

УДК 616.89-008.1:616-071:616-036:616-089.168

Для цитирования: Никитина В.Б., Ветлугина Т.П., Лобачева О.А., Прокопьева В.Д., Лебедева В.Ф. Биологические маркеры прогноза формирования, течения и эффективности терапии психических расстройств и алкогольной зависимости. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 1 (118). С. 59-70. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1\(118\)-59-70](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-59-70)

Биологические маркеры прогноза формирования, течения и эффективности терапии психических расстройств и алкогольной зависимости

Никитина В.Б., Ветлугина Т.П., Лобачева О.А., Прокопьева В.Д., Лебедева В.Ф.

*НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4*

РЕЗЮМЕ

Психиатрия как наука находится на этапе познания биологических маркеров психической патологии. За последние десятилетия проведено большое количество генетических, нейровизуализационных и нейрофизиологических исследований по их поиску. В настоящее время быстрыми темпами развивается приоритетное научное направление исследований по установлению периферических лабораторных биомаркеров психических расстройств. По сравнению с субъективно оцениваемыми клинико-психопатологическими признаками и синдромами биомаркеры являются более достоверными и надежными показателями. **Цель исследования** – обобщение результатов исследований сотрудников лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии по поиску биологических маркеров и их роли в формировании, течении и эффективности терапии психических расстройств и алкогольной зависимости. **Материал и методы.** Проведено клинико-психопатологическое, психологическое и иммунобиологическое обследование больных, проходивших курс стационарного лечения в клинике НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Диагностическая оценка проводилась по основным клиническим критериям МКБ-10. В выборку обследованных вошли пациенты с расстройством адаптации (F43.2) – n=50, паническим расстройством (F41.0) – n=40, шизофренией (F20.00, F20.01, F20.02, F20.6) – n=156, психическими и поведенческими расстройствами в результате употребления алкоголя (синдром зависимости – F10.21 и синдром отмены – F10.30) – n=54. Оценивали уровень реактивной и личностной тревожности, выраженность психопатологической симптоматики по шкале PANSS, динамику улучшения психического состояния по шкале CGI. Лабораторное исследование включало фенотипирование иммунокомпетентных клеток по кластерам дифференцировки методом проточной цитометрии, определение гормонов методом ИФА. Полученные данные были статистически обработаны с использованием STATISTICAL для Windows (версия 12.0). Сравнение независимых выборок выполнено с помощью U-критерия Манна-Уитни. **Результаты.** Предложен способ прогнозирования риска формирования панического расстройства на раннем этапе заболевания – на стадии расстройства адаптации – путем оценки у пациентов с расстройством адаптации уровней реактивной и личностной тревожности, определения в крови концентрации кортизола и натуральных клеток-киллеров. Выявлен комплекс клинико-психопатологических и периферических биомаркеров для прогноза эффективности терапии больных шизофренией. Уровни свободного тироксина, карбонилированных белков и ТБК-реактивных продуктов могут быть применены в качестве биологических маркеров прогнозирования длительности ремиссии после проведения антиалкогольной терапии с целью выявления когорты пациентов с неустойчивой терапевтической ремиссией. **Заключение.** Обнаружены информативные биомаркеры прогноза формирования панического расстройства на ранней стадии заболевания, эффективности терапии больных шизофренией и длительности ремиссии после проведения терапии у пациентов с неустойчивой ремиссией при алкогольной зависимости.

Ключевые слова: биомаркеры, иммунитет, кортизол, трийодтиронин, тироксин, карбонилированные белки, ТБК-реактивные продукты, реактивная и личностная тревожность, расстройство адаптации, паническое расстройство, шизофрения, алкогольная зависимость, эффективность терапии, длительность ремиссии.

ВВЕДЕНИЕ

Биологические маркеры являются индикаторами болезненного состояния, а их идентификация способствует углубленному пониманию пато-

генеза заболевания и его патофизиологических механизмов. Биомаркеры могут быть использованы для диагностики заболевания, прогноза исхода, а также для оценки эффективности или без-

опасности лечения. Биомаркеры дают возможность обнаружения мишеней фармакологических препаратов, что важно не только при создании лекарственных средств с заданными свойствами, но также может быть использовано и при разработке новых терапевтических подходов [1, 2].

Психиатрия как наука сейчас находится на этапе познания биологических маркеров психической патологии. За последние десятилетия проведено большое количество генетических, нейровизуализационных и нейрофизиологических исследований по их поиску. В настоящее время стремительно развивается приоритетное научное направление исследований по установлению периферических лабораторных биомаркеров психических расстройств [3]. Существует мнение, что по сравнению с субъективно оцениваемыми клиническими признаками и синдромами биомаркеры являются более достоверными и надежными показателями [4, 5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обобщение результатов исследований сотрудников лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии по поиску биологических маркеров и их роли в формировании, течении и эффективности терапии психических расстройств и алкогольной зависимости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клинико-психопатологическое и иммунобиологическое обследование пациентов, проходивших курс стационарного лечения в клинике НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Диагностическая оценка проводилась согласно основным клиническим критериям МКБ-10. В выборку обследованных вошли пациенты с расстройством адаптации (F43.2) – n=50, паническим расстройством (F41.0) – n=40, шизофренией (F20.00, F20.01, F20.02, F20.6) – n=156, психическими и поведенческими расстройствами в результате употребления алкоголя (синдром зависимости – F10.21 и синдром отмены – F10.30) – n=54.

Уровень тревожности оценивали по шкале самооценки личностной и реактивной тревожности Спилбергера-Ханина.

Выраженность психопатологической симптоматики (позитивной, негативной, общепатологической симптоматики и общий балл) определялась с использованием психометрической «Шкалы оценки позитивных и негативных симптомов» шизофрении (PANSS). Динамика улучшения психического состояния (эффективность терапии) в процессе лечения оценивалась с использованием «Шкалы общего клинического впечатления» (CGI, подшкала CGI-C) в динамике – через 6 недель лечения.

Материалом для иммунобиологического исследования была венозная кровь исследуемых лиц, которую забирали из локтевой вены утром натощак с использованием стерильной системы однократного применения Vacutainer (Becton Dickinson, USA): для фенотипирования иммунокомпетентных клеток – в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА, для получения сыворотки крови – в пробирки с активатором свертывания крови, для получения плазмы – в пробирки с антикоагулянтом гепарином.

Лабораторные методы исследования включали:

- фенотипирование лимфоцитов методом проточной цитометрии системы FACS Calibur (BD, USA) с использованием серии реагентов BD Multitest™ (BD, USA). Определяли показатели клеточного иммунитета: Т-лимфоциты (CD3⁺CD19⁻-фенотипа), Т-хелперы (CD3⁺CD4⁺-фенотипа), Т-цитотоксические (CD3⁺CD8⁺-фенотипа), В-лимфоциты (CD3⁻CD19⁺-фенотипа), NK-клетки (CD3⁻CD16⁺CD56⁺-фенотипа);

- концентрацию кортизола и свободных фракций триглицеридов и тироксина определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов ИФА-БЕСТ (АО «Вектор Бест», Россия) в соответствии с инструкцией производителей к наборам; регистрацию результатов осуществляли на автоматическом иммуноферментном анализаторе Lazurite (USA);

- концентрацию карбонилированных белков (КБ) определяли в плазме крови с использованием 2,4-динитрофенилгидразина (Panreac, Espana), ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП) – с применением набора реактивов ТБК АГАТ (ООО «Агат-Мед», Россия). Оптическую плотность конечного продукта реакций измеряли на спектрофотометре EPOCH (Bio Tek Instruments, USA).

В качестве контроля были приняты показатели реактивной и личностной тревожности и иммунобиологические данные 80 практически здоровых лиц (38 мужчин и 42 женщины) вне обострения соматической патологии и не имеющих проблем с употреблением алкоголя.

Все обследуемые подписали форму информированного согласия о добровольном участии в исследовании.

Статистический анализ проводили с использованием программного комплекса STATISTICA для Windows (версия 12.0). Сравнение независимых выборок осуществляли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости принимался равным 0,05. Описательная статистика и табличные данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего арифметического.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**Иммунобиологические механизмы формирования панического расстройства.**

Паническое расстройство – одна из самых актуальных тем в современной медицине. Актуальность проблемы определяется широкой распространенностью заболевания в общей популяции, манифестацией в молодом, социально активном возрасте, тенденцией к затяжному течению, сложностью лечения и реабилитации в свете медицинских и социально-экономических аспектов. Панические атаки часто совпадают с существенными психическими переживаниями, стрессами или переменами в жизненном укладе [6, 7]. Возникновение панических атак наиболее вероятно у людей, у которых в прошлом отмечалась чувствительность к тревожности. Чувствительность к тревожности часто наблюдается при расстройстве адаптации у лиц с гипертрофированным восприятием телесных ощущений, связанных с беспокойством и преувеличением опасности последствий этих ощущений.

В ряде работ показана связь между расстройством адаптации и состоянием иммунной системы в виде угнетения компонентов клеточного иммунитета и активации факторов воспаления [8, 9]. Понимание врачом звеньев патогенеза, в том числе вклада иммунной и эндокринной систем, способствует правильной реабилитационной тактике этих состояний, а от своевременности и качества оказанной помощи зависит исход заболевания: полное выздоровление с переходом на качественно новый уровень адаптации или хронизация патологического процесса и становление психического заболевания большей выраженности (например, паническое расстройство).

Выполнен сравнительный анализ данных психологического обследования выделенных групп пациентов и здоровых лиц (табл. 1). Анализ результатов свидетельствует, что в группе пациентов с паническим расстройством уровни реактивной и личностной тревожности статистически значимо превышают таковые у пациентов с расстройством адаптации и здоровых лиц.

Таблица 1. Сравнительное распределение уровней реактивной и личностной тревожности у пациентов с расстройством адаптации, паническим расстройством и здоровых лиц (M±m)

| Показатель | Группа обследованных | | | p ₂ |
|-------------------------------|----------------------|--|--|--------------------------|
| | Здоровые лица (n=80) | Расстройство адаптации (n=50) | Паническое расстройство (n=40) | |
| Реактивная тревожность, баллы | 37,86±0,75 | 47,78±1,03 p ₁ =0,000001 | 54,98±1,25 p ₁ =0,000001 | p ₂ =0,000001 |
| Личностная тревожность, баллы | 37,32±0,71 | 44,48±0,81 p ₁ =0,000001 | 58,40±1,50 p ₁ =0,000001 | p ₂ =0,000022 |

Примечание. Статистическая значимость различий: p₁ – по отношению к здоровым лицам; p₂ – между группами пациентов.

При анализе иммунологических данных было установлено, что обе группы пациентов сопоставимы по большинству изучаемых показателей (табл. 2). По сравнению со здоровыми лицами у пациентов с расстройством адаптации отмечалось угнетение параметров клеточного иммунитета: снижение количества Т-лимфоцитов CD3⁺CD19⁻-фенотипа (p=0,016554) и их субпопу-

ляций с хелперной активностью CD3⁺CD4⁺-фенотипа (p=0,003025) и увеличение количества В-лимфоцитов CD3⁺CD19⁺-фенотипа (p=0,031575). Кроме того, у пациентов с паническим расстройством обнаружено снижение количества Т-хелперов-индукторов (p=0,051170) по сравнению с таковым значением в контрольной группе здоровых.

Таблица 2. Сравнительное распределение показателей системы иммунитета у пациентов с расстройством адаптации, паническим расстройством и здоровых лиц (M±m)

| Показатель | Группа обследованных | | | p ₂ |
|--|----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| | Здоровые лица (n=80) | Расстройство адаптации (n=50) | Паническое расстройство (n=40) | |
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л | 6,64±0,16 | 6,33±0,28, p ₁ =0,326792 | 6,30±0,26, p ₁ =0,270685 | p ₂ =0,941806 |
| Лимфоциты, % | 35,46±0,88 | 37,02±1,31, p ₁ =0,308075 | 38,63±1,47, p ₁ =0,052203 | p ₂ =0,415574 |
| CD3 ⁺ CD19 ⁻ , % | 73,57±0,92 | 69,09±1,82, p ₁ =0,016554 | 73,23±1,61, p ₁ =0,846716 | p ₂ =0,095932 |
| CD3 ⁺ CD4 ⁺ , % | 48,68±0,82 | 44,02±1,46, p ₁ =0,003025 | 45,82±1,26, p ₁ =0,051170 | p ₂ =0,359329 |
| CD3 ⁺ CD8 ⁺ , % | 24,78±0,83 | 25,86±1,38, p ₁ =0,473276 | 26,00±1,06, p ₁ =0,378507 | p ₂ =0,938923 |
| CD3 ⁺ CD19 ⁺ , % | 10,95±0,48 | 12,70±0,66, p ₁ =0,031575 | 11,49±0,62, p ₁ =0,503431 | p ₂ =0,187544 |
| CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , % | 13,13±0,68 | 14,24±0,83, p ₁ =0,312657 | 10,56±0,54, p ₁ =0,033227 | p ₂ =0,002075 |

Примечание. Статистическая значимость различий: p₁ – по отношению к здоровым лицам; p₂ – между группами пациентов.

При сравнении иммунологических показателей у пациентов с паническим расстройством, расстройством адаптации и здоровых лиц обнаружено более низкое количество натуральных клеток-киллеров (CD3⁺CD16⁺CD56⁺-фенотипа), т.е. снижение системы естественной резистентности организма.

Помимо того, пациенты с паническим расстройством характеризовались более высокими значениями (706,56±45,12, нмоль/л) концентрации кортизола как по сравнению со здоровыми лицами, так и по сравнению с больными расстройством адаптации (табл. 3).

Т а б л и ц а 3. Сравнительное распределение уровней кортизола у пациентов с расстройством адаптации, паническим расстройством и здоровых лиц (M±m)

| Показатель | Группа обследованных | | | p ₂ |
|-------------------|-------------------------|--|---|--------------------------|
| | Здоровые лица (n=80) | Расстройство адаптации (n=50) | Паническое расстройство (n=40) | |
| Кортизол, нмоль/л | 404,76±23,60 | 510,24±25,15 p ₁ =0,006648 | 706,56 ±45,12 p ₁ =0,000002 | p ₂ =0,000162 |

П р и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий: p₁ – по отношению к здоровым лицам; p₂ – между группами пациентов.

На основе полученных данных уровень реактивной и личностной тревожности, концентрация кортизола и количество натуральных клеток-киллеров предложены нами в качестве прогностических маркеров риска формирования панического расстройства на раннем этапе заболевания – на стадии расстройства адаптации. Это вызвано следующими обстоятельствами. Личностная тревожность – относительно устойчивая индивидуальная характеристика, черта, дающая представление о предрасположенности человека к тревожности, т.е. о его склонности воспринимать достаточно широкий круг ситуаций как угрожающие и реагировать на эти ситуации появлением состояния тревожности различного уровня. Реактивная (ситуативная) тревожность не является показателем стабильного свойства личности и связана с особенностями внешних по отношению к индивиду конкретных ситуаций. Умеренно высокий уровень реактивной тревожности свидетельствует о временном переживании чувства тревоги, неудовлетворенности своей способностью отвечать требованиям ситуации, конкретных обстоятельств. Высокая реактивная тревожность может повлечь временное нарушение деятельности [10].

Основной системой, реализующей стрессовые перестройки в организме, является гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, находящаяся под контролем высших отделов мозга и гипоталамуса, интенсивное функционирование которых сопровождается выбросом гормонов стресса. Кортизол вырабатывается в экстренных ситуациях и выступает одним из самых главных гормонов стресса [11, 12].

Нейроанатомической особенностью панического расстройства является повышенная реактивность миндалевидного тела, что приводит к изменению состояния лимбической системы мозга [13], которая входит в состав нервной регуляции функций иммунной защиты. Гиперактив-

ность эмоциональных зон лимбической системы при панических атаках может привести к дезорганизации деятельности всего аппарата и нарушению нейроиммунной регуляции [14].

Нами предложен способ прогнозирования риска формирования панического расстройства на раннем этапе заболевания – на стадии расстройства адаптации путем оценки у пациентов с расстройством адаптации уровня реактивной и личностной тревожности, определения в крови концентрации кортизола и иммунологических параметров. При уровне реактивной тревожности более 54 баллов, уровне личностной тревожности более 57 баллов, концентрации кортизола более 661 нмоль/л, количестве натуральных клеток-киллеров менее 10% возможно прогнозировать риск формирования панического расстройства. На данный способ получен патент на изобретение [15].

Изучение вклада дисфункции нейроиммунно-эндокринной регуляции в механизмы формирования адаптационных возможностей больных шизофренией

Изучение особенностей психонейроиммуноэндокринной регуляции в компенсаторно-приспособительных механизмах больных шизофренией в процессе клинической динамики и терапии является актуальным и перспективным направлением биологической психиатрии. Показано, что у больных шизофренией, длительно получающих антипсихотическую терапию, часто отмечаются проявления нейроэндокринной дисфункции, в частности субклинического гипотиреозидизма [16, 17]. Установлена связь между дисфункцией щитовидной железы, факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и развитием метаболического синдрома [18], а также между уровнями тиреотропного и тиреоидных гормонов и наличием метаболического синдрома у пациентов с шизофренией [19, 20].

Опубликованы данные, что нарушения функции щитовидной железы, изменение уровней тиреоидных гормонов могут быть связаны с воздействием антипсихотической терапии [21, 22]. В связи с вышесказанным нельзя игнорировать влияние шизофрении на дисфункцию щитовидной железы. Все это осложняет течение основного заболевания, усиливая выраженность негативных, когнитивных и аффективных нарушений, приводит к дополнительной социальной стигматизации пациентов [23, 24], ухудшает качество основных сфер жизни, является причиной отказа от проводимой терапии, вызывает необходимость привлечения к ведению больных специалистов соматического профиля и назначению дополнительного лечения [25].

Генетическая уязвимость, влияние биологических факторов, адаптогенных факторов окружающей среды предполагаются в качестве причинной предрасположенности к процессу в концепции этиопатогенеза шизофрении, в том числе в модели предрасположенности к влиянию стрессов. При острой стресс-реакции запускаются нарушения процессов саморегуляции и происходит развитие клинических проявлений шизофрении. Установлено, что важную роль в регуляции когнитивных функций играет гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система. Тиреоидные гормоны и нейромедиаторы на уровне ЦНС образуют единую нейрогуморальную систему, участвующую в обеспечении интегративных функций головного мозга. Изменение в функционировании хотя бы одной из перечисленных выше нейромедиаторных систем может привести к изменению уровня секреции ТТГ, а соответственно и тиреоидных гормонов [26].

Одним из подходов к повышению точности прогнозирования ответа на антипсихотическую терапию является поиск объективных биологических маркеров, отражающих важнейшие звенья патогенеза шизофрении, что обосновывает необходимость проведения комплексных клинко-эндокринологических исследований пациентов

с шизофренией, включающих определение уровней тиреоидных гормонов.

Проведено обследование 156 больных шизофренией (коды по МКБ-10: F20.00, F20.01, F20.02, F20.6), 88 женщин и 68 мужчин, средний возраст пациентов составлял $43,8 \pm 10,3$ года, длительность заболевания от 1 года до 43 лет, средняя продолжительность заболевания $16,0 \pm 9,3$ года. Все обследованные проживали в регионе Сибири и проходили курс стационарного лечения в отделении эндогенных расстройств клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Пациентам назначалась адекватная психическому состоянию психофармакотерапия. У всех пациентов на момент обследования отсутствовала сопутствующая патология щитовидной железы, установленная врачом-эндокринологом.

Выраженность психопатологической симптоматики (позитивной, негативной, общепатологической симптоматики и общий балл) определялась с использованием психометрической Шкалы оценки позитивных и негативных симптомов (PANSS). Динамика улучшения психического состояния (эффективность терапии) в ходе лечения оценивалась с использованием Шкалы общего клинического впечатления (CGI и подшкала CGI-C) через 6 недель лечения. Пациенты были разделены по доказанному эффекту терапии на две противоположные группы: 1-я группа (n=75) – с существенным улучшением психического состояния (в группе объединены пациенты со значительным и существенным улучшением психического состояния); 2-я группа (n=81) – с незначительным улучшением психического состояния (в группе объединены пациенты с незначительным улучшением и отсутствием эффекта).

Сравнительный анализ результатов обследования психопатологической симптоматики в группах терапевтической эффективности больных шизофренией выявил снижение общего балла по шкале PANSS у пациентов 1-й группы со значительным и существенным улучшением психического состояния (табл. 4).

Т а б л и ц а 4. Сравнительное распределение в зависимости от выраженности психопатологической симптоматики по шкале PANSS у больных шизофренией с разной эффективностью терапии ($M \pm m, \sigma$)

| Показатель | Больные шизофренией | | Статистическая значимость различий |
|---|---------------------|-------------------|------------------------------------|
| | 1-я группа (n=75) | 2-я группа (n=81) | |
| Сумма баллов позитивных симптомов | $22,44 \pm 0,63$ | $24,91 \pm 0,47$ | $p=0,0017$ |
| Сумма баллов негативных симптомов | $24,86 \pm 0,87$ | $25,48 \pm 0,57$ | $p=0,5456$ |
| Сумма баллов общепсихопатологической симптоматики | $51,31 \pm 1,25$ | $57,56 \pm 0,86$ | $p=0,0049$ |
| Общий балл | $97,81 \pm 1,77$ | $108,30 \pm 1,40$ | $p=0,000006$ |

П р и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий: p – между 1-й и 2-й группами больных шизофренией.

Сравнительный анализ результатов гормонального обследования пациентов до назначения активной психофармакотерапии выявил статистически значимые различия в концентрации определяемых гормонов у пациентов с различной эффективностью терапии. Так, в 1-й группе паци-

ентов (со значительным и существенным улучшением психического состояния) по сравнению со 2-й группой (незначительное улучшение) обнаружено повышение свободного трийодтиронина и снижение свободного тироксина (табл. 5).

Т а б л и ц а 5. Сравнительное распределение в зависимости от концентрации гормонов щитовидной железы в сыворотке крови до назначения нейролептической терапии у больных шизофренией с различной эффективностью терапии (M±m)

| Показатель | Больные шизофренией | | Статистическая значимость различий |
|--|---------------------|-------------------|------------------------------------|
| | 1-я группа (n=75) | 2-я группа (n=81) | |
| Трийодтиронин свободный (Т3 св), пмоль/л | 4,02±0,18 | 3,36±0,13 | p=0,0029 |
| Тироксин свободный (Т4 св), пмоль/л | 11,81±0,36 | 13,12±0,386 | p=0,0138 |

П р и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий: p – между 1-й и 2-й группами больных шизофренией.

Результаты проведенного исследования показали, что высокая эффективность психофармакологического лечения больных шизофренией характеризуется клинико-психопатологическими особенностями и лабораторными данными пациентов со значительным и существенным улучшением психического состояния в процессе лечения, а именно снижением общего балла по шкале PANSS, высоким уровнем свободной фракции Т3 и низким уровнем свободной фракции Т4, что позволяет использовать эти признаки в качестве биологических маркеров прогнозирования эффективности терапии больных шизофренией.

Таким образом, изучен вклад дисфункции нейроиммуноэндокринной регуляции в механизмы формирования адаптационных возможностей больных шизофренией и ответа на антипсихотическую терапию при шизофрении. На основании полученных данных выявлен информативный комплекс периферических биомаркеров для прогноза эффективности терапии больных шизофрении. Полученные данные демонстрируют, что отклонения в системе нейроиммуноэндокринной регуляции являются единым патогенетическим механизмом развития эндогенных расстройств и позволяют использовать выявленные критерии прогноза эффективности терапии в рамках персонализированного подхода к лечению пациентов с первых дней поступления в стационар с целью повышения психофизиологических и социальных адаптационных возможностей [27].

Проблема терапевтической ремиссии при алкогольной зависимости.

Несмотря на многообразие существующих методов лечения алкоголизма, острой проблемой остается достижение устойчивой терапевтической ремиссии. После прохождения курса лечения для 34% больных терапевтическая процедура не представляет преград к дальнейшему употреблению алкоголя, вероятность срыва ремиссии в течение первых 6 месяцев наблюдается у 60% больных алкоголизмом, только 7,1% пациентов сообщили о прекращении употребления

алкоголя в течение 2 лет [28, 29, 30]. В этой связи особую значимость представляет проблема прогнозирования длительности терапевтической ремиссии с целью своевременного применения комплекса реабилитационных мероприятий для превенции рецидива болезни. Продолжительность воздержания от употребления алкоголя обусловлена многими факторами, в частности клинико-динамическими характеристиками, личностными, социально-демографическими и социально-психологическими особенностями, которые чаще всего рассматриваются в качестве критериев формирования зависимости и устойчивости ремиссии [31, 32]. Вместе с тем значимая роль в формировании, течении и прогнозе алкогольной зависимости отводится биологическим факторам, поскольку алкоголь и продукты его метаболизма оказывают негативное воздействие на клетки, органы и системы организма. Известно, что хроническое потребление алкоголя и его отмена выступают ведущими стрессорами, стимулирующими гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и синтез глюкокортикоидов [33, 34]. С активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси эндокринной регуляции при действии алкоголя тесно связана и функция тиреоидной оси [35]. Кроме того, алкоголь вызывает прямое подавление функции щитовидной железы за счет клеточной токсичности [36, 37]. Этанол и его метаболит ацетальдегид в организме приводят к интенсификации свободно-радикального окисления и развитию окислительного стресса (ОС), отмечено изменение ряда параметров оксидативного статуса на разных стадиях алкоголизма [38, 39, 40].

Очевидно, что одним из подходов к повышению точности прогнозирования ремиссии является поиск объективных биологических маркеров, отражающих важнейшие звенья патогенеза алкоголизма. В качестве таких возможных маркеров были исследованы концентрации тиреоидного гормона тироксина свободного (Т4 св.) и факторов ОС – карбонилированных белков (КБ) и продуктов ПОЛ, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой – ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП).

Проведено обследование 54 мужчин с алкогольной зависимостью, поступивших в клинику НИИ психического здоровья Томского НИМЦ с диагнозом «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя (синдром зависимости – F10.21 и синдром отмены – F10.30). Взятие крови для биологических исследований у пациентов, поступивших в стационар в состоянии синдрома отмены, выполняли после алкогольной детоксикации. В анамнезе все пациенты проходили стационарное лечение по поводу алкогольной зависимости. Длительность последней ремиссии, достигнутой в результате предыдущего лечения, устанавливали на основании катамнестических данных по историям болезни и беседам с родственниками. В зависимости от длительности последней терапевтической ремиссии были сформированы две группы: 1-я группа (n=24) – пациенты с неустойчивой ремиссией продолжительностью до 6 месяцев, 2-я группа (n=30) – пациенты со сформировавшейся устойчивой ремиссией от 12 месяцев и более. В анализ не включались пациенты с промежуточным периодом стабилизации ремиссии от 7 до 11 месяцев. Результаты исследования свободной фракции тироксина представлены в таблице 6.

В 1-й группе пациентов с неустойчивой ремиссией обнаружено статистически значимое снижение концентрации Т4 св по отношению к контрольной группе здоровых лиц, тогда как концентрация гормона во 2-й группе пациентов не отличалась от значений в контрольной группе. Сравнительный анализ полученных результатов в группах пациентов с разной длительностью терапевтической ремиссии выявил статистически значимое снижение концентрации свободной фракции тироксина в 1-й группе пациентов с неустойчивой ремиссией по отношению ко 2-й группе пациентов с устойчивой ремиссией.

При исследовании факторов ОС установлено, что концентрации КБ и ТБК-РП в плазме крови пациентов 1-й группы с длительностью ремиссии до 6 месяцев статистически значимо превышали показатели в плазме крови здоровых лиц (табл. 7). Во 2-й группе пациентов с длительностью ремиссии 1 год и более уровни КБ и ТБК-РП не отличались от значений у здоровых лиц. Выявлены статистически значимые различия концентраций КБ и ТБК-РП между 1-й и 2-й группами: в 1-й группе пациентов с неустойчивой ремиссией длительностью до 6 месяцев эти показатели были выше, чем во 2-й группе (для КБ – $p=0,0250$, для ТБК-РП – $p=0,0118$).

Т а б л и ц а 6. Сравнительное распределение в зависимости от концентрации тироксина свободного в сыворотке крови больных с алкогольной зависимостью с разной длительностью терапевтической ремиссии (M±m)

| Показатель | Группа обследованных | | | Статистическая значимость различий |
|------------------------------------|----------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| | Здоровые лица (n=35) | Больные алкоголизмом | | |
| | | 1-я группа (n=24) | 2-я группа (n=30) | |
| Тироксин свободный (Т4 св) пмоль/л | 12,62±0,46 | 9,57±0,59 $p_k < 0,001$ | 12,69±0,62 $p_k = 0,952$ | $p < 0,001$ |

П р и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий: p_k – по отношению к здоровым, p – между пациентами 1-й (длительность ремиссии до 6 месяцев) и 2-й (длительность ремиссии 12 месяцев и более) групп.

Т а б л и ц а 7. Сравнительное распределение в зависимости от концентрации карбонилированных белков (КБ) и ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП) у больных алкоголизмом с разной длительностью терапевтической ремиссии (M±m)

| Показатель | Группа обследованных | | | Статистическая значимость различий |
|------------------|----------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| | Здоровые лица (n=38) | Больные алкоголизмом | | |
| | | 1-я группа (n=20) | 2-я группа (n=34) | |
| КБ, нмоль/мг | 0,35±0,02 | 0,44±0,02 $p_k = 0,002$ | 0,39±0,02 $p_k = 0,273$ | $p = 0,025$ |
| ТБК-РП, нмоль/мл | 2,50±0,09 | 3,64±0,30 $p_k < 0,001$ | 2,84±0,15 $p_k = 0,2709$ | $p = 0,011$ |

П р и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий: p_k – по отношению к здоровым, p – между пациентами 1-й (длительность ремиссии до 6 месяцев) и 2-й (длительность ремиссии 12 месяцев и более) групп.

Таким образом, неустойчивая терапевтическая ремиссия при алкогольной зависимости характеризуется низким уровнем гормона щитовидной железы и высокой концентрацией окисленных белков и липидов в крови пациентов на этапе синдрома отмены после алкогольной детоксикации. Уровни тироксина свободного (Т4 св), карбонилированных белков (КБ) и ТБК-реактивных продуктов могут быть применены в качестве биологических марке-

ров прогнозирования длительности ремиссии после проведения антиалкогольной терапии с целью выявления когорты пациентов с неустойчивой терапевтической ремиссией и своевременного проведения превентивных мероприятий, направленных на формирование стабильной продолжительной ремиссии и профилактику ранних рецидивов. Полученные результаты поддержаны патентами РФ (41, 42).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования выявлены информативные биомаркеры прогноза формирования панического расстройства на ранней стадии заболевания, эффективности терапии больных шизофренией и длительности ремиссии после проведения терапии у пациентов с неустойчивой ремиссией при алкогольной зависимости.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

В исследовании соблюдены принципы информированного согласия и этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинской декларацией ВМА. Одобрено Локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 147 от 22.11.2021 г.).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено по бюджетному финансированию ГЗ 075-01184-22-00, тема НИР «Биопсихосоциальные механизмы патогенеза и клинического полиморфизма, адаптационный потенциал и предикторы эффективности терапии у больных с психическими и поведенческими расстройствами в регионе Сибири» (№ 122020200054-8) и тема НИР «Мультидисциплинарное исследование клинической гетерогенности и патофизиологических механизмов прогрессивного развития аддиктивных расстройств с разработкой инновационных программ терапии и дифференцированной профилактики» (№ 122020200053-1).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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). С. 5-14. Uzbekov MG, Maximova NM, Brilliantova VV, Shikhov SN, Moskvitina TA, Uzbekova DG, Gorobets LN, Strelkova IM, Bulatetsky SV, Smolina NV. 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) (in Russian).
2. Бойко А.С., Бохан Н.А., Бунева В.Н., Ветлугина Т.П., Зозуля С.А., Иванова С.А., Ключник Т.П., Корнетова Е.Г., Лосенков И.С., Олейчик И.В., Семке А.В., Смирнова Л.П., Узбеков М.Г., Федоренко О.Ю. Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение. Новосибирск, 2017. 148 с. Boiko AS, Bokhan NA, Buneva VN, Vetlugina TP, Zozulya SA, Ivanova SA, Klyushnik TP, Kornetova EG, Losenkov IS, Oleichik IV, Semke AV, Smirnova LP, Uzbekov MG, Fedorenko OYu. Biological markers of schizophrenia: search and clinical application. Novosibirsk, 2017:148 (in Russian).
3. Carvalho AF, Solmi M, Sanches M et al. Evidence-based umbrella review of 162 peripheral biomarkers for major mental disorders. *Transl Psychiatry*. 2020 May 18;10(1):152. doi: 10.1038/s41398-020-0835-5. PMID: 32424116; PMCID: PMC7235270.
4. Roy B, Yoshino Y, Allen L, Prall K, Schell G, Dwivedi Y. Exploiting Circulating MicroRNAs as Biomarkers in Psychiatric Disorders. *Mol Diagn Ther*. 2020 Jun;24(3):279-298. doi: 10.1007/s40291-020-00464-9. PMID: 32304043; PMCID: PMC7269874.
5. Lucidi L, Pettoruso M, Vellante F et al. Gut Microbiota and Bipolar Disorder: An Overview on a Novel Biomarker for Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 2;22(7):3723. doi: 10.3390/ijms22073723. PMID: 33918462; PMCID: PMC8038247.
6. Моор Л.В., Рахмазова Л.Д. Клинико-динамическая характеристика и факторы риска панических расстройств. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2019. № 3. С. 14-20. Moor LV, Rakhmazova LD. Clinical-dynamic characteristics and risk factors for panic disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2019;3(104):14-20. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-3\(104\)-14-20](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-3(104)-14-20)(in Russian).
7. Chen M.H., Tsai S.J. Treatment-resistant panic disorder: clinical significance, concept and management. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016. № 7. P. 219–226. https://doi.org/10.1007/978-981-10-4358-1_13
8. Ключник Т.П., Никитина В.Б., Андросова Л.В., Ветлугина Т.П., Зозуля С.А., Аксенов М.М., Бохан Н.А. Факторы воспаления и иммунофенотипы при расстройствах адаптации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018. Т. 118, № 3. С. 83-88. Klyushnik TP, Nikitina VB, Androsova LV, Vetlugina TP, Zozulya SA, Aksenov MM, Bokhan NA. Inflammatory factors and immunophenotypes in adjustment disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(3):83-88. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181183183-88> (in Russian).
9. Ветлугина Т.П., Андросова Л.В., Никитина В.Б., Лобачева О.А., Перчаткина О.Э., Отман И.Н., Ключник Т.П. Характеристика врожденного и приобретенного иммунитета при расстройствах адаптации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020. Т. 120. № 8. С. 76-82. Vetlugina TP, Androsova LV, Nikitina VB, Lobacheva OA, Perchatkina OE, Otman IN, Klyushnik TP. Characteristics of innate and acquired immunity in adjustment disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(8):76-82. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008176> (in Russian).

10. Малкина-Пых И.Г. Психосоматика: Справочник практического психолога. М. : Изд-во Эксмо, 2005. 992 с. Malkina-Pykh IG. Psychosomatics: Handbook of a practical psychologist. Moscow: Eksmo Publishing House, 2005:992 (in Russian).
11. Ranabir S, Reetu K. Stress and hormones. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011 Jan;15(1):18-22. doi: 10.4103/2230-8210.77573. PMID: 21584161; PMCID: PMC3079864.
12. Кубасов Р.В. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды. Вестник РАМН. 2014. № 9-10. С. 102-109. Kubasov RV. Hormonal changes in response to extreme environmental factors. *Bulletin of RAMS.* 2014;9-10:102-109 (in Russian).
13. Sobanski T, Wagner G. Functional neuroanatomy in panic disorder: Status quo of the research. *World J Psychiatry.* 2017 Mar 22;7(1):12-33. doi: 10.5498/wjp.v7.i1.12. PMID: 28401046; PMCID: PMC5371170.
14. Корнева Е.А. Пути взаимодействия нервной и иммунной систем: история и современность, клиническое применение. *Медицинская иммунология.* 2020. Т. 22, № 3. С. 405-418. Korneva EA. Ways of interaction between the nervous and immune systems: history and modernity, clinical application. *Medical Immunology.* 2020;22(3):405-418. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PON-1974> (in Russian).
15. Патент (ru) № 2644309. 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. Бокхан. Опубл. 08.02.2018. Бюл. № 4. Patent (ru) No. 2644309. A method for predicting the risk of developing a panic disorder at an early stage of the disease / VB Nikitina, TV Kazennykh, AA Ivanova, EV Tsybul'skaya, OA Lobacheva, TP Vetlugina, NA Bokhan. Published 02/08/2018. Bull. no. 4 (in Russian).
16. Telo S, Bilgic S, Karabulut N. Thyroid Hormone Levels in Chronic Schizophrenic Patients: Association with Psychopathology. *West Indian Med J.* 2016 Mar 15;65(2):312-315. doi: 10.7727/wimj.2015.186. PMID: 28358451.
17. Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Буланов В.С., Узбекова Д.Г. Взаимосвязь пролактина и гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у пациентов с первым психотическим эпизодом. Социальная и клиническая психиатрия. 2019. Т. 29, № 2. С. 5-13. Gorobets LN, Litvinov AV, Bulanov VS, Uzbekova DG. The relationship between prolactin and hormones of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with the first psychotic episode. *Social and Clinical Psychiatry.* 2019;29(2):5-13 (in Russian).
18. Park SB, Choi HC, Joo NS. The relation of thyroid function to components of the metabolic syndrome in Korean men and women. *J Korean Med Sci.* 2011 Apr;26(4):540-5. doi: 10.3346/jkms.2011.26.4.540. Epub 2011 Mar 28. PMID: 21468262; PMCID: PMC3069574.
19. Kalinowska S, Trzeźniowska-Drukała B, Safranow K, Pełka-Wysiecka J, Kłoda K, Misiak B, Samochowiec J. Association between thyroid function and metabolic syndrome in male and female schizophrenia patients. *Psychiatry Res.* 2019 Apr;274:167-175. doi: 10.1016/j.psychres.2019.02.029. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30802688.
20. Kornetova EG, Kornetov AN, Mednova IA, Lobacheva OA, Gerasimova VI, Dubrovskaya VV, Tolmachev IV, Semke AV, Loonen AJM, Bokhan NA, Ivanova SA. Body Fat Parameters, Glucose and Lipid Profiles, and Thyroid Hormone Levels in Schizophrenia Patients with or without Metabolic Syndrome. *Diagnostics (Basel).* 2020 Sep 10;10(9):683. doi: 10.3390/diagnostics10090683. PMID: 32927785; PMCID: PMC7554913.
21. Jose J, Nandeesh H, Kattimani S, Meiyappan K, Sarkar S, Sivasankar D. Association between prolactin and thyroid hormones with severity of psychopathology and suicide risk in drug free male schizophrenia. *Clin Chim Acta.* 2015 Apr 15;444:78-80. doi: 10.1016/j.cca.2015.02.003. Epub 2015 Feb 10. PMID: 25677864.
22. Vedal TSJ, Steen NE, Birkeland KI, Dieset I, Reponen EJ, Laskemoen JF, Rødevand L, Melle I, Andreassen OA, Molden E, Jönsson EG. Free thyroxine and thyroid-stimulating hormone in severe mental disorders: A naturalistic study with focus on antipsychotic medication. *J Psychiatr Res.* 2018 Nov;106:74-81. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.09.014. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30292780.
23. Беккер Р.А., Быков Ю.В. О роли нейроэндокринных нарушений в патогенезе когнитивной дисфункции при депрессивных состояниях (обзор литературы с комментариями). *Consilium Medicum.* 2016. Т. 18, № 4. С. 57-61. Becker RA, Bykov YuV. On the role of neuroendocrine disorders in the pathogenesis of cognitive dysfunction in depressive states (literature review with comments). *Consilium Medicum.* 2016;18(4):57-61 (in Russian).
24. Васильченко К.Ф., Дроздовский Ю.В. Социальное функционирование и адаптация пациентов с первым психотическим эпизодом: внутренняя стигма и социально-психологические факторы. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2018. № 3 (100). С. 10-15. Vasilchenko KF, Drozdovsky YuV. Social functioning and adaptation of patients with the first psychotic episode: internalized stigma, social and psychological factors. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2018;3(100):10-15. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-3\(100\)-10-15](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-3(100)-10-15)
25. Корнетова Е.Г., Дубровская В.В., Корнетов А.Н., Лобачева О.А., Иванова С.А., Семке А.В. Морфофенотипический предиктор развития висцерального ожирения у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию. *Бюлле-*

- тень сибирской медицины. 2018. Т. 17, № 4. С. 54-64. Kornetova EG, Dubrovskaya VV, Kornetov AN, Lobacheva OA, Ivanova SA, Semke AV. Morphophenotypic predictor of the development of visceral obesity in patients with schizophrenia receiving antipsychotic therapy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(4):54-64. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-54-64> (in Russian).
26. Демин Д.Б. Эффекты тиреоидных гормонов в развитии нервной системы (обзор). *Журнал медико-биологических исследований*. 2018. Т. 6, № 2. С. 115-127. Demin DB. Effects of thyroid hormones in the development of the nervous system (review). *Journal of Medico-Biological Research*. 2018;6(2):115-127. <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.115> (in Russian).
 27. Патент (ru) № 2775440. Способ прогнозирования эффективности лечения больных шизофренией / О.А. Лобачева, Е.Г. Корнетова, В.Б. Никитина, Ю.Л. Мальцева, А.В. Семке, В.В. Хамина, И.А. Меднова, Н.А. Бохан. Оpubл. 08.02.2018. Бюл. № 4. Patent (ru) no. 2775440. A method for predicting the effectiveness of the treatment of patients with schizophrenia / OA Lobacheva, EG Kornetova, VB Nikitin, YuL Maltseva, AV Semke, VV Khamina, IA Mednova, NA Bokhan. Published 02/08/2018. Bull. no. 4 (in Russian).
 28. Abdin E, Subramaniam M, Vaingankar JA, Chong SA. The role of sociodemographic factors in the risk of transition from alcohol use to disorders and remission in singapore. *Alcohol Alcohol*. 2014 Jan-Feb;49(1):103-8. doi: 10.1093/alcalc/agt126. Epub 2013 Jul 31. PMID: 23904251.
 29. Петрунько О.В., Брюханова Е.Н. Факторы формирования длительных ремиссий у больных алкогольной зависимостью. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017. Т. 2, № 5-2 (117). С. 125-132. Petrunko OV, Bryukhanova EN. Factors of formation of long-term remissions in patients with alcohol dependence. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2,5-2(117):125-132 doi: 10.12737/article_5a3a0e7bd7d985.70954570 (in Russian).
 30. Maisto SA, Hallgren KA, Roos CR, Witkiewitz K. Course of remission from and relapse to heavy drinking following outpatient treatment of alcohol use disorder. *Drug Alcohol Depend*. 2018 Jun 1; 187:319-326. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.03.011. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29705545; PMCID: PMC5959805.
 31. Шустов Д.И., Федотов И.А., Юрченко Л.Н. Клинико-психологическая статистика и динамика терапевтических ремиссий при алкогольной зависимости (обзор литературы и собственные данные). *Наркология*. 2014. № 9. С. 57-61. Shustov DI, Fedotov IA, Yurchenko LN. Clinical and psychological statistics and dynamics of therapeutic remissions in alcohol dependence (literature review and own data). *Narcology*. 2014;9:57-61 (in Russian).
 32. Koenig LB, Haber JR, Jacob T. Transitions in alcohol use over time: a survival analysis. *BMC Psychol*. 2020 Nov 3;8(1):115. doi: 10.1186/s40359-020-00479-1. PMID: 33143748; PMCID: PMC7607670.
 33. Becker HC. Influence of stress associated with chronic alcohol exposure on drinking. *Neuropharmacology*. 2017 Aug 1;122:115-126. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.04.028. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28431971; PMCID: PMC5497303.
 34. Ветлугина Т.П., Лобачева О.А., Никитина В.Б., Прокопьева В.Д., Мандель А.И., Бохан Н.А. Гормоны стресс-реализующей системы при алкогольной зависимости: возможность прогнозирования длительности ремиссии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020. Т. 120, № 5. С. 73-78. Vetlugina TP, Lobacheva OA, Nikitina VB, Prokopieva VD, Mandel AI, Bokhan NA. Hormones of the stress-realizing system in alcohol dependence: the possibility of predicting the duration of remission. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2020;120(5):73-78. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012005173> (in Russian).
 35. Rachdaoui N, Sarkar DK. Pathophysiology of the Effects of Alcohol Abuse on the Endocrine System. *Alcohol Res*. 2017;38(2):255-276. PMID: 28988577; PMCID: PMC5513689.
 36. Кубасов Р.В., Барачевский Ю.Е., Лупачев В.В. Функциональные изменения гипофизарно-гонадного и тиреоидного эндокринных звеньев в ответ на стрессовые факторы. *Фундаментальные исследования*. 2014. № 10-5. С. 1010-1014. Kubasov RV, Barachevsky YuE, Lupachev VV. Functional changes in the pituitary-gonadal and thyroid endocrine units in response to stress factors. *Basic Research*. 2014;10-5:1010-1014 (in Russian).
 37. Balhara YP, Deb KS. Impact of alcohol use on thyroid function. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Jul;17(4):580-7. doi: 10.4103/2230-8210.113724. PMID: 23961472; PMCID: PMC3743356.
 38. Parthasarathy R, Kattimani S, Sridhar MG. Oxidative stress during alcohol withdrawal and its relationship with withdrawal severity. *Indian J Psychol Med*. 2015 Apr-Jun;37(2):175-80. doi: 10.4103/0253-7176.155617. PMID: 25969603; PMCID: PMC4418250.
 39. Прокопьева В.Д., Ярыгина Е.Г., Мандель А.И. Динамика окислительной модификации белков и липидов плазмы крови у больных алкоголизмом в процессе терапии. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2017. № 3 (86). С. 11-15. Prokopieva VD, Yarygina EG, Mandel AI. Dynamics of oxidative modification of proteins and lipids of blood plasma in alcoholic patients in the process of the therapy. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2017;3(96):11-15. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2017-3\(96\)-11-15](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2017-3(96)-11-15) (in Russian).

40. Бохан Н.А., Прокопьева В.Д., Иванова С.А., Ветлугина Т.П., Епимахова Е.В., Плотников Е.В., Ярыгина Е.Г., Бойко А.С. Окислительный стресс и его коррекция у больных алкогольной зависимостью (итоги исследований в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ). Вопросы наркологии. 2018. № 3 (163). С. 27-59. Bokhan NA, Prokorieva VD, Ivanova SA, Vetlugina TP, Epimakhova EV, Plotnikov EV, Yarygina EG, Boyko AS. Oxidative stress and its correction in patients with alcohol addiction (results of studies at Mental Health Research Institute of Tomsk National Research Medical Center). Journal of Addiction Issues. 2018;3(163). С. 27-59 (in Russian).
41. Патент (ru) № 2756613. Способ прогнозирования длительности терапевтической ремиссии у больных алкоголизмом / В.Д. Прокопьева, Т.П. Ветлугина, Е.Г. Ярыгина, А.И. Мандель, Н.И. Кисель, Н.А. Бохан. № 2021104458; заявл. 24.02.2021. опублик. 04.10.2021. Бюл. № 28. 10 с. Patent (ru) no. 2756613. A method for predicting the duration of therapeutic remission in patients with alcoholism / VD Prokorieva, TP Vetlugina, EG Yarygina, AI Mandel, NI Kisel, NA Bokhan. No. 2021104458; dec. 02/24/2021. publ. 04.10.2021. Bull. no. 28. 10 (in Russian).
42. Патент (ru) № 2776568. Способ прогнозирования неустойчивой терапевтической ремиссии при алкогольной зависимости / Т.П. Ветлугина, Н.А. Бохан, В.Б. Никитина, О.А. Лобачева, А.И. Мандель, Н.И. Кисель. № 2021129515; заявл. 11.10.2021; опублик. 22.07.2022. Бюл. № 21. Patent (ru) no. 2776568. A method for predicting unstable therapeutic remission in alcohol dependence / TP Vetlugina, NA Bokhan, VB Nikitina, OA Lobacheva, AI Mandel, NI Kissel. No. 2021129515; dec. 10/11/2021; publ. 07/22/2022. Bull. no. 21 (in Russian).

Поступила в редакцию 12.12.2022
Утверждена к печати 24.02.2023

Никитина Валентина Борисовна, д.м.н., заведующая лабораторией клинической психонейроиммунологии и нейробиологии. ResearcherID B-9926-2012. Author ID Scopus 55640240200. ORCID iD 0000-0002-1644-770X. AuthorID РИНЦ 154172. SPIN-код РИНЦ 3687-7727.

Ветлугина Тамара Парфеновна, д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, руководитель отдела биологической психиатрии и наркологии. ResearcherID C-2144-2012. Author ID Scopus 6603120359. ORCID iD 0000-0003-2068-0931. AuthorID РИНЦ 137410. SPIN-код РИНЦ 4237-1873. vetluga21@mail.ru

Лобачева Ольга Анатольевна, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии. ResearcherID C-2151-2012J-1783-2017. Author ID Scopus 26421227200. ORCID iD 0000-0002-7477-6296. AuthorID РИНЦ 614395. SPIN-код РИНЦ 9442-6470. oalobacheva@mail.ru

Прокопьева Валентина Даниловна, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии. ResearcherID J-1713-2017. Author ID Scopus 6601960775. ORCID iD 0000-0002-4811-984X. AuthorID РИНЦ 123653. SPIN-код РИНЦ 8927-5645. valyaprok@mail.ru

Лебедева Валентина Федоровна, д.м.н., главный врач клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. SPIN-код РИНЦ 3509-4798. AuthorID РИНЦ 560284. ORCID iD 0000-0001-9266-8291.

✉ Никитина Валентина Борисовна, vbnikitina@yandex.ru

UDC 616.89-008.1:616-071:616-036:616-089.168

For citation: Nikitina V.B., Vetlugina T.P., Lobacheva O.A., Prokorieva V.D., Lebedeva V.F. Biological markers of the prognosis of the formation, course and effectiveness of therapy for mental disorders and alcohol addiction. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2023; 1 (118): 59-70. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1\(118\)-59-70](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-59-70)

Biological markers of the prognosis of the formation, course and effectiveness of therapy for mental disorders and alcohol addiction

Nikitina V.B., Vetlugina T.P., Lobacheva O.A., Prokorieva V.D., Lebedeva V.F.

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

ABSTRACT

Psychiatry as a science is at the stage of understanding the biological markers of mental pathology. Over the past decades, a large number of genetic, neuroimaging and neurophysiological studies have been carried out to search for them. At present, a priority scientific direction of research on the establishment of peripheral laboratory biomarkers of mental disorders is developing rapidly. Compared to subjectively assessed clinical and psychopathological signs and syndromes, biomarkers are more valid and reliable indicators. **Objective:** to summarize the results of research by the staff of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology on the search for biological markers and their role in the formation, course and effectiveness of the treatment of mental disorders and alcohol dependence. **Material and Methods.** A clinical-psychopathological, psychological and immunobiological examination of patients undergoing inpatient treatment at the clinic of Mental Health Research Institute of Tomsk National Research Medical Center was carried out. Diagnostic evaluation was carried out according to the main clinical criteria of ICD-10. The survey sample included patients with adjustment disorder (F43.2) – n=50, panic disorder (F41.0) – n=40, schizophrenia (F20.00, F20.01, F20.02, F20.6) – n=156, mental and behavioral disorders due to alcohol use (addiction syndrome – F10.21 and withdrawal syndrome – F10.30) – n=54. The level of reactive and personal anxiety, the severity of psychopathological symptoms according to the PANSS scale, and the dynamics of mental state improvement according to the CGI scale were assessed. Laboratory research included phenotyping of immunocompetent cells by differentiation clusters by flow cytometry, hormone determination by ELISA. The obtained data were statistically processed using STATISTICA for Windows (version 12.0). Comparison of independent samples was performed using the Mann-Whitney U-test. **Results.** A method is proposed for predicting the risk of developing a panic disorder at an early stage of the disease – at the stage of adjustment disorder – by assessing the level of reactive and personal anxiety in patients with adjustment disorder, determining the concentration of cortisol and natural killer cells in the blood. A complex of clinical-psychopathological and peripheral biomarkers was revealed to predict the effectiveness of therapy in patients with schizophrenia. The levels of free thyroxine, carbonylated proteins, and TBA-reactive products can be used as biological markers for predicting the duration of remission after anti-alcohol therapy in order to identify a cohort of patients with unstable therapeutic remission. **Conclusion.** Informative biomarkers have been found to predict the formation of panic disorder at an early stage of the disease, the effectiveness of therapy in patients with schizophrenia, and the duration of remission after therapy in patients with unstable remission in alcohol dependence.

Keywords: biomarkers, immunity, cortisol, triiodothyronine, thyroxine, carbonylated proteins, TBA-reactive products, reactive and personal anxiety, adjustment disorder, panic disorder, schizophrenia, alcohol dependence, effectiveness of therapy, duration of remission.

Received December 12.2022

Accepted February 24.2023

Nikitina Valentina B., D.Sc. (Medicine), 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. ResearcherID B-9926-2012. Author ID Scopus 55640240200. ORCID iD 0000-0002-1644-770X. AuthorID RSCI 154172. SPIN-code RSCI 3687-7727.

Vetlugina Tamara P., D.Sc. (Biology), Prof., lead researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Head of the Department of Biological Psychiatry and Narcology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID C-2144-2012. Author ID Scopus 6603120359. ORCID iD 0000-0003-2068-0931. AuthorID RSCI 137410. SPIN-code RSCI 4237-1873. vetluga21@mail.ru

Lobacheva Olga A., D.Sc. (Biology), lead researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID C-2151-2012; J-1783-2017. Author ID Scopus 26421227200. ORCID iD 0000-0002-7477-6296. AuthorID RSCI 614395. SPIN-code RSCI 9442-6470. oalobacheva@mail.ru

Prokopieva Valentina D., D.Sc. (Biology), lead researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID J-1713-2017. Author ID Scopus 6601960775. ORCID iD 0000-0002-4811-984X. AuthorID RSCI 123653. SPIN-code RSCI 8927-5645. valyaprok@mail.ru

Lebedeva Valentina F., D.Sc. (Medicine), chief physician of clinic of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 3509-4798, AuthorID RSCI 560284, ORCID iD 0000-0001-9266-8291.

✉ Nikitina Valentina B., vbnikitina@yandex.ru