехом, по другим диагностическим признакам и симптомам таких состояний, как эпилепсия, инсульты и поражения головного мозга, выявленные в результате осмотра. Эти наблюдения были дополнены новыми исследованиями, использующими современные неинвазивные методы. В обзоре также обсуждаются недавние исследования, посвященные вопросам, связанным с «нормальным» и произвольно вызванным смехом, а также формулируется структура нейроанатомических коррелятов смеха на основе исследований лабораторных животных, неврологических пациентов и нормальных испытуемых, которые рассматриваются в настоящем труде.

Ключевые слова: симптоматический смех, спонтанный смех, произвольно вызванный смех, проводящие пути, нейроанатомические корреляты.

ВВЕДЕНИЕ

То, что смех и юмор являются неотъемлемыми компонентами человечества, вряд ли нужно документировать; их анализировали и обсуждали более двух тысячелетий, традиционно в контексте философии, антропологии, психологии и филологии [36, 58]. С XIX века патологические варианты смеха заинтересовали неврологов [15, 69]. Однако прошло более 20 лет с того, как был опубликован последний крупный обзор в этой области [75]. Недавно «нормальный» смех также попал в сферу исследования неврологии [39, 45, 70]. Разумеется, нормальный смех может быть вызван другими элементами, кроме юмора, такими как щекотка, индуцированный смех и веселящий газ [62, 77, 78]. Однако в настоящее время юмор является единственным элементом, используемым для того, чтобы вызвать нормальный смех в неврологических исследованиях. Чарльз Дарвин в книге «Выражение эмоций в человеке и животных» (1872) предположил, что эволюционная основа смеха была его функцией в социальном выражении счастья, и это обеспечило совместное преимущество выживания для социума [25]. Улыбка и смех не уникальны для людей. Среди молодых особей шимпанзе отмечено, что «игровое лицо» с соответствующей вокализацией сопровождает игру, щекотание или игровой укус [76, 98].

ОБСУЖДЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

У людей ответная улыбка развивается в течение первых 5 недель внеутробной жизни [52]. Смех появляется позже, около четвертого месяца [81]. Хотя

на морфологическом уровне выделено более 16 типов улыбок [28], интересно, что разные типы смеха (в юмористических ситуациях, но также презрительные, насмешливые, социальные, поддельные и т.д.) остаются относительно необозначенными [81]. Улыбка в ответ на юмор – это конфигурация лица [29], обозначающая «улыбку Дюшена», которая относится к одновременному сокращению большой скуловой мышцы и орбикалярной мышцы (которые вытягивают углы губ назад и вверх и сужают глаза, вызывая морщины). Во время смеха активируются дополнительные лицевые, дыхательные и гортанные мышцы [6, 81]. Улыбка и смех могут возникать спонтанно (в ответ на юмор, эмоциональные или социологические стимулы), а также могут быть вызваны по команде (произвольная или «фальшивая» улыбка/смех).

Патологический смех. Изучение симптоматического смеха десятилетиями предшествовало изучению нормального смеха. Существуют разные определения патологического смеха [24, 85], но наиболее часто упоминаемое определение относится к определению Пёка [74]. По его критериям, патологический смех – это смех, который возникает: (1) в ответ на неспецифические стимулы; (2) при отсутствии соответствующего изменения эмоциональной реакции; (3) при отсутствии добровольного контроля над масштабом или продолжительностью эпизода; (4) при отсутствии соответствующего изменения настроения, продолжающегося за пределами уже произошедшего смеха.

На протяжении многих лет другие условия для состояний, в которых происходит патологический смех, включают «непроизвольный смех», «аффективную лабильность» [63], «фиктивное веселье» [59], «неуместный», «неуправляемый» и «неэпилептический» смех, «эмоциональное недержание» [50]. Признанной схемой классификации симптоматического смеха является схема Пёка [74, 75]. Что касается невропатологии, он дифференцировал симптоматический смех исходя из: (1) бокового амиотрофического склероза, сосудистого псевдобульбарного паралича и экстрапирамидных двигательных расстройств; (2) *fou rire prodromique* (продрома сумасшедшего смеха); (3) эпилептических припадков.

Эпилепсия смеха. Смех может встречаться в рамках эпилептического припадка. Термин «эпилепсия смеха» (от греч. *gelotos*, смех) относится к относительно редким судорогам, в которых смех является основным симптомом. Эти приступы могут состоять исключительно из смеха, но часто возникают в связи с вегетативным возбуждением и непроизвольными движениями и/или нарушенными состояниями сознания [10, 19, 21, 88, 97, 103]. Сообщалось о симптоме, сопровождающем иктальный смех, таком как мочеиспускание, однако он встречается реже [90]. Несмотря на стереотипный характер, смех пациентов во время припадков эпилептического смеха может казаться нормальным и даже быть разным; один из таких пациентов даже выиграл конкурс «счастливый ребенок» [10]. Смех при эпилепсии является механическим и неестественным [11, 90]. Иктальная улыбка (без смеха) наблюдалась у пациентов с эпилептическими очагами в затылочно-теменной, гиппокампиальной и височной областях [64]. Сообщалось об эпилептическом смехе при генерализованном туберозном склерозе [88].

Гипоталамические гамартомы. Исследование с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии продемонстрировало состояние гиперперфузии в этих опухолях во время припадков эпилептического смеха [5]. Во время припадков выделяются гормоны гипоталамуса и гипофиза [5, 21, 93]. Предположение, что гипоталамус ответствен за возникновение этих приступов подтверждено тремя наблюдениями: 1) электрическая стимуляция гамартом вызывает типичные приступы [54]; 2) в отношении биохимии гипоталамических гамартром магнитно-резонансная спектроскопия показала снижение отношения N-ацетил-аспарагиновой кислоты и креатина в области опухоли, но не в прилегающих областях мозга [59, 90]. Снижение пика N-ацетил-аспарагиновой кислоты считается признаком дегенерации нейронов, но не обязательно указывает на патологические изменения, а может отражать изменчивость спектральной картины между анатомическими формациями из-за неоднородности их гистоморфологии; 3) хирургическое удаление опухоли может снизить частоту приступов [54, 68, 72, 96, 97]. Опухоли обладают возбуждающими эффектами, причём аномальная электрическая активность рас-

пространяется рострально и дорзально в соседней лимбической системе и каудально к мозговому стволу, что способствует психофизиологическим проявлениям «смеха» [54].

***Fou rire prodromique* (продрома сумасшедшего смеха)** (Фере, 1903) – редкое состояние, когда немотивированный, неуместный смех возникает как первый симптом церебральной ишемии [31]. Этот смех, кажущийся неконтролируемым, может сопровождаться хихиканьем [100] или плачем [7], а затем заменяется симптомами инсульта: гемипарез или афазия [74]. Смех *fou rire prodromique* описывается как «громкий и сердечный» [7] и как имеющий «хихикающий» характер [74] и может продолжаться до 30 минут [100]. Повреждения найдены: (1) у основания моста [100], (2) в левой извилине гиппокампа, левой заднелатеральной части таламуса и прилегающих частях внутренней части капсулы [20], (3) в левых чечевицеобразном и хвостом ядрах с участием передней островковой доли большого мозга [18], (4) в области, снабжаемой правой средней мозговой артерией [55]. Смех в этих случаях вызван поражением двигательных нейронов. Однако короткое возбуждающее действие ишемии не может быть исключено [66]. Большинство сообщаемых феноменов *fou rire prodromique* свидетельствуют о сосудистых кровоизлияниях.

Патологический смех из-за других неврологических расстройств. Большинство публикаций о смехе при неврологических расстройствах с синдромами неуместной и неконтролируемой улыбки или смеха, которые происходят хронически. Уилсон (1924) описал случаи патологического смеха, например, у больного, который после двух инсультов «каким бы ни был эмоциональный стимул, и каким бы лёгким он ни был ... начинал смеяться ... громко [103]. Прочитав военные новости, он начинал улыбаться, и чем серьёзнее была новость, тем больше он смеялся». У пациента с «рассеянным склерозом» Уилсон сообщил, что «взрывы длинного, неуправляемого, но почти бесшумного смеха происходили из-за ... мелочей». Патологический смех обычно не соответствует ситуации, в которой возникает [24]. Пациент может осознавать эту несостоятельность, но бессилён контролировать смех [87, 89]. Неуместный смех часто вызван тривиальными стимулами [85]. Смех может резко измениться до плача [74]. Однако патологический смех понимается как расстройство двигательных сопутствующих состояний, аффективных выражений, включающих респираторные, вазомоторные, секреторные и вокальные компоненты. Нейрофизиологическое исследование патологического и нормального смеха у 6 пациентов, проведенное Танака и Сумицудзи [89], обнаружило, что при патологическом смехе наблюдались сокращения лобных и бровных мышц; то есть пациенты хмурились и в то же время смеялись, тем самым придавая своим лицам «напряжённое», а не «расслабленное» выражение. Неясно, были ли сокращения лба попытками контролировать движение

лица добровольно или они были связаны с переходом от улыбки к смеху, который у обычных наблюдаемых также часто включает сокращения лба [81].

Патологический смех включает в себя ритмические клонические движения диафрагмы, развивающиеся не по нарастанию, как нормальный смех, а внезапно. В связи со сложностью данной проблематики представляют научный интерес шкалы интенсивности эмоциональных выражений лица, разработанные Слоэном и его коллегами, а также Робинсоном и его коллегами [79, 87]. Имеются данные, что патологический смех зависит от серотонинергической и дофаминергической передачи, поскольку сообщалось о положительных результатах лечения у пациентов, получавших селективные блокаторы обратного захвата серотонина [61, 73, 83, 87, 95]. Патологический смех связан с поражениями головного мозга, обнаруженными в областях от лобной коры и пирамидального тракта до дорсального отдела мезенцефалона и моста. Нейрофизиологическое действие большинства этих поражений, по-видимому, связано с хроническим растормаживанием вышеозначенного пути.

В одном из первых исследований патологического смеха (и плача) Уилсон (1924) описал пациентов с опухолями в покрышке и верхней части моста [103]. В последнее время опубликованы сообщения о пациентах с вентрально локализованными поражениями головного мозга, производящими безрадостный смех. Бхатхивале и коллеги сообщили о 4 пациентах с компрессией моста (из-за тройничных невром) [12], а Мутон и коллеги и Тей и Сакамото – о 2 пациентах с сосудистыми инсультами, у одного в правой ножке мозга, мосте и каудальном отделе мезенцефалона, у другого – в вентромедиальном отделе моста [65, 91]. Подобные симптомы проявлялись у пациента с понтomedулярной глиомой [56], пациента с хордомой ската (оказывающей давление на понтomezенцефалические структуры в вентральном направлении) [60] и пациента с каменистоскатовой менингиомой [85]. В исследовании 49 пациентов с парамедиальными инфарктами моста головного мозга на основании МРТ и магнитно-резонансной ангиографии Катаока и коллеги дифференцировали пациентов с инфарктами в (1) парамедиальной базальной, (2) парамедиальной тегментальной областях [49]. Лишь 3 пациента в первой группе проявляли патологический смех, все они страдали дизартрией, 2 из них – лицевым парезом.

Стриатокapsулярные области. Несмотря на высокую частоту стриатокapsулярных инфарктов, сообщения о патологическом смехе у этих пациентов относительно редки. 3 пациента с такими инфарктами (2 больших по площади и 1 маленький) демонстрировали спонтанные безрадостные атаки смеха во время речи, стресса или фрустрации, которые начинались и заканчивались внезапно [20]. Другие сообщения включают исследования Ким и Чой-Квон (2000) [50], Пёка (1969) [74] и Арлазарова и др. (1998) [3].

Поражения лобной доли. Мендес и коллеги описали пациента, страдающего постоянным патологическим смехом, по-видимому, из-за бифронтальной медиальной энцефаломалиции (после разрыва аневризмы) с бифронтальным гипометаболизмом в ПЭТ-исследовании [63]. Патологический смех являлся симптомом у 10% пациентов с рассеянным склерозом, причем рост частоты происходит параллельно с прогрессированием заболевания [30]. Патологический смех наблюдался при боковом амиотрофическом склерозе [37, 61], хронической прогрессирующей спинобульбарной спастичности [67] и прогрессирующей супрануклеарной дегенерации двигательной системы [101]. Сакеим и коллеги в обзоре 119 опубликованных случаев обнаружили преобладание правосторонних поражений, связанных с патологическим смехом [82]. Другие исследования не подтвердили это латеральное доминирование [50].

Таким образом, мезенцефалические или мостовые поражения, связанные с патологическим смехом, были в вентральных областях вышеперечисленных структур. Патологический смех в результате поражений лобной доли или поражений в стриатокapsулярной области регистрировался редко.

Диссоциация произвольного смеха и улыбки. Парезы произвольных выражений лица могут возникать, когда выражение лица, обусловленное эмоциями, безмятежно. Это состояние названо синдромом Фуа-Шавани-Мари, «передним оперкулярным синдромом» или «произвольным парезом лицевых мышц» [43]. Возможна обратная ситуация: парез эмоционально стимулированных лицевых мышц может возникать в то время, как произвольно контролируемые выражения лица неизменны, как при парезе эмоционально стимулированных лицевых мышц [43] и амимии [48]. Типичные поражения, приводящие к произвольному парезу лицевых мышц, располагаются билатерально в покрышке и могут возникать врожденно либо у взрослых в результате сосудистых инсультов, опухолей [14]. В синдроме Фуа-Шавани-Мари присутствуют тяжёлая дизартрия и парезы дистальных черепных нервов [101]. Произвольные парезы лицевых нервов наблюдались у пациентов с инфарктами левой средней мозговой артерии (с сохранением таламостриальных ветвей) [41] или двигательной коры и от частичных инфарктов лучистого венца [43]. Это состояние связано с поражениями внутренней капсулы [44], парамедиальной области моста без участия тегмента [94] и большими поражениями в лобно-теменной части белого вещества и сообщалось у пациента с рассеянным склерозом и крупными вентроцентрными поражениями белого вещества [43]. Подводя итог, необходимо отметить, что все эти поражения были расположены в премоторных областях (передней части покрышки) или вдоль кортикобульбарных двигательных путей. Из-за этих повреждений могут возникать произвольные парезы лицевого нерва и патологический смех. Когда патологический смех сопровождается произвольным

парезом лицевого нерва, обусловленные повреждение обычно были множественными, подкорковыми и располагались в вентральной части мезенцефалона либо в мосте. Очевидно, что не все пациенты с повреждениями кортикобульбарных двигательных путей страдают от патологического смеха.

Смех, веселье и стимуляция мозга. За последние 20 лет в зарубежной хирургии стало обычной практикой стимулировать открытую поверхность мозга электрически, пытаясь найти эпилептогенные очаги. Первый такой случай сообщили Фиш и коллеги [32]. Улыбка была вызвана у двух из 75 пациентов, мозг которых стимулировался. Во время этих эпизодов улыбки мозг стимулировался в миндалевидной (у одного пациента) либо в лобной коре (у другого). К сожалению, помимо мест стимулирования областей отсутствуют сведения о характере вызванных улыбок. Подобные случаи вызванной улыбки сообщались Гордоном и коллегами [40], два из 106 пациентов проявляли смех или улыбались, когда их мозг стимулировался. Этих же пациентов подробно описывали Арройо и коллеги, сообщавшие о проявлении смеха, связанного с весельем, когда стимулировалась веретеновидная извилина или извилина гиппокампа [4]. Эти пациенты сообщали, что во время стимуляции «значимость вещей менялась» и что все было «смешно», а также о чувствах счастья и головокружения. В двух письмах к научным журналам [9, 53] и в одной статье [51] описаны анекдотические сообщения о «чувстве благополучия» (связанном со смехом и весельем) во время стимуляции субталамического ядра у 6 пациентов с болезнью Паркинсона. У 1 пациента с гамартомой стимуляция гипоталамуса вызывала смех [54]. По более старым источникам, индукция смеха сообщается в связи с электрической стимуляцией в передней коре головного мозга [84] и бледном шаре [42]. Фрид и коллеги описали поведение и субъективные чувства молодой пациентки, которая начала смеяться после того, как её мозг стимулировали в левой верхней лобной извилине [35]. Стимуляция других областей мозга в непосредственной близости вызвала заторможенность речи и движения рук.

Изучение нечеловеческих смехоподобных вокализаций. Хотя смех, связанный с юмором, кажется феноменом, уникальным для людей, существуют поведенческие модели эмоционально вызванных вокализаций у других приматов и даже у крыс, которые имеют сходство с социальным смехом. Степень, в которой недавно сообщённое «пищание» крыс (Панксепп, 2000), вызванное щекоткой, поведенчески гомологично смеху (возможность, которую предлагает автор), требует дальнейшей этиологической оценки [71].

Нейроанатомия смеха. Сообщения показывают, что в области мезенцефалона и моста существует функциональное разделение между структурами, необходимыми для формирования эмоционально обусловленных выражений, с одной стороны, и произвольных, эмоционально нейтральных выражений

– с другой. Вентральные поражения в этих областях приводят к парезам произвольно созданных мимических выражений без повреждений либо с преувеличенным выражением эмоций. Поражения в дорзальных, тегментальных структурах приводят к подавлению эмоционального выражения. Для анатомических областей, ростральных к мезенцефалону, это разделение не так ясно: поражения базальных ядер или внутренней капсулы могут быть связаны с патологическим смехом, парезом произвольных мышц или эмоциональных парезов. Что касается повреждений в таламусе, сообщалось об эмоциональных состояниях, но нет сообщений о парезах произвольных мышц и патологическом смехе или плаче. Патологический смех, с другой стороны (но не эмоциональные парезы), был связан с обширными лобными поражениями головного мозга, поражениями в мозжечке и дегенеративными заболеваниями трактов, протекающих от двигательной и премоторной коры головного мозга.

Уилсон (1924) оказал влияние на развитие этой области за последние десятилетия [103]. Он отметил, что в смехе (и плаче) участвуют мимические мышцы и мышцы, участвующие в дыхательном и голосовом контроле. Он подчеркнул, что таламус не обязательно включается в контроль над смехом, в отличие от общего консенсуса, существовавшего со времени работы Нотнагеля (1889) [69]. Дэвисон и Кельман (1939) предположили, что гипоталамус и другие диэнцефальные ядра, таламические центры, стриатум и бледный шар участвуют в производстве аффективных реакций [26]. Мартин (1950) первым подчеркнул значение гипоталамуса в этих процессах и предположил, что центр смеха находится в гипоталамусе или рядом с ним (на основании исследования 4 пациентов, среди которых один был исследован при аутопсии) [57]. Он придумал фразу «фиктивное веселье» (по аналогии с фиктивной яростью) для эмоциональных выражений, проявляющихся во время эпилепсии смеха.

Пёк (1969) предположил (как и Уилсон) «центр координации» смеха [74]. По Пёку, патологический смех происходит не в результате повреждений пирамидального тракта, а только тогда, когда такие поражения сосуществуют с подкорковыми нарушениями в кортикоретикулярных трактах. Пёк опроверг модель Уилсона с её произвольной и непроизвольной иннервацией. Тогда патологический смех мог возникнуть из любого из четырёх уровней: (1) поражения внутренней части капсулы с участием базальных ядер; (2) поражения чёрной субстанции в связи с другими экстрапирамидными поражениями; (3) поражения каудального гипоталамуса; (4) двустороннего повреждения пирамидного тракта.

Браун (1967) полагал, что всё связано со стволем мозга [16] и предложил механизм синхронизации в ростральном отделе среднего мозга, ответственном за координацию смеха, плача и ярости. Он предположил, исходя из данных пациентов и экспериментов на животных, что: (1) центральную роль

играет ретрансляция связи между нисходящим лимбико-диэнцефалическим трактом и бульбарными эффекторными органами, интегрируя приток из разных областей (гиппокамп, дорсомедиальная часть таламуса, латеральные части гипоталамуса посредством медиального переднего пучка), а также восходящие ретикулярные и спиноталамические связи в вентральную и парамедиальную области головного мозга; (2) ретикулярная формация, активируясь, вызывает смех (или плач, связанный с дыханием, мимикой и вокализацией); (3) мезэнцефалическое центральное серое вещество через аннулооливарный тракт к мозжечку может оказывать модулирующее воздействие, изменяя тональность смеха. В свете анатомических связей от серого вещества и ретикулярной формации к церебральным областям, как показано в экспериментах на животных, кажется более вероятным, что приток из разрозненных областей мозга (гипоталамус, лобная кора, базальная область височной коры, базальные ядра, таламус) может быть достаточным, чтобы вызвать реакцию, составляющую смех [8, 92, 99]. Особая роль гипоталамуса также вероятна, учитывая данные пациентов с эпилепсией смеха из-за гипоталамических гамартом и из экспериментов на животных [1, 99]. Возможность того, что мозжечок играет определённую роль в модуляции и координации этих процессов, должна оставаться под вопросом. Однако представляется возможным, что на основе синаптических связей у нормальных людей мозжечок может быть вовлечен в эмоциональное выражение.

Юмор и мозг. Отношения между субъективными чувствами эмоций (возбуждением) и его двигательными выражениями (улыбкой и смехом) обсуждались более века [46] и остаются предметом оживленного дискурса [23]. Поскольку описанные ниже эксперименты основаны на одной из этих теорий, – теории несоответствий Канта [47] – теория превосходства Платона и Аристотеля [2] и психоаналитическая теория Фрейда [34] в данном обзоре не обсуждались. По теории несоответствий, юмор включает восприятие несоответствия или парадокса в игровом контексте [33]. Для чего-то смешного в обработке юмористического материала выделено два этапа. На первом этапе «...воспринимающий не находит подтверждения своего ожидания в отношении текста в окончании шутки... получатель сталкивается с несоответствием – кульминацией». На втором этапе воспринимающий участвует в форме решения проблем, чтобы найти когнитивное правило, согласно которому кульминация вытекает из основной части шутки и примиряет несоответствующие части. Другие исследователи назвали эти стадии «неожиданностью» и «связностью» [17]. Для некоторых психологов эти два этапа недостаточны для объяснения различий между восприятием юмора и аналогичной ситуацией, восприятием того, что проблема решена. Высказано предположение, что двухэтапную модель следует расширить, включив третий этап [80]: выявление того, что на самом деле имеет

смысл (учитывая способность воспринимать юмор), является приятной глупостью. Дагге и Хартье (1985) изучали пациентов с повреждением правого полушария [22]. Нарушения в понимании мультфильмов в большей степени связаны с дефицитом в их зрительно-перцептивной и когнитивной способности, чем с их неспособностью идентифицировать аффективные компоненты мультфильмов. Бирле и коллеги сообщили о подобных результатах при использовании мультфильмов и вербальных шуток, тем самым добавив поддержку гипотезы о том, что правое полушарие играет особую роль в процессах, необходимых для понимания юмора, независимо от способа восприятия, при котором представлен юмористический материал [13]. Шамми и Штусс исследовали 21 пациента с однократным очаговым поражением правого полушария головного мозга, ограниченным лобной (правой, левой или бифронтально) или небифронтальной (правой или левой) областями [86]. Пациенты с лобными поражениями правого полушария показали наибольшие нарушения в способности отличать юмористические от неюмористических мультфильмов и реагировали с меньшей физической или эмоциональной реактивностью (смех, улыбка).

Изучение юмора у нормальных субъектов. В исследовании электрической активности коры, связанной с обработкой информации юмора, Деркс и коллеги сообщили о пике активности в событийно-обусловленных потенциалах (ERP) ~ 300 мс после прослушивания кульминации шутки [27]. За этим позже последовала общая деполяризация ~100 мс. Предполагается, что две волны параллельны двухступенчатой когнитивной модели обработки юмора. [33]. Показано, что на обработку юмора может влиять настроение: положительное настроение по сравнению с негативным сопровождалось большими различиями в ERP между шутками, вызывающими смех, и теми, которые его не вызывали. В двух последних исследованиях функциональная МРТ использовалась для демонстрации областей кислородно-зависимой церебральной активности у нормальных субъектов, когда они слушали шутки. В первом из них (Озава и др., 2000) у 10 прослушивавших запись трёх жанров текстов в рамках использования функционального аппарата МРТ: шутки, газетную статью и философский текст [70]. Позже субъекты оценивали отдельные тексты в отношении того, насколько смешным был текст и насколько трудно было понять его. В соответствии с лингвистическим характером задач область Вернике и поперечные височные извилины (билатерально) активировались у всех субъектов во всех условиях. Предложения, которые испытуемые оценили как забавные, индуцировали активацию в области Брока и средних лобных извилинах (соответствующих синтаксической обработке и слуховой памяти); те, которые считались трудными для понимания, связаны с активностью в левой нижней париетальной доле (соответствующей семантической обработке) и задней части левой верхней височной извилины.

Во втором исследовании (Гоэль и Долан, 2001) 14 субъектам были представлены фонологические шутки (каламбуры) и семантические шутки (основанные на юморе, отличном от простой языковой игры) [39]. Пока они находились в функциональном сканере МРТ, субъекты делали суждения (записанные с помощью нажатия клавиши) относительно того, были ли им интересны те или иные истории; после сканирования субъекты рассматривали шутки и оценивали их по шкале забавности. Кортикальная активация, связанная с прослушиванием каламбуров, обнаружена в левой задней средней височной и левой нижней лобной извилинах, тогда как активность, связанная с прослушиванием семантических шуток, обнаружена в левой задней средней височной, левой задней нижней височной и правой задней средней височной извилинах и мозжечке. Церебральная активность в медиальной вентральной префронтальной коре параллельно изменялась с оценками субъектами забавности шуток и может быть связана с аффективной оценкой юмора.

В обоих исследованиях восприятие шуточно обусловленного юмора связано с кислородно-зависимой активностью крови в височных областях и левых лобных областях, но области в двух исследованиях не совпадали в точности, а области деятельности описаны во втором исследовании и не представлены в первом. Ни одно исследование не включало контроль над такими искажающими факторами, как внимание или эмоциональные реакции на лице. Предположение о том, что юмор является причиной наблюдаемых активаций, может быть преждевременным. Резюмируя результаты по юмору и мозгу, необходимо отметить, что есть убедительные доказательства из исследований пациентов с поражением головного мозга, что для восприятия юмора необходимо недоминирующее полушарие и что его лобные области особенно важны [38, 86]. Когда юмор воспринимался обычными, нормальными испытуемыми, эти области активно не проявлялись [39, 45, 70]. Когда смех или веселье индуцировались электрофизиологически у пациентов с эпилепсией (которые противопоставлялись нормальным), были вовлечены префронтальная кора [35] и базальные части височных долей [4]. Что касается последних исследований в области изображения у нормальных субъектов, то в областях мозга, связанных с обработкой юмора, были включены средняя лобная извилина и область Брока [70], медиальная передняя префронтальная кора, левая нижняя лобная, левая задняя средняя и нижняя височная извилины и мозжечок [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выражение смеха, по-видимому, зависит от двух частично независимых проводящих нейронных путей. Первый – «непроизвольный»/спонтанный, или «эмоционально управляемый». Данная система включает области миндалевидного тела, таламические/гипо- и субталамические области и дорсальный отдел ствола мозга. Вторая – «произвольная» (ис-

кусственно вызванный смех) система – возникает в премоторных/фронтальных оперкулярных областях головного мозга и ведёт через моторную область коры и пирамидальный тракт к вентральному отделу ствола мозга. Эти системы и реакция смеха, по-видимому, согласовываются координационным центром смеха в дорзальной части моста.

«Аномальные реакции смеха» (патологический смех) могут инициироваться поражениями на трёх уровнях: (1) фасциально-дыхательных бульбарных ядер и надсегментных двигательных путей; (2) диэнцефальный и лимбический уровень; (3) гипоталамический, лобный и височный уровень, где, теоретически, возникают психические расстройства, в том числе настроения и когнитивных функций.

Во время здоровых эмоциональных реакций (смех, плач, нахмуривание) серое вещество головного мозга и верхняя часть ретикулярной формации получают возбуждающий приток из префронтальной или базальной височной коры и базальных ядер и гипоталамуса. Есть предположение, что эти реакции подвергаются произвольному влиянию (вероятно, тормозящих) трактов, идущих от премоторной и двигательной коры, через церебральные ножки, к вентральной стороне ствола мозга. Пока неясно, как на этом уровне мозга нейронные действия изменяются, когда они связаны с эмоциями (веселье, горе, удивление). Естественно, многие выражения лица могут быть сформированы произвольно; однако большинство людей не могут убедительно подражать подлинным выражениям лица испытываемых эмоций. Это особенно сложно в связи со смехом. Таким образом, существует предположение, что подлинный, эмоционально производный смех не начинается в двигательной коре, а скорее всего, что во время такого смеха прекращается торможение кортикального лобного отдела. Также рассматривается появление патологического смеха как результат повреждения тормозящей системы. Представляется возможным, что у пациентов с вентрально расположенными опухолями ствола головного мозга вызванное давлением разрушение тормозящих путей приводит к принудительной мимике [102].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abrahamson E.E., Moore R.Y. The posterior hypothalamic area: chemoarchitecture and afferent connections. *Brain Res.* 2001; 889: 1–22.
2. Aristotle A. Nicomachean ethics. In: McKeon R., editor. The basic works of Aristotle. New York: Random House; 1941.
3. Arlazaroff A., Mester R., Spivak B., Klein C., Toren P. Pathological laughter: common vs. unusual aetiology and presentation. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 1998; 35: 184–189.
4. Arroyo S., Lesser R.P., Gordon B. et al. Mirth, laughter and gelastic seizures. *Brain*, 1993; 116: 757–780.
5. Arroyo S., Santamaria J., Sanmarti F. et al. Ictal laughter associated with paroxysmal hypothalamopituitary dysfunction. *Epilepsia.* 1997; 38: 114–117.

6. Bachorowski J.A., Smoski M.J., Owen M.J. The acoustic features of human laughter. *J Acoust Soc Am.* 2001; 110: 1581–1597.
7. Badt B. Lachen als erstes Symptom eines apoplektischen Insultes. *Z ges Neurol Psychiat.* 1927; 110: 297–300.
8. Bandler R., Keay K.A. Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray and the integration of emotional expression. *Prog Brain Res.* 1996; 107: 285–300.
9. Bejjani B.P., Damier P., Agid Y. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *New Engl J Med.* 1999; 341: 1004.
10. Berkovic S.F., Andermann F., Melanson D. et al. Hypothalamic hamartomas and ictal laughter: evolution of a characteristic epileptic syndrome and diagnostic value of magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* 1988; 23: 429–439.
11. Berkovic S.F., Kuzniecky R.I., Andermann F. Human epileptogenesis and hypothalamic hamartomas: new lessons from an experiment of nature. *Epilepsia.* 1997; 38: 1–3.
12. Bhatjwale M.G., Goel A., Desai K. Pathological laughter as a presenting symptom of trigeminal neurinoma-case report. *Neurol Med Chir Tokyo.* 1996; 36: 644–646.
13. Bihle A.M., Brownell H.H., Powelson J.A., Gardner H. Comprehension of humorous and nonhumorous materials by left and right brain damaged patients. *Brain Cogn.* 1986; 5: 399–411.
14. Bingham P.M., Parrish B., Chen S.C. et al. Spectrum of disorders associated with enlarged sylvian fissures in infancy. *Neurology.* 1998; 51: 1732–1735.
15. Brissaud E. Leçons sur les maladies nerveuses. Paris: Masson; 1895; 446–468.
16. Brown J.W. Physiology and phylogenesis of emotional expression. *Brain Res.* 1967; 5: 1–14.
17. Brownell H.H., Michel D., Powelson J., Gardner H. Surprise but not coherence: sensitivity to verbal humor in right hemisphere patients. *Brain Lang.* 1983; 18: 20–27.
18. Carrell A.T. Humor communities. *Humor.* 1997; 10: 11–24.
19. Cascino G.D., Andermann F., Berkovic S.F. et al. Gelastic seizures and hypothalamic hamartomas: evaluation of patients undergoing chronic intracranial EEG monitoring and outcome of surgical treatment. *Neurology.* 1993; 43: 747–750.
20. Ceccaldi M., Milandre L. A transient fit of laughter as the inaugural symptom of capsular-thalamic infarction. *Neurology.* 1994; 44: 1762.
21. Cerullo A., Tinuper P., Provini F. et al. Autonomic and hormonal ictal changes in gelastic seizures from hypothalamic hamartomas. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998; 07: 317–322.
22. Dagge M., Hartje W. Influence of contextual complexity on the processing of cartoons by patients with unilateral lesions. *Cortex.* 1985; 21: 607–616.
23. Damasio A. Looking for Spinoza: joy, sorrow, and the human brain. New York: Harcourt; 2003. 27–80.
24. Dark F.L., McGrath J.J., Ron M.A. Pathological laughing and crying. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry.* 1996; 30: 472–479.
25. Darwin C. The expression of the emotions in man and animals. London: John Murray; 1872.
26. Davison C., Kelman H. Pathological laughter and crying. *Arch Neurol Psychiat.* 1939; 42: 595–643.
27. Derks P., Gillkin L.S., Bartolome-Rull D.S., Bogart E.H. Laughter and electroencephalographic activity. *Humour.* 1997; 10: 285–300.
28. Ekman P. What we have learned by measuring facial behavior. Ekman P., Rosenberg E.L., editors. What the face reveals. New York: Oxford University Press; 1997: 469–485.
29. Ekman P., Davidson R.J., Friesen W.V. The Duchenne smile: emotional expression and brain physiology: II. *J Pers Soc Psychol.* 1990; 58: 342–353.
30. Feinstein A., Feinstein K., Gray T., O'Connor P. Prevalence and neurobehavioral correlates of pathological laughing and crying in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1997; 54: 1116–1121.
31. Fere M.C. Le fou rire prodromique. *Rev Neurol (Paris).* 1903; 11: 353–358.
32. Fish D.R., Gloor P., Quesney F.L., Olivier A. Clinical responses to electrical brain stimulation of the temporal and frontal lobes in patients with epilepsy. Pathophysiological implications. *Brain.* 1993; 116: 397–414.
33. Forabosco G. Cognitive aspects of the humor process: the concept of incongruity. *Humor.* 1992; 5: 45–68.
34. Freud S. Jokes and their relation to the unconscious. Translated by J. Strachey. Harmondsworth: UK: Penguin; 1976.
35. Fried I., Wilson C.L., MacDonald K.A., Behnke E.J. Electric current stimulates laughter. *Nature.* 1998; 391: 650.
36. Fry W. Humor and the brain: a selective review. *Humor.* 2002; 15: 305–333.
37. Gallagher J.P. Pathologic laughter and crying in ALS: a search for their origin. *Acta Neurol Scand.* 1989; 80: 114–117.
38. Gardner H., Ling P.K., Flamm L., Silverman J. Comprehension and appreciation of humorous material following brain damage. *Brain.* 1975; 98: 399–412.
39. Goel V., Dolan R.J. The functional anatomy of humor: segregating cognitive and affective components. *Nat Neurosci.* 2001; 4: 237–238.
40. Gordon B., Hart J. Jr., Lesser R.P., Arroyo S. Mapping cerebral sites for emotion and emotional expression with direct cortical electrical stimulation and seizure discharges. *Prog Brain Res.* 1996; 107: 617–622.
41. Gschwend J. The dissociated laughing and weeping in apoplectic insult. *Fortschr Neurol Psychiatr Grenzgeb.* 1978; 46: 629–632.
42. Hassler R., Riechert T. Wirkungen der Reizungen und Koagulationen in den Stammganglien bei stereotaktischen Hirnoperationen. *Nervenarzt.* 1961; 32: 97–109.
43. Hopf H.C., Muller-Forell W., Hopf N.J. Localization of emotional and volitional facial paresis. *Neurology.* 1992; 42: 1918–1923.
44. Husain A.M. Neurological picture. Mimetic smile. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997; 63: 144.
45. Iwase M., Ouchi Y., Okada H. et al. Neural substrates of human facial expression of pleasant emotion induced by comic films: a PET study. *Neuroimage.* 2002; 17: 758–768.
46. James W. The principles of psychology. 3rd ed. New York: Dover; 1950.
47. Kant I. Kant's Critique of judgement. Translated by J.H. Bernard. New York: Hafner, 1972.
48. Karnosh L.J. Amimia or emotional paralysis of the face. *Dis Nerv Syst.* 1945; 6: 106–108.
49. Kataoka S., Hori A., Shirakawa T., Hirose G. Paramedian pontine infarction. Neurological/topographical correlation. *Stroke.* 1997; 28: 809–815.
50. Kim J.S., Choi-Kwon K.S. Poststroke depression and emotional incontinence: correlation with lesion location. *Neurology.* 2000; 54: 1805–1810.
51. Krack P., Kumar R., Ardouin C. et al. Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord.* 2001; 16: 867–875.
52. Kraemer M., Abrahamsson M., Sjöström A. The neonatal development of the light flash visual evoked potential. *Doc Ophthalmol.* 1999; 99: 21–39.
53. Kumar R., Krack P., Pollak P. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *New Engl J Med.* 1999; 341: 1003–1004.
54. Kuzniecky R., Guthrie B., Mountz J. et al. Intrinsic epileptogenesis of hypothalamic hamartomas in gelastic epilepsy. *Ann Neurol.* 1997; 42: 60–67.
55. Lago A. Fou rire prodromique and ischemic stroke. *Stroke.* 1998; 29: 1067–1068.
56. Lal A.P., Chandy M.J. Pathological laughter and brain stem glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55: 628–629.
57. Martin J.P. Fits of laughter (sham mirth) in organic cerebral disease. *Brain.* 1950; 70: 453–464.
58. Martin R. Approaches to the sense of humor: a historical review. In: Ruch W., editor. The sense of humor. Berlin: Mouton de Gruyter, 1998: 16–60.
59. Martin D.D., Seeger U., Ranke M.B., Grodd W. MR imaging and spectroscopy of a tuber cinereum hamartoma: a patient with growth hormone deficiency and hypogonadotropic hypogonadism. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003; 24: 1177–1180.
60. Matsuoka S., Yokota A., Yasukouchi H. et al. Clival chordoma associated with pathological laughter. Case report. *J Neurosurg.* 1993; 79: 428–433.
61. McCullagh S., Feinstein A. Treatment of pathological affect: variability of response for laughter and crying. *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2000; 12: 100–102.

62. McGhee P.E. Humor: its origin and development. San Francisco: W.H. Freeman; 1979.
63. Mendez M.F., Nakawatase T.V., Brown C.V. Involuntary laughter and inappropriate hilarity. *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1999; 11: 253–258.
64. Molinuevo J.L., Arroyo S. Ictal smile. *Epilepsia.* 1998; 39: 1357–1360.
65. Mouton P., Remy A., Cambion H. Spasmodic laughter caused by unilateral involvement of the brain stem. *Rev Neurol (Paris).* 1994; 150: 302–303.
66. Nardone R., Tezzon F. Inhibitory and excitatory circuits of cerebral cortex after ischaemic stroke: prognostic value of the transcranial magnetic stimulation. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 2002; 42: 131–136.
67. Nishimura M., Tojima M., Suga M. et al. Chronic progressive spinobulbar spasticity with disturbance of voluntary eyelid closure. Report of a case with special reference to MRI and electrophysiological findings. *J Neurol Sci.* 1990; 96: 183–190.
68. Nishio S., Morioka T., Fukui M., Goto Y. Surgical treatment of intractable seizures due to hypothalamic hamartoma. *Epilepsia.* 1994; 35: 514–519.
69. Nothnagel H. Zur Diagnose der Sehhgelerkrankungen. *Z Klin Med.* 1889; 16: 424–430.
70. Ozawa F., Matsuo K., Kato C. et al. The effects of listening comprehension of various genres of literature on response in the linguistic area: an fMRI study. *Neuroreport.* 2000; 11: 1141–1143.
71. Panksepp J., Burgdorf J. 50-kHz chirping (laughter) in response to conditioned and unconditioned tickle-induced reward in rats: effects of social housing and genetic variables. *Behav Brain Res.* 2000; 115: 25–38.
72. Parrent A.G. Stereotactic radiofrequency ablation for the treatment of gelastic seizures associated with hypothalamic hamartoma. Case report. *J Neurosurg.* 1999; 91: 881–884.
73. Parvizi J., Anderson S.W., Martin C.O. et al. Pathological laughter and crying. A link to the cerebellum. *Brain.* 2001; 124: 1708–1719.
74. Poeck K. Pathophysiology of emotional disorders associated with brain damage. In: Vinken P.J., Bruyn G.W., editors. *Handbook of clinical neurology.* V. 3. Amsterdam: Elsevier; 1969. 343–367.
75. Poeck K. Pathological laughter and crying. In: Frederik S., editor. *Handbook of clinical neurology.* V. 1. Amsterdam: Elsevier; 1985: 219–225.
76. Preuschoft S. 'Laughter' and 'smiling' in macaques – an evolutionary perspective. Utrecht: University of Utrecht Press; 1995.
77. Provine R.R. *Laughter: a scientific investigation.* New York: Viking; 2000: 23–53, 158–162.
78. Ramachandran V.S., Blakeslee S. *Phantoms in the brain.* New York: William Morrow; 1998: 208.
79. Robinson R.G., Parikh R.M., Lipsey J.R., Starkstein S.E., Price T.R. Pathological laughing and crying following stroke: validation of a measurement scale and a double-blind treatment study. *Am J Psychiatry.* 1993; 150: 286–293.
80. Ruch W., Hehl F.-J. A two-mode model of humor appreciation: its relation to aesthetic appreciation and simplicity-complexity of personality. In: Ruch W. (ed.) *The sense of humor: explorations of a personality characteristic.* Berlin: Mouton de Gruyter; 1998: 109–142.
81. Ruch W., Ekman P. The expressive pattern of laughter. In: Kaszniak A., editor. *Emotion, qualia and consciousness.* Tokyo: World Scientific; 2001: 426–443.
82. Sackeim H.A., Greenberg M.S., Weiman A.L. et al. Hemispheric asymmetry in the expression of positive and negative emotions. Neurologic evidence. *Arch Neurol.* 1982; 39: 210–218.
83. Seliger G.M., Hornstein A., Flax J. et al. Fluoxetine improves emotional incontinence. *Brain Inj.* 1992; 6: 267–270.
84. Sem-Jacobsen C.W. Depth-electrographic stimulation of the human brain and behavior: from fourteen years of studies and treatment of Parkinson's disease and mental disorders with implanted electrodes. American lecture series, publication No. 710. Springfield (IL): Charles C. Thomas; 1968.
85. Shafqat S., Elkind M.S., Chiocia E.A. et al. Petroclival meningioma presenting with pathological laughter. *Neurology.* 1998; 50: 1918–1919.
86. Shammi P., Stuss D.T. Humour appreciation: a role of the right frontal lobe. *Brain.* 1999; 122: 657–666.
87. Sloan R.L., Brown K.W., Pentland B. Fluoxetine as a treatment for emotional lability after brain injury. *Brain Inj.* 1992; 6: 315–319.
88. Striano S., Meo R., Bilo L. et al. Gelastic epilepsy: symptomatic and cryptogenic cases. *Epilepsia.* 1999; 40: 294–302.
89. Tanaka M., Sumitsuji N. Electromyographic study of facial expressions during pathological laughing and crying. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 1991; 31: 399–406.
90. Tasch E., Cendes F., Li L.M. et al. Hypothalamic hamartomas and gelastic epilepsy: a spectroscopic study. *Neurology.* 1998; 51: 1046–1050.
91. Tei H., Sakamoto Y. Pontine infarction due to basilar artery stenosis presenting as pathological laughter. *Neuroradiology.* 1997; 39: 190–191.
92. Ter Horst G.J., Copray J.C., Liem R.S., Van Willigen J.D. Projections from the rostral parvocellular reticular formation to pontine and medullary nuclei in the rat: involvement in autonomic regulation and orofacial motor control. *Neuroscience.* 1991; 40: 735–758.
93. Tinuper P., Cerullo A., Rosati A., Cortelli P. Case of a child with gelastic seizures and hypothalamic hamartoma. *Epilepsia.* 1997; 38: 1363–1364.
94. Trepel M., Weller M., Dichgans J., Petersen D. Voluntary facial palsy with a pontine lesion. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1996; 61: 531–533.
95. Udaoka F., Yamao S., Nagata H. et al. Pathologic laughing and crying treated with levodopa. *Arch Neurol.* 1984; 41: 1095–1096.
96. Unger F., Schrottner O., Haselsberger K. et al. Gamma knife radiosurgery for hypothalamic hamartomas in patients with medically intractable epilepsy and precocious puberty. Report of two cases. *J Neurosurg.* 2000; 92: 726–731.
97. Valdueza J.M., Cristante L., Dammann O. et al. Hypothalamic hamartomas: with special reference to gelastic epilepsy and surgery. *Neurosurgery.* 1994; 34: 949–958.
98. Van Hoof J.A. A comparative approach to the phylogeny of laughter and smiling. In: Hinde R.A. editor. *Non-verbal communication.* London: Cambridge University Press; 1972: 209–241.
99. Veazey R.B., Amaral D.G., Cowan W.M. The morphology and connections of the posterior hypothalamus in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). II. Efferent connections. *J Comp Neurol.* 1982; 207: 135–156.
100. Wali G.M. 'Fou rire prodromique' heralding a brainstem stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993; 56: 209–210.
101. Weller M. Anterior opercular cortex lesions cause dissociated lower cranial nerve palsies and anarthria but no aphasia: Foix-Chavany-Marie syndrome and 'automatic voluntary dissociation' revisited. *J Neurol.* 1993; 240: 199–208.
102. Wild B., Rodden F., Grodd W., Ruch W. Neural correlates of laughter and humor. *Brain Article history Views.* 2003; 126 (10): 2121–2138.
103. Wilson S.A.K. Some problems in neurology, No. II. Pathological laughing and crying. *J Neurol. Psychopath.* 1924; 4: 299–333.

Поступила в редакцию 23.01.2018
 Утверждена к печати 2.04.2018

Скутин Андрей Викторович, к.м.н., доцент кафедры спортивной медицины и физической реабилитации.
 Ефименко Татьяна Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры клинической психологии и социальной работы.
 Шайхетдинов Рашид Гильметтинович, ст. преподаватель кафедры физического воспитания.
 Громов Виктор Александрович, к.п.н., доцент кафедры физического воспитания.

✉ Скутин Андрей Викторович, andrey.scutin@yandex.ru

УДК 616.8:159.942.32:616-091

For citation: Skutin A.V., Efimenko T.S., Shaikhetdinov R.G., Gromov V.A. Pathways and neuroanatomical correlates of symptomatic (pathological), normal (emotional) and voluntarily caused laughter (review of foreign literature). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018; 2 (99): 111–119. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-111-119](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-111-119)

Pathways and neuroanatomical correlates of symptomatic (pathological), normal (emotional) and voluntarily caused laughter (review of foreign literature)

Skutin A.V.¹, Efimenko T.S.², Shaikhetdinov R.G.³, Gromov V.A.³

¹ Ural State University of Physical Culture
Ordzhonikidze Street 1, 454091, Chelyabinsk, Russian Federation

² South Ural State Medical University
Vorovsky Street 64, 454076, Chelyabinsk, Russian Federation

³ South Ural State University (National Research University)
Lenin Avenue 76, 454080, Chelyabinsk, Russian Federation

ABSTRACT

Using classical methods of neurology, areas of the brain associated with symptomatic (pathological) laughter were identified and cataloged according to other diagnostic signs and symptoms of such conditions as epilepsy, strokes and brain lesions detected as a result of the examination. These observations were supplemented by new studies using modern non-invasive methods. The review also discussed recent studies on issues related to “normal laughter” and also formulated the structure of neural correlates of laughter and humor based on studies of laboratory animals, neurological patients and normal subjects, which were discussed in this work.

Keywords: symptomatic laughter, spontaneous laughter, randomly generated laughter, pathways, neuroanatomical correlates.

Received January 23.2018

Accepted April 2.2018

Skutin Andrey V., PhD, Associate Professor of Sports Medicine and Physical Rehabilitation Department, Ural State University of Physical Culture, Chelyabinsk, Russian Federation.

Efimenko Tatiana S., PhD, Associate Professor of Clinical Psychology and Social Work Department, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation.

Shaikhetdinov Rashit G., senior lecturer of the Department of Physical Education, South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation.

Gromov Viktor A., PhD, Associate Professor of the Department of Physical Education, South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation.



Skutin Andrey V., andrey.scutin@yandex.ru

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

УДК 616.89-008.441.13:615.03

Для цитирования: Шушпанова Т.В., Новожеева Т.П., Мандель А.И., Князева Е.М. Молекулярные мишени действия инновационного антиконвульсанта галодиф в терапии алкогольной зависимости. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 2 (99): 120–126. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-120-126](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-120-126)

Молекулярные мишени действия инновационного антиконвульсанта галодиф в терапии алкогольной зависимости

Шушпанова Т.В.¹, Новожеева Т.П.¹, Мандель А.И.¹, Князева Е.М.²

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

² Школа базовой инженерной подготовки Томского политехнического университета Россия, 634050, Томск, ул. Белинского, 55

РЕЗЮМЕ

Алкоголь вызывает нейропластические изменения бензодиазепиновых рецепторов, модулирующих ГАМК_A-рецепторы (ГАМК_A-Р), поддерживающие алкогольную аддикцию. Изучение свойств бензодиазепиновых рецепторов (БДР) в мозге крыс Вистар с разным предпочтением к алкоголю показало, что аффинность связывания [³H] флуниотразепама и [³H]Ro5-4864 во фракциях мембран была снижена, а плотность мест специфического связывания повышена в коре мозга «многопьющих» и «малопьющих» крыс по сравнению с «отвергающими» этанол животными. Введение антиконвульсанта мета-хлор-бензгидрилмочевин (галодифа) повышает аффинность бензодиазепиновых рецепторов в коре головного мозга у «многопьющих» крыс, что приводит к повышению нейромедиации ГАМК в мозге этих животных, вызывает снижение потребления алкоголя. Галодиф снижает экспрессию БДР плазматических мембран тромбоцитов крови больных алкоголизмом до уровня контрольных значений. Применение противосудорожных препаратов, влияющих на мишени действия алкоголя – БДР, и в частности галодифа, может обеспечить новый фармакотерапевтический подход к профилактике и лечению этого заболевания.

Ключевые слова: алкоголь, алкоголизм, антиконвульсант, γ-аминомасляная кислота, бензодиазепиновые рецепторы, мозг.

ВВЕДЕНИЕ

Механизм формирования алкогольной зависимости и возникновения синдрома отмены алкоголя еще недостаточно изучен и понятен, несмотря на большое количество данных экспериментальных и клинических исследований [1]. Алкоголизм является одной из форм импульсивного поведения у больных, обусловленной общим дефицитом торможения в поведении, или как результат нарушений, предвосхищающих негативные последствия алкоголизма. Нарушение процессов возбуждения и торможения в мозге может с высокой степенью риска являться основой развития алкоголизма. Возникновение рецидива у больных алкоголизмом часто связано с развитием тревоги при синдроме отмены хронического употребления этанола. Некоторые клинические симптомы, характерные для синдрома отмены алкоголя, являются общими среди пациентов с лекарственной зависимостью, вызванной злоупотреблением различными препаратами, в том числе бензодиазепинов [2, 3].

Исследования, проведенные на различных экспериментальных моделях животных, показали, что воздействие алкоголя приводит к снижению чувствительности к алкоголю и другим бензодиазепиновым агонистам [2, 4]. Злоупотребление алкоголем вызывает развитие толерантности и зависимости, посредством взаимодействия этанола с ГАМК_A / бензодиазепиновым рецепторным комплексом (ГАМК_A/БДР)

в различных структурах головного мозга [5]. ГАМК_A/БДР – пентамерный макромолекулярный мембранный комплекс, имеющий места специфического связывания для многих лигандов: γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), барбитуратов, бензодиазепинов, алкоголя и нейростероидов [6]. Предполагают, что умеренные дозы этанола действуют, непосредственно связываясь с белками, которые формируют ГАМК_A/БДР, связанных с Cl⁻-ионным каналом, функция которого аллостерически модулируется в различных областях мозга, участвующих в развитии эффектов этанола. Антагонисты ГАМК_A-рецепторов способны препятствовать развитию эффектов этанола, ингибируя его седативное, анксиолитическое действие, а также подкрепляющий эффект этанола [2, 6]. Изучение генетических факторов, влияющих на предрасположенность к алкогольной аддикции и развитие алкогольной зависимости у человека в различных популяциях, подтверждает роль гена, кодирующего α₂-субъединицу ГАМК_A/БДР, в чувствительности к острому воздействию алкоголя и развитию алкогольной зависимости [6, 7]. Исследование ГАМК_A/БДР в мозге у больных алкоголизмом в состоянии абстиненции с использованием позитронной и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, основанной на поглощении радиоактивных лигандов [¹¹C] флюмазенила и [¹²³I] иомазенила, показало снижение способности связывания рецепторов во фронтальной коре у этих пациентов

[8], что может приводить к снижению ГАМК-ергической функции в мозге, нарушению процессов торможения в ЦНС и развитию синдрома отмены алкоголя.

Одной из ведущих проблем в лечении алкоголизма является необходимость формирования новых подходов к профилактике и лечению этого заболевания, поиск эффективных фармакологических средств коррекции, действующих на молекулярные мишени влияния алкоголя в ЦНС, способных препятствовать развитию алкогольной интоксикации и зависимости.

Инновационный противосудорожный препарат галодиф (мета-хлоро-бензгидрилмочевина) является производным гидантоина. В отличие от большинства аналогов, он сам является действующим веществом, не требующим трансформации в печени, что значительно (в 8–12 раз) снижает токсичность и исключает побочные эффекты (сонливость, гепатотоксические эффекты). Результаты клинических испытаний показали высокую эффективность антиконвульсанта галодифа, обладающего широким спектром терапевтического действия.

Целью данного исследования было изучение влияния терапии с использованием оригинального инновационного антиконвульсанта галодифа на пластичность бензодиазепиновой рецепторной системы коры головного мозга крыс при экспериментальном алкоголизме и БДР тромбоцитов крови у больных алкоголизмом в качестве экстрацеребральной модели оценки эффективности проводимой терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на 250 крысах-самцах Вистар массой 150–200 г. Для изучения влияния оригинального антиконвульсанта м-хБГМ на потребление этанола и выраженность патологического влечения к нему животных тестировали на предпочтение (выраженность алкогольной мотивации) в условиях свободного выбора между 15% раствором этанола и водой в течение 14 суток (двухбутылочный оральный тест). Животных, предпочитавших этанол (уровень потребления составил более 50%), делили на две группы: 1-я группа в течение 10 месяцев подвергалась принудительной алкоголизации (15% раствор этанола в качестве единственного источника жидкости) – «многопьющие» крысы; 2-я группа не имела доступа к этанолу весь экспериментальный период – «малопьющие» крысы. Животные, у которых уровень потребления этанола был менее 10% от общего количества жидкости, составили группу «отвергавших» этанол (3-я группа) и содержались без доступа к этанолу весь период. По окончании экспериментального периода проводили повторное тестирование на предпочтение в группе «многопьющих» крыс и выделяли животных, не изменивших свое предпочтение к этанолу; животных, изменивших свое предпочтение, в эксперимент не включали. Таким образом, были отобраны крысы с высокой алкогольной мотивацией («многопьющие»).

Крыс всех экспериментальных групп распределяли на равные группы: одним группам, начиная с 15-х суток, вводили м-хБГМ в виде суспензии на 1% крахмальной слизи внутривентрикулярно в дозе 100 мг/кг массы тела и регистрировали среднесуточное потребление 15% раствора этанола с последующим пересчетом на 96% раствор этанола, другим (группы сравнения – контроль) вместо м-хБГМ вводили соответствующий объем 1% крахмальной слизи.

Для изучения бензодиазепиновой рецепторной системы мозга крыс с различным предпочтением к алкоголю и влияния м-хБГМ на бензодиазепиновую рецепторную систему мозга при экспериментальном алкоголизме часть крыс из всех исследуемых групп распределяли следующим образом: «многопьющие» крысы составили 1-ю группу; «малопьющие» – 2-ю группу; а «отвергавшие» этанол – 3-ю группу; «многопьющие» крысы, получавшие м-хБГМ в течение 14 суток, вошли в 4-ю группу.

Для проведения радиорецепторного анализа (РРА) свойств БДР в мозге крыс декапитировали под легким эфирным наркозом, мозг извлекали, кору головного мозга отделяли и замораживали в жидком азоте. Разделение образцов ткани мозга крыс на фракции мембран (синапсом и митохондрий) проводили с помощью препаративного ультрацентрифугирования. Фракции мембран замораживали и хранили при -80°C . Свойства БДР исследовали методом РРА связывания синапсомембранных и митохондриальных мембран с селективными лигандами.

Свойства БДР «центрального» типа (ЦБР) коры мозга крысы изучали методом РРА связывания [^3H] флунизтазема (85 Ки/моль; 0,2–15 нМ) с мембранами синапсомембранной фракции ткани мозга при 0°C в течение 60 минут. Концентрация мембран по белку составляла 0,2 мг/мл. Неспецифическое связывание проводили с флунизтаземом в концентрации 10 мкМ. Свойства БДР «периферического» типа (ПБР) коры мозга крысы исследовали методом РРА связывания [^3H] Ro5-4864 (90 Ки/моль) с мембранами митохондриальной фракции коры головного мозга крысы.

Группу пациентов составили 68 мужчин в возрасте от 23 до 52 лет, страдавших алкоголизмом второй стадии (диагноз по МКБ-10: F10.302; F10.232), при осложненных формах алкоголизма с коморбидным органическим поражением головного мозга, находившихся на лечении в клинике аддиктивных состояний НИИ психического здоровья ТНИМЦ РАН. Контрольную группу составили 20 здоровых мужчин-добровольцев.

Свойства БДР «периферического» типа (ПБР) тромбоцитов крови человека исследовали методом РРА связывания [^3H] РК 11195 (90 Ки/моль). Радиоактивный анализ количества связанного лиганда проводили в сцинтилляционном бета-счетчике «Rack-beta» (LKB). Константу диссоциации (K_d) и максимальное число мест специфического связывания (B_{max}) определяли методом анализа кривых

насыщения в координатах Скэтчарда. Распределение признаков достоверно не отличалось от нормального, поэтому для статистической обработки данных применяли параметрический метод вариационной статистики (критерий Стьюдента) с использованием программы «Statistica 10.0».

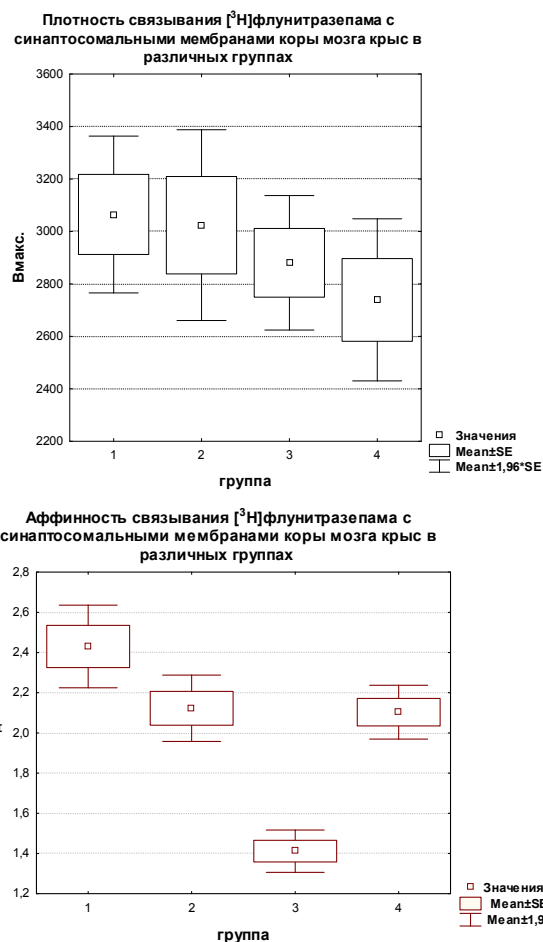
Работу проводили в лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья ТНИМЦ РАН (Томск), лаборатории физиологии, молекулярной и клинической фармакологии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ТНИМЦ РАН (Томск) и лаборатории клинической биохимии НЦ психического здоровья РАН (Москва).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение свойств БДР в мозге крыс показало, что бензодиазепиновая рецепторная система головного мозга у крыс с разным отношением к этанолу имеет существенные различия. В коре головного мозга крыс, предпочитавших алкоголь, аффинность (1/Kd) БДР «центрального» (ЦБР) и «периферического» (ПБР) типов была достоверно снижена: у 1-й группы животных – в 1,7–2 раза, у 2-й – в 1,3–1,5 раза по сравнению с животными 3-й группы (рис. 1), что приводило к снижению чувствительности к алкоголю, способствовало развитию толерантности и формированию физической зависимости. Плотность рецепторов в коре головного мозга крыс 1-й и 2-й групп была повышена по сравнению с животными 3-й группы, причем наиболее существенные изменения выявлены для рецепторов «периферического» типа (150–160%), что подтверждает большую степень ответа ПБР на интоксикационное и повреждающее действие этанола.

Галодиф эффективно снижал выраженность алкогольной мотивации у крыс, предпочитавших алкоголь, и оказывал модулирующее действие на бензодиазепиновую рецепторную систему головного мозга крыс 1-й группы («многопьющих»). В коре головного мозга крыс 1-й группы при хроническом воздействии 15% этанола галодиф повышал аффинность ЦБР и ПБР (1/Kd) (в 1,2–1,6 раза соответственно, рис. 2), что приводило к увеличению нейромедиации ГАМК, вызывало снижение толерантности к алкоголю и уменьшение уровня его потребления. Галодиф вызывал тенденцию к снижению плотности (B_{max}) ЦБР и ПБР в мозге крыс 1-й группы, приближая их значение к данным 3-й группы («отвергавших» этанол) (рис. 2), что свидетельствует о снижении экспрессии БДР, вызванной воздействием алкоголя.

Полученные нами результаты доказывают снижение аффинности БДР в коре головного мозга крыс, предпочитавших алкоголь. Это может свидетельствовать о том, что нейропластические адаптивные изменения БДР в мозге возникают раньше, чем формируется выраженное токсическое воздействие алкоголя на мозг [5, 8]. Действие этанола может быть обусловлено разной экспрессией субъединиц ГАМК_AR [6].



Р и с у н о к 1. Статистический анализ показателей плотности (а) и аффинности (б) связывания [³H] флунизтрапеама с синапсомальными мембранами коры мозга крыс в различных экспериментальных группах

ГАМК_A/БДР – пентамерный комплекс, состоящий из 5 белковых субъединиц, которые связаны с Cl⁻ ионным каналом и являются, в основном, изоформами семейства α-, β-, γ-субъединиц рецептора [4, 7].

Функциональные различия подтипов ГАМК_AR и их чувствительность к этанолу обусловлены изменчивостью в композиции субъединиц рецептора: изоформы γ-субъединицы γ2S и p, δ и 2γL различаются по своей чувствительности к этанолу.

Хроническое употребление алкоголя вызывает разные нейроадаптивные изменения (индукцию нейропластичности) в ЦНС, приводит к изменению экспрессии и композиции субъединиц ГАМК_AR, что связано с изменением их функционального вклада в процессы торможения в ЦНС и может играть существенную роль в адаптации к длительному воздействию этанола и в развитии толерантности [4, 9, 10, 11, 15]. Эти нейропластические изменения приводят к нарушению ГАМК-ергической функции, процессов торможения в мозге, что может обуславливать гиперактивность, включая судорожную активность при развитии алкогольного абстинентного синдрома.

Нами установлено, что воздействие этанола вызывает изменение ПБР, не связанных с ГАМК_AР, локализованных в митохондриальной мембране, в основном в глиальных клетках мозга, и обеспечивающих перенос холестерина внутрь митохондрий [14].

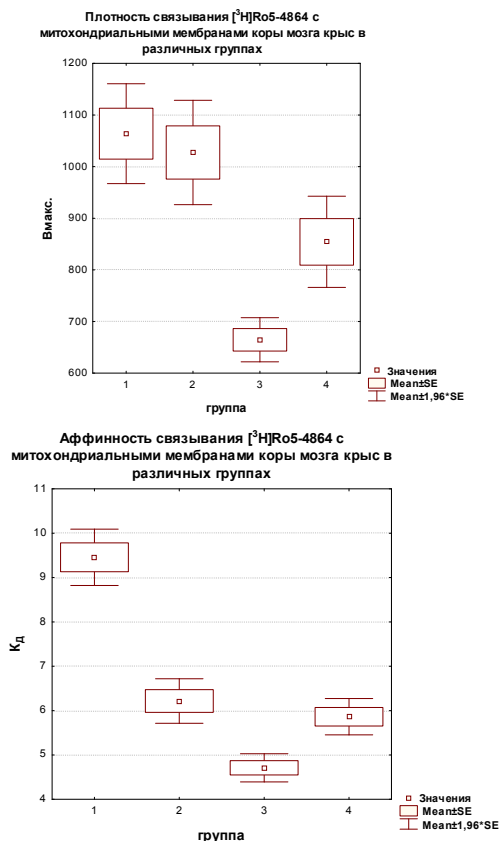


Рисунок 2. Статистический анализ показателей плотности (а) и аффинности (б) связывания $[^3\text{H}]\text{Ro5-4864}$ с митохондриальными мембранами коры мозга крыс в различных экспериментальных группах

Таким образом, ПБР влияют на регуляцию синтеза нейростероидов, являющихся эндогенными модуляторами ГАМК_A/БДР в ЦНС [9]. Бензодиазепины, анксиолитики, анестетики и алкоголь осуществляют некоторые эффекты через ПБР, регулируя продукцию нейростероидов и их метаболитов, являющихся критическими компонентами нормальной функции мозга [12, 13, 14]. ПБР опосредованно влияют на ГАМК-ергическую функцию мозга, в основном реагируя на нейротоксическое воздействие и разные повреждения мозга.

Одной из ведущих является гипотеза развития толерантности к этанолу за счет усиления ГАМК-действия в эффектах этанола. Это подтверждает, что нечувствительность к этанолу может быть обусловлена сниженной чувствительностью к ГАМК и ГАМК-модуляторам. В результате исследований мы получили фактический материал, подтверждающий гипотезу о биологической детерминированности свойств БДР в коре головного мозга крыс с разным предпочтением этанола и однонаправленным изменением их под влиянием хронической алкоголизации.

Результаты наших исследований влияния галодифа на выраженность патологического влечения к этанолу у крыс в эксперименте свидетельствуют о терапевтической эффективности галодифа, связанной с его влиянием на функцию бензодиазепиновой рецепторной системы мозга. Влияние курсового применения препарата в течение 14 суток (100 мг/кг в сутки) приводит к изменению свойств БДР «центрального» и «периферического» типов. Причем в большей степени отмечено влияние на БДР митохондриальной локализации – ПБР, связанные с энергетическими и нейроэндокринными функциями нейронов и глии, что приобретает особое значение при нейротоксическом действии алкоголя. Галодиф повышал аффинность БДР к $[^3\text{H}]\text{флунизтапаму}$ и снижал компенсаторную экспрессию (плотность) рецепторов в коре головного мозга крыс при экспериментальном алкоголизме, что свидетельствует о повышении функции ГАМК_A/БДР и, соответственно, ГАМК-нейротрансмиссии, нормализующей баланс возбуждающей и ингибиторной функций мозга. Аналогичные изменения выявлены при изучении связывания селективного лиганда $[^3\text{H}]\text{Ro5-4864}$ с БДР «периферического типа» в коре мозга крыс, регулирующих экспрессию нейроактивных стероидных гормонов под влиянием терапии. Повышение чувствительности ГАМК_A/БДР-комплекса под влиянием галодифа может быть следствием более эффективной функциональной связи активных сайтов рецепторного комплекса: БДР и хлорного канала, препарат можно рассматривать в качестве позитивного аллостерического модулятора БДР.

Результаты исследования клинической эффективности галодифа у больных алкоголизмом выявили антиконвульсивный, анальгезирующий и седативный эффекты и были рекомендованы авторами для применения как в стационарах, так и в амбулаторных условиях в качестве противорецидивного и профилактического средства в лечении алкоголизма. Кроме того, был выявлен целый ряд дополнительных ценных свойств препарата: галодиф обладает антиоксидантным, ноотропным, антиаритмическим, дегидратирующим и антигипоксическим свойствами. Курсовое применение оригинального антиконвульсанта галодиф в течение 21 дня в суточной дозе 300 мг (по 100 мг 3 раза в день) у больных в абстинентном и постабстинентном состоянии вызывало редукцию выраженности симптомов, характерных для синдрома отмены алкоголя. Галодиф оказывал выраженное вегетостабилизирующее, нормолептическое, анальгезирующее действие, а также проявлял устойчивый лечебный эффект за счёт снижения выраженности симптомов синдрома отмены алкоголя и патологического влечения к этанолу. Сравнительный анализ плотности БДР плазматических мембран тромбоцитов крови показал достоверное повышение плотности БДР (B_{max}) у больных алкоголизмом по сравнению со здоровыми добровольцами.

Терапия галодифом приводила к снижению экспрессии БДР, модулирующих функцию ГАМК_A-рецепторов, что выражалось в снижении плотности рецепторов тромбоцитов крови у больных алкоголизмом до уровня контрольных значений у здоровых добровольцев (рис. 3).

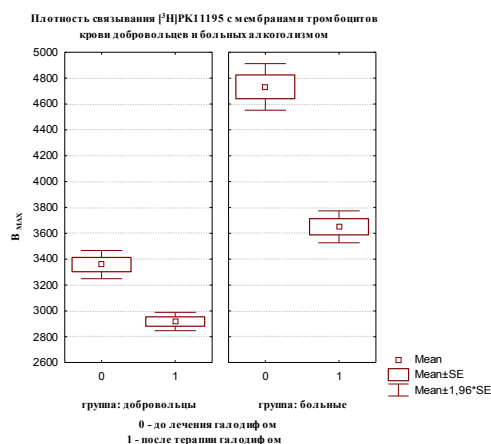


Рисунок 3. Статистический анализ плотности связывания [³H] PK11195 (B_{max}) с мембранами тромбоцитов крови больных алкоголизмом и добровольцев до и после терапии галодифом

Экспрессия рецепторов – плотность БДР тромбоцитов – экстрацеребральный показатель нейропластических изменений в ЦНС, лежащих в основе развития патологического влечения к алкоголю и аддикции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами показана эффективность терапии с использованием оригинального антиконвульсанта галодиф у больных с выраженным компульсивным влечением к алкоголю, ассоциированным с изменением экспрессии БДР тромбоцитов крови, используемой в качестве экстрацеребральной модели оценки нейропластических изменений под влиянием хронического воздействия алкоголя и терапевтической эффективности фармакологических препаратов.

Перспективы лечения алкогольной аддикции связаны с использованием новых препаратов, оказывающих модулирующее действие на ГАМК_A/бензодиазепиновые рецепторы, стимулирующих ГАМК-медиацию, проявляющих анксиолитические свойства без выраженного седативного эффекта, не формирующих зависимость и синдром отмены при их использовании [15, 16]. В этой связи применение противосудорожных препаратов, влияющих на мишени действия алкоголя – БДР, и в частности галодифа, может обеспечить новый фармакотерапевтический подход к профилактике и лечению этого заболевания [17].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена в рамках поисковых научных исследований «Разработка методов персонализированной терапии у больных аддиктивными расстройствами». Шифр темы 0550-2016-0401. Номер госрегистрации АААА-А16-116042610053-7.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено этическими комитетами НИИ психического здоровья и НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ТНИМЦ РАН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина И.П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ. Наркология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Балашов А.М. Система ГАМК и алкоголь: существует ли «этанольный рецептор»? (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Алкоголизм. Приложение к журналу. 2007; 1: 56–62.
3. Бохан Н.А., Мандель А.И. Старые и новые проблемы наркологии в контексте междисциплинарных исследований. *Вопросы наркологии*. 2017; 1: 26–62.
4. Criswell H.E., Breese G.R. A conceptualization of integrated actions of ethanol contributing to its GABA mimetic profile: a commentary. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30: 1407–1425.
5. Collingridge G.L., Isaac J.T., Wang Y.T. Receptor trafficking and synaptic plasticity. *Nature Reviews. Neuroscience*. 2004; 5: 952–962.
6. Mehta A.K., Ticku M.K. Effect of chronic administration of ethanol on GABA(A) receptor assemblies derived from alpha2-, alpha3, beta2- and gamma2-subunits in the rat cerebral cortex. *Brain Res*. 2005; 1031 (1): 134–137.
7. Li D., Sulovari A., Cheng C., Zhao H., Kranzler H.R., Gelernter J. Association of gamma-aminobutyric acid A receptor $\alpha 2$ gene (GABRA2) with alcohol use disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2014; 39 (4): 907–918.
8. Goldstein R.Z., Volkow N.D. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat. Rev. Neurosci*. 2008; 12: 652–669.
9. Шушпанова Т.В., Солонский А.В. Синаптогенез и формирование бензодиазепиновых рецепторов мозга человека в условиях пренатальной алкоголизации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 1 (112): 60–67.
10. Shushpanova T.V., Solonskii A.V. Synaptogenesis and the formation of benzodiazepine receptors in the human brain in conditions of prenatal alcoholization. *Neurosci Behav Physiol*. 2013; 43 (4): 423–430.
11. Shushpanova T.V., Bokhan N.A., Lebedeva V.F., Solonskii A.V., Uduv V.V. The effect of chronic alcohol abuse on the benzodiazepine receptor system in various areas of the human brain. *African J Psychiatry*. 2016; 19 (3): 1000365 doi: 10.4172/2378-5756.1000365
12. Papadopolous V., Baraldi M., Guilarte T. R. et al. Translocator protein (18 kDa): New nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends Pharmacol. Sci*. 2006; 27: 402–409.
13. Шушпанова Т.В., Семке В.Я. Периферические бензодиазепиновые рецепторы тромбоцитов при алкоголизме. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2006; 11 (106): 53–56.
14. Shushpanova T., Bokhan N., Novozheyeva T. Density of thrombocyte benzodiazepine receptors and levels of neuroactive steroid hormones in alcoholic patients. *European Neuropsychopharmacology*. 2013. 23 (Suppl 2): S555 (P.6.a.005)
15. Shushpanova TV. Influence of maternal alcoholism on the brain benzodiazepine receptor in human embryo and fetus during ontogeny. *J of Alcohol & Drug Depend*. 2014; 2: 176. doi: 10.4172/2329-6488.1000176
16. Markova E., Knyazeva M., Kozlov V. Applied and Fundamental Studies: Proceedings of the 1st International Academic Conference. October 27–28, 2012; St. Louis, Missouri, USA. 2012: 21–26.

17. Шушпанова Т.В., Семке В.Я., Солонский А.В., Бохан Н.А., Удуд В.В. Бензодиазепиновая рецепторная система мозга человека и крысы в развитии алкогольной аддикции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2014; 5: 50–54.

Поступила в редакцию 2.02.2018
Утверждена к печати 2.04.2018

Шушпанова Тамара Владимировна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии.

Новожеева Татьяна Петровна, д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии.

Мандель Анна Исаевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения аддитивных состояний.

Князева Елена Михайловна, доцент школы базовой инженерной подготовки Томского политехнического университета.



Шушпанова Тамара Владимировна, shush59@mail.ru

УДК 616.89-008.441.13:615.03

For citation: Shushpanova T.V., Novozheeva T.P., Mandel A.I., Knyazeva E.M. Molecular targets of action of innovative anticonvulsant galodif in therapy of alcohol dependence. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018; 2 (99): 120–126. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-120-126](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-120-126)

Molecular targets of action of innovative anticonvulsant galodif in therapy of alcohol dependence

Shushpanova T.V.¹, Novozheeva T.P.¹, Mandel A.I.¹, Knyazeva E.M.²

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

² School of Basic Engineering Training of Tomsk Polytechnic University
Belinsky Street 55, 634050, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Alcohol causes neuroplastic changes in benzodiazepine receptors, modulating GABA-receptors (GABA_AR), which support alcohol addiction. The study of the properties of benzodiazepine receptors (BDR) in the brains of Wistar rats with different preferences for alcohol shows that the affinity of binding of [³H] flunitrazepam and [³H] Ro5-4864 in membrane fractions is reduced, and the density of specific bindings it is increased in the cerebral cortex of “multi- and “low-drinking” rats in comparison with “rejecting” ethanol animals. The introduction of an anticonvulsant meta-chloro-benzhydrylurea (galodif) increases the affinity of benzodiazepine receptors in the cerebral cortex of “multi-drinking” rats, which leads to an increase in GABA neurotransmission in the brain of these animals, causing a decrease in alcohol consumption. Galodif reduces the expression of BDR plasma membranes of blood platelets in patients with alcoholism to the level of control values. The use of anticonvulsant drugs that affect the target of alcohol – BDR, and in particular galodif, can provide a new pharmacotherapeutic approach to prevention and treatment of this disease.

Keywords: alcohol, alcoholism, anticonvulsant, γ -amino butyric acid, benzodiazepine receptors, brain.

REFERENCES

- Anokhina I.P. Osnovnyie biologicheskie mekhanizmy zavisimosti ot psihoaktivnykh veshchestv. Narkologiya: natsionalnoe rukovodstvo [Main biological mechanisms of substance dependence. Narcology: National Handbook]. N.N. Ivanets, I.P. Anokhina, M.A. Vinnikova, eds. M.: GEOTAR-Media, 2008 (in Russian).
- Balashov A.M. Sistema GAMK i alkogol: suschestvuet li «etanolnyy retseptor»? (obzor) [GABA system and alcohol: does “ethanol receptor” exist? (review)]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova – S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. Alkogolizm. Prilozhenie k zhurnalu [Alcoholism. Supplement to journal]. 2007; 1: 56–62 (in Russian).
- Bokhan N.A., Mandel A.I. et al. Staryie i novye problemy narkologii v kontekste mezhdistsiplinarnykh issledovaniy [Old and new issues of addiction medicine in the context of interdisciplinary research]. *Voprosy narkologii – Journal of Addiction Problems*. 2017; 1: 26–62 (in Russian).
- Criswell H.E., Breese G.R. A conceptualization of integrated actions of ethanol contributing to its GABA mimetic profile: a commentary. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30: 1407–1425.
- Collingridge G.L., Isaac J.T., Wang Y.T. Receptor trafficking and synaptic plasticity. *Nature Reviews. Neuroscience*. 2004; 5: 952–962.
- Mehta A.K., Ticku M.K. Effect of chronic administration of ethanol on GABA(A) receptor assemblies derived from alpha2-, alpha3, beta2- and gamma2-subunits in the rat cerebral cortex. *Brain Res*. 2005; 1031 (1): 134–137.
- Li D., Sulovari A., Cheng C., Zhao H., Kranzler H.R., Gelernter J. Association of gamma-aminobutyric acid A receptor $\alpha 2$ gene (GABRA2) with alcohol use disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2014; 39 (4): 907–918.
- Goldstein R.Z., Volkow N.D. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat. Rev. Neurosci*. 2008; 12: 652–669.
- Shushpanova T.V., Solonsky A.V. Sinaptogenez i formirovanie benzodiazepinovykh retseptorov mozga cheloveka v usloviyakh prenatalnoy alkogolizatsii [Synaptogenesis and formation of benzodiazepine receptors in the human brain in conditions of prenatal alcoholization]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova – S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012; 1 (112): 60–67 (in Russian).
- Shushpanova T.V., Solonskii A.V. Synaptogenesis and the formation of benzodiazepine receptors in the human brain in conditions of prenatal alcoholization. *Neurosci Behav Physiol*. 2013; 43 (4): 423–430.
- Shushpanova T.V., Bokhan N.A., Lebedeva V.F., Solonskii A.V., Udud V.V. The effect of chronic alcohol abuse on the benzodiazepine receptor system in various areas of the human brain. *African J Psychiatry*. 2016; 19 (3): 1000365 doi: 10.4172/2378-5756.1000365
- Papadopoulos V., Baraldi M., Guilarte T. R. et al. Translocator protein (18 kDa): New nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends Pharmacol. Sci*. 2006; 27: 402–409.

13. Shushpanova T.V., Semke V.Ya. Perifericheskie benzodiazepinovyie retseptoryi trombositov pri alkogolizme [Peripheral benzodiazepine receptors of thrombocytes in alcoholism]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova – S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2006; 11 (106): 53–56 (in Russian).
14. Shushpanova T., Bokhan N., Novozheyeva T. Density of thrombocyte benzodiazepine receptors and levels of neuroactive steroid hormones in alcoholic patients. *European Neuropsychopharmacology*. 2013. 23 (Suppl 2): S555 (P.6.a.005)
15. Shushpanova TV. Influence of maternal alcoholism on the brain benzodiazepine receptor in human embryo and fetus during ontogeny. *J of Alcohol & Drug Depend.* 2014; 2: 176. doi: 10.4172/2329–6488.1000176
16. Markova E., Knyazeva M., Kozlov V. Applied and Fundamental Studies: Proceedings of the 1st International Academic Conference. October 27–28, 2012; St. Louis, Missouri, USA. 2012: 21–26.
17. Shushpanova T.V., Semke V.Ya., Solonsky A.V., Bokhan N.A., Udut V.V. Benzodiazepinovaya retseptornaya sistema mozga cheloveka i krysy v razvitii alkogol'noy addiktsii [Brain benzodiazepine receptors in humans and rats with alcohol addiction]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova – S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014; 5: 50–54 (in Russian).

Received February 2.2018

Accepted April 2.2018

Shushpanova Tamara V., PhD, lead researcher of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Novozheeva Tatyana P., MD, senior researcher of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Mandel Anna I., MD, Prof., lead researcher of Addictive States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Knyazeva Elena M., senior lecturer, School of Basic Engineering Training of Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation.



Shushpanova Tamara V., shush59@mail.ru

УДК 616.895.8:615.03:577.171

Для цитирования: Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В. Сравнительная динамика уровней пролактина, эстрадиола и тестостерона у пациенток с параноидной шизофренией в процессе антипсихотической терапии. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 2 (99): 127–132. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-127-132](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-127-132)

Сравнительная динамика уровней пролактина, эстрадиола и тестостерона у пациенток с параноидной шизофренией в процессе антипсихотической терапии

Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В.

Московский НИИ психиатрии – филиал НМИЦПН им. В.П. Сербского
Россия, 107258, Москва, ул. Потешная, 3

РЕЗЮМЕ

Противоречивость данных литературы относительно влияния антипсихотиков первого и второго поколений на уровни пролактина и половых гормонов диктует необходимость проведения сравнительных исследований уровней указанных гормонов на разных этапах антипсихотической терапии. **Цель:** изучение особенностей динамики уровней пролактина, эстрадиола и тестостерона в сыворотке крови у пациенток с параноидной шизофренией в процессе антипсихотической терапии. **Материалы и методы.** У 131 пациентки с параноидной шизофренией в процессе монотерапии оланзапином, клозапином, кветиапином и галоперидолом исследовались показатели пролактина, эстрадиола и тестостерона иммуноферментным методом. Гормональные показатели определяли до начала терапии (фон), через 3–4 и 6–8 недель терапии. **Результаты.** Терапия галоперидолом независимо от фоновых значений приводит к значимому ($p < 0,01$) повышению содержания пролактина в крови, а терапия клозапином и кветиапином – к значимому ($p < 0,01$) снижению изначально повышенного уровня пролактина. Характер влияния оланзапина зависит от фонового уровня пролактина: при уровне пролактина более 1000 мМЕ/л препарат приводит к снижению уровня гормона, менее 1000 мМЕ/л – повышает его и не изменяет показателей пролактина, если они находятся в нормативном диапазоне. При терапии исследованными антипсихотиками отмечалось значимое ($p < 0,01$) снижение уровней эстрадиола на фоне значимого ($p < 0,01$) повышения уровней тестостерона. **Выводы.** Авторами обосновывается гипотеза о том, что снижение уровня эстрадиола на фоне повышения уровня тестостерона у пациенток с параноидной шизофренией способствует развитию у них менструальных дисфункций. Ключевую роль в повышении уровня тестостерона у женщин в процессе антипсихотической терапии играет снижение уровня эстрадиола и в меньшей степени изменение уровня пролактина.

Ключевые слова: шизофрения, антипсихотическая терапия, пролактин, эстрадиол, тестостерон.

ВВЕДЕНИЕ

В отечественной и зарубежной литературе последних десятилетий большое внимание уделяется исследованиям особенностей изменений уровня пролактина у больных шизофренией при антипсихотической терапии. В большинстве работ приводятся данные о значительном влиянии рисперидона и галоперидола на развитие гиперпролактинемии [1, 2, 3, 4, 5]. В ряде других исследований терапия такими антипсихотиками второго поколения, как оланзапин, клозапин и кветиапин, характеризуется отсутствием заметного влияния на секрецию пролактина и, как следствие, отсутствием заметного влияния на развитие нарушений менструального цикла (НМЦ) [6, 7]. Вместе с тем данные о влиянии АВП на секрецию периферических гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГ) оси, таких как эстрадиол и тестостерон, а также о возможных взаимовлияниях изменения секреции пролактина и указанных гормонов и формировании на этом фоне менструальных дисфункций весьма малочисленны и противоречивы [8, 9, 10, 11].

Так, в исследовании Т.Ж. Huber, М. Borsutzky, проводимом у пациентов, госпитализированных с острой психотической симптоматикой, не были обнаружены корреляции между уровнем пролактина и эстрадиола и различия между уровнем эстрадиола у пациентов как на терапии антипсихотиками, так

и после ее прекращения [12]. Другие исследования пациентов с шизофренией обнаружили отрицательную корреляцию между пролактином и уровнем эстрадиола [13, 14, 15]. Интересно, что в указанных исследованиях описывалось снижение уровня эстрадиола и формирование гипогонадизма у женщин с шизофренией, однако данные о связях этих изменений с формированием НМЦ не были обнаружены.

В то же время в исследованиях, проводимых в области гинекологии и эндокринологии, приводятся данные о том, что гиперпролактинемия, а также изменение уровней половых гормонов (снижение эстрадиола и повышение тестостерона), особенно изменение их соотношения, приводит к развитию указанных нарушений [16, 17].

Цель – изучение особенностей динамики уровней пролактина, эстрадиола и тестостерона в сыворотке крови у пациенток с параноидной шизофренией в процессе антипсихотической терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили данные обследования 131 пациентки в возрасте от 18 до 53 лет (средний возраст $34,6 \pm 9,2$ года), находившихся на стационарном лечении в клиниках МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России и отделениях ГКП № 4 им. П.Б. Ганнушкина.

У всех обследованных пациенток была диагностирована параноидная шизофрения (F20.0) в соответствии с критериями МКБ-10.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 53 лет; отсутствие органических заболеваний ЦНС; отсутствие эндокринных заболеваний; отсутствие тяжелых форм соматических и гинекологических заболеваний; отсутствие беременности и лактации; «wash-out»-период в течение 7–10 дней перед назначением антипсихотических препаратов в тех случаях, когда больные, длительно страдающие шизофренией, до начала исследования получали антипсихотическую терапию. От всех обследованных пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Основную группу составили 106 пациенток (27,36±7,2 года), которым проводилась монотерапия одним из антипсихотиков второго поколения (АВП). Отбор больных в подгруппы осуществлялся рандомизированным способом. Таким образом, в зависимости от назначаемого препарата было сформировано 3 основные подгруппы больных (I – при терапии клозапином, II – оланзапином, III – кветиапином). В качестве подгруппы сравнения обследовано 25 женщин, получавших терапию антипсихотиком первого поколения (АПП) – галоперидолом. Сравнимые выборки были сопоставимы по основным клинко-демографическим показателям (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Клинко-демографические характеристики исследованных больных				
Показатель	Основная группа			Группа сравнения
	Клозапин (I группа)	Оланзапин (II группа)	Кветиапин (III группа)	Галоперидол (IV группа)
Количество	35 (26,7%)	37 (28,3%)	34 (26%)	25 (19%)
Средний возраст (M±s)	36,7±7,4	32,5±10	35,2±9,7	34,2±5,1
F20.00	100%	100%	100%	100%
Длительность заболевания, лет (M±s)	9,3±5,2	8,4±4,7	7,6±4,5	11,2±5,8
Средняя сут. доза, мг (M±s)	343,4±91	15,5±5,6	422±43	25,3±10,5
НМЦ	51%	51%	44%	52%

Исследование пациентов проводилось динамически на определенных этапах терапевтического процесса: фон (1-й этап) – до назначения терапии; 3–4-я неделя терапии (2-й этап) и 6–8-я неделя терапии (3-й этап).

Основными методами работы являлись: клинко-психопатологический, клинко-эндокринологический, биохимический и клинко-статистический.

Определение содержания гормонов пролактина, эстрадиола и тестостерона проводилось натошак в утренние часы в сыворотке крови иммуноферментным методом на фотометре вертикального сканирования Multiscan Agent («Labsystems», Финляндия) с использованием реактивов фирмы «Алкор-Био». Референсные значения гормонов: пролактин – 70–700 мМЕ/л; эстрадиол – 30–120 пг/мл; тестостерон – 0,2–4,0 нмоль/л.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием компьютерной статистической программы «Statistica» версия 7.0 (StatSoft, Inc., USA для Windows) с вычислением средних значений (M) и ошибки среднего (±SE). Для сравнения показателей применялись непараметрические методы статистической оценки: для сравнения двух зависимых переменных – критерий Вилкоксона, анализ межгрупповых различий проводился с помощью теста Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи между переменными использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считались достоверными при $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Фоновые уровни пролактина превышали нормативные показатели в среднем на 80% ($p < 0,01$) как в основных подгруппах, так и в подгруппе сравнения. При этом фоновые показатели во всех подгруппах не имели статистически значимых различий (табл. 2). В процессе терапии клозапином и кветиапином происходила нормализация уровней пролактина уже на 2-м этапе исследования вне зависимости от величин фоновых показателей.

Т а б л и ц а 2

Динамика уровня пролактина у пациенток с параноидной шизофренией в процессе антипсихотической терапии

Этап	Клозапин (I группа, n=29)	Оланзапин (II группа, n=46)	Кветиапин (III группа, n=32)	Галоперидол (IV группа, n=33)
1-й этап	1450,2±260,2	1132,0±162,2	1676,8±237,5	1564,4±139
2-й этап	447,5±54,5*	799,4±79,8*	648,8±188,1*	1892,0±141*
3-й этап	383,3±46,6*	696,6±76,2*†	525,2±137,3*	1843,5±126*

Примечание. Значимость внутригрупповых различий по сравнению с фоновыми значениями: * – $p < 0,01$ (критерий Вилкоксона); значимость внутригрупповых различий между 2-м и 3-м этапами: † – $p < 0,01$ (критерий Вилкоксона).

Характер влияния оланзапина зависел от фонового уровня пролактина в сыворотке крови: при исходно нормативных уровнях пролактина оланзапин не оказывал своего пролактогенного действия (12% случаев). При цифрах, превышающих 1000 мМЕ/л, происходило снижение и нормализация уровня гормона к 6–8-й неделе терапии (70% случаев). У пациенток с уровнем пролактина в пределах 700–1000 мМЕ/л происходило повышение его содержания через месяц терапии с последующим его снижением и в ряде случаев с нормализацией к 6–8-й неделе лечения (18% случаев). Таким образом, средние показатели пролактина в целом по подгруппе не превышали референтные значения лишь на 3-м этапе исследования. Терапия галоперидолом сопровождалась статистически значимым ($p = 0,00005$) подъемом уровня пролактина в среднем на 90% от фоновых показателей уже на 3–4-й неделе и незначительным его снижением в конце терапии ($p = 0,00002$ относительно фона). Пролактогенное влияние галоперидола не зависело от фоновых показателей пролактина.

На 1-м этапе (фон) исследования периферических гормонов ГГГ-оси было обнаружено, что у части пациенток уровень эстрадиола находился ниже нормативных показателей в среднем на 12%.

Т а б л и ц а 3

Динамика уровня эстрадиола у пациенток с параноидной шизофренией в процессе антипсихотической терапии (Н ФФ 30–120 пг/мл)

Этап	Клозапин (I группа, n=29)	Оланзапин (II группа, n=46)	Кветиапин (III группа, n=32)	Галоперидол (IV группа, n=33)
1-й этап	57,1±6,2	71,2±8,9	65,3±7,8	65,3±8,7
2-й этап	29,7±5,6*	35,8±6,7*	34,9±7,8*	37,8±9,7†
3-й этап	26,3±7,2*	36,7±8,7*	36,4±9,1*	32,7±6,4*

П р и м е ч а н и е. Значимость внутригрупповых различий по сравнению с фоновыми значениями на выделенных этапах терапии: * – $p < 0,01$; † – $p < 0,001$ (критерий Вилкоксона).

По частоте встречаемости пациенток с уровнем эстрадиола ниже референсных показателей до включения в исследование подгруппы не различались между собой и находились в пределах от 42,8% до 53% случаев. Обнаружено, что в I и II подгруппах низкие фоновые показатели эстрадиола коррелировали с высокими фоновыми значениями пролактина ($r = -0,48$; $p = 0,01$ и $r = -0,67$, при $p = 0,01$ соответственно подгруппам). В процессе исследования было выявлено дальнейшее снижение среднего уровня эстрадиола у пациенток во всех подгруппах, при этом данные изменения были выраженными и статистически значимыми уже на 3–4-й неделе исследования ($p < 0,01$).

Количество пациенток с уровнем эстрадиола ниже нормативных показателей ко 2-му этапу терапии было сопоставимым в I, II и III подгруппах и находилось в пределах от 72,9% до 85,3% случаев. У больных в подгруппе сравнения на 2-м этапе исследования частота встречаемости пациенток с низкими значениями эстрадиола не превышала фоновых показателей (44%) и значимо ($p < 0,01$) возрастала (до 76%) лишь к 6–8-й неделе исследования. В то время как при терапии галоперидолом и оланзапином выявлялась отрицательная корреляционная зависимость между снижением уровня эстрадиола и повышением уровня пролактина: по окончании терапии галоперидолом ($r = -0,59$, при $p = 0,03$) и на 2-м и 3-м этапах терапии оланзапином ($r = -0,58$, при $p = 0,03$ и $r = -0,75$, при $p = 0,002$ соответственно этапам).

В отличие от эстрадиола, фоновые уровни тестостерона у всех пациенток находились в нормативном диапазоне. Динамика уровня тестостерона в процессе исследования имела противоположную тенденцию по отношению к уровню эстрадиола (табл. 4).

Т а б л и ц а 4

Динамика уровня тестостерона у женщин с параноидной шизофренией в процессе антипсихотической терапии

Этап	Клозапин (I группа, n=29)	Оланзапин (II группа, n=46)	Кветиапин (III группа, n=32)	Галоперидол (IV группа, n=33)
1-й этап	1,9±0,19	2,6±0,22	2,6±0,28	2,4±0,2
2-й этап	2,2±0,22	2,8±0,24	2,7±0,32	3,0±0,2†
3-й этап	2,6±0,21†	3,2±0,22*	3,4±0,19*	3,4±0,1†

П р и м е ч а н и е. Значимость внутригрупповых различий по сравнению с фоновыми значениями на выделенных этапах терапии: * – $p < 0,01$; † – $p < 0,001$ (критерий Вилкоксона).

При терапии АВП (клозапин, оланзапин и кветиапин) отмечалось статистически значимое ($p < 0,01$) повышение уровня тестостерона на 6–8-й неделе терапии, а в подгруппе галоперидола – уже на 3–4-й неделе исследования. Число пациенток с повышением уровня тестостерона в среднем на 25% при терапии всеми исследуемыми препаратами составляло ко 2-му этапу от 59% до 74,2%. К 6–8-й неделе терапии повышение уровней тестостерона выше референсных показателей наблюдалось в диапазоне от 17,6% до 26,0% случаев и встречалось с одинаковой частотой во всех подгруппах. В ходе исследования было обнаружено, что низкие уровни эстрадиола коррелировали с высокими значениями тестостерона на 3-м этапе терапии как АВП, так и галоперидолом ($r = -0,57$, $p = 0,002$ – терапия с применением оланзапина; $r = -0,56$, $p = 0,001$ – терапия клозапином; $r = -0,47$, $p = 0,003$ – терапия кветиапином; $r = -0,81$, $p = 0,001$ – терапия галоперидолом).

ОБСУЖДЕНИЕ

На современном этапе развития психофармакотерапии проблема повышения уровня пролактина при терапии антипсихотиками (АПП и АВП) у больных шизофренией является крайне актуальной и наиболее часто обсуждаемой. Однако большинство авторов ограничивается лишь констатацией того факта, что антипсихотические препараты оказывают различное влияние на уровень пролактина в крови в зависимости от специфики их аффинитета к дофаминовым рецепторам в тубероинфундибулярной области головного мозга, дозы препарата, а также в ряде случаев от половой принадлежности пациента [14, 15, 18].

Результаты, полученные в нашем исследовании, подтверждают данные научной литературы о том, что терапия галоперидолом, вне зависимости от фоновых значений, приводит к повышению содержания пролактина в крови. Пролактогенный эффект галоперидола связан с тем обстоятельством, что препарат оказывает выраженное селективное блокирующее действие на D_2 -рецепторы тубероинфундибулярной области головного мозга, к которой относятся гипоталамус и гипофиз [19]. Клозапин и кветиапин недифференцированно блокируют дофаминовые рецепторы [11] и не оказывают тем самым влияния на секрецию пролактина, что подтверждается результатами нашего исследования и выражается в значимом ($p < 0,01$) снижении изначально повышенного уровня пролактина у больных в процессе терапии указанными препаратами. Вместе с тем обращает на себя внимание неоднозначность пролактогенного эффекта оланзапина, что находит свое подтверждение и в ряде исследований [20, 21]. По всей вероятности, это связано с тем, что по выраженности влияния на D_2 -рецепторы оланзапин ближе к галоперидолу, несмотря на то что по классификации [2] относится к поливалентным антипсихотикам и по влиянию на ряд других рецепторов сходен с клозапином и кветиапином, относящимся к той же группе препаратов.

Следует также отметить, что обнаруженные нами высокие (превышающие нормативные показатели) фоновые уровни пролактина у пациенток во всех подгруппах, несмотря на проводимый «wash-out» период перед началом исследования, могут свидетельствовать о влиянии предшествующей психофармакотерапии на секрецию пролактина, так как все исследуемые больные в анамнезе неоднократно принимали различные антипсихотические препараты.

Полученные нами данные в отношении содержания эстрадиола в сыворотке крови на 1-м этапе исследования согласуются с результатами, приводимыми рядом авторов [7, 15, 22], в публикациях которых приводятся данные о снижении уровня эстрадиола у пациенток в острой фазе шизофренического процесса. В то же время мы полагаем, что низкие (ниже референсных значений) уровни эстрадиола, обнаруженные нами у больных на 1-м этапе (фон), были связаны в первую очередь с высокими (превышающими нормативные) показателями уровнями пролактина у этих больных до включения в исследование, а не с обострением психопатологической симптоматики. Наше предположение, в частности, подтверждается наличием отрицательных корреляционных связей между уровнями пролактина и эстрадиола у больных, обнаруженным до начала терапии. Дальнейшее снижение уровня эстрадиола на фоне повышения уровня пролактина у больных в процессе терапии оланзапином и галоперидолом, а также наличие отрицательных корреляций между указанными гормонами полностью подтверждает гипотезу о влиянии гиперпролактинемии любого генеза на снижение секреции эстрадиола как на центральном (гипофиз) – (влияние на секрецию ЛГ и ФС), так и на периферическом (яичники) – (влияние на секрецию эстрадиола и тестостерона) уровнях, приводимую в работах отечественных и зарубежных исследователей [3, 17].

Как известно, снижение уровня эстрадиола у женщин при гинекологической и эндокринной патологии приводит к НМЦ. Помимо того, в развитии менструальных дисфункций определенную роль играют изменения уровней и других гормонов гонадной оси, в частности тестостерона. Наши исследования подтвердили это предположение в отношении нейролептических НМЦ. Было выявлено, что динамика уровня тестостерона имела противоположную направленность по отношению к изменениям эстрадиола. Было также показано, что для терапии клозапином, оланзапином и кветиапином характерно статистически значимое ($p < 0,01$) повышение уровня тестостерона к 6–8-й неделе, а галоперидолом – уже к 3–4-й неделе. Обращает на себя внимание тот факт, что в отличие от эстрадиола фоновые уровни тестостерона у всех пациенток находились в нормативном диапазоне, и лишь к 3–4-й неделе резко возрастало число пациенток со значимым ($p < 0,01$) повышением уровня тестостерона при терапии всеми исследуемыми препаратами.

Тем не менее лишь к 6–8-й неделе у части пациенток уровень тестостерона превысил нормативные показатели. Кроме того, на 3-м этапе исследования было выявлено изменение соотношения эстрадиола и тестостерона в среднем в пределах 11/1, которое в норме составляет 15/1 и, как предполагается [23], может служить одним из диагностических критериев дисбаланса, приводящего к развитию НМЦ, которые отмечались у исследованных пациенток.

Исходя из полученных данных, можно высказать предположение о том, что в повышении уровня тестостерона ключевую роль играет снижение уровня эстрадиола, в меньшей степени – изменение уровня пролактина. Это предположение подтверждается и тем фактом, что низкие уровни эстрадиола коррелируют с высокими значениями тестостерона на всех этапах терапии как АВП, так и галоперидолом, тогда как корреляционные взаимосвязи между уровнями пролактина и тестостерона более слабые и выявляются не на всех этапах терапии.

Эта тенденция, характеризующая терапию оланзапином и галоперидолом, наряду с обнаруженной в начале исследования корреляцией низких значений эстрадиола и высоких показателей пролактина, свидетельствует о том, что нейролептическая гиперпролактинемия непосредственно влияет на синтез эстрадиола в яичниках. По литературным данным [24], пролактин, конкурентно связываясь с рецепторами гонадотропинов на уровне яичников, тормозит влияние гонадотропинов на стероидогенез и снижает чувствительность яичников к экзогенным и эндогенным гонадотропинам. Кроме того, в экспериментальных исследованиях доказано, что пролактин при добавлении к культуре гранулезных клеток преовуляторных фолликулов оказывает ингибирующее действие на синтез эстрадиола и не влияет на синтез тестостерона [23].

ВЫВОДЫ

1. Средний фоновый уровень пролактина у исследованных пациенток превышал нормативные показатели, что, по всей вероятности, непосредственно связано с предшествующей антипсихотической терапией.

2. Галоперидол значимо ($p < 0,01$) повышал уровень пролактина, а клозапин и кветиапин значимо ($p < 0,01$) снижали изначально повышенные уровни гормона. Влияние оланзапина на показатели пролактина зависели от его фоновых величин.

3. При терапии изученными препаратами отмечалось нарушение соотношения эстрадиола и тестостерона, пусковым механизмом которого является гиперпролактинемия.

4. Повышение уровней тестостерона в первую очередь связано со снижением секреции эстрадиола, а не с изменениями уровня пролактина.

5. Изменение соотношения эстрадиола и тестостерона, наряду с повышением уровня пролактина, может являться основой для развития НМЦ у пациенток с параноидной шизофренией при проведении антипсихотической терапии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией об этических принципах проведения медицинских исследований у людей и заключением ЛЭК ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава» (протокол № 43/2 от 27 апреля 2009 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Madhusoodanan S., Parida S., Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics – a review. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 2010; 25: 281–297.
- Haddad P.M., Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*. 2004; 64; 20: 2291–2314.
- Peuskens J., Pani L., Detraux J., De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2014; 28: 421–453.
- Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. Москва: ИД «Медпрактика-М», 2007: 312. Gorobets L.N. Neuroendokrinnyie disfunktsii i neurolepticheskaya terapiya [Neuroendocrine dysfunctions and neuroleptic therapy]. Moscow: Publishing House “Medpraktika-M”, 2007: 312 (in Russian).
- Корнетова Е.Г., Микилев Ф.Ф., Лобачева О.А., Бородюк Ю.Н., Бойко А.С., Семке А.В. Клинические и иммунологические особенности гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией, принимающих рisperidon. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2016; 26 (1): 5–11. Kornetova E.G., Miki-lev F.F., Lobacheva O.A., Borodyuk Yu.N., Boyko A.S., Semke A.V. Klinicheskie i immunologicheskie osobennosti giperprolaktinonii u patsientov s shizofreniei, prini-mayuschih risperidon [Clinical and immunological features of hyperprolactinemia in patients with schizophrenia receiving risperidone]. *Sotsialnaya i klinicheskaya psichiatriya – Social and Clinical Psychiatry*. 2016; 26 (1): 5–11 (in Russian).
- Perkins D.O. Prolactin- and Endocrine-Related Disorders in Schizophrenia / Medical Illness and Schizophrenia (Ed. by Meyer J.M. and Nasrallah H.A.). Amer. Psychiatr. Publ. Washington, London, 2003: 215–232.
- Kulkarni J., Hayes E., Gavrilidis E. Hormones and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2012; Mar; 25 (2): 89–95. doi: 10.1097/YCO.0b013e328350360e.
- Canuso C.M., Goldstein J.M., Wojcik J. et al. Antipsychotic medication, prolactin elevation, and ovarian function in women with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatry Res.* 2002; 111; 1 (Aug 5): 11–20.
- Lally J., MacCabe J.H. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *Br. Med. Bull.* 2015; 114 (1): 169–179.
- Cookson J., Hodgson R., Hiram J.W. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis. *J Psychopharmacol.* 2012; 26: 42–51.
- Egli M., Leeners B., Kruger T.H.C. Prolactin secretion patterns: basic mechanisms and clinical implications for reproduction. *Reproduction*. 2010; 140: 643–654.
- Huber T.J., Borsutzky M., Schneider U., Emrich H.M. Psychotic disorders and gonadal function: evidence supporting the oestrogen hypothesis. *Acta Psychiatr. Scand.* 2004; 109; 4: 269–274.
- Smith S., Wheeler M.J., Murray R., O’Keane V. The effects of antipsychotic – induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic – pituitary – gonadal axis. *Clin Psychopharmacol.* 2002; 22; 2 (Apr): 109–114.
- Bushe C., Shaw M., Peveler R. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. *J Psychopharmacol.* 2008; 22: 46–55.
- Riecher-Rössler A. Oestrogens, prolactin, hypothalamic – pituitary – gonadal axis, and schizophrenic psychoses. *Lancet Psychiatry*. 2017; Jan; 4 (1): 63–72. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30379-0
- Лавин Л. Эндокринология. М.: 1999: 1128. Lavin L. Endokrinologiya [Endocrinology]. Moscow, 1999: 1128 (in Russian).
- Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. Руководство для врачей. Книга 1. Изд 2-е. СПб., 1995: 223. Smetnik V.P., Tumilovich L.G. Neoperativnaya ginekologiya. Rukovodstvo dlya vrachei [Non-surgical gynecology. Handbook for physicians]. Book 1, 2nd edition. Saint-Petersburg, 1995: 223 (in Russian).
- Kuepper R., Skinbjerg M., Abi-Dargham A. The dopamine dysfunction in schizophrenia revisited: new insights into topography and course. *Handbook Experim. Pharmacol.* 2012; 212: 1–26.
- Carlsson A., Waters N., Carlsson M.L. Neurotransmitter interactions in schizophrenia – therapeutic implications. *Biol. Psychiatry*. 1999; 46: 1388–1395.
- Inder W.J., Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011; 45: 830–837.
- Leucht S., Cipriani A., Spineli L. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013; 382: 951–962.
- Markham J.A. Sex steroids and schizophrenia. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2012; 13: 187–207.
- Руководство по эндокринной гинекологии: 3-е изд., стереотипное / под редакцией Е.М. Вихляевой. М.: Медицинское информационное агентство, 2002: 768. Rukovodstvo po endokrinnoy ginekologii [Handbook of Endocrine Gynecology]: 3rd edition, stereotypical. E.M. Vikhlyayeva, ed. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2002: 768 (in Russian).
- Потемкин В.В. Эндокринология. М., 1986: 411. Potemkin V.V. Endokrinologiya [Endocrinology]. Moscow, 1986: 411 (in Russian).

Поступила в редакцию 12.01.2018

Утверждена к печати 2.04.2018

Горобец Людмила Николаевна – д.м.н., профессор, руководитель отделения психонейроэндокринологии.
Буланов Вадим Сергеевич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения психонейроэндокринологии.
Литвинов Александр Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения психонейроэндокринологии.



Горобец Людмила Николаевна, gorobetsln@mail.ru

УДК 616.895.8:615.03:577.171

For citation: Gorobets L.N., Bulanov V.S., Litvinov A.V. Indices of cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate as potential biomarkers of efficiency of antipsychotic therapy in first psychotic episode patients. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018; 2 (99): 127–132. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-127-132](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-127-132)

Indices of cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate as potential biomarkers of efficiency of antipsychotic therapy in first psychotic episode patients

Gorobets L.N., Bulanov V.S., Litvinov A.V.

Moscow Psychiatry Research Institute – Branch of V.P. Serbsky NMRCMH
Potesnaya Street 3, 107258, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background. The inconsistency of literature data on the effects of antipsychotics of the first and second generations on the levels of prolactin and sex hormones dictates the need for comparative studies of the levels of these hormones at various stages of antipsychotic therapy. **Objective.** A study of the dynamics of prolactin, estradiol and testosterone levels in serum in patients with paranoid schizophrenia during antipsychotic therapy. **Materials and Methods.** In 131 patients with paranoid schizophrenia under monotherapy with olanzapine, clozapine, quetiapine and haloperidol, the parameters of prolactin, estradiol and testosterone are studied by the enzyme immunoassay method. Hormonal parameters are identified at baseline (background), by weeks 3–4 and 6–8 of therapy. **Results.** Haloperidol therapy, regardless of the background values, leads to a significant ($p<0.01$) increase in prolactin levels in the blood, and clozapine and quetiapine therapy to a significant ($p<0.01$) decrease in the initially elevated prolactin level. The nature of the effect of olanzapine depends on the background level of prolactin: at a prolactin level of more than 1000 mIU/l, the drug leads to a decrease in the level of the hormone; less than 1000 mIU/l – increases it and does not change the indices of prolactin if they are in the regulatory range. When therapy with antipsychotics is studied, there is a significant ($p<0.01$) decrease in estradiol levels against a significant ($p<0.01$) increase in testosterone levels. **Conclusion.** The authors substantiate the hypothesis that a decrease in the level of estradiol against a background of increased testosterone levels in patients with paranoid schizophrenia promotes the development of menstrual dysfunctions. A key role in increasing testosterone levels in women in the process of antipsychotic therapy is the decrease in the level of estradiol and, to a lesser extent, changes in prolactin levels.

Keywords: schizophrenia, antipsychotic therapy, prolactin, estradiol, testosterone.

Received January 12.2018

Accepted April 2.2018

Gorobets Lyudmila N., MD, Prof., Head of Psychoneuroendocrinology Department, Moscow Psychiatry Research Institute – Branch of V.P. Serbsky NMRCMH, Moscow, Russian Federation.

Bulanov Vadim S., PhD, senior researcher of Psychoneuroendocrinology Department, Moscow Psychiatry Research Institute – Branch of V.P. Serbsky NMRCMH, Moscow, Russian Federation.

Litvinov Alexander V., PhD, senior researcher of Psychoneuroendocrinology Department, Moscow Psychiatry Research Institute – Branch of V.P. Serbsky NMRCMH, Moscow, Russian Federation.



Gorobets Lyudmila N., gorobetsln@mail.ru

