НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 1810-3111 (Print)
ISSN 2587-6716 (Online)

СВПН

СИБИРСКИЙ ВЕСТНИК ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ

SIBERIAN HERALD OF PSYCHIATRY AND ADDICTION PSYCHIATRY

SHPAP

Биологические исследования

Экологическая психиатрия

Лекции. Обзоры

Клиническая психиатрия

Этнопсихиатрия

2024. № 1 (122)

СИБИРСКИЙ ВЕСТНИК ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ

Научно-практический журнал
Выходит 4 раза в год

2024. № 1 (122)

Главный редактор: Н.А. Бохан, д.м.н., профессор, академик РАН (Томск, Россия)
Заместители главного редактора: С.А. Иванова, д.м.н., профессор (Томск, Россия)
Т.В. Казенных, д.м.н. (Томск, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

профессор **М.М. Аксенов**	**Томск, Россия**
профессор **В.М. Алифирова**	**Томск, Россия**
академик РАН **Л.И. Афтанас**	**Новосибирск, Россия**
академик РАО **Э.В. Галажинский**	**Томск, Россия**
член-корр. РАН **Н.Н. Иванец**	**Москва, Россия**
член-корр. РАН **З.И. Кекелидзе**	**Москва, Россия**
профессор **А.О. Кибитов**	**Москва, Россия**
член-корр. РАН **М.А. Кинкулькина**	**Москва, Россия**
профессор **Г.П. Костюк**	**Москва, 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. Счастный**	**Томск, Россия**
член-корр. РАН **Д.Ф. Хритинин**	**Москва, Россия**
член-корр. РАН **Б.Д. Цыганков**	**Москва, Россия**
академик РАН **В.П. Чехонин**	**Москва, Россия**
профессор **А.Б. Шмуклер**	**Москва, Россия**

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

профессор **С.А. Алтынбеков**	**Алматы, Казахстан**
профессор **Т.П. Ветлугина**	**Томск, Россия**
профессор **С. Вилласенор Баярдо**	**Гвадалахара, Мексика**
профессор **Н.В. Говорин**	**Чита, Россия**
профессор **М. Зангене**	**Торонто, Канада**
д-р мед. наук **Е.Г. Корнетова**	**Томск, Россия**
профессор **Е.М. Крупицкий**	**С-Петербург, Россия**
профессор **А. Лунен**	**Гронинген, Нидерланды**
профессор **В.Д. Менделевич**	**Казань, Татарстан**
профессор **Ю.В. Попов**	**С-Петербург, Россия**
профессор **Н. Сарториус**	**Женева, 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**	**Харбин, Китай**
профессор **И.И. Шереметьева**	**Барнаул, Россия**
профессор **Л. Эрдэнэбаяр**	**Улан-Батор, 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.

Федеральная служба по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (выписка из реестра зарегистрированных средств массовой информации по состоянию на 11.02.2022 г.):
Регистрационный номер и дата принятия решения о регистрации: ***серия ПИ № ФС77-82733 от 10 февраля 2022 г.***
Статус средства массовой информации: ***Действующее.***
Наименование (название) средства массовой информации: ***Сибирский вестник психиатрии и наркологии.***
Язык(и): ***русский, английский.***
Адрес редакции: ***634014, Томская обл., г. Томск, ул. Алеутская, 4, НИИ психического здоровья.***
Адрес издательства: ***634050, Томская обл., г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10, Томский НИМЦ.***
Примерная тематика и (или) специализация: ***Образовательное СМИ. Научные статьи по психиатрии и наркологии.***
Форма периодического распространения (вид – для периодического печатного издания): ***Периодическое печатное издание, журнал.***
Территория распространения: ***Российская Федерация, зарубежные страны.***
Учредитель (соучредители): ***Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (ОГРН 1027000861568).***
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».
Подписной индекс Почты России: ***ПК324.***

Редакция журнала: Ответственный секретарь к.м.н. **О.Э. Перчаткина** Выпускающий редактор **И.А. Зеленская**
Телефон/факс: +7(382-2)-72-44-25. Телефоны: +7 (382-2)-72-35-16, +7 (382-2)-72-43-79. E-mail: mental@tnimc.ru
Web-сайт института: tomskinstitute.mental-health.ru Web-сайт журнала: svpin.org

Оригинал-макет: И.А. Зеленская Перевод: С.В. Владимирова
Подписано в печать 25.03.2024 г. Формат 60x84$_{1/8}$. Печать офсетная.
Бумага мелованная. Гарнитура «Times New Roman».
Печ. л. 12,5; усл.-печ. л. 11,625; уч.-изд. л. 10,48. Тираж 500 экз. Заказ № 457.
Цена свободная. Дата выхода в свет 31.03.2024

Отпечатано в типографии ООО «Интегральный переплет». 634009, Томск, Дербышевский переулок, 26Б, помещение 402
Телефоны: +7 (3822) 22-33-93, +7 (913) 889-59-96, +7 (382) 264-47-49. E-mail: exlibres@list.ru

SIBERIAN HERALD OF PSYCHIATRY AND ADDICTION PSYCHIATRY

Scientific-practical journal
Four issues per year

2024. No. 1 (122)

Editor-in-Chief: **N.A. Bokhan**, D.Sc. (Medicine), Professor, academician of RAS, Tomsk, Russia
Deputy Editor-in-Chief: **S.A. Ivanova**, D.Sc. (Medicine), Professor, Tomsk, Russia
Deputy Editor-in-Chief: **T.V. Kazennykh**, D.Sc. (Medicine), Tomsk, Russia

E D I T O R I A L B O A R D

Professor **M.M. Aksenov** **Tomsk, Russia**
Professor **V.M. Alifirova** **Tomsk, Russia**
Academician of RAS **L.I. Aftanas** **Novosibirsk, Russia**
Academician of RAS **V.P. Chekhonin** **Moscow, Russia**
Academician of RAE **E.V. Galazhinsky** **Tomsk, Russia**
Corresponding member of RAS **N.N. Ivanets** **Moscow, Russia**
Corresponding member of RAS **Z.I. Kekelidze** **Moscow, Russia**
Professor **A.O. Kibitov** **Moscow, Russia**
Corresponding member of RAS **D.F. Khritinin** **Moscow, Russia**
Corresponding member of RAS **M.A. Kinkul'kina** **Moscow, Russia**
Professor **G.P. Kostyuk** **Moscow, Russia**
Professor **V.N. Krasnov** **Moscow, Russia**
Professor **I.E. Kupriyanova** **Tomsk, Russia**
Professor **A.I. Mandel** **Tomsk, Russia**
Professor **N.G. Neznanov** **St. Petersburg, Russia**
Professor **A.A. Ovchinnikov** **Novosibirsk, Russia**
Professor **L.D. Rakhmazova** **Tomsk, Russia**
Professor **Yu.P. Sivolap** **Moscow, Russia**
Academician of RAS **A.B. Smulevich** **Moscow, Russia**
Professor **E.D. Schastnyy** **Tomsk, Russia**
Professor A.**B. Shmukler** **Moscow, Russia**
Corresponding member of RAS **B.D. Tsygankov** **Moscow, Russia**

E D I T O R I A L C O U N C I L

Professor **S.A. Altynbekov** **Almaty, Kazakhstan**
Professor **L. Erdenebayar** **Ulaanbaatar, Mongolia**
Professor **J. Hu** **Harbin, China**
Professor **N.V. Govorin** **Chita, Russia**
D.Sc. (Medicine) **E.G. Kornetova** **Tomsk, Russia**
Professor **E.M. Krupitsky** **St. Petersburg, Russia**
Professor **A. Loonen** **Groningen, Netherlands**
Professor **V.D. Mendelevich** **Kazan, Tatarstan**
Professor **Yu.V. Popov** **St. Petersburg, Russia**
D.Sc. (Medicine) **A.V. Sakharov** **Chita, Russia**
Professor **N. Sartorius** **Geneva, Switzerland**
Professor **A.M. Seledtsov** **Kemerovo, Russia**
Professor **I.I. Sheremetyeva** **Barnaul, Russia**
Professor **I.Ya. Stoyanova** **Tomsk, Russia**
Professor **I.G. Ulyanov** **Vladivostok, Russia**
Professor **M.G. Uzbekov** **Moscow, Russia**
Professor **T.P. Vetlugina** **Tomsk, Russia**
Professor **S. Villaseñor-Bayardo** **Guadalajara, Mexico**
Professor **M. Zangeneh** **Toronto, Canada**

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 of Press, TV and Radio Broadcasting and Mass Media of the Russian Federation.

Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (extract from the register of registered mass media as of February 11, 2022):
Registration number and date of the decision on registration*: series PI No. FS77-82733 dated February 10, 2022.*
Media Status: ***Active.***
Name (title) of the mass medium: ***Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.***
Language(s): ***Russian, English.***
Editorial office address: ***Mental Health Research Institute, Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation.***
Publisher's address: ***Tomsk NRMC, Ushaika River Embankment 10, 634050, Tomsk, Tomsk Region, Russian Federation.***
Preliminary subject and (or) specialization: ***educational mass medium. Scientific articles on psychiatry and addiction psychiatry.***
Form of periodic distribution (type - for a periodical printed edition): ***Periodical printed edition, journal.***
Distribution area: ***Russian Federation, foreign countries.***
Founder (co-founders): ***Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research. Medical Center of the Russian Academy of Sciences" (OGRN 1027000861568).***
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".
Russian Post Subscription Index: ***ПК324.***

Editorial staff: Responsible secretary Cand.Sc. (Medicine) **O.E. Perchatkina**
Tel.:/fax: + 7 (382-2)-72-44-25. Tel.: + 7 (382-2)-72-35-16, + 7 (382-2)-72-43-79.
Website of the Institute: tomskinstitute.mental-health.ru

Production editor **I.A. Zelenskaya**
E-mail: mental@tnimc.ru
Website of the journal: svpin.org

Master layout: I.A. Zelenskaya Translation: S.V. Vladimirova
Signed to press March 25, 2024. Format 60x84$_{1/8}$. Offset printing.
Coated paper. Font "Times New Roman".
Printer's sheets 12,5; conventional printer's sheets 11,625; published sheets 10,48. Circulation 500 copies. Order no 457.
Free-of-control price. Date of publication March 31, 2024

Printed in the printing house Integrated Casework Ltd. 634009, Tomsk. Derbyshevsky Lane 26B, room 402
Tel.: +7 (3822) 22-33-93, +7 (913) 889-59-96, +7 (382) 264-47-49. E-mail: exlibres@list.ru

С О Д Е Р Ж А Н И Е

Б И О Л О Г И Ч Е С К И Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Бодагова Е.А., Говорин Н.В. (Чита) Исследование генетических полиморфизмов нейромедиаторных систем мозга у социальных сирот с психопатологическими нарушениями ……. 5

Левчук Л.А., Биктимиров Д.Р., Гуткевич Е.В., Рощина О.В., Васильева С.Н., Казенных Т.В., Перчаткина О.Э., Аксенов М.М. (Томск) Гуморальные факторы анаболического и катаболического баланса у женщин с депрессивными расстройствами ……. 18

Пожидаев И.В., Иванова С.А. (Томск) Ассоциативный анализ гаплотипов и регуляторный потенциал генов серотониновых рецепторов у больных шизофренией с тардивной дискинезией ……. 27

Карагяур М.Н., Бозов К.Д., Примак А.Л., Шелег Д.А., Арбатский М.С., Джауари С.С., Илларионова М.Е., Семина Е.В., Самоходская Л.М., Климович П.С., Величко А.Я., Драч М.Д., Сотская Е.А., Попов В.С., Рубина К.А., Парфененко М.А., Макусь Ю.В., Цыганков Б.Д., Ткачук В.А., Нейфельд Е.А. (Москва) Идентификация геномных вариантов в генах морфогенеза нервной ткани, ассоциированных с развитием параноидной шизофрении (на материале российской популяции) …….. 37

Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В. (Чита) Содержание неэстерифицированных жирных кислот и некоторых адипокинов в сыворотке крови у пациентов с первым эпизодом шизофрении и характер их изменений при антипсихотической терапии …… 51

Э К О Л О Г И Ч Е С К А Я П С И Х И А Т Р И Я

Бронский В.И., Толканец С.В., Бронская К.В., Гаврилюк Е.Н. (Гомель, Беларусь) Методология экологической психиатрии в изучении стресса, ассоциированного с COVID-19 …… 62

Л Е К Ц И И. О Б З О Р Ы

Шапошникова Ю.В. (Красноярск) Несуицидальные самоповреждения в подростковом возрасте. Факторы риска и особенности течения (обзор литературы) …… 72

К Л И Н И Ч Е С К А Я П С И Х И А Т Р И Я

Созонов А.С., Свидерек Е.С., Диденко А.В., Чойнзонова Е.Е. (Томск, Санкт-Петербург) Проблемы ранней диагностики расстройств аутистического спектра (анализ клинического случая) …… 80

Э Т Н О П С И Х И А Т Р И Я

Бохан Н.А., Куприянова И.Е. (Томск) Этнокультуральные исследования в Сибири и на Дальнем Востоке (25 лет Международной ассоциации этнопсихологов и этнопсихотерапевтов) …… 88

Н Е К Р О Л О Г. Памяти профессора В.Л. Дресвянникова …… 99

CONTENTS

BIOLOGICAL RESEARCH

Bodagova E.A., Govorin N.V. (Chita) Study of genetic polymorphisms of neurotransmitter systems of the brain in social orphans with psychopathological disorders 5

Levchuk L.A., Biktimirov D.R., Gutkevich E.V., Roshchina O.V., Vasilieva S.N., Kazennykh T.V., Perchatkina O.E., Aksenov M.M. (Tomsk) Humoral factors of anabolic and catabolic balance in women with depressive disorders 18

Pozhidaev I.V., Ivanova S.A. (Tomsk) Association analysis of haplotypes and regulatory potential of serotonin receptor genes in patients with schizophrenia and tardive dyskinesia 27

Karagyaur M.N., Bozov K.D., Primak A.L., Sheleg D.A., Arbatsky M.S., Dzhauari S.S., Illarionova M.E., Semina E.V., Samokhodskaya L.M., Klimovich P.S., Velichko A.Ya., Drach M.D., Sotskaya E.A., Popov V.S., Rubina K.A., Parfenenko M.A., Makus Yu.V., Tsygankov B.D., Tkachuk V.A., Neufeld E.A. (Moscow) Identification of genomic variants in the genes of nervous tissue morphogenesis associated with the development of paranoid schizophrenia (based on the Russian population) 37

Ozornin A.S., Govorin N.V., Sakharov A.V. (Chita) The content of non-esterified fatty acids and some adipokines in the blood serum in patients with the first episode of schizophrenia and the nature of their changes during antipsychotic therapy 51

ECOLOGICAL PSYCHIATRY

Bronsky V.I., Tolkanets S.V., Bronskaya K.V., Gavrilyuk E.N. (Gomel, Belarus) Methodology of environmental psychiatry in the study of stress associated with COVID-19 62

LECTURES. REVIEWS

Shaposhnikova Yu.V. (Krasnoyarsk) Non-suicidal self-harm in adolescence. Risk factors and course features (literature review) 72

CLINICAL PSYCHIATRY

Sozonov A.S., Sviderek E.S., Didenko A.V., Choinzonova E.E. (Tomsk, St. Petersburg) Problems of early diagnosis of autism spectrum disorders (case vignette) 80

ETHNOPSYCHIATRY

Bokhan N.A., Kupriyanova I.E. (Tomsk) Ethnocultural studies in Siberia and the Far East (25 years of the International Association of Ethnopsychologists and Ethnopsychotherapists) 88

OBITUARY. In memory of Professor V.L. Dresvyannikov 99

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 575.174.015.3:616.89-008.44-058.862|465ˣ10/ˣ17|(571.54/.55)

Для цитирования: Бодагова Е.А., Говорин Н.В. Исследование генетических полиморфизмов нейромедиаторных систем мозга у социальных сирот с психопатологическими нарушениями. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 1 (122). С. 5-17. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-5-17

Исследование генетических полиморфизмов нейромедиаторных систем мозга у социальных сирот с психопатологическими нарушениями

Бодагова Е.А., Говорин Н.В.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России
Россия, 672000, Чита, ул. Горького, 39А

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Воспитанники интернатных учреждений имеют крайне негативные показатели психического и физического здоровья в отличие от детей, проживающих в полных семьях. В структуре заболеваемости психическими расстройствами лидируют психопатологические нарушения. Причинами формирования психических расстройств являются не только средовые и социальные факторы, но и генетическая предрасположенность. Ряд определенных полиморфизмов генов дофаминовой и серотониновой нейромедиаторных систем мозга имеет патогенетическое значение в формировании эмоциональных и поведенческих нарушений. Поэтому на сегодняшний день остается актуальным исследование полиморфизмов генов нейромедиаторных систем мозга, особенно в рамках изучения здоровья детей, оставшихся без попечения родителей. **Цель**: изучение вклада полиморфных вариантов генов (*TPH1, MAOA, HTR2A, DRD4, COMT, DBH, DRD2)* нейромедиаторных систем мозга в развитие психопатологических нарушений у детей, оставшихся без попечения родителей в Забайкальском крае. **Материалы и методы**. Проведено клинико-психопатологическое обследование 516 воспитанников из Центров помощи детям, оставшимся без попечения родителей. Психометрическая диагностика осуществлялась с помощью стандартизированных скрининговых методик: опросники Спилбергера-Ханина, М. Ковач, Басса-Дарки. Психические и поведенческие расстройства диагностированы по критериям МКБ-10. Сформированы две группы детей и подростков 10-17 лет: основная – оставшиеся без попечения родителей (n=400), группа контроля – проживающие в полных семьях (n=100). В дальнейшем выполнено молекулярно-генетическое типирование полиморфных вариантов генов: rs1800532 *TPH1* (A218C), rs6323 *MAOA* (R297R), rs6313 *HTR2A* (T102C), rs1800955 *DRD4* (C-521T), rs4680 *COMT* (G472A), rs1611115 *DBH* (C-1021T), rs1800497 *DRD2* (Taq1A), определены частоты генотипов и аллелей данных генов. **Результаты**. Установлено, что полиморфные варианты генов rs1800532 *TPH1* (A218C), rs4680 *COMT* (G472A), rs1800497 *DRD2* (Taq1A) и rs1611115 *DBH* (C-1021T) ассоциированы с психопатологическими нарушениями. В группе социальных сирот с повышенной тревожностью, агрессивностью и криминальным поведением частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов rs1800532 *TPH1* (A218C), rs4680 *COMT* (G472A) и rs1611115 *DBH* (C-1021T) оказалась статистически значимо ($p<0,05$) выше, чем в группе контроля. Также было выявлено, что полиморфный вариант rs1800497 гена *DRD2* (Taq1A) ассоциирован с тревожностью.

Ключевые слова: оставшиеся без попечения родителей дети, социальные сироты, полиморфизм генов, психопатологические нарушения.

ВВЕДЕНИЕ

Состояние здоровья детей, оставшихся без попечения родителей, значительно отличается от здоровья детей, проживающих в полных семьях. Воспитанники интернатных учреждений имеют крайне негативные показатели психического и физического здоровья [1, 2]. С трудностями школьного обучении связан низкий уровень познавательной деятельности этого контингента детей. Основными психопатологическими расстройствами социальных сирот являются депрессии, суициды, тревожность, агрессивность, задержки психического развития, когнитивные нарушения, аддиктивные расстройства [3, 4, 5, 6]. В качестве наиболее существенных причин формирования психических расстройств авторы приводят не только средовые и социальные факторы, но и генетическую предрасположенность [7, 8, 9]. В настоящее время признано, что важные патогенетические механизмы психических расстройств связаны с нарушениями нейромедиаторных систем мозга.

Исследования показали, что ряд определенных полиморфизмов генов дофаминовой и серотониновой нейромедиаторных систем может иметь патогенетическое значение в формировании различных эмоциональных и поведенческих нарушений [8, 10, 11, 12]. Отечественные и зарубежные авторы относят к категории высокого риска по развитию склонности к антисоциальному поведению, депрессии, тревожности и алкоголизации наличие следующих полиморфизмов генов: rs1800532 *TPH1* (A218C), rs6323 *MAOA* (R297R), rs6313 *HTR2A* (T102C), rs1800955 *DRD4* (C-521T), rs4680 *COMT* (G472A), rs1611115 *DBH* (C-1021T), rs1800497 *DRD2* (Taq1A) [12, 13, 14].

Обсуждается, что полиморфизм гена триптофангидроксилазы 1 (*TPH1*) тесно ассоциирован со склонностью к суицидальному поведению, с развитием депрессивных психозов и высокой тревожностью [13]. Мутации в дофаминовых рецепторах второго и четвертого типов *DRD2* и *DRD4* могут являться маркерами импульсивности, делинквентного поведения и употребления ПАВ [15, 16]. Ассоциация с агрессивным поведением гена *COMT* (катехол-О-метилтрансферазы) установлена многими учеными [8, 11, 12]. Полиморфные варианты гена *DBH* (дофамин-β-гидроксилазы) влияют на развитие зависимости от алкоголя [17]. Исследования зарубежных авторов выявили связь суицидального поведения с полиморфизмом гена рецептора 2А серотонина – *HTR2A* [18]. Полиморфизм гена моноаминоксидазы А (*MAOA*) считается вероятным геном-кандидатом антисоциального поведения и склонности к алкоголизации [7, 19, 20].

В связи с вышеперечисленным изучение генов-кандидатов, связанных с риском возникновения эмоциональных и поведенческих нарушений, является на сегодняшний день наиболее актуальным и перспективным направлением в плане дифференцированного подхода к последующей психопрофилактике и лечению психической патологии у детей, оставшихся без попечения родителей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить вклад полиморфных вариантов генов (*TPH1, MAOA, HTR2A, DRD4, COMT, DBH, DRD2)* нейромедиаторных систем мозга в развитие психопатологических нарушений у детей, оставшихся без попечения родителей, в Забайкальском крае.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено клинико-психопатологическое обследование 516 воспитанников из Центров помощи детям, оставшимся без попечения родителей. На следующем этапе на материале выборки выполнено молекулярно-генетическое типирование исследуемых генов в группах: 1) 400 социальных сирот – основная группа (из них 60,7% (n=243) мальчиков и 39,3% (n=157) девочек в возрасте от 10 до 17 лет); 2) 100 детей и подростков, обучающихся в общеобразовательной школе и проживающих в своих биологических полных семьях – группа контроля (включая 54,0% мальчиков (n=54) и 46,0% девочек (n=46) соответствующего возраста). Группы были сопоставимы по возрастной структуре: 13,0 (13,0; 13,4) и 14,0 (13,4; 14,0) года (U=23870,5, p=0,23). Психометрическая диагностика осуществлялась с помощью стандартизированных скрининговых методик: опросник Спилбергера-Ханина (определение уровня тревожности), опросник М. Ковач (определение уровня депрессивного состояния), опросник Басса-Дарки (оценка агрессивности и враждебности). Для клинической интерпретации психических и поведенческих расстройств применялись критерии МКБ-10.

Молекулярно-генетическое типирование для выявления однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов rs1800532 *TPH1* (A218C), rs6323 *MAOA* (R297R), rs6313 *HTR2A* (T102C), rs1800955 *DRD4* (C-521T), rs4680 *COMT* (G472A), rs1611115 *DBH* (C-1021T), rs1800497 *DRD2* (Taq1A) было проведено путём анализа ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови («Синтол», НПФ «Литех», Москва) с использованием SNP-наборов, соответствующих заявленному полиморфизму («Синтол», НПФ «Литех», Москва). Метод исследования: PCR-EPh, PCR-Rt – полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации в агарозном геле (PCR-EPh) либо в режиме реального времени (PCR-Rt) (амплификаторы «ДТ-96», НПФ «ДНК-Технология», Москва).

При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга и для сравнения полученных распределений частот генотипов и аллелей в основной группе и группе контроля использовали критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2). Оценка значимости различий показателей проводилась также за счет определения отношения шансов (OR). Статистическая значимость отношения шансов оценивалась исходя из значений 95% доверительного интервала (95% CI) [21]. Значения уровня $p<0,05$ рассматривались как статистически значимые. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, США).

Этический аспект. При выполнении исследования авторы соблюдали этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и Правилами клинической практики в Российской Федерации. От всех обследованных несовершеннолетних в возрасте 15-17 лет было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Информированное согласие детей младше 15 лет подписывалось родителями, в отношении детей-сирот – директорами (законными представителями) ГУСО ЦПДОПР Забайкальского края (Государственное учреждение социального обслуживания «Центр помощи детям, оставшимся без попечения родителей»).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении психопатологического исследования с помощью стандартизированных опросников и тестов выявлены отличия между воспитанниками детских домов и детьми, проживающими в своих биологических семьях. По данным психодиагностического тестирования, у социальных сирот статистически значимо ($p<0,05$) чаще проявлялась умеренная и высокая ситуационная тревожность, депрессивное состояние от легкой до выраженной степени, а также агрессивность среднего и высокого уровней. Сравнительная характеристика психопатологических показателей социальных сирот и детей, проживающих в полных семьях, представлена в таблице 1.

Таблица 1. **Сравнительное распределение показателей психометрического обследования социальных сирот и детей, проживающих в полных семьях**

Исследуемый параметр	Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=516)	Дети из полных семей (группа контроля) (n=100)	Тестовая статистика
Ситуационная тревожность (опросник Спилбергера-Ханина)			
Низкий уровень	19,4% (100/516)	40,0% (40/100)	χ^2=20,31 df=2 p<0,001
Умеренный уровень	63,9% (330/516)	47,0% (47/100)	
Высокий уровень	16,7% (86/516)	13,0% (13/100)	
Личностная тревожность (опросник Спилбергера-Ханина)			
Низкий уровень	14,2% (73/516)	5,0% (5/100)	χ^2=6,34 df=2 p=0,05
Умеренный уровень	57,0% (294/516)	63,0% (63/100)	
Высокий уровень	28,8% (149/516)	32,0% (32/100)	
Уровень депрессивного состояния (шкала М. Ковач)			
Отсутствие депрессии	48,4% (250/516)	59,0% (59/100)	χ^2=20,31 df=3 p=0,007
Легкая депрессия	32,0% (165/516)	28,0% (28/100)	
Умеренная депрессия	6,0% (31/516)	10,0% (10/100)	
Выраженная депрессия	13,6% (70/516)	3,0% (3/100)	
Агрессивность (опросник Басса-Дарки)			
Низкий уровень	84,1% (434/516)	100,0% (100/100)	χ^2=18,33 df=2 p<0,001
Средний уровень	12,6% (65/516)	0,0% (0/100)	
Высокий уровень	3,3% (17/516)	0,0% (0/100)	
Враждебность (опросник Басса-Дарки)			
Низкий уровень	79,5% (410/516)	88,0% (88/100)	χ^2=3,95 df=2 p=0,14
Средний уровень	20,5% (106/516)	12,0% (12/100)	
Высокий уровень	0,0% (0/516)	0,0% (0/100)	

Примечание. n – Количество обследованных, df – степени свободы, χ^2 – хи-квадрат Пирсона, p – уровень статистической значимости между исследуемыми группами.

.

На следующем этапе выполнено исследование образцов ДНК 400 социальных сирот (основная группа) и 100 детей из полных семей (группа контроля). Определены частоты однонуклеотидных полиморфных вариантов генов нейромедиаторных систем мозга: rs1800532 *TPH1* (A218C), rs6323 *MAOA* (R297R), rs6313 *HTR2A* (T102C), rs1800955 *DRD4* (C-521T), rs4680 *COMT* (G472A), rs1611115 *DBH* (C-1021T), rs1800497 *DRD2* (Taq1A). Результаты представлены в таблице 2.

После проведения молекулярно-генетического анализа и распределения детей и подростков основной группы и группы контроля согласно критерию выраженности психопатологических показателей был проведен сравнительный анализ частот генотипов и аллелей в сравниваемых выборках.

Для определения взаимосвязи изучаемых полиморфизмов генов нейромедиаторных систем мозга с тревожностью сравнивались группа социальных сирот (n=325) и группа контроля (n=60) с выявленными средними и высокими показателями ситуационной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина. Статистически значимое различие было установлено в отношении двух полиморфных вариантов генов – rs1800532 *TPH1* (A218C) и rs4680 *COMT* (G472A).

При проведении анализа встречаемости полиморфного варианта rs1800532 гена *TPH1* (A218C) было выявлено, что в основной группе детей-сирот с ситуационной тревожностью частота генотипа A/A и аллеля A оказалась статистически значимо (p<0,05) практически в 2 раза выше по сравнению с группой контроля, отношение шансов составило 1,94 [95% CI: 1,26-3,00]. Кроме того, в основной группе детей-сирот с ситуационной тревожностью генотип A/A и аллель A полиморфного варианта rs4680 гена *COMT* (G472A) также встречались со статистически значимо (p<0,05) более высокой частотой, чем в группе контроля, отношение шансов составило 1,83 [95% CI: 1,22-2,76]. Полученные данные представлены в таблице 3.

Таблица 2. **Сравнительное распределение частот встречаемости полиморфных вариантов изученных генов у социальных сирот и детей, проживающих в полных семьях**

Исследуемый параметр			Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=516)	Дети из полных семей (группа контроля) (n=100)	Тестовая статистика
Ген	ОНП	Генотип			
TPH1 (A218C)	rs1800532	A/A	15,8% (63/400)	12,0% (12/100)	χ^2=8,68 df=2 p=0,013
		C/A	52,0% (208/400)	40,0% (40/100)	
		C/C	32,2% (129/400)	48,0% (48/100)	
MAOA (R297R)	rs6323	A/A	45,5% (182/400)	36,0% (36/100)	χ^2=9,16 df=2 p=0,01
		C/A	36,8% (147/400)	53,0% (53/100)	
		C/C	17,7% (71/400)	11,0% (11/100)	
HTR2A (T102C)	rs6313	C/C	44,5% (178/400)	38,0% (38/100)	χ^2=4,63 df=2 p=0,1
		C/T	38,5% (154/400)	50,0% (50/100)	
		T/T	17,0% (68/400)	12,0% (12/100)	
DRD4 (C-521T)	rs1800955	C/C	27,2% (109/400)	30,0% (30/100)	χ^2=0,6 df=2 p=0,74
		T/C	47,3% (189/400)	43,0% (43/100)	
		T/T	25,5% (102/400)	27,0% (27/100)	
COMT (G472A)	rs4680	G/G	28,5% (114/400)	40,0% (40/100)	χ^2=6,58 df=2 p=0,04
		G/A	47,3% (189/400)	45,0% (45/100)	
		A/A	24,2% (97/400)	15,0% (15/100)	
DBH (C-1021T)	rs1611115	C/C	40,8% (163/400)	39,0% (39/100)	χ^2=1,5 df=2 p=0,47
		C/T	48,8% (195/400)	54,0% (54/100)	
		T/T	10,4% (42/400)	7,0% (7/100)	
DRD2 (Taq1A)	rs1800497	C/C	35,8% (143/400)	49,0% (49/100)	χ^2=8,8 df=2 p=0,01
		C/T	42,0% (168/400)	40,0% (40/100)	
		T/T	22,2% (89/400)	11,0% (11/100)	

Примечание. n – Количество обследованных, df – степени свободы, χ^2 – хи-квадрат Пирсона, p – уровень статистической значимости между исследуемыми группами.

Также была проанализирована частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов изучаемых генов нейромедиаторных систем мозга в группе социальных сирот (n=349) и группе контроля (n=95) в зависимости от личностной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина (табл. 4). Из данных таблицы 4 видно, что статистически значимые отличия показали полиморфные варианты двух генов – rs1800532 *TPH1* (A218C) и rs1800497 *DRD2* (Taq1A). Генотип A/A и аллель A rs1800532 гена *TPH1* (A218C) статистически значимо (p<0,05) с более высокой частотой встречались в основной группе социальных сирот, при OR=1,60 [95% CI: 1,13-2,24]. В этой же группе обнаружена статистически значимая (p<0,05) более высокая частота встречаемости генотипа T/T и аллеля T полиморфного маркера rs1800497 гена *DRD2* (Taq1A), чем в группе контроля, при OR=1,71 [95% CI: 1,22-2,40].

Согласно результатам отечественных и зарубежных исследований, полиморфизм гена триптофангидроксилазы 1 (*TPH1*) связан с риском развития тревожных расстройств [22, 23], а полиморфный вариант rs4680 гена *COMT* ассоциирован с предрасположенностью к формированию панических состояний [24]. В то время как генетический полиморфизм дофаминового рецептора второго типа rs1800497 *DRD2* (Taq1A) авторы в большей мере связывают со склонностью к импульсивности [25, 26]. Таким образом, проведенное собственное исследование выявило и подтвердило не только ассоциацию полиморфизмов генов rs1800532 *TPH1* (A218C) и rs4680 *COMT* (G472A) с повышенной тревожностью, но также продемонстрировало вклад полиморфного варианта rs1800497 гена *DRD2* (Taq1A) в формирование и развитие дезадаптивной тревожной симптоматики.

Т а б л и ц а 3. **Сравнительное распределение частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов в зависимости от ситуационной тревожности у социальных сирот и детей, проживающих в полных семьях**

Группа	Аллель	Частота аллели, p	χ^2, df, p	Генотип	Частота генотипа, %	χ^2, df, p
TPH1 (A218C) rs1800532						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=325)	A	0,42	χ^2=9,22 df=1 p=0,002	A/A	16,3	χ^2=10,38 df=2 p=0,006
	C	0,58		C/A	50,2	
				C/C	33,5	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=60)	A	0,27		A/A	8,3	
	C	0,73		C/A	36,7	
				C/C	55,0	
MAOA (R297R) rs6323						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=325)	A	0,64	χ^2=0,15 df=1 p=0,7	A/A	45,6	χ^2=3,63 df=2 p=0,16
	C	0,36		C/A	36,9	
				C/C	17,5	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=60)	A	0,66		A/A	41,7	
	C	0,34		C/A	48,3	
				C/C	10,0	
HTR2A (T102C) rs6313						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=325)	C	0,63	χ^2=0,25 df=1 p=0,62	C/C	44,0	χ^2=3,67 df=2 p=0,16
	T	0,37		C/T	38,5	
				T/T	17,5	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=60)	C	0,61		C/C	35,0	
	T	0,39		C/T	51,7	
				T/T	13,3	
DRD4 (C-521T) rs1800955						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=325)	C	0,51	χ^2=0,79 df=1 p=0,37	C/C	27,1	χ^2=3,38 df=2 p=0,18
	T	0,49		T/C	48,0	
				T/T	24,9	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=60)	C	0,47		C/C	28,3	
	T	0,53		T/C	36,7	
				T/T	35,0	
COMT (G472A) rs4680						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=325)	G	0,52	χ^2=8,68 df=1 p=0,003	G/G	27,4	χ^2=8,28 df=2 p=0,02
	A	0,48		G/A	47,7	
				A/A	24,9	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=60)	G	0,66		G/G	43,3	
	A	0,34		G/A	45,0	
				A/A	11,7	
DBH (C-1021T) rs1611115						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=325)	C	0,64	χ^2=0,69 df=1 p=0,41	C/C	39,1	χ^2=2,66 df=2 p=0,26
	T	0,36		C/T	48,9	
				T/T	12,0	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=60)	C	0,67		C/C	40,0	
	T	0,33		C/T	55,0	
				T/T	5,0	
DRD2 (Taq1A) rs1800497						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=325)	C	0,55	χ^2=3,12 df=1 p=0,08	C/C	32,9	χ^2=2,83 df=2 p=0,24
	T	0,45		C/T	43,4	
				T/T	23,7	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=60)	C	0,64		C/C	43,3	
	T	0,36		C/T	40,0	
				T/T	16,7	

П р и м е ч а н и е. n – Количество обследованных, df – степени свободы, χ^2 – хи-квадрат Пирсона, p – уровень статистической значимости между исследуемыми группами.

Т а б л и ц а 4. **Сравнительное распределение частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов в зависимости от личностной тревожности у социальных сирот и детей, проживающих в полных семьях**

Группа	Аллель	Частота аллели, p	χ^2, df, p	Генотип	Частота генотипа, %	χ^2, df, p
TPH1 (A218C) rs1800532						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=349)	A C	0,42 0,58	χ^2=7,29 df=1 p=0,007	A/A	16,0	χ^2=9,72 df=2 p=0,008
				C/A	52,7	
				C/C	31,3	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=95)	A C	0,32 0,68		A/A	11,6	
				C/A	40,0	
				C/C	48,4	
MAOA (R297R) rs6323						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=349)	A C	0,64 0,36	χ^2=0,41 df=1 p=0,52	A/A	45,6	χ^2=6,56 df=2 p=0,04
				C/A	38,1	
				C/C	16,3	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=95)	A C	0,62 0,38		A/A	35,8	
				C/A	52,6	
				C/C	11,6	
HTR2A (T102C) rs6313						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=349)	C T	0,64 0,36	χ^2=0,02 df=1 p=0,88	C/C	45,0	χ^2=5,59 df=2 p=0,06
				C/T	37,5	
				T/T	17,5	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=95)	C T	0,63 0,37		C/C	37,9	
				C/T	50,5	
				T/T	11,6	
DRD4 (C-521T) rs1800955						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=349)	C T	0,51 0,49	χ^2=0,08 df=1 p=0,78	C/C	26,6	χ^2=0,96 df=2 p=0,62
				T/C	47,6	
				T/T	25,8	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=95)	C T	0,52 0,48		C/C	30,5	
				T/C	42,1	
				T/T	27,4	
COMT (G472A) rs4680						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=349)	G A	0,52 0,48	χ^2=5,35 df=1 p=0,02	G/G	28,4	χ^2=5,11 df=2 p=0,08
				G/A	47,5	
				A/A	24,1	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=95)	G A	0,62 0,38		G/G	38,9	
				G/A	45,3	
				A/A	15,8	
DBH (C-1021T) rs1611115						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=349)	C T	0,65 0,35	χ^2=0,25 df=1 p=0,62	C/C	40,1	χ^2=1,51 df=2 p=0,47
				C/T	49,6	
				T/T	10,3	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=95)	C T	0,67 0,33		C/C	40,0	
				C/T	53,7	
				T/T	6,3	
DRD2 (Taq1A) rs1800497						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=349)	C T	0,55 0,45	χ^2=9,72 df=1 p=0,002	C/C	33,8	χ^2=8,68 df=2 p=0,01
				C/T	43,0	
				T/T	23,2	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=95)	C T	0,68 0,32		C/C	47,4	
				C/T	41,1	
				T/T	11,6	

П р и м е ч а н и е. n – Количество обследованных, df – степени свободы, χ^2 – хи-квадрат Пирсона, p – уровень статистической значимости между исследуемыми группами.

Таблица 5. **Сравнительное распределение частот встречаемости полиморфных вариантов генов в зависимости от депрессивной симптоматики у социальных сирот и детей, проживающих в полных семьях (df=2)**

Генотип	Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=211)	Дети из полных семей (группа контроля) (n=41)	Тестовая статистика	
			χ^2	p
TPH1 (A218C) rs1800532				
A/A	19,9% (42/211)	9,8% (4/41)	χ^2=3,25	p=0,2
C/A	45,5% (96/211)	43,9% (18/41)		
C/C	34,6% (73/211)	46,3% (19/41)		
MAOA (R297R) rs6323				
A/A	46,4% (98/211)	39,0% (16/41)	χ^2=3,23	p=0,2
C/A	37,0% (78/211)	54,2% (21/41)		
C/C	16,6% (35/211)	9,8% (4/41)		
HTR2A (T102C) rs6313				
C/C	41,7% (88/211)	34,1% (14/41)	χ^2=3,05	p=0,22
C/T	39,3% (83/211)	53,7% (22/41)		
T/T	19,0% (40/211)	12,2% (5/41)		
DRD4 (C-521T) rs1800955				
C/C	25,1% (53/211)	29,3% (12/41)	χ^2=2,14	p=0,34
T/C	51,2% (108/211)	39,0% (16/41)		
T/T	23,7% (50/211)	31,7% (13/41)		
COMT (G472A) rs4680				
G/G	28,9% (61/211)	46,3% (19/41)	χ^2=5,08	p=0,08
G/A	47,4% (100/211)	39,0% (16/41)		
A/A	23,7% (50/211)	14,7% (6/41)		
DBH (C-1021T) rs1611115				
C/C	41,7% (88/211)	41,5% (17/41)	χ^2=1,53	p=0,46
C/T	47,4% (100/211)	53,7% (22/41)		
T/T	10,9% (23/211)	4,8% (2/41)		
DRD2 (Taq1A) rs1800497				
C/C	37,9% (80/211)	46,3% (19/41)	χ^2=1,56	p=0,46
C/T	37,0% (78/211)	36,6% (15/41)		
T/T	25,1% (53/211)	17,1% (7/41)		

Примечание. n – Количество обследованных, df – степени свободы, χ^2 – хи-квадрат Пирсона, p – уровень статистической значимости между исследуемыми группами.

Сравнительный анализ частот генотипов в группах социальных сирот и детей из полных семей с выраженными показателями депрессивного состояния по опроснику М. Ковач не выявил статистически значимых отличий по полиморфным вариантам изучаемых генов (табл. 5).

Далее сравнивались частоты генотипов в исследуемых группах детей и подростков с высокими суммарными индексами агрессивности и враждебности по опроснику Басса-Дарки (табл. 6). Статистически значимые различия частот генотипов были установлены только для полиморфного варианта rs1800532 гена *TPH1* (A218C) в зависимости от проявлений конфликтности и агрессивных тенденций. Так, в группе социальных сирот со средними и высокими показателями агрессивности частота встречаемости генотипа A/A на 5,1% превышала таковую в группе контроля. Вместе с тем генотип C/C в группе детей из полных семей встречался на 28% чаще, чем в основной группе (χ^2=9,46, df=2, p=0,0009).

При применении мультипликативной модели наследования обнаружено, что частота аллеля A полиморфного варианта rs1800532 гена *TPH1* (A218C) в основной группе составила 0,48 и 0,32 – в группе контроля, при OR=2,01 [95% CI: 1,29-3,13]. Частота аллеля C составила 0,52 и 0,68 в основной группе и группе контроля соответственно, при OR=0,50 [95% CI: 0,32-0,78] (χ^2=9,52, df=1, p=0,002).

По показателям враждебности в виде комплекса негативных эмоций в восприятии окружающих и происходящих событий различия в частоте генотипов установлены в отношении полиморфных вариантов rs1800532 гена *TPH1* (A218C) и rs4680 гена *COMT* (G472A). Генотип A/A гена *TPH1* (A218C) rs1800532 в основной группе встречался на 8,4% чаще, в то время как в группе контроля на 21,3% чаще зарегистрирован генотип C/C (χ^2=9,14, df=2, p=0,01). Частота аллеля A составила 0,47 в группе социальных сирот и 0,32 – в группе детей из полных семей, при OR=1,88 [95% CI: 1,22-2,89].

Т а б л и ц а 6. **Сравнительное распределение частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов в зависимости от склонности к криминальному поведению у социальных сирот и детей, проживающих в полных семьях**

Группа	Аллель	Частота аллели, p	χ^2, df, p	Генотип	Частота генотипа, %	χ^2, df, p
TPH1 (A218C) rs1800532						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=55)	A C	0,44 0,56	χ^2=4,82 df=1 p=0,03	A/A	12,7	χ^2=9,46 df=2 p=0,009
				C/A	63,7	
				C/C	23,6	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=100)	A C	0,32 0,68		A/A	12,0	
				C/A	40,0	
				C/C	48,0	
MAOA (R297R) rs6323						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=55)	A C	0,67 0,33	χ^2=0,70 df=1 p=0,4	A/A	49,1	χ^2=3,95 df=2 p=0,14
				C/A	36,4	
				C/C	14,5	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=100)	A C	0,63 0,37		A/A	36,0	
				C/A	53,0	
				C/C	11,0	
HTR2A (T102C) rs6313						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=55)	C T	0,56 0,44	χ^2=1,31 df=1 p=0,25	C/C	38,2	χ^2=5,29 df=2 p=0,07
				C/T	36,4	
				T/T	25,4	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=100)	C T	0,63 0,37		C/C	38,0	
				C/T	50,0	
				T/T	12,0	
DRD4 (C-521T) rs1800955						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=55)	C T	0,46 0,54	χ^2=0,75 df=1 p=0,39	C/C	25,4	χ^2=0,67 df=2 p=0,72
				T/C	41,8	
				T/T	32,8	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=100)	C T	0,52 0,48		C/C	30,0	
				T/C	43,0	
				T/T	27,0	
COMT (G472A) rs4680						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=55)	G A	0,56 0,44	χ^2=1,12 df=1 p=0,29	G/G	30,9	χ^2=1,28 df=2 p=0,53
				G/A	50,9	
				A/A	18,2	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=100)	G A	0,63 0,37		G/G	40,0	
				G/A	45,0	
				A/A	15,0	
DBH (C-1021T) rs1611115						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=55)	C T	0,81 0,19	χ^2=7,71 df=1 p=0,006	C/C	65,5	χ^2=9,95 df=2 p=0,007
				C/T	30,9	
				T/T	3,6	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=100)	C T	0,66 0,34		C/C	39,0	
				C/T	54,0	
				T/T	7,0	
DRD2 (Taq1A) rs1800497						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=55)	C T	0,60 0,40	χ^2=2,55 df=1 p=0,11	C/C	40,0	χ^2=2,65 df=2 p=0,27
				C/T	40,0	
				T/T	20,0	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=100)	C T	0,69 0,31		C/C	49,0	
				C/T	40,0	
				T/T	11,0	

П р и м е ч а н и е. n – Количество обследованных, df – степени свободы, χ^2 – хи-квадрат Пирсона, p – уровень статистической значимости между исследуемыми группами.

Частота аллеля C составила 0,53 и 0,68 в основной группе и группе контроля соответственно, при OR=0,53 [95% CI: 0,35-0,82] (χ^2=8,30, df=1, p=0,004). Статистически значимые различия по частоте генотипов выявлены для полиморфного варианта rs4680 гена *COMT* (G472A): частота встречаемости генотипа A/A была на 10,6% выше в группе социальных сирот с выраженными показателями враждебности, а в группе контроля на 19,0% чаще встречался генотип G/G (χ^2=8,11, df=2, p=0,02). Частота встречаемости аллеля A этого гена составила 0,50 в основной группе, 0,35 – в группе контроля, при OR=1,84 [95% CI: 1,20-2,81]. Частота встречаемости аллеля G составила 0,50 в основной группе и 0,65 – в группе контроля, при OR=0,54 [95% CI: 0,36-0,83] (χ^2=7,98, df=1, p=0,005).

Результаты опубликованных научных исследований доказательно продемонстрировали, что полиморфизмы генов *TPH1* и *COMT* могут быть ассоциированы не только с повышенной тревожностью, как указывалось выше, но и с различными вариантами агрессивного поведения в связи с нарушением психической саморегуляции. В литературе широко обсуждается, что полиморфизм гена триптофангидроксилазы 1 (*TPH1*) также связан со склонностью к деструктивному аутоагрессивному поведению [27], а наличие мутантного аллеля A гена *COMT* ассоциируется с гетероагрессией и криминальным поведением [28, 29, 30]. Полученные нами результаты не противоречат исследованиям, посвященным изучению ауто- и гетероагрессивности, и подтверждают возможную связь изученных полиморфизмов с патологическими формами агрессивного поведения.

В соответствии с результатами комплексного клинико-психопатологического обследования у каждого второго (48,0%; n=248) воспитанника ЦПДОПР имеют место проявления неконтролируемой агрессии и грубые поведенческие нарушения (агрессивная импульсивность, конфликты с учителями и воспитателями, враждебные отношения и драки с учащимися, нарушения школьной дисциплины и порядка, прогулы, лживость, вандализм, хулиганство). 13% из них привлекались к уголовной ответственности за совершение общественно опасных деяний (по статьям УК РФ 158, 115, 116 и 161). В связи с этим дополнительно был осуществлён сравнительный анализ частот генотипов по полиморфным вариантам генов между группой социальных сирот с криминальным поведением (n=55) и группой детей из полных семей, не имеющих подобных поведенческих нарушений (n=100) (табл. 6).

Статистически значимые различия установлены для полиморфных вариантов rs1800532 гена *TPH1* (A218C) и rs1611115 гена *DBH* (C-1021T). Анализ полиморфизма rs1800532 гена *TPH1* (A218C) продемонстрировал, что в группе детей-сирот с криминальным поведением частота встречаемости генотипа A/A и аллеля A была статистически значимо (p<0,05) выше по сравнению с группой контроля, отношение шансов составило 1,71 [95% CI: 1,06-2,76]. В основной группе генотип C/C и аллель C полиморфизма rs1611115 гена *DBH* (C-1021T) также встречались статистически значимо (p<0,05) чаще, чем в группе контроля, отношение шансов составило 2,18 [95% CI: 1,25-3,82].

В ряде исследований аргументированно обсуждается связь полиморфизма гена *DBH* (дофамин-β-гидроксилазы) с алкогольной зависимостью [17]. Вместе с тем следует отметить, что социальные сироты, совершившие общественно опасные деяния, в подавляющем большинстве имели диагноз социализированного расстройства поведения (63,6%) и коморбидные наркологические расстройства (74,5%). В соответствии с этим логично предположить, что полиморфизм rs1611115 гена *DBH* (C-1021T) в целом ассоциирован с девиантным поведением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам сравнительного изучения аллелей и генотипов полиморфизмов генов нейромедиаторных систем мозга у социальных сирот и детей из полных семей нами была определена ассоциация полиморфных вариантов генов rs1800532 *TPH1* (A218C), rs4680 *COMT* (G472A), rs1800497 *DRD2* (Taq1A) и rs1611115 *DBH* (C-1021T) с психопатологической симптоматикой в виде тревожности и агрессивности.

Учитывая весомую роль генетических полиморфизмов в формировании психопатологических расстройств, особенно в такой социально значимой и уязвимой категории населения как социальные сироты, в дальнейшем возможно оптимизировать разработку дифференцированных программ лечения и профилактики подобных нарушений у детей, оставшихся без попечения родителей.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование осуществлено в рамках бюджетного финансирования основных направлений научной деятельности ФГБОУ ВО «Читинская ГМА» Минздрава России.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской Декларации ВМА и одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 87 от 30.11.2017 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Девятова О.Е. Пограничные психические расстройства у детей, находящихся в условиях семейной депривации: автореф. дис. … к.м.н. М., 2005. 20 с. Devyatova OE. Borderline mental disorders in children under conditions of family deprivation: dissertation abstract Cand. Sc. (Medicine). Moscow, 2005:20 (in Russian).
2. Кремнева Л.Ф., Проселкова М.О., Козловская Г.В., Иванов М.В. К вопросу об этиологии синдрома сиротства. Социальная и клиническая психиатрия. 2017. Т. 27, № 1. С. 20-25. Kremneva LF, Proselkova MO, Kozlovskaya GV, Ivanov MV. On the issue of the etiology of orphan syndrome. Social and Clinical Psychiatry. 2017;27(1):20-25 (in Russian).
3. Ахметова В.В., Тарасова Т.П., Говорин Н.В. Эмоциональные и волевые нарушения в условиях материнской депривации. Казань: Изд-во «Бук», 2020. 162 с. Akhmetova VV, Tarasova TP, Govorin NV. Emotional and volitional disorders in conditions of maternal deprivation. Kazan: Buk Publishing House, 2020:162 (in Russian).
4. Ветошкина С.А. Особенности эмоциональной сферы у детей-сирот. Современная зарубежная психология. 2015. Т. 4, № 1. С. 15-25. Vetoshkina SA. Features of the emotional sphere in orphans. Modern Foreign Psychology. 2015;4(1):15-25 (in Russian).
5. Бобров А.Е., Решетников В.В., Уласень Т.В. Зависимость девиантных форм поведения у воспитанников социозащитных учреждений от характера перенесенного ими травматического опыта. Вестник психотерапии. 2018. № 68 (73). С. 68-82. Bobrov AE, Reshetnikov VV, Ulasen TV. The dependence of deviant forms of behavior in pupils of social protection institutions on the nature of the traumatic experience they suffered. Bulletin of Psychotherapy. 2018;68(73):68-82 (in Russian).
6. Егорова П.Л., Портнова А.А. Факторы риска возникновения психических нарушений у сирот в подростковом возрасте. Вестник Ивановской медицинской академии. 2015. Т. 20, № 2. С. 57-61. Egorova PL, Portnova AA. Risk factors for mental disorders in orphans during adolescence. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2015;20(2):57-61 (in Russian).
7. Крючкова А.С., Ермаков П.Н., Абакумова И.В. Анализ ассоциаций полморфизма гена MAOA с агрессивными и враждебными стратегиями в поведении у подростков и молодых людей. Российский психологический журнал. 2016. Т. 13, № 1. С. 115-124. Kryuchkova AS, Ermakov PN, Abakumova IV. Analysis of associations of MAOA gene polymorphism with aggressive and hostile behavioral strategies in adolescents and young adults. Russian Psychological Journal. 2016;13(1):115-124 (in Russian).
8. Черепкова Е.В., Антонов А.Р., Бохан Н.А. Патогенетическое значение полиморфизма генов нейромедиаторной системы, ассоциированных с формированием у наркотизирующихся лиц личностных расстройств и криминального поведения. Фундаментальные исследования. 2011. Т. 10, № 3. С. 570-573. Cherepkova EV, Antonov AR, Bokhan NA. Pathogenetic significance of polymorphism of genes of the neurotransmitter system associated with the formation of personality disorders and criminal behavior in drug addicts. Basic Research. 2011;10(3):570-573 (in Russian).
9. Nilsson KW, Åslund C, Comasco E, Oreland L. Gene-environment interaction of monoamine oxidase A in relation to antisocial behaviour: current and future directions. J Neural Transm (Vienna). 2018 Nov;125(11):1601-1626. doi: 10.1007/s00702-018-1892-2. Epub 2018 Jun 7. PMID: 29881923; PMCID: PMC6224008.
10. Алфимова М.В., Голимбет В.Е., Егорова М.С. Личностные черты, управляющие функции и генетические особенности метаболизма моноаминов. Психология. Журнал Высшей школы экономики. 2009. Т 6, № 4. С. 24-41. Alfimova MV, Golimbet VE, Egorova MS. Personality traits, executive functions, and genetics of monoamine metabolism. Psychology. Journal of the Higher School of Economics. 2009;6(4):24-41 (in Russian).
11. Барский В.И. Анализ связи полиморфизма генов дофаминовой и серотониновой систем с личностными характеристиками подростков в психогигиенических исследованиях: автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2011. 29 с. Barsky VI. Analysis of the association between the gene polymorphism of the dopamine and serotonin systems and the personality traits of adolescents in psychohygienic studies: dissertation abstract Cand. Sc. (Medicine). Moscow, 2011:29 (in Russian).
12. Суходольская Е.М. Изучение аллельного полиморфизма генов нейромедиаторных систем, ассоциированных с поведенческими реакциями: автореф. дис. … к.б.н. М., 2016. 25 с. Sukhodolskaya EM. Study of allelic polymorphism of genes of neurotransmitter systems associated with behavioral reactions: dissertation abstract Cand. Sc. (Biology). Moscow, 2016:25 (in Russian).
13. Левчук Л.А., Шмиголь М.В., Иванова С.А. Серотонинергическая система в патогенезе и терапии депрессивных расстройств (обзор литературы). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2012. № 2 (71). С. 75-79. Levchuk LA, Shmigol MV, Ivanova SA. Serotonergic system in the pathogenesis and treatment of depressive disorders (literature review). Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2012;2(71):75-79 (in Russian).

14. Byrd AL, Manuck SB, Hawes SW, Vebares TJ, Nimgaonkar V, Chowdari KV, Hipwell AE, Keenan K, Stepp SD. The interaction between monoamine oxidase A (MAOA) and childhood maltreatment as a predictor of personality pathology in females: Emotional reactivity as a potential mediating mechanism. Dev Psychopathol. 2019 Feb;31(1):361-377. doi: 10.1017/S0954579417001900. Epub 2018 Feb 22. Erratum in: Dev Psychopathol. 2019 Feb;31(1):393. PMID: 29467046; PMCID: PMC7057625.
15. Auerbach JG, Faroy M, Ebstein R, Kahana M, Levine J. The association of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) and the serotonin transporter promoter gene (5-HTTLPR) with temperament in 12-month-old infants. J Child Psychol Psychiatry. 2001 Sep;42(6):777-83. doi: 10.1111/1469-7610.00774. PMID: 11583250.
16. Brookes K, Xu X, Chen W, Zhou K, Neale B, Lowe N, Anney R, Franke B, Gill M, Ebstein R, Buitelaar J, Sham P, Campbell D, Knight J, Andreou P, Altink M, Arnold R, Boer F, Buschgens C, Butler L, Christiansen H, Feldman L, Fleischman K, Fliers E, Howe-Forbes R, Goldfarb A, Heise A, Gabriëls I, Korn-Lubetzki I, Johansson L, Marco R, Medad S, Minderaa R, Mulas F, Müller U, Mulligan A, Rabin K, Rommelse N, Sethna V, Sorohan J, Uebel H, Psychogiou L, Weeks A, Barrett R, Craig I, Banaschewski T, Sonuga-Barke E, Eisenberg J, Kuntsi J, Manor I, McGuffin P, Miranda A, Oades RD, Plomin R, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Taylor E, Thompson M, Faraone SV, Asherson P. The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. Mol Psychiatry. 2006 Oct;11(10):934-53. doi: 10.1038/sj.mp.4001869. Epub 2006 Aug 8. PMID: 16894395.
17. Кибитов А.О., Воскобоева Е.Ю., Чупрова Н.А. Полиморфные варианты 444 G/A и -1021 C/T гена дофамин-β-гидроксилазы (DBH) изменяют траекторию развития зависимости от алкоголя. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 5. С. 68-75. Kibitov AO, Voskoboeva EYu, Chuprova NA. The 444G/A and -1021 C/T polymorphisms of the dopamine-beta-hydroxylase gene modulate the trajectory of alcohol dependence development. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2015;115(5):68-75. doi: 10.17116/jnevro20151155168-75 (in Russian).
18. Moffitt TE, Caspi A. Bias in a protocol for a meta-analysis of 5-HTTLPR, stress, and depression. BMC Psychiatry. 2014 Jun 17;14:179. doi: 10.1186/1471-244X-14-179. PMID: 24939753; PMCID: PMC4084794.
19. Gokturk C, Schultze S, Nilsson KW, von Knorring L, Oreland L, Hallman J. Serotonin transporter (5-HTTLPR) and monoamine oxidase (MAOA) promoter polymorphisms in women with severe alcoholism. Arch Womens Ment Health. 2008 Dec;11(5-6):347-55. doi: 10.1007/s00737-008-0033-6. Epub 2008 Oct 1. PMID: 18827956.
20. Kim-Cohen J, Caspi A, Taylor A, Williams B, Newcombe R, Craig IW, Moffitt TE. MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. Mol Psychiatry. 2006 Oct; 11(10):903-13. doi: 10.1038/sj.mp.4001851. Epub 2006 Jun 27. PMID: 16801953.
21. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком) [Электронное издание]. М.: Изд-во Логосфера, 2022. 143 с. Mudrov VA. Algorithms for statistical analysis of biomedical research data using the SPSS software package (in plain language) [Electronic edition]. Moscow: Logosfera Publishing House, 2022:143 (in Russian).
22. Давыдова Ю.Д., Гумерова О.В. Использование молекулярных и биоинформатических подходов для изучения влияния серотониновой системы на уровень тревожности у студентов. Вестник Башкирского государственного педагогического университета им. М. Акмуллы. 2016. № 3 (39). С. 146-152. Davydova YuD, Gumerova OV. Using molecular and bioinformatics approaches to study the influence of the serotonin system on the level of anxiety in students. Bulletin of the Bashkir State Pedagogical University named after M. Akmulla. 2016;3(39):146-152 (in Russian).
23. Москалева П.В., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Шилкина О.С., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Ассоциация полиморфизма генов TPH1 и TPH2 с риском развития психоневрологических расстройств. Успехи физиологических наук. 2021. Т. 52, № 2. С. 51-60. Moskaleva PV, Schneider NA, Dmitrenko DV, Shilkina OS, Neznanov NG, Nasyrova RF. Association of TPH1 and TPH2 gene polymorphism with the risk of developing neuropsychiatric disorders. Advances in Physiological Sciences. 2021;52(2):51-60. doi: 10.31857/S0301179821020077 (in Russian).
24. Kim SJ, Kim CH. The genetic studies of obsessive-compulsive disorder and its future directions. Yonsei Med J. 2006 Aug 31;47(4):443-54. doi: 10.3349/ymj.2006.47.4.443. PMID: 16941732; PMCID: PMC2687723.
25. Zai CC, Ehtesham S, Choi E, Nowrouzi B, de Luca V, Stankovich L, Davidge K, Freeman N, King N, Kennedy JL, Beitchman JH. Dopaminergic system genes in childhood aggression: possible role for DRD2. World J Biol Psychiatry. 2012 Jan;13(1):65-74. doi: 10.3109/15622975.2010.543431. Epub 2011 Jan 19. PMID: 21247255.
26. Сидорова Е.Ю., Ахметова Э.А., Ашуров З.Ш., Асадуллин А.Р., Насырова Р.Ф., Ефремов И.С. Генетические ассоциации полиморфных вариантов генов MTNR1A (rs34532313), MTNR1B (rs10830963), CLOCK (rs1801260), DRD2 (rs1800497) с формами суицидального поведения у пациентов с алкогольной зависимостью. Академический журнал Западной Сибири. 2022.

Т. 18, № 1 (94). С. 23-29. Sidorova EYu, Akhmetova EA, Ashurov ZSh, Asadullin AR, Nasyrova RF, Efremov IS. Genetic associations of polymorphic variants of the MTNR1A (rs34532313), MTNR1B (rs10830963), CLOCK (rs1801260), DRD2 (rs1800497) genes with forms of suicidal behavior in patients with alcohol dependence. Academic Journal of West Siberia. 2022;18,1(94):23-29. doi: 10.32878/sibir.22-18-01(94)-23-29 (in Russian).

27. Ono H, Shirakawa O, Kitamura N, Hashimoto T, Nishiguchi N, Nishimura A, Nushida H, Ueno Y, Maeda K. Tryptophan hydroxylase immunoreactivity is altered by the genetic variation in postmortem brain samples of both suicide victims and controls. Mol Psychiatry. 2002;7(10):1127-32. doi: 10.1038/sj.mp.4001150. PMID: 12476329.
28. Ковш Е.М., Ермаков П.Н., Воробьева Е.В. Ассоциация полиморфного маркера VAL158MET гена COMT с уровнем агрессивности и стратегиями поведения в конфликте у девушек 18-24 лет. Северокавказский психологический вестник. 2015. Т. 13, № 3. С. 15-21. Kovsh EM, Ermakov PN, Vorobyeva EV. Association of the polymorphic marker VAL158MET of the COMT gene with the level of aggressiveness and behavior strategies in conflict in girls aged 18-24 years. North Caucasian Psychological Bulletin. 2015;13(3):15-21 (in Russian).
29. Vetulani J. Neurochemia impulsywności i agresji [Neurochemistry of impulsiveness and aggression]. Psychiatr Pol. 2013 Jan-Feb;47(1):103-15. Polish. PMID: 23888748.
30. Soyka M, Zill P, Koller G, Samochowiec A, Grzywacz A, Preuss UW. Val158Met COMT polymorphism and risk of aggression in alcohol dependence. Addict Biol. 2015 Jan;20(1):197-204. doi: 10.1111/adb.12098. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24118473.

Поступила в редакцию 28.09.2023
Утверждена к печати 05.02.2024

Бодагова Екатерина Александровна, к.м.н., начальник центра психологической поддержки ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Author ID РИНЦ 727062. SPIN-код РИНЦ 7364-2759. ResearcherID Q-7927-2017. ORCID iD 0000-0001-6097-6652.

Говорин Николай Васильевич, д.м.н., проф., почетный профессор ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации. Author ID РИНЦ 298637. govorin-nik@ yandex.ru

✉ Бодагова Екатерина Александровна, bodagova.ea@yandex.ru

UDC 575.174.015.3:616.89-008.44-058.862|465ˣ10/ˣ17|(571.54/.55)

For citation: Bodagova E.A., Govorin N.V. Study of genetic polymorphisms of neurotransmitter systems of the brain in social orphans with psychopathological disorders. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2024; 1 (122): 5-17. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-5-17

Study of genetic polymorphisms of neurotransmitter systems of the brain in social orphans with psychopathological disorders

Bodagova E.A., Govorin N.V.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chita State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Gorky Street 39A, 672000, Chita, Russian Federation

ABSTRACT

Background. The pupils of boarding schools have extremely negative indices of mental and physical health, in contrast to children living in two-parent families. In the structure of the incidence of mental disorders, psychopathological disorders are at the forefront. The reasons for the development of mental disorders are not only environmental and social factors, but also genetic predisposition. A number of certain polymorphisms in the genes of the dopamine and serotonin neurotransmitter systems of the brain have pathogenetic significance in the formation of emotional and behavioral disorders. Therefore, today, the study of polymorphisms in genes of the neurotransmitter systems of the brain remains relevant, especially in the framework of studying the health of children left without parental care. **Objective**: to study the contribution of polymorphic variants of genes (*TPH1, MAOA, HTR2A, DRD4, COMT, DBH, DRD2*) of the neurotransmitter systems of the brain to the development of psychopathological disorders in children left without parental care in the Trans-Baikal Territory. **Materials and Methods.** A clinical and psychopathological examination of 516 pupils from Centers for Assistance to Children Without Parental Care was carried out. Psychometric diagnostics were carried out using standardized screening methods: Spielberger-Hanin, M. Kovacs, Bass-Darki tests. Mental and behavioral disorders were diagnosed according to the ICD-10 criteria. Two groups of children and adolescents aged 10-17 years were formed: the main group – those left without parental care (n=400), the control group – living in two-parent families (n=100). Subsequently, molecular genetic typing of polymorphic gene variants was performed: rs1800532 *TPH1* (A218C), rs6323 *MAOA* (R297R), rs6313 *HTR2A* (T102C), rs1800955 *DRD4* (C-521T), rs4680 *COMT* (G472A), rs1611115 *DBH* (C- 1021T), rs1800497 *DRD2* (Taq1A), the frequencies of genotypes and alleles of these genes were determined. **Results.** It was established that polymorphic variants of the genes rs1800532 *TPH1* (A218C), rs4680 *COMT* (G472A), rs1800497 *DRD2* (Taq1A) and rs1611115 *DBH* (C-1021T) were associated with psychopathological disorders. In the group of social orphans with heightened anxiety, aggressiveness and criminal behavior, the frequency of occurrence of alleles and genotypes of polymorphic variants of the genes rs1800532 *TPH1* (A218C), rs4680 *COMT* (G472A) and rs1611115 *DBH* (C-1021T) was statistically significantly ($p<0.05$) higher than in the control group. It was also found that the rs1800497 polymorphic variant of *DRD2* (Taq1A) was associated with anxiety.

Keywords: children left without parental care, social orphans, gene polymorphism, psychopathological disorders.

Received September 28, 2023 Accepted February 05, 2024

Bodagova Ekaterina A., Cand. Sc. (Medicine), head of the Psychological Support Center. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chita State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russian Federation. Author ID RSCI 727062. SPIN-code RSCI 7364-2759. ResearcherID Q-7927-2017. ORCID iD 0000-0001-6097-6652.

Govorin Nikolay V., D.Sc. (Medicine), Prof., Emeritus Professor. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chita State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation. Author ID RSCI 298637. govorin-nik@ yandex.ru

✉ Bodagova Ekaterina A., bodagova.ea@yandex.ru

УДК 616.895.4:612.017.11:57.017.732:57.017.735

Для цитирования: Левчук Л.А., Биктимиров Д.Р., Гуткевич Е.В., Рощина О.В., Васильева С.Н., Казенных Т.В., Перчаткина О.Э., Аксенов М.М. Гуморальные факторы анаболического и катаболического баланса у женщин с депрессивными расстройствами. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 1 (122). С. 18-26. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-18-26

Гуморальные факторы анаболического и катаболического баланса у женщин с депрессивными расстройствами

Левчук Л.А., Биктимиров Д.Р., Гуткевич Е.В., Рощина О.В., Васильева С.Н., Казенных Т.В., Перчаткина О.Э., Аксенов М.М.

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность исследования депрессивных расстройств и депрессивно-подобных состояний определяется высокой распространенностью данных расстройств во всех возрастных группах и увеличением влияния депрессивных расстройств на уровень социального функционирования и качество жизни общества. Результаты биологических исследований, посвященных аффективной патологии, весьма неоднозначны и касаются изучения различных аспектов функционирования гомеостатических систем. Изменения в функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и симпатоадреналовой системы, сопровождающие депрессивные расстройства, обусловлены физиологической функцией данных систем как медиаторов реакции организма на стрессорные воздействия. **Цель**: изучение содержания кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) в сыворотке крови женщин с депрессивными расстройствами. **Материал и методы**. Выборка исследования (n=61) сформирована из женщин в возрасте 18-60 лет, проходивших лечение в отделениях аффективных и пограничных состояний клиник НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. В соответствии с критериями МКБ-10 диагностированы: текущий депрессивный эпизод в рамках однократного депрессивного эпизода (F32) и рекуррентного депрессивного расстройства (F33) – 24 пациентки; расстройства адаптации с преобладанием депрессивных реакций (F43.2) – 37 пациенток. Группу контроля составили психически и соматически здоровые женщины (n=29), соответствующие по полу и возрасту обследуемым пациентам, не имеющие хронических заболеваний и не состоящие на диспансерном наблюдении, без признаков перенесенных острых инфекционных заболеваний на момент обследования. Пациенток исследовательской выборки и женщин из группы контроля разделили в зависимости от возрастного фактора: молодой (до 39 лет) и зрелый (старше 40 лет) возрасты. Лабораторное исследование включало определение концентрации кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ SPSS 26.0 для Windows. **Результаты**. В ходе исследования обнаружено, что с повышением возраста связано статистически значимое (p=0,012) снижение содержания ДГЭАС в сыворотке крови пациенток с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций. Кроме того, у пациенток с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций в возрасте до 39 лет выявлено статистически значимое повышенное содержание кортизола по сравнению с психически здоровыми женщинами (p=0,015) и пациентками с депрессивными расстройствами (p=0,039). Попарные сравнения исследуемых групп женщин в возрасте старше 40 лет продемонстрировали статистически значимый (p=0,005) повышенный уровень кортизола у пациенток с расстройствами адаптации зрелого возраста по сравнению с психически здоровыми женщинами. **Заключение**. Таким образом, проведённое исследование гуморальных факторов у женщин с депрессивными расстройствами выявило нарушения анаболических и катаболических процессов, изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, которые, вероятно, обусловлены физиологической функцией данной системы как медиатора реакции организма на стрессорные воздействия.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, женщины, кортизол, дегидроэпиандростерон сульфат.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день депрессивные расстройства и депрессивно-подобные состояния являются глобальной медико-социальной проблемой для всего человечества. Это связано, в первую очередь, с высокой распространенностью данных расстройств во всех возрастных группах и увеличением влияния депрессивных расстройств на уровень социального функционирования и качество жизни общества [1, 2, 3]. Сотни миллионов людей по всему миру страдают от депрессивных расстройств разной тяжести.

Статистика по заболеваемости депрессивными расстройствами варьирует от 3,5% до 7-8% населения в зависимости от цели и региона проведения исследовательского проекта, гендерно-возрастного фактора и статуса обследованных [4, 5].

Депрессивные расстройства – это симптоматически гетерогенные заболевания, охватывающие когнитивную, эмоциональную, мотивационную и физиологическую сферы личности. Определение точной этиологии депрессивных расстройств является сложной задачей, поскольку у пациентов наблюдается совокупность симптомов, которые, вероятно, объясняются не одним механизмом [6, 7]. Результаты биологических исследований, посвященных аффективной патологии, весьма неоднозначны и касаются изучения различных аспектов функционирования гомеостатических систем [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16]. Одной из причин возникновения депрессивных расстройств предполагается нарушение работы стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем – систем, которые в ответ на стресс активируют и регулируют реакции сложного спектра, задействующие эндокринную, нервную и иммунную системы [17, 18]. Изменения в функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и симпатоадреналовой системы (САС), сопровождающие депрессивные расстройства, обусловлены физиологической функцией данных систем как медиаторов реакции организма на стрессорные воздействия.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение содержания кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) в сыворотке крови женщин с депрессивными расстройствами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

От всех пациентов было получено добровольное согласие на участие в клиническом исследовании. Выборка исследования (n=61) сформирована из женщин в возрасте 18-60 лет, проходивших лечение в отделениях аффективных и пограничных состояний клиник НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. В соответствии с критериями МКБ-10 были диагностированы: текущий депрессивный эпизод в рамках однократного депрессивного эпизода (F32) и рекуррентного депрессивного расстройства (F33) – 24 пациентки; расстройства адаптации с преобладанием депрессивных реакций (F43.2) – 37 пациенток. Пациенток исследовательской выборки разделили на две возрастные группы: молодого (до 39 лет) и зрелого (старше 40 лет) возрастов. Группу контроля составили психически и соматически здоровые женщины (n=29), по полу и возрасту соответствующие обследуемым пациентам, не имеющие хронических заболеваний и не состоящие на диспансерном наблюдении, без признаков перенесенных острых инфекционных заболеваний на момент обследования. Критериями включения явились: возраст от 18 до 60 лет, женский пол, наличие письменного информированного согласия. Критерии исключения: возраст старше 60 лет, мужской пол, наличие соматической патологии в стадии обострения.

Исследование гормонального статуса проводили в двух выделенных группах пациентов женского пола и в группе контроля с учетом возрастного фактора – молодой (до 39 лет) и зрелый (старше 40 лет) возрасты. В группах пациентов и психически здоровых женщин отсутствовали межгрупповые различия по среднему возрасту при распределении обследованных на лиц молодого и зрелого возрастов (табл. 1, $p>0,05$).

Материалом для исследования явилась сыворотка крови. У всех обследуемых лиц брали кровь из локтевой вены в период с 8.00 до 9.00 натощак в пробирки фирмы BD Vacutainer с активатором свертывания для получения сыворотки. Определение концентрации кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реактивов фирм ЗАО «АлкорБио» и АО «Вектор-Бест». Постановку реакции проводили согласно прилагаемым к наборам инструкциям с обязательным контролем стандартных позитивных и негативных сывороток, входящих в состав тест-систем. Количественную оценку результатов анализа проводили на автоматическом микропланшетном спектрофотометре Epoch BioTek Instruments и мультимодальном микропланшетном ридере Thermo Scientific Varioskan LUX (ЦКП «Медицинская геномика», Томский НИМЦ) при длине волны 450 нм.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ SPSS 26.0 для Windows. Проверку на нормальность распределения значений переменных проводили по критерию Колмогорова–Смирнова. Полученные данные выражали в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей. Сравнение содержания стероидных гормонов в сыворотке крови женщин исследуемых групп осуществляли при помощи критерия Краскела–Уоллиса с последующими апостериорными попарными сравнениями с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования в группе контроля (психически и соматически здоровые женщины) обнаружена тенденция к снижению содержания гормонов кортизола и ДГЭАС с повышением возраста, однако зарегистрированные различия не достигали статистически значимого уровня ($p>0,05$) (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. **Распределение уровней концентрации кортизола и ДГЭАС у женщин исследуемых групп в зависимости от возраста – Me (Q1 25% – Q3 75%)**

Показатель	Текущий ДЭ в рамках однократного депрессивного эпизода и рекуррентного депрессивного расстройства		Расстройства адаптации с преобладанием депрессивных реакций		Отсутствие психических и соматических расстройств	
	До 39 лет (n=8)	Старше 40 лет (n=16)	До 39 лет (n=9)	Старше 40 лет (n=28)	До 39 лет (n=9)	Старше 40 лет (n=20)
Кортизол, нмоль/л	500,39 (337,79-547,08)	473,55 (397,89-614,25)	724,6 # * (506,55-937,63)	595,66 # (482,17-657,05)	423,06 (378,05-530,75)	453,71 (268,00-508,00)
ДГЭАС, мкг/мл	1,93 (1,37-2,5)	1,19 (0,84-1,81)	1,7 (1,32-2,35)	1,04 (0,81-1,47)	1,81 (1,14-2,49)	1,22 (0,82-1,76)
Соотношение ДГЭАС/Кортизол	10,64 (6,49-14,8)	7,71 (5,09-8,65)	6,59 (5,05-6,86)	5,75 (3,76-8,1)	13,57 (8,56-15,34)	8,07 (4,78-10,13)
Средний возраст, лет	31,00 (27,00-35,00)	47,00 (44,25-57,25)	32,00 (23,00-33,5)	52,00 (46,25-55,00)	30,00 (27,50-34,00)	47,00 (45,25-52,50)

П р и м е ч а н и е. Статистически значимые различия: # – p<0,05 по сравнению с психически здоровыми женщинами; * – p<0,05 по сравнению с пациентами с депрессивными расстройствами в возрасте до 39 лет.

Изменения гормонального фона в зависимости от возраста у пациенток с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций носят более явный характер. Так, уровень ДГЭАС у женщин с расстройствами адаптации с повышением возраста статистически значимо (p=0,012) снижается – с 1,7 (1,32-2,35) мкг/мл до 1,04 (0,81-1,47) мкг/мл соответственно.

Сравнительный анализ содержания кортизола в сыворотке крови женщин в возрасте до 39 лет трех исследовательских групп выявил статистически значимые (p=0,028, критерий Краскела–Уоллиса) изменения. Дальнейшие апостериорные попарные сравнения показали статистически значимые различия в содержании кортизола в молодом возрасте у пациенток с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций по сравнению с молодыми психически здоровыми женщинами и пациентками с депрессивными расстройствами: 724,6 (506,55-937,63) и 423,06 (378,05-530,75) нмоль/л (p=0,015) против 724,6 (506,55-937,63) и 500,39 (337,79-547,08) нмоль/л (p=0,039). Значимых отличий между содержанием ДГЭАС в сыворотке крови психически здоровых женщин и пациенток молодого возраста обнаружено не было (p>0,05).

При исследовании женщин в возрасте старше 40 лет наблюдались статистически значимые (p=0,012, критерий Краскела–Уоллиса) изменения в содержании кортизола в сыворотке крови женщин трех исследуемых групп. Попарные сравнения исследуемых групп продемонстрировали статистически значимые (p=0,005) различия в содержании кортизола у пациенток с расстройствами адаптации зрелого возраста по сравнению с психически здоровыми женщинами старше 40 лет: 595,66 (482,17-657,05) против 453,71 (268,00-508,00) нмоль/л. В то время как различия в содержании ДГЭАС в сыворотке крови обследуемых лиц в возрасте старше 40 лет не достигали уровня статистической значимости (p>0,05).

Таким образом, в проведенном нами исследовании показано как значимое снижение содержания ДГЭАС в сыворотке крови пациенток с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций в зависимости от повышения возраста, так и значимое уменьшение содержания кортизола у пациенток с расстройствами адаптации как молодого, так и зрелого возраста по сравнению с психически здоровыми женщинами и пациентками с депрессивными расстройствами.

Кортизол и ДГЭАС, являясь стероидными гормонами, в основном синтезируются в надпочечниках [19]. Продукция такого гормона как кортизол, участвующего в адаптивном ответе организма и обеспечении жизнеспособности, не изменяется с возрастом. В то время как для циркулирующего ДГЭА характерна возрастная динамика. Согласно литературным данным, секреция ДГЭА отличается увеличением в молодом возрасте с максимальными значениями в третьем десятилетии жизни и снижением концентрации ДГЭА в последующем, что связано с возрастной адаптацией и угасанием различных функций организма, в том числе инволюцией коры надпочечников [20, 21, 22]. В проведенном нами ранее сравнительном исследовании гормонов стресса показано статистически значимое снижение кортизола и ДГЭАС у мужчин, работающих в офисных условиях, по сравнению с мужчинами, профессиональная деятельность которых связана с чрезвычайными ситуациями и экстремальными условиями [23]. В настоящем исследовании показано зависимое от возраста снижение секреции ДГЭАС у женщин, что согласуется с данными литературы о физиологических возрастных изменениях в организме.

Являясь ключевым звеном в биосинтезе стероидных гормонов, ДГЭА и ДГЭАС обладают собственными эффектами в центральной нервной системе, участвуют в модуляции функций рецепторов моноаминергических систем. Оказывая нейропротективное и стресспротективное действие, ДГЭА и его сульфатная форма защищают нейроны гиппокампа от пагубного воздействия повышенной секреции кортизола [24]. Высокие уровни ДГЭАС ассоциированы с более здоровым психологическим профилем, т.е. с более сбалансированными поведенческими и психологическими особенностями. Показана отрицательная корреляция концентрации ДГЭАС с уровнем личностной тревожности и проявлениями депрессии независимо от возраста и физической активности [19]. Во многих исследованиях доказано формирование депрессии на фоне низкого уровня циркулирующего ДГЭАС [25, 26, 27].

При острых психоэмоциональных расстройствах характерно повышенное содержание кортизола по сравнению с таковым при затяжных психоэмоциональных нарушениях [28]. Увеличение уровня кортизола и снижение содержания лимфоцитов с рецепторами готовности к апоптозу выявляется при расстройствах адаптации, данные показатели могут служить маркерами для дифференциальной диагностики с другими психическими расстройствами пограничного регистра, в частности органическим эмоционально лабильным расстройством [29]. Трансформация острых психоэмоциональных расстройств в затяжные сопровождается статистически значимым снижением содержания кортизола в сыворотке крови. Основной функцией подъема уровня кортизола в крови является адаптивный ответ организма на острый или хронический стресс, повышая уровень сахара в крови, он резко усиливает клеточный метаболизм, подготавливая организм к борьбе со стрессором и повышенной нагрузке [26]. Однако хронический стресс может привести к дисфункции кортизола и дисбалансу гормональной системы организма.

Полученные нами результаты исследования согласуются с так называемой двухфазной моделью Хеллхаммера [30], согласно которой повышение активности ГГН-системы на первых этапах депрессии может сменяться её гипофункцией. Эти факты позволяют выдвинуть предположение, что динамика психических расстройств во многом определяется динамикой состояния нейробиологических механизмов. Можно сделать заключение, что начальные этапы развития психических расстройств обусловлены гиперактивацией ГГН-системы, а также во многих случаях и гиперактивацией ГГТ-системы. Длительное течение психического расстройства и гиперсекреция кортизола сдвигают метаболизм в сторону катаболических процессов, что приводит к истощению ГГН-системы и развитию состояния аллостатической нагрузки [31]. Состояние аллостатической перегрузки характеризует стадию истощения генерализованного адаптационного синдрома [32, 33], сопровождающуюся нарушением механизма адаптации и устойчивости к стрессу, нарушением механизма регуляции уровня гормонов и развитием депрессивных расстройств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведённое исследование гуморальных факторов у женщин с депрессивными расстройствами показало значимое снижение содержания ДГЭАС в сыворотке крови пациенток с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций в зависимости от увеличения возраста и значимое снижение содержания кортизола у пациенток с расстройствами адаптации как в молодом, так и в зрелом возрасте по сравнению с психически здоровыми женщинами и пациентками с депрессивными расстройствами. Выявленные нарушения в анаболических и катаболических процессах, изменения в ГГН-системе, вероятно, обусловлены физиологической функцией данной системы как медиатора реакции организма на стрессорные воздействия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование осуществлено в соответствии с бюджетным финансированием ГЗ 075-00712-24-00 в рамках комплексной темы НИР «Биопсихосоциальные механизмы патогенеза и клинического полиморфизма, адаптационный потенциал и предикторы эффективности терапии у больных с психическими и поведенческими расстройствами в регионе Сибири», регистрационный номер 122020200054-8.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование соответствует нормам современных этических стандартов согласно Хельсинской декларации ВМА и одобрено локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 147 от 22.11.2021 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аксенов М.М., Семке В.Я., Белокрылова М.Ф., Куприянова И.Е., Епанчинцева Е.М., Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Гуткевич Е.В., Кусков М.В., Стоянова И.Я., Лебедева В.Ф., Рудницкий В.А., Перчаткина О.Э., Никитина В.Б., Васильева Н.А., Агарков А.А. Типология, конституционально-биологические и клинико-динамические характеристики кризисных состояний при пограничных нервно-психических расстройствах. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2009. № 5 (56). С. 9-15. Axenov MM, Semke VYa, Belokrylo-

va MF, Kupriyanova IE, Epanchintseva EM, Vetlugina TP, Ivanova SA, Gutkevich EV, Kuskov MV, Stoyanova IYa, Lebedeva VF, Rudnitsky VA, Perchatkina OE, Nikitina VB, Vasilieva NA, Agarkov AA. Typology, constitutional-biological and clinical-dynamic characteristics of crisis states in borderline neuro-mental disorders. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2009; 5(56):9-15 (in Russian).

2. Васильева С.Н., Симуткин Г.Г., Счастный Е.Д., Суровцева А.К., Украинцев И.И., Алтынбеков К.С. Сочетание аффективных расстройств и алкогольной зависимости: клиническое значение коморбидности, социальная адаптация пациентов. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2022. № 4 (117). С. 14-21. Vasilieva SN, Simutkin GG, Schastnyy ED, Surovtseva AK, Ukraintsev II, Altynbekov KS. Combination of mood disorders and alcohol dependence: clinical significance of comorbidity, social adaptation of patients. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2022;4(117):14-21. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-4(117)-14-21 (in Russian).
3. Краснов В.Н. Проблемы современной диагностики депрессий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2012. Т. 112, № 11-2. С. 3-10. Krasnov VN. Problems of current diagnosis of depression. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2012; 112(11-2):3-10 (in Russian).
4. Счастный Е.Д., Симуткин Г.Г., Попова Н.М., Кудякова Т.А., Потапкина Е.В., Ермаков А.В., Рогозина Т.А. Распространенность и закономерности клинической гетерогенности аффективных расстройств с учетом конституциональных и хронобиологических факторов. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2005. № 4 (38). С. 25-29. Schastnyy ED, Simutkin GG, Popova NM, Kudyakova TA, Potapkina EV, Ermakov AV, Rogozina TA. Prevalence and patterns of clinical heterogeneity of affective disorders, taking into account constitutional and chronobiological factors. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2005;4(38):25-29 (in Russian).
5. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Psychiatry. 2022 Feb;9(2):137-150. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35026139; PMCID: PMC8776563.
6. Fox ME, Lobo MK. The molecular and cellular mechanisms of depression: a focus on reward circuitry. Mol Psychiatry. 2019 Dec;24(12):1798-1815. doi: 10.1038/s41380-019-0415-3. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30967681; PMCID: PMC6785351.
7. Loonen AJM, Ivanova SA. Circuits regulating pleasure and happiness: evolution and role in mental disorders. Acta Neuropsychiatr. 2018 Feb;30(1):29-42. doi: 10.1017/neu.2017.8. Epub 2017 May 5. PMID: 28473012.
8. Ветлугина Т.П., Иванова С. А., Невидимова Т.И. Клиническая иммунология в психиатрии и наркологии: краткий курс лекций для слушателей ФУС по специальности «Психиатрия». Томск : Изд-во «РАСКО», 2001. 92 с. Vetlugina TP, Ivanova SA, Nevidimova TI. Clinical immunology in psychiatry and narcology: a short course of lectures for students of the Faculty of Education and Science in the specialty “Psychiatry”. Tomsk: RASKO Publishing House, 2001:92 (in Russian).
9. Ветлугина Т.П., Епимахова Е.В., Савочкина Д.Н., Плотников Е.В., Прокопьева В.Д., Лосенков И.С. Действие солей лития на лимфоциты пациентов с аддиктивными и депрессивными расстройствами в опытах in vitro. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2019. № 4 (105). С. 5-11. Vetlugina TP, Epimakhova EV, Savochkina DN, Plotnikov EV, Prokopieva VD, Losenkov IS. The effect of lithium salts on the lymphocytes of patients with addictive and depressive disorders in experiments in vitro. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2019;4(105):5-11. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-4(105)-5-11 (in Russian).
10. Галкин С.А., Рязанцева У.В., Симуткин Г.Г., Иванова С.А., Бохан Н.А. Возможные нейрофизиологические маркеры для дифференциальной диагностики биполярных и униполярных аффективных расстройств. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2021. № 4 (113). С. 14-21. Galkin SA, Ryazantseva UV, Simutkin GG, Ivanova SA, Bokhan NA. Possible neurophysiological markers for the differential diagnosis of bipolar and unipolar affective disorders. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2021;4(113): 14-21. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-4(113)-14-21 (in Russian).
11. Иванова С.А., Гуткевич Е.В., Семке В.Я., Рядовая Л.А., Ракитина Н.М., Перчаткина О.Э., Епанчинцева Е.М. Методологические подходы к оценке биологических факторов психической дезадаптации (на примере невротических расстройств): методические рекомендации. Томск: Изд-во «Иван Федоров», 2006. 33 с. Ivanova SA, Gutkevich EV, Semke VYa, Ryadovaya LA, Rakitina NM, Perchatkina OE, Epanchintseva EM. Methodological approaches to assessing biological factors of mental maladjustment (using the example of neurotic disorders): methodological recommendations. Tomsk: Publishing House “Ivan Fedorov”, 2006:33 (in Russian).
12. Левчук Л.А., Шмиголь М.В., Иванова С.А. Серотонинергическая система в патогенезе и терапии депрессивных расстройств (обзор литературы). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2012. № 2(71). С. 75-79. Levchuk LA, Shmigol MV, Ivanova SA. The serotonergic system in the pathogenesis and treatment of depressive dis-

orders (literature review). Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2012;2(71):75-79 (in Russian).
13. Никитина В.Б., Лобачева О.А., Ветлугина Т.П. Иммунологическая характеристика пациентов с расстройствами адаптации на стадии невротической реакции. Российский иммунологический журнал. 2012. Т. 6, № 3-1 (15). С. 110-112. Nikitina VB, Lobacheva OA, Vetlugina TP. Immunological characteristics of patients with adjustment disorder at the stage of neurotic reaction. Russian Immunological Journal. 2012;6(3-1),15:110-112 (in Russian).
14. 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). С. 45-55. Nikitina VB, Lobacheva OA, Vetlugina TP, Axenov MM, Lebedeva VF. Neuroimmunoendocrine dysfunctions in mental disorders and addictions. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2018;2(99):45-55. doi 10.26617/1810-3111-2018-2(99)-45-55 (in Russian).
15. Loonen AJM, Ivanova SA. Circuits regulating pleasure and happiness – focus on potential biomarkers for circuitry including the habenuloid complex. Acta Neuropsychiatr. 2022 Oct;34(5):229-239. doi: 10.1017/neu.2022.15. Epub 2022 May 19. PMID: 35587050.
16. Mednova IA, Levchuk LA, Boiko AS, Roschina OV, Simutkin GG, Bokhan NA, Loonen AJM, Ivanova SA. Cytokine level in patients with mood disorder, alcohol use disorder and their comorbidity. World J Biol Psychiatry. 2023 Mar;24(3):243-253. doi: 10.1080/15622975.2022.2095439. Epub 2022 Jul 25. PMID: 35818961.
17. Bertollo AG, Grolli RE, Plissari ME, Gasparin VA, Quevedo J, Réus GZ, Bagatini MD, Ignácio ZM. Stress and serum cortisol levels in major depressive disorder: a cross-sectional study. AIMS Neurosci. 2020 Nov 13;7(4):459-469. doi: 10.3934/Neuroscience.2020028. PMID: 33263081; PMCID: PMC7701370.
18. Okuneva V, Zhvania M, Japaridze N, Gelazonia L, Lordkipanidze T. Stress-system: corticotropin-releasing hormone and catecholamines (review). Georgian Med News. 2009 Jul-Aug;(172-173):65-9. PMID: 19644194.
19. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, Epel ES, Mellon SH. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). Front Neuroendocrinol. 2009 Jan;30(1):65-91. doi: 10.1016/j.yfrne.2008.11.002. Epub 2008 Dec 3. PMID: 19063914; PMCID: PMC2725024.
20. Celec P, Stárka L. Dehydroepiandrosterone – is the fountain of youth drying out? Physiol Res. 2003;52(4):397-407. PMID: 12899651.
21. Hughes IA, Chatterjee VK. Adrenarche and Adrenopause. In: Jameson JL, De Groot LJ (eds) Endocrinology: Adult and Pediatric. Ed. 7. Elsevier/Saunders, Philadelphia, 2016:1833-1840. doi: 10.1016/B978-0-323-18907-1.00105-0
22. Нуралиева Н.Ф., Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Платонова Н.М. Дефицит андрогенов у женщин с надпочечниковой недостаточностью. Дегидроэпиандростерон. Обзор литературы. Гинекология. 2018. Т. 20, № 4. С. 35-39. Nuralieva NF, Yukina MYu, Troshina EA, Platonova NM. Androgen deficiency in women with adrenal insufficiency. Dehydroepiandrosterone. Review. Gynecology. 2018;20(4):35-39. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.35-39 (in Russian).
23. Епимахова Е.В., Левчук Л.А., Федоренко О.Ю., Иванова С.А., Старостенко Н.А., Лизура И.В., Бохан Н.А. Гормоны стресса у мужчин, профессиональная деятельность которых носит офисный или чрезвычайный экстремальный характер. Якутский медицинский журнал. 2019. № 2 (66). С. 20-23. Epimakhova EV, Levchuk LA, Fedorenko OYu, Ivanova SA, Starostenko NA, Lizura IV, Bokhan NA. Stress hormones in men whose professional activities are of an office or extreme nature. Yakut Medical Journal. 2019;2(66):20-23. doi: 10.25789/YMJ.2019.66.05 (in Russian).
24. Гончаров Н.П., Кация Г.В. Дегидроэпиандростерон: биосинтез, метаболизм, биологическое действие и клиническое применение (аналитический обзор). Андрология и генитальная хирургия. 2015. № 1. С. 13-22. Goncharov NP, Katsiya GV. Dehydroepiandrosterone biosynthesis, metabolism, biological effects, and clinical use (analytical review). Andrology and Genital Surgery. 2015;1:13-22. https://doi.org/10.17650/2070-9781-2015-1-13-22 (in Russian).
25. Иванова С.А., Лосенков И.С., Левчук Л.А., Бойко А.С., Вялова Н.М., Симуткин Г.Г., Бохан Н.А. Депрессивные расстройства: гипотезы патогенеза и потенциальные биологические маркеры. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2018. 199 с. Ivanova SA, Losenkov IS, Levchuk LA, Boiko AS, Vyalova NM, Simutkin GG, Bokhan NA. Depressive disorders: hypotheses of pathogenesis and potential biological markers. Novosibirsk: Publishing House Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 2018:199 (in Russian).
26. Кочетков Я.А. Маркеры гормонального баланса при депрессивных расстройствах: автореф. дис. … к.б.н. М., 2009. 23 с. Kochetkov YaA. Markers of hormonal balance in depressive disorders: dissertation abstract Cand. Sc. (Biology). Moscow, 2016:23 (in Russian).
27. Levchuk LA, Vyalova NM, Ivanova SA, Simutkin GG, Lebedeva EV, Bokhan NA. Serum levels of neurosteroids in patients with affective disorders. Bull Exp Biol Med. 2015 Mar;158(5):638-40. doi: 10.1007/s10517-015-2825-9. Epub 2015 Mar 17. PMID: 25778650.

28. Семке В.Я., Ветлугина Т.П., Невидимова Т.И., Иванова С.А., Бохан Н.А. Клиническая психонейроиммунология. Томск: Изд-во «РАСКО», 2003. 300 с. Semke VYa, Vetlugina TP, Nevidimova TI, Ivanova SA, Bokhan NA. Clinical psychoneuroimmunology. Tomsk: RASKO Publishing House, 2003:300 (in Russian).
29. Никитина В.Б., Белокрылова М.Ф., Рудницкий В.А., Перчаткина О.Э., Ветлугина Т.П., Аксенов М.М., Бохан Н.А. Иммунобиологическая модель дифференциальной диагностики расстройства адаптации и органического эмоционально лабильного расстройства. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 4 (121). С. 5-14. Nikitina VB, Belokrylova MF, Rudnitsky VA, Perchatkina OE, Vetlugina TP, Aksenov MM, Bokhan NA. Immunobiological model of differential diagnosis of adjustment disorder and organic emotionally labile disorder. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2023;4(121):5-14 https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-4(121)-5-14 (in Russian).
30. Kumsta R, Entringer S, Hellhammer DH, Wüst S. Cortisol and ACTH responses to psychosocial stress are modulated by corticosteroid binding globulin levels. Psychoneuroendocrinology. 2007 Sep-Nov;32(8-10):1153-7. doi: 10.1016/j.psyneuen.2007.08.007. Epub 2007 Sep 27. PMID: 17904296.
31. Иванова С.А., Семке В.Я. Концепция аллостатической перегрузки при невротических, связанных со стрессом расстройствах. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2010. № 6 (63). С. 9-13. Ivanova SA, Semke VYa. The concept of allostatic overload in neurotic stress-related disorders. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2010;6(63):9-13 (in Russian).
32. Hatzinger M. Neuropeptides and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system: review of recent research strategies in depression. World J Biol Psychiatry. 2000 Apr;1(2):105-11. doi: 10.3109/15622970009150573. PMID: 12607206.
33. Wolkowitz OM, Epel ES, Reus VI. Stress hormone-related psychopathology: pathophysiological and treatment implications. World J Biol Psychiatry. 2001 Jul;2(3):115-43. doi: 10.3109/15622970109026799. PMID: 12587196.

Поступила в редакцию 03.10.2023
Утверждена к печати 05.02.2024

Левчук Людмила Александровна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. ResearcherID B-9926-2012. Author ID Scopus 55640240200. ORCID iD 0000-0002-1644-770X. Author ID РИНЦ 154172. SPIN-код РИНЦ 3687-7727.

Биктимиров Дамир Ринатович, лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, студент Биологического института Национального исследовательского Томского государственного университета. omniam-strelok@mail.ru

Гуткевич Елена Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ; профессор кафедры генетической и клинической психологии факультета психологии Национального исследовательского Томского государственного университета. ResearcherID O-1311-2014. Author ID Scopus 7801397871. ORCID iD 0000-0001-7416-7784. Author ID РИНЦ 165414. SPIN-код РИНЦ 6427-9007. gutkevich.elena@rambler.ru

Рощина Ольга Вячеславовна, к.м.н., научный сотрудник отделения аффективных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. ResearcherID J-1725-2017. ORCID iD 0000-0002-2246-7045. roshchinaov@yandex.ru

Васильева Светлана Николаевна – к.м.н., научный сотрудник отделения аффективных состояний, НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. SPIN-код 6482-2439. Author ID 750539. ResearcherID I-9405-2017. ORCID iD 0000-0002-0939-0856. vasilievasn@yandex.ru

Казенных Татьяна Валентиновна, д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ психического здоровья Томского НИМЦ; профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ResearcherID J-1673-2017. Author ID Scopus 57195285544. Author ID РИНЦ 626033. SPIN-код РИНЦ 6956-3031. ORCID iD 0000-0002-6253-4644.

Перчаткина Ольга Эрнстовна, к.м.н., зав. отделом координации научных исследований НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. ResearcherID I-8664-2017. Author ID Scopus 57202383115. ORCID iD 0000-0001-5538-1304. Author ID РИНЦ 629511. SPIN-код РИНЦ 6299-0859.

Аксенов Михаил Михайлович, д.м.н., проф., руководитель отделения пограничных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. ResearcherID I-9478-2017. Author ID Scopus 56897137100. ORCID iD 0000-0002-8949-6596. Author ID РИНЦ 69828. SPIN-код РИНЦ 7599-1801. max1957@mail.ru

✉ Левчук Людмила Александровна, rla2003@list.ru

UDC 616.895.4:612.017.11:57.017.732:57.017.735

For citation: Levchuk L.A., Biktimirov D.R., Gutkevich E.V., Roshchina O.V., Vasilieva S.N., Kazennykh T.V., Perchatkina O.E., Aksenov M.M. Humoral factors of anabolic and catabolic balance in women with depressive disorders. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2024; 1 (122): 18-26. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-18-26

Humoral factors of anabolic and catabolic balance in women with depressive disorders

Levchuk L.A., Biktimirov D.R., Gutkevich E.V., Roshchina O.V., Vasilieva S.N., Kazennykh T.V., Perchatkina O.E., Aksenov M.M.

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

ABSTRACT

Relevance of the study of depressive disorders and depression-like conditions is determined by the high prevalence of these disorders in all age groups and the increasing impact of depressive disorders on the level of social functioning and quality of life of society. The findings of biological studies on affective pathology are very ambiguous and relate to the research on various aspects of the functioning of homeostatic systems. Changes in the functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal system and the sympathoadrenal system that accompany depressive disorders are due to the physiological functioning these systems as mediators of the body's response to stressors. **Objective**: to study the content of cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) in the blood serum of women with depressive disorders. **Material and Methods**. The study sample (n=61) was formed from women aged 18-60 years who were treated at the Affective and Borderline States Departments of the clinic of Mental Health Research Institute of Tomsk National Research Medical Center. In accordance with the ICD-10 criteria, the following were diagnosed: current depressive episode within a single depressive episode (F32) and recurrent depressive disorder (F33) were found in 24 patients; adjustment disorder with a predominance of depressive reactions (F43.2) were revealed in 37 patients. The control group consisted of mentally and somatically healthy women (n=29), who matched the sex and age of the patients being examined, who did not have chronic diseases and were not under medical observation, and who had no signs of acute infectious diseases at the time of the examination. Patients in the research sample and women from the control group were divided depending on the age factor: young (under 39 years old) and mature (over 40 years old) ages. Laboratory testing included determination of the concentration of cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate in the blood serum using enzyme immunoassay. Statistical data processing was carried out using the SPSS 26.0 software package for Windows. **Results**. The study found that increasing age was associated with a statistically significant (p=0.012) decrease in the DHEAS content in the blood serum of patients with adjustment disorder and a predominance of depressive reactions. In addition, in patients with adjustment disorder and a predominance of depressive reactions under the age of 39 years, a statistically significantly increased level of cortisol was revealed in comparison with mentally healthy women (p=0.015) and patients with depressive disorders (p=0.039). Pairwise comparisons of the study groups of women above the age of 40 years demonstrated a statistically significantly (p=0.005) increased level of cortisol in patients with adjustment disorder of adulthood compared to mentally healthy women. **Conclusion**. Thus, the study of the humoral factors in women with depressive disorders revealed disturbances in anabolic and catabolic processes, changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal system, which were likely due to the physiological functioning this system as a mediator of the body's response to stressors.

Keywords: depressive disorders, women, cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate.

Received October 03, 2023 Accepted February 05, 2024

Levchuk Lyudmila A., Cand. Sc. (Biology), senior researcher, Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, 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. Author ID RSCI 154172. SPIN-code RSCI 3687-7727.

Biktimirov Damir R., research assistant, Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation, student at the Biological Institute of National Research Tomsk State University. omniam-strelok@mail.ru

Gutkevich Elena V., D. Sc. (Medicine), lead researcher, Endogenous Disorders Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; Professor, Department of Genetic and Clinical Psychology, Faculty of Psychology, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID O-1311-2014. Author ID Scopus 7801397871. ORCID iD 0000-0001-7416-7784. Author ID RSCI 165414. SPIN-code RSCI 6427-9007. gutkevich.elena@rambler.ru

Roshchina Olga V., Cand. Sc. (Medicine), researcher, Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID J-1725-2017. ORCID iD 0000-0002-2246-7045. roshchinaov@yandex.ru

Vasilieva Svetlana N., Cand. Sc. (Medicine), researcher, Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. SPIN-code 6482-2439. Author ID 750539. ResearcherID I-9405-2017. ORCID iD 0000-0002-0939-0856. vasilievasn@yandex.ru

Kazennykh Tatyana V., D. Sc. (Medicine), Deputy Director for Research and Medical Work, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; Professor, Department of Psychiatry, Addiction Psychiatry and Psychotherapy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID J-1673-2017. Author ID Scopus 57195285544. Author ID RSCI 626033. SPIN-code RSCI 6956-3031. ORCID iD 0000-0002-6253-4644.

Perchatkina Olga E., Cand. Sc. (Medicine), Head of the Research Coordination Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID I-8664-2017. Author ID Scopus 57202383115. ORCID iD 0000-0001-5538-1304. Author ID RSCI 629511. SPIN-code RSCI 6299-0859.

Aksenov Mikhail M., D. Sc. (Medicine), Prof., Head of the Borderline States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID I-9478-2017. Author ID Scopus 56897137100. ORCID iD 0000-0002-8949-6596. Author ID RSCI 69828. SPIN-code RSCI 7599-1801. max1957@mail.ru

✉ Levchuk Lyudmila A., rla2003@list.ru

УДК 616.895.8:616.8-009.12:575.113.2:575.113.15:577.175.823

Для цитирования: Пожидаев И.В., Иванова С.А. Ассоциативный анализ гаплотипов и регуляторный потенциал генов серотониновых рецепторов у больных шизофренией с тардивной дискинезией. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 1 (122). С. 27-36. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-27-36

Ассоциативный анализ гаплотипов и регуляторный потенциал генов серотониновых рецепторов у больных шизофренией с тардивной дискинезией

Пожидаев И.В., Иванова С.А.

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Тардивная дискинезия (ТД) – это тяжелое и потенциально необратимое двигательное расстройство, которое может развиваться как побочный эффект длительного приема антипсихотических лекарств. Несмотря на то что патофизиологические механизмы, лежащие в основе антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии ещё недостаточно изучены, литературные данные свидетельствуют о важной роли генетических факторов и возможном нарушении дофаминергической и серотонинергической систем. Изменение генетического регуляторного потенциала серотониновых рецепторов может играть роль в развитии антипсихотик-индуцированной ТД у больных шизофренией. **Цель**: проведение гаплотипного анализа генов серотониновых рецепторов, определение регуляторного потенциала изучаемых генов у пациентов с шизофренией при тардивной дискинезии. **Материал и методы**. Исследовании выполнено на выборке из 449 пациентов в возрасте 18-65 лет, страдающих шизофренией и проходивших стационарное лечение в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томской клинической психиатрической больнице и Кемеровской областной клинической психиатрической больнице. Из них сформированы две группы: пациенты, соответствующие критериям наличия тардивной дискинезии (n=121), пациенты без двигательных расстройств (m=328). Дискинезии диагностировали по стандартизованной международной шкале патологических непреднамеренных движений (AIMS). Генотипирование 29 однонуклеотидных полиморфных вариантов 7 генов серотониновых рецепторов проводилось посредством масс-спектрометрии на генетическом анализаторе Sequenom. Оценка регуляторного потенциала связей однонуклеотидных полиморфизмов с экспрессией генов проведена с помощью портала проекта Genotype-Tissue Expression. **Результаты**. Проведенный анализ продемонстрировал ассоциацию гаплотипа CTTTAACC гена *HTR2A* с наличием тардивной дискинезии, который является предрасполагающим фактором развития данного побочного эффекта (OR=2.10, p=0,029). Выявленная ассоциация и аннотация биологических путей исследуемых генов подтверждают вовлечённость генов серотонинергических рецепторов в патогенез тардивной дискинезии, индуцированной длительной антипсихотической терапией.

Ключевые слова: шизофрения, тардивная дискинезия, серотониновые рецепторы, гаплотип, анализ гаплотипов, локус количественного признака.

ВВЕДЕНИЕ

Поздняя или тардивная дискинезия (ТД) – это нежелательный эффект длительной антипсихотической терапии, характеризующийся непроизвольными движениями, как правило, орофациальных мышц, конечностей и других групп мышц, которые могут быть необратимыми даже после отмены препарата [1]. Согласно результатам одного из зарубежных метаанализов, проведенного на основании 41 исследования и включающего более 11 тысяч пациентов, получающих антипсихотическую терапию, средняя частота встречаемости ТД составляет 25,3% [2]. Двигательные побочные эффекты, в свою очередь, осложняют течение основного заболевания, усиливая выраженность негативных, когнитивных и аффективных расстройств, приводят к дополнительной социальной стигматизации больных, ухудшают качество жизни пациента и являются причиной отказа от терапии [3, 4, 5].

Дальнейший прогресс в области прогноза и терапии тардивной дискинезии, согласно мнению зарубежных и отечественных исследователей, неразрывно связан с пониманием механизмов, лежащих в основе развития данного расстройства, и с реализацией подходов к персонализации терапии [6, 7, 8]. Несмотря на активно разрабатываемые гипотезы возникновения побочных эффектов, патофизиологические механизмы, лежащие в основе антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии, ещё недостаточно изучены [9].

В возникновении тардивной дискинезии важная роль отводится генетическим факторам, в первую очередь генам нейромедиаторных рецепторов, являющимся основными мишенями действия антипсихотических препаратов [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]. Наряду с дофаминовыми рецепторами, гены серотониновых рецепторов (5-HT) позиционируются как потенциальные гены-кандидаты, участвующие в патогенезе ТД [18, 19, 20, 21, 22]. Серотониновые рецепторы распространены в различных областях головного мозга, включая базальные ганглии, которые имеют большое значение в контроле двигательной активности. Изменения в функционировании серотониновых рецепторов могут быть связаны с развитием ТД [23].

Ранее на основании результатов генотипирования полиморфных вариантов 7 генов серотониновых рецепторов нами были выявлены статистически значимые ассоциации аллелей rs1928040 гена *HTR2A* с ТД и орофациальным фенотипом дискинезии [21]. Кроме того, были обнаружены гендер-специфические ассоциации rs1801412 *HTR2C* с аллелями и генотипами для лиц женского пола, страдающих поздней дискинезией.

Таким образом, изучение дальнейшей роли генов серотониновых рецепторов в механизмах развития тардивной дискинезии представляется актуальным направлением исследований.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение гаплотипного анализа генов серотониновых рецепторов, определение регуляторного потенциала изучаемых генов у пациентов с шизофренией при тардивной дискинезии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включена выборка из 449 пациентов, страдающих шизофренией. Критерии включения: подтвержденный диагноз шизофрении по критериям МКБ-10, длительное применение антипсихотических препаратов, возраст пациентов от 18 до 65 лет, принадлежность к славянскому этносу, добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Обследование пациентов с целью диагностики дискинезий проводилось с использованием стандартизованной международной шкалы патологических непреднамеренных движений (Abnormal Involuntary Movement Scale – AIMS), позволяющей диагностировать наличие дискинезии и степень её выраженности. Для постановки диагноза тардивной дискинезии использовали критерий Schooler and Kane [24], в соответствии с которым необходимо наличие 3 баллов по одному из пунктов шкалы либо по 2 балла по двум пунктам шкалы. Далее баллы подверглись преобразованию в бинарный признак (наличие/отсутствие ТД). На основании примененного критерия ТД была диагностирована у 121 пациента; не имели двигательных расстройств 328 пациентов.

Для получения ДНК забор венозной крови у пациентов осуществлялся в вакуумные пробирки с антикоагулянтом ЭДТА (Vacuette EDTA). Геномную ДНК выделяли с использованием стандартного фенол-хлороформного протокола из лейкоцитов периферической крови. Последующее хранение образцов выделенной ДНК производилось в воде mQ при -20˚С. Качество и количество полученной ДНК оценивали с помощью спектрофотометра NanoDrop8000. Генотипирование однонуклеотидных полиморфных вариантов проводилось посредством масс-спектрометрии (MALDI-TOF) на генетическом анализаторе Sequenom MASS-Array Analyzer 4 наборами iPlex Gold 384.

Выбор полиморфных вариантов для исследования был выполнен на основе литературных данных по полиморфным вариантам, изученным в отношении тардивной дискинезии и экстрапирамидных расстройств в других выборках с иным этническим составом, и по полиморфным вариантам генов, гипотетически принимающих участие в реализации механизмов действия антипсихотиков в терапевтических и побочных эффектах.

Статистическая обработка полученных результатов генотипирования выполнена в несколько этапов. Первоначально результаты для однонуклеотидных полиморфизмов были проверены по критерию «процент успешно прогенотипированных образцов для каждого SNP» и на соответствие распределению частот генотипов ожидаемому при условии соблюдения равновесия Харди–Вайнберга с помощью критерия хи-квадрат. Последующий статистический анализ выполнен в программной среде R 3.6.2 с использованием базовых функций и дополнительных пакетов для обработки генетических данных. Ассоциативный анализ был выполнен с помощью критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера (при условии менее 5 наблюдений в любой ячейке). Ассоциативный анализ гаплотипов проводился с помощью пакета haplo.stats. Оценку уровня экспрессии исследуемых генов в различных структурах мозга проводили на основе биоинформатического анализа с помощью атласа экспрессии (https://www.ebi.ac.uk/gxa/home). Оценку регуляторного потенциала проводили путем определения связей однонуклеотидных полиморфизмов, обнаруживших статистически значимые ассоциации между тардивной дискинезией и экспрессией генов (eQTL) с помощью портала проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) (http://www.gtexportal.org/). Для функциональной аннотации генов с целью определения биологических процессов и молекулярных функций использовался функционал базы данных Gene Ontology.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из общей выборки исследования были сформированы две группы пациентов: с тардивной дискинезией (n=121), с отсутствием побочных двигательных расстройств (n=328). Распределение пациентов с шизофренией и наличием/отсутствием ТД в соответствии с половозрастными и клиническими характеристиками представлено в таблице 1. Средний возраст больных с ТД и длительность заболевания оказались статистически значимо (p<0,001) выше, чем у пациентов без ТД.

Т а б л и ц а 1. **Половозрастные и клинические характеристики пациентов с шизофренией с ТД и без ТД**

Характеристика		Пациенты без ТД (n=328)	Пациенты с ТД (n=121)	t-критерий Стьюдента (p)
Пол	Мужчины, n (%)	152 (46,3%)	71 (58,7%)	
	Женщины, n (%)	176 (53,7%)	50 (41,3%)	
Возраст, лет		37 [31; 48]	48 [37,5; 58]	p<0,001
Возраст манифестации, лет		24 [20; 30]	25 [20; 32]	p=0,974
Длительность заболевания, лет		11 [5; 18]	20 [12; 29,5]	p<0,001

Все исследованные полиморфные варианты были отобраны в соответствии с литературными данными и проверены по базам генетических данных: *HTR1A* (rs10042486, rs749099, rs1364043, rs1800042, rs6295), *HTR1B* (rs6298, rs6296, rs130058), *HTR2A* (rs6314, rs6313, rs1928040, rs6311, rs6312, rs7997012, rs9316233, rs2224721), *HTR2C* (rs3813929, rs569959, rs5946189, rs4911871, rs6318, rs12858300, rs17326429, rs1801412), *HTR3A* (rs1176713, rs33940208, rs1062613), *HTR3B* (rs1176744), *HTR6* (rs1805054). Подробные характеристики полиморфных вариантов представлены в таблице 2.

Т а б л и ц а 2. **Характеристики однонуклеотидных полиморфных вариантов изучаемых генов**

Ген	Аллельный вариант	Хромосома: Позиция	Регион расположения	Аллели	Частота минорного аллеля по данным Ensembl	Собственная частота минорного аллеля
Серотониновые рецепторы						
HTR1A	rs10042486	5:63965502	Интрон	C/T	0,35 (C)	0,48
HTR1A	rs749099	5:63958009	Интрон	C/T	0,35 (C)	0,47
HTR1A	rs1364043	5:63955024	Межгенное пространство	T/G	0,33 (G)	0,25
HTR1A	rs1800042	5:63960902	Экзон	C/A/T	<0,01 (T)	0,003
HTR1A	rs6295	5:63962738	Интрон	C/G	0,45 (C)	0,47
HTR2A	rs6314	13:46834899	Экзон	G/A	0,07 (A)	0,26
HTR2A	rs6313	13:46895805	Экзон	G/A	0,44 (A)	0,27
HTR2A	rs1928040	13:46873101	Интрон	G/A	0,45 (G)	0,26
HTR2A	rs6311	13:46897343	Интрон	C/T	0,44 (T)	0,34
HTR2A	rs6312	13:46896689	Экзон	C/T	0,08 (C)	0,42
HTR2A	rs7997012	13:46837850	Интрон	A/G	0,27 (A)	0,34
HTR2A	rs9316233	13:46859220	Интрон	C/G/T	0,30 (G)	0,05
HTR2A	rs2224721	13:46858019	Интрон	T/G	0,34 (T)	0,50
HTR3A	rs1176713	11:113989703	Экзон	A/G	0,28 (G)	0,05
HTR3A	rs33940208	11:113975355	Экзон	C/T	0,14 (T)	0,22
HTR3A	rs1062613	11:113975284	Интрон	T/C	0,25 (T)	0,25
HTR1B	rs6298	6:77463275	Экзон	G/A	0,34 (A)	0,15
HTR1B	rs6296	6:77462543	Экзон	C/G	0,34 (G)	0,28
HTR1B	rs130058	6:77463564	Экзон	T/A/G	0,18 (A)	0,11
HTR3B	rs1176744	11:113932306	Экзон	A/C	0,35 (C)	0,22
HTR6	rs1805054	1:19666020	Экзон	C/T	0,17 (T)	0,11
HTR2C	rs3813929	X:114584047	Межгенное пространство	C/G/T	0,13 (T)	0,04
HTR2C	rs569959	X:114585887	Интрон	C/G/T	0,31 (C)	0,16
HTR2C	rs5946189	X:114837657	Интрон	C/T	0,19 (C)	0,05
HTR2C	rs4911871	X:114762580	Интрон	A/G	0,17 (G)	0,23
HTR2C	rs6318	X:114731326	Экзон	C/G/T	0,17 (C)	0,02
HTR2C	rs12858300	X:114662932	Интрон	G/C	0,03 (C)	0,22
HTR2C	rs17326429	X:114591899	Интрон	G/A	0,13 (A)	0,13
HTR2C	rs1801412	X:114908141	Интрон	T/G	0,06 (G)	0,21

П р и м е ч а н и е. Референсная частота минорного аллеля из базы Ensebml для европеоидов.

Согласно приведённой выше характеристике частот по материалам собственного исследования и данным проекта «1000 геномов» для большей части полиморфизмов частоты минорного аллеля совпадают или имеют небольшие отклонения в пределах величин, показанных для европеоидных популяций. Вариация частот, сильно отличающихся в большую или меньшую сторону, вероятно, объясняется связью этих локусов с шизофренией.

Как следует из результатов относительно проверки распределения частот на соответствие ожидаемому по закону Харди–Вайнберга, не все результаты удовлетворяют данному условию, в связи с чем локус rs1176744 гена *HTR3B* был исключен из дальнейшего ассоциативного анализа.

Для выявления генотипа полиморфного варианта rs1928040 гена *HTR2A*, вносящего наибольший вклад в предрасположенность к ТД, был проведен сравнительный анализ частот гомозиготных генотипов против объединённых гетерозиготных и альтернативных гомозиготных генотипов между группами. Применительно к данному полиморфному варианту установлено, что носительство генотипа TT (OR=1,71, 95% CI 1,02–2,86, p=0,039) и аллель T (OR=1,46, 95% CI 1,08–1,98, p=0,015) повышают риск развития ТД (табл. 3).

Таблица 3. **Распределение результатов сравнения частот гомозиготных генотипов против объединённых гетерозиготных и альтернативных гомозиготных генотипов для rs1928040 гена *HTR2A***

Генотипы	Пациенты без ТД	Пациенты с ТД	OR, 95% CI	t-критерий Стьюдента (p)
CC	110 (0,387)	35 (0,292)	0,65 [0,41–1,03]	0,068
TC+TT	174 (0,613)	85 (0,708)		
TT	48 (0,169)	31 (0,258)	1,71 [1,02–2,86]	0,040
CC+TC	236 (0,831)	89 (0,742)		

Примечание. OR – отношение шансов, 95% CI – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы).

При проведении анализа полиморфных вариантов гена *HTR2C*, расположенных на Х-хромосоме, группы пациентов были дополнительно разделены по полу. Для группы женщин с шизофренией была выявлена ассоциация аллельного варианта rs12858300 (χ^2=5,424, p=0,020), которая показала, что аллель C статистически значимо повышает риск развития ТД у женщин (OR=2,61, 95% CI 1,13–6,02, p=0,020). В ходе дополнительного анализа данного полиморфного варианта по открытым онлайн-базам генетических данных было обнаружено, что частота в европеоидных популяциях минорного аллеля C для rs12858300 составляет 6%. Поскольку в группах сравнения было идентифицировано небольшое количество носителей данного аллеля, данный факт определяет необходимость продолжения дальнейших исследований на выборках большего объема для подтверждения вклада аллеля C в патогенез тардивной дискинезии.

Таблица 4. **Распределение результатов ассоциативного анализа между гаплотипами и наличием тардивной дискинезии**

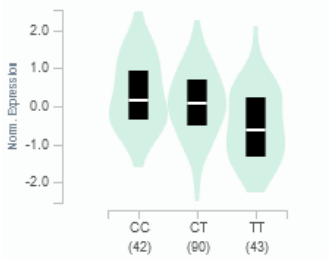
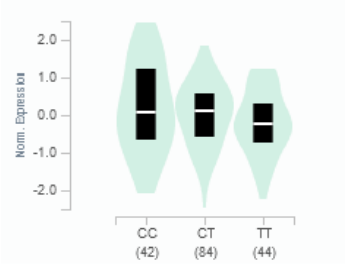
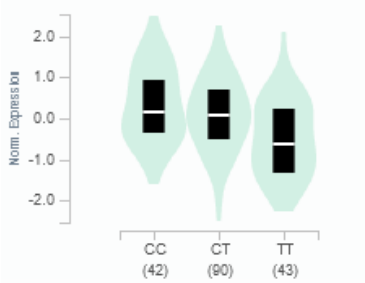
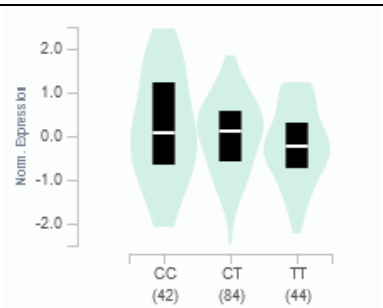
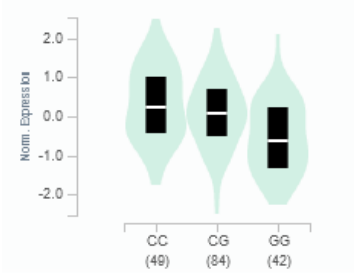
Ген	Гаплотип	Частота	OR	95% CI	t-критерий Стьюдента (p)
HTR1A	ref CGTGG	0,520	1,00	–	–
	TAGGC	0,245	0,94	[0,65–1,34]	0,720
	TATGC	0,228	1,19	[0,82–1,73]	0,352
HTR2A	ref CCCCAACC	0,254	1,00	–	–
	CCCCAGCC	0,175	1,08	[0,59–1,95]	0,808
	CTTTAACC	0,124	2,10	[1,08–4,08]	**0,029***
	CTTTAGCC	0,132	0,81	[0,44–1,48]	0,489
HTR3A	ref TCC	0,688	1,00	–	–
	CCC	0,071	0,89	[0,46–1,71]	0,728
	CCT	0,143	1,05	[0,69–1,61]	0,815
	TCT	0,078	1,15	[0,64–2,09]	0,639
HTR1B	ref CGA	0,479	1,00	–	–
	CGT	0,254	1,24	[0,86–1,79]	0,255
	TCA	0,266	1,06	[0,74–1,52]	0,738
HTR2C	ref CATAGGGT	0,645	1,00	–	–
	CATGGGGT	0,067	1,20	[0,76–1,89]	0,426
	CGCACGGT	0,105	1,10	[0,75–1,62]	0,629
	TGTGGGAT	0,101	0,91	[0,59–1,41]	0,668

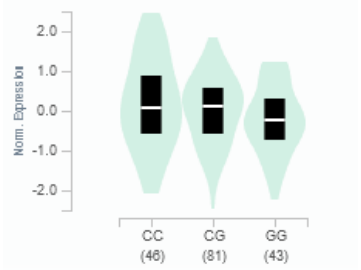
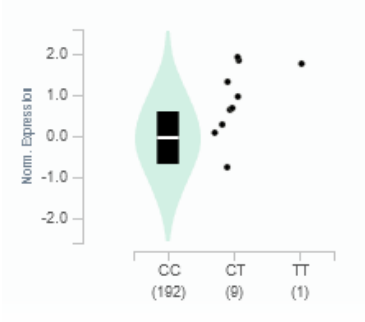
Примечание. ref – Референсный гаплотип с наибольшей частотой, для которого статистики не вычисляются; OR – отношение шансов; 95% CI – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы).

Относительно аллельного варианта rs1801412 гена *HTR2C* в группе женщин обнаружена ассоциация как для генотипов (χ^2=4,882, p=0,027), так и для аллелей (χ^2=4,646, p=0,031). Показано, что носительство аллеля T уменьшает риск развития ТД (OR=0,34, 95% CI 0,12–0,94, p=0,031), что справедливо, соответственно, и для носительства генотипа TT (OR=0,32, 95% CI 0,11–0,92, p=0,027).

На следующем этапе был проведён ассоциативный анализ на основе структуры гаплотипов при наличии/отсутствии тардивной дискинезии для каждого гена серотонинового рецептора. Полученные данные представлены в таблице 4.

Т а б л и ц а 5. **Данные анализа экспрессии по исследуемым генам**

Названия гена, rs	Изменение экспрессии в зависимости от генотипов	Название регулируемого гена, ткань	Медиана экспрессии в зависимости от генотипа	P
HTR1A, rs10042486		RNF180 Полушарие мозжечка	CC – 0,1576 CT – 0,06414 TT – -0,6218 C – референсный аллель T – альтернативный аллель	FDR 9,70E-08
HTR1A, rs10042486		RNF180 Путамен (базальные ганглии)	CC – 0,05868 CT – 0,1175 TT – -0,2292 C – референсный аллель T – альтернативный аллель	0,00002
HTR1A, rs749099		RNF180 Полушарие мозжечка	CC – 0,1576 CT – 0,06414 TT – -0,6218 C – референсный аллель T – альтернативный аллель	FDR 9,70E-08
HTR1A, rs749099		RNF180 Путамен (базальные ганглии)	CC – 0,05868 CT – 0,1175 TT – -0,2292 C – референсный аллель T – альтернативный аллель	0,00002
HTR1A, rs6295		RNF180 Полушарие мозжечка	CC – 0,2153 CG – 0,06414 GG – -0,6392 C – референсный аллель G – альтернативный аллель	FDR 1,90E-07

HTR1A, rs6295		RNF180 Путамен (базальные ганглии)	CC – 0,05868 CG – 0,1249 GG – -0,2443 C – референсный аллель G – альтернативный аллель	0,000012
HTR3A, rs33940208		C11orf71 Прилежащее ядро (базальные ганглии)	CC – –0,04941 CT – данные отсутствуют TT – данные отсутствуют C – референсный аллел, T – альтернативный аллель	0,00003

Как показано в таблице 4, по результатам ассоциативного анализа обнаружено, что гаплотип CTTTAACC гена *HTR2A* ассоциирован с наличием тардивной дискинезии и является предрасполагающим фактором развития данного побочного эффекта (OR=2,10, p=0,029).

С целью оценки регуляторного потенциала были изучены связи всех исследуемых однонуклеотидных полиморфизмов с экспрессией генов (eQTL) с помощью данных Genotype-Tissue Expression (GTEx) Project (http://www.gtexportal.org/). Поскольку некоторые из генов серотониновых рецепторов имеют высокий уровень экспрессии в структурах мозга, с учетом регуляторного потенциала полиморфизма получены результаты, представленные в таблице 5. Уровень значимости влияния для всех найденных генетических локусов (eQTL) имеет значение p<0,0001.

Изображенные в таблице 5 графики для каждого аллельного варианта демонстрируют, как изменяется экспрессия в зависимости от генотипа. Проверка полиморфных вариантов генов, которые как в нашем исследовании, так и по данным литературы ассоциированы с развитием ТД на предмет, являются ли они eQTL-локусами, показала отсутствие информации в базе данных проекта Genotype-Tissue Expression, т.е. ни один из вариантов гена *HTR2A* не является генетическим локусом количественного признака, даже несмотря на то что присутствует ассоциированный гаплотип.

Для функциональной аннотации генов использовался функционал базы данных Gene Ontology с целью определения биологических процессов и молекулярных функций, в которые потенциально вовлечены исследуемые гены. Были отобраны пять биологических путей и пять молекулярных функций с наименьшим значением p с поправкой FDR для достижения наиболее значимых результатов (табл. 6 и 7).

Таблица 6. **Классификация биологических путей в соответствии с базой данных Gene Ontology**

Классификатор	Биологический путь	Гены, задействованные в биологическом пути	FDR
GO:0007210	Сигнальный путь рецептора серотонина	*HTR1A, HTR2A, HTR3A, HTR1B, HTR3B, HTR6*	1.22e-19
GO:0007268	Химическая синаптическая передача	*HTR1A, HTR2A, HTR3A, HTR1B, HTR3B, HTR6*	1.44e-11
GO:0007187	Сигнальный путь рецептора, связанный с G-белком, связанный со вторичным мессенджером циклических нуклеотидов	*HTR1A, HTR2A, HTR1B, HTR6*	4.02e-11
GO:0007267	Межклеточная передача сигналов	*HTR1A, HTR2A, HTR3A, HTR1B, HTR3B, HTR6*	3.83e-10
GO:0009719	Ответ на эндогенный раздражитель	*HTR1A, HTR2A, HTR3A, HTR1B, HTR3B, HTR6*	3.62e-09

Примечание. GO: – классификатор в соответствии с принятой классификацией в базе Gene Ontology, FDR – значение уровня значимости с поправкой FDR в отношении аннотированных генов исследованного биологического пути.

Таблица 7. **Классификация молекулярных функций в соответствии с базой данных Gene Ontology**

Классификатор	Молекулярная функция	Гены, задействованные в молекулярной функции	FDR
GO:0008227	Активность аминового рецептора, связанного с G-белком	*HTR1A, HTR2A, HTR1B, HTR6*	2.48E-16
GO:0030594	Активность рецептора нейротрансмиттера	*HTR1A, HTR2A, HTR3A, HTR1B, HTR3B, HTR6*	2.48E-16
GO:0004993	Активность рецептора серотонина, связанная с G-белком	*HTR1A, HTR2A, HTR1B, HTR6*	9.08E-15
GO:0004888	Активность трансмембранного сигнального рецептора	*HTR1A, HTR2A, HTR3A, HTR1B, HTR3B, HTR6*	7.05E-10
GO:0051378	Связывание серотонина	*HTR1A, HTR2A, HTR3A, HTR1B*	1.39E-08

Примечание. GO: – классификатор в соответствии с принятой классификацией в базе Gene Ontology, FDR – значение уровня значимости с поправкой FDR в отношении аннотированных генов исследованной молекулярной функции.

Таблица 8. **Результаты анализа сайтов связывания факторов транскрипции**

Ген. Полиморфизм	Последовательность	Аллель	Транскрипционный фактор
rs1928040 *HTR2A*	CTTCAGAGACAAATTCTC ATTCAAA***V***GTGAAATGAT CTTCAGTTATGAGTG	C – референсный	GR-beta, C/EBP-beta
		T – альтернативный	GR-beta, C/EBPbeta
rs1801412 *HTR2C*	ATAGCTTTTCACTTCTTA AGGACAG***V***GTTCAAATTC TGATTATTACAACAA	T – референсный	GR-beta, FOXP3, C/EBP-beta, TFII-I, IRF-2, PR B*, PR A*, AR*
		G – альтернативный	GR-beta, FOXP3, C/EBP-beta, TFII-I, IRF-2, RXR-alpha**, RAR-beta**, GR-alpha**

Примечание. ***V*** – показано место, где находится однонуклеотидный полиморфизм; * – транскрипционный фактор, который имеет сайт связывания в последовательности референсного аллеля, но пропадает при исследовании последовательности альтернативного аллеля; ** – сайт связывания транскрипционного фактора, который отсутствует в последовательности референсного аллеля, но появляется при исследовании последовательности альтернативного аллеля.

По итогам анализа сайтов связывания транскрипционных факторов для ассоциированных полиморфных вариантов генов *HTR2A* и *HTR2C* были получены результаты, представленные в таблице 8. Как видно из показателей данного анализа, изученные полиморфные варианты имеют сайты связывания, которые при однонуклеотидной замене добавляются или наоборот исчезают. При исследовании последовательности с альтернативным аллелем появляются сайты связывания транскрипционных факторов, таких как RXR-alpha, RAR-beta, GR-alpha, GR-альфа, которые участвуют в регуляции многих биологических процессов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование и биоинформационный анализ позволили обнаружить ассоциации между тардивной дискинезией и полиморфными вариантами rs1928040 гена *HTR2A*, rs12858300 и rs1801412 гена *HTR2C*, а также гаплотипом CTTTAACC гена *HTR2A*. Установлено, что ни один из генетических полиморфизмов не является eQTL-локусом. В то же время для изученных вариантов существуют сайты связывания, которые добавляются или исчезают при однонуклеотидной замене. Выявленные ассоциации и аннотация биологических путей исследуемых генов подтверждают вовлечённость генов серотонинергических рецепторов в патогенез тардивной дискинезии, индуцированной длительной антипсихотической терапией.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено в рамках выполнения комплексной темы НИР «Биопсихосоциальные механизмы патогенеза и клинического полиморфизма, адаптационный потенциал и предикторы эффективности терапии у больных с психическими и поведенческими расстройствами в регионе Сибири», регистрационный номер 122020200054-8.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Клиническое исследование с участием людей выполнено с соблюдением принципов информированного согласия Хельсинкской декларации ВМА и одобрено локальным этическим комитетом по Биомедицинской этике НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 156 от 17 октября 2022 г., дело № 156/2.2022).

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают признательность сотрудникам НИИ психического здоровья Томского НИМЦ Д.З. Падериной, А.С. Бойко, О.Ю. Федоренко, Е.Г. Корнетовой и главным врачам клиник НИИ психического здоровья В.Ф. Лебедевой, Томской клинической психиатрической больницы С.М. Андрееву и Кемеровской областной клинической психиатрической больницы В.А. Сорокиной за помощь в проведении клинического исследования и наборе пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Correll CU, Kane JM, Citrome LL. Epidemiology, prevention, and assessment of tardive dyskinesia and advances in treatment. J Clin Psychiatry. 2017 Sep/Oct;78(8):1136-1147. doi: 10.4088/JCP.tv17016ah4c. PMID: 29022654.
2. Carbon M, Hsieh CH, Kane JM, Correll CU. Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a meta-analysis. J Clin Psychiatry. 2017 Mar;78(3):e264-e278. doi: 10.4088/JCP.16r10832. PMID: 28146614.
3. Корнетова Е.Г., Бойко А.С., Бородюк Ю.Н., Семке А.В. Тардивная дискинезия у больных шизофренией: клиника и факторы риска. Томск: Изд-во «Новые печатные технологии», 2014. 106 с. Kornetova EG, Boiko AS, Borodyuk YuN, Semke AV. Tardive dyskinesia in patients with schizophrenia: clinical features and risk factors. Tomsk: Publishing House “New Printing Technologies”, 2014:106 (in Russian).
4. Rekhi G, Tay J, Lee J. Impact of drug-induced Parkinsonism and tardive dyskinesia on health-related quality of life in schizophrenia. J Psychopharmacol. 2022 Feb;36(2):183-190. doi: 10.1177/02698811211055812. Epub 2022 Jan 3. PMID: 34979813.
5. Takeuchi H, Mori Y, Tsutsumi Y. Pathophysiology, prognosis and treatment of tardive dyskinesia. Ther Adv Psychopharmacol. 2022 Oct 21;12: 20451253221117313. doi: 10.1177/20451253221117313. PMID: 36312846; PMCID: PMC9597038.
6. Корнетова Е.Г., Семке А.В., Дмитриева Е.Г., Бородюк Ю.Н., Бойко А.С. Клинические и социальные факторы риска тардивной дискинезии у пациентов с шизофренией в процессе лечения антипсихотиками. Бюллетень сибирской медицины. 2015. Т. 14, № 1. С. 32-39 Kornetova EG, Semke AV, Dmitrieva EG, Borodyuk YuN, Boiko AS. Clinical and social risk factors for tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during treatment with antipsychotics. Bulletin of Siberian Medicine. 2015;14(1):32-39 (in Russian).
7. Loonen AJ, Ivanova SA. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. CNS Spectr. 2013 Feb;18(1):15-20. doi: 10.1017/s1092852912000752. PMID: 23593652.
8. Caroff SN. A new era in the diagnosis and treatment of tardive dyskinesia. CNS Spectr. 2022 Oct 24:4-14. doi: 10.1017/S1092852922000992. Epub ahead of print. PMID: 36278439.
9. Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии. Бюллетень сибирской медицины. 2019. Т. 18, № 4. С. 169-184. Veiman EE, Shneider NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Pathophysiological mechanisms underlying antipsychotic-induced tardive dyskinesia. Bulletin of Siberian Medicine. 2019;18(4):169-184 doi: 10.20538/1682-0363-2019-4-169-184 (in Russian).
10. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Бохан Н.А., Лунен А. Фармакогенетика тардивной дискинезии. Томск: Изд-во «Новые печатные технологии», 2015. 120 с. Ivanova SA, Fedorenko OYu, Bokhan NA, Loonen A. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia. Tomsk: Publishing House “New Printing Technologies”, 2015:120 (in Russian).
11. Müller DJ, Chowdhury NI, Zai CC. The pharmacogenetics of antipsychotic-induced adverse events. Curr Opin Psychiatry. 2013 Mar;26(2):144-50. doi: 10.1097/YCO.0b013e32835dc9da. PMID: 23370274.
12. Boiko AS, Ivanova SA, Pozhidaev IV, Freidin MB, Osmanova DZ, Fedorenko OY, Semke AV, Bokhan NA, Wilffert B, Loonen AJM. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia in schizophrenia: the role of chrm1 and chrm2 muscarinic receptors. World J Biol Psychiatry. 2020 Jan;21(1):72-77. doi: 10.1080/15622975.2018.1548780. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30623717.
13. Levchenko A, Kanapin A, Samsonova A, Fedorenko OY, Kornetova EG, Nurgaliev T, Mazo GE, Semke AV, Kibitov AO, Bokhan NA, Gainetdinov RR, Ivanova SA. A genome-wide association study identifies a gene network associated with paranoid schizophrenia and antipsychotics-induced tardive dyskinesia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2021 Mar 8;105:110134. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110134. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33065217.
14. Lanning RK, Zai CC, Müller DJ. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: an updated review of the literature. Pharmacogenomics. 2016 Aug;17(12):1339-51. doi: 10.2217/pgs.16.26. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27469238.
15. Loonen AJ, Wilffert B, Ivanova SA. Putative role of pharmacogenetics to elucidate the mechanism of tardive dyskinesia in schizophrenia. Pharmacogenomics. 2019 Nov;20(17):1199-1223. doi: 10.2217/pgs-2019-0100. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31686592.
16. Шнайдер Н.А., Вайман Е.Э., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Фармакогенетика антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств. СПб.: Изд-во ДЕАН, 2022. 288 с. Schneider NA, Vaiman EE, Neznanov NG, Nasyrova RF. Pharmacogenetics of antipsychotic-

induced extrapyramidal disorders. St. Petersburg: DEAN Publishing House, 2022. 288 (in Russian).
17. Федоренко О.Ю., Иванова С.А., Корнетова Е.Г. Роль полиморфизма генов дофаминовой и глутаматной систем в клинической гетерогенности шизофрении и развитии антипсихотик-индуцированных побочных эффектов. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 1 (118). Fedorenko OYu, Ivanova SA, Kornetova EG. The role of gene polymorphism of the dopamine and glutamate systems in the clinical heterogeneity of schizophrenia and the development of antipsychotic-induced side effects. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2023; 1 (118): 5-13. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-5-13 (in Russian).
18. Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Гены-кандидаты, участвующие в развитии антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии у пациентов с шизофренией. Нервно-мышечные болезни. 2020. Т. 10, № 3. С. 10-26. Veiman EE, Shneider NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Candidate genes involved in the development of antipsychotic-induced tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. Neuromuscular Diseases. 2020;10(3):10-26. https://doi.org/10.17650/2222-8721-2020-10-3-10-26 (in Russian).
19. Федоренко О.Ю., Иванова С.А., Семке А.В., Бохан Н. А. Тардивная дискинезия: успехи современной фармакогенетики. Современная терапия психических расстройств. 2017. № 1. С. 22-28. Fedorenko OYu, Ivanova SA, Semke AV, Bokhan NA. Tardive dyskinesia: advances in modern pharmacogenetics. Modern Therapy of Mental Disorders. 2017. No. 1. P. 22-28 (in Russian).
20. Hsieh CJ, Chen YC, Lai MS, Hong CJ, Chien KL. Genetic variability in serotonin receptor and transporter genes may influence risk for tardive dyskinesia in chronic schizophrenia. Psychiatry Res. 2011 Jun 30;188(1):175-6. doi: 10.1016/j.psychres.2010.10.006. Epub 2010 Nov 4. PMID: 21055833.
21. Pozhidaev IV, Paderina DZ, Fedorenko OY, Kornetova EG, Semke AV, Loonen AJM, Bokhan NA, Wilffert B, Ivanova SA. 5-Hydroxytryptamine Receptors and Tardive Dyskinesia in Schizophrenia. Front Mol Neurosci. 2020 Apr 24;13:63. doi: 10.3389/fnmol.2020.00063. PMID: 32390801; PMCID: PMC7193905.
22. Tsermpini EE, Redenšek S, Dolžan V. Genetic factors associated with tardive dyskinesia: from preclinical models to clinical studies. Front Pharmacol. 2022 Jan 24;12:834129. doi: 10.3389/fphar.2021.834129. PMID: 35140610; PMCID: PMC8819690.
23. Loonen AJM, Ivanova SA. Role of 5-HT2C receptors in dyskinesia. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2016;8(1):5-10.
24. Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia. Arch Gen Psychiatry. 1982 Apr;39(4):486-7. doi: 10.1001/archpsyc.1982.04290040080014. PMID: 6121550.

Поступила в редакцию 26.10.2023
Утверждена к печати 05.02.2024

Пожидаев Иван Вячеславович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. ResearcherID P-2354-2017. Scopus Author ID 57188551226. ORCID iD 0000-0003-1238-7495. AuthorID РИНЦ 940640

Иванова Светлана Александровна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. SPIN-код РИНЦ 5776-1365. ResearcherID C-5333-2012. Scopus Author ID 36113599800. ORCID iD 0000-0001-7078-323X. ivanovaniipz@gmail.com

✉ Пожидаев Иван Вячеславович, ivanpozhidaev2@yandex.ru

UDC 616.895.8:616.8-009.12:575.113.2:575.113.15:577.175.823

For citation: Pozhidaev I.V., Ivanova S.A. Association analysis of haplotypes and regulatory potential of serotonin receptor genes in patients with schizophrenia and tardive dyskinesia. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2024; 1 (122): 27-36. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-27-36

Association analysis of haplotypes and regulatory potential of serotonin receptor genes in patients with schizophrenia and tardive dyskinesia

Pozhidaev I.V., Ivanova S.A.

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

ABSTRACT

Background. Tardive dyskinesia (TD) is a severe and potentially irreversible movement disorder that can develop as a side effect of long-term use of antipsychotic medications. Despite the fact that the pathophysiological mechanisms underlying antipsychotic-induced tardive dyskinesia are not yet sufficiently studied, literature data indicates the important role of genetic factors and the possible disruption of the dopaminergic and serotonergic systems. Changes in the genetic regulatory potential of serotonin receptors may play a role in the development of the antipsychotic-induced TD in patients with schizophrenia. **Objective**: to conduct a haplotype analysis of serotonin receptor genes, to determine the regulatory potential of the study genes in patients with schizophrenia and tardive dyskinesia. **Material and Methods**. The study was carried out on a sample of 449 patients aged 18-65 years suffering from schizophrenia and undergoing inpatient treatment at Mental Health Research Institute of Tomsk National Research Medical Center, Tomsk Clinical Psychiatric Hospital and Kemerovo Regional Clinical Psychiatric Hospital. Two groups were formed from them: patients meeting the criteria for the presence of tardive dyskinesia (n=121), patients without movement disorders (n=328). Dyskinesia was diagnosed using the standardized Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). Genotyping 29 single-nucleotide polymorphic variants of 7 serotonin receptor genes was carried out using mass spectrometry on a Sequenom genetic analyzer. The regulatory potential of associations between single nucleotide polymorphisms and gene expression was assessed using the Genotype-Tissue Expression project portal. **Results**. The analysis demonstrated the association of the CTTTAACC haplotype of the *HTR2A* gene with the presence of tardive dyskinesia, that was a predisposing factor in the development of this side effect (OR=2.10, p=0.029). The detected association and annotation of the biological pathways of the studied genes confirmed the involvement of serotonergic receptor genes in the pathogenesis of medication-induced tardive dyskinesia under long-therm therapy with antipsychotics.

Keywords: schizophrenia, tardive dyskinesia, serotonin receptors, haplotype, haplotype analysis, quantitative trait locus.

Received October 26, 2023 Accepted February 05, 2024

Pozhidaev Ivan V., junior researcher, Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID P-2354-2017. Scopus Author ID 57188551226. ORCID iD 0000-0003-1238-7495. AuthorID RSCI 940640.

Ivanova Svetlana A., D.Sc. (Medicine), Deputy Director for Research, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 5776-1365. ResearcherID C-5333-2012. Scopus Author ID 36113599800. ORCID iD 0000-0001-7078-323X. ivanovaniipz@gmail.com

✉ Pozhidaev Ivan V., ivanpozhidaev2@yandex.ru

УДК 616.895.7(470):631.523.11:631.523.13:612.8.05

Для цитирования: Карагяур М.Н., Бозов К.Д., Примак А.Л., Шелег Д.А., Арбатский М.С., Джауари С.С., Илларионова М.Е., Семина Е.В., Самоходская Л.М., Климович П.С., Величко А.Я., Драч М.Д., Сотская Е.А., Попов В.С., Рубина К.А., Парфененко М.А., Макусь Ю.В., Цыганков Б.Д., Ткачук В.А., Нейфельд Е.А. Идентификация геномных вариантов в генах морфогенеза нервной ткани, ассоциированных с развитием параноидной шизофрении (на материале российской популяции). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 1 (122). С. 37-50. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-37-50

Идентификация геномных вариантов в генах морфогенеза нервной ткани, ассоциированных с развитием параноидной шизофрении (на материале российской популяции)

Карагяур М.Н.[1, 2], Бозов К.Д.[1], Примак А.Л.[1], Шелег Д.А.[1, 2], Арбатский М.С.[1], Джауари С.С.[1], Илларионова М.Е.[1], Семина Е.В.[1], Самоходская Л.М.[3], Климович П.С.[1], Величко А.Я.[1], Драч М.Д.[1], Сотская Е.А.[1], Попов В.С.[1], Рубина К.А.[1], Парфененко М.А.[1], Макусь Ю.В.[1], Цыганков Б.Д.[1, 4], Ткачук В.А.[1, 2], Нейфельд Е.А.[1, 4]

[1] *Факультет фундаментальной медицины*
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Россия, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 27/1

[2] *Институт регенеративной медицины, Медицинский научно-образовательный центр*
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Россия, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 27/10

[3] *Медицинский научно-образовательный центр*
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Россия, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 27/10

[4] *ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации*
Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Нарушение функции и экспрессии генов, вовлеченных в процессы закладки и развития головного мозга, считается одной из возможных причин возникновения психических заболеваний. Выявление таких генов и их патологических геномных вариантов открывает новые возможности к диагностике, профилактике и, возможно, лечению ряда психических расстройств. **Цель**: по результатам обследования пациентов с шизофренией и условно здоровых лиц российской популяции идентифицировать геномные варианты в генах морфогенеза головного мозга, потенциально ассоциированные с развитием параноидной шизофрении, как одной из наиболее распространенных форм шизофрении. **Материал и методы**. Участники исследования принадлежали к европеоидной расе, не являлись кровными родственниками и проживали в России. Диагноз параноидной шизофрении (F20.00 и F20.01) устанавливался в ходе клинического собеседования. Для выполнения исследования были сформированы две группы. В основную группу включены пациенты (n=102) с диагнозом шизофрении. Группу сравнения (n=103) составили лица, не имевшие признаков психического заболевания на момент обследования и обращений в психиатрические учреждения в прошлом, с неотягощенным психиатрическим семейным анамнезом. **Результаты**. В данном исследовании представлены результаты изучения распространенности миссенс-мутаций в генах морфогенеза головного мозга у пациентов, страдающих параноидной шизофренией, в российской популяции. В результате проведенного полноэкзомного секвенирования было обнаружено 166 миссенс-мутаций в 70 генах (из 140 исследованных), часть из которых статистически значимо чаще встречалась у пациентов с шизофренией. Так, впервые была установлена ассоциация между частотой встречаемости геномных вариантов rs1944294-T гена *CDH2*, rs11935573-G и rs12500437-G/T гена *DCHS2*, rs1227051-G/A гена *CDH23* и вероятностью манифестации параноидной шизофрении. В случае подтверждения функциональной значимости идентифицированных мутаций в развитии психических заболеваний полученные данные позволят дополнить существующие диагностические панели и предложить новые подходы к комплексной терапии и профилактике отдельных форм шизофрении.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, морфогенез нервной ткани, нейротрофические факторы, навигационные молекулы, секвенирование следующего поколения, аллель-специфичная полимеразно-цепная реакция.

ВВЕДЕНИЕ

Рост числа психических и когнитивных нарушений представляет собой все более актуальную проблему для человечества и современного общества. Согласно данным ВОЗ, за 2022 г. число лиц, страдающих такими расстройствами, превысило 1 миллиард человек [1], что побуждает исследователей к необходимости установления механизмов, лежащих в основе предрасположенности к развитию данных заболеваний, а также выработке подходов к их своевременной диагностике, профилактике и терапии. Современные концепции возникновения психических заболеваний важную роль отводят генетическим факторам [2], причем появляется всё больше публикуемых свидетельств о взаимосвязи процессов закладки, развития и созревания мозга с особенностями протекания психических процессов и высших психических функций у конкретного человека [3].

Процесс развития мозга является сложным, многоэтапным, требующим координированного взаимодействия множества молекулярных участников [4, 5], а искажение экспрессии и функции отдельных генов может нарушать структуру мозга и закладывать основу развития психических и когнитивных нарушений. Выявление таких генов, изучение функциональной значимости их геномных вариантов, разработка подходов к их своевременной идентификации и терапевтической коррекции представляют собой основные задачи молекулярной психиатрии.

В литературе встречается несколько исследований, посвященных выявлению ассоциации частот встречаемости отдельных геномных вариантов в российской популяции с предрасположенностью к развитию психических заболеваний [6]. Однако практически ни одно из них не было посвящено изучению геномных вариантов генов, участвующих в процессах закладки и развития головного мозга, как материальной основы интеллекта и психического здоровья.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам обследования пациентов с шизофренией и условно здоровых лиц российской популяции идентифицировать геномные варианты в генах морфогенеза головного мозга, потенциально ассоциированные с развитием параноидной шизофрении, как одной из наиболее распространенных форм шизофрении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все участники исследования принадлежали к европеоидной расе, не являлись кровными родственниками и проживали в России (жители Москвы и Московской области).

Диагноз параноидной шизофрении (коды по МКБ-10: F20.00 и F20.01) устанавливался врачом-психиатром в ходе клинического собеседования и психодиагностического тестирования на основании критериев, изложенных в клинических рекомендациях Российского общества психиатров «Шизофрения» [7].

Для выполнения исследования были сформированы две группы. В основную группу (ОГ) включены пациенты (n=102) с установленным диагнозом параноидной шизофрении, четверть (25,5%) из них имели отягощенный психиатрический семейный анамнез. Средний возраст пациентов ОГ составил 33 (26; 47) года. Мужчины (54%) преобладали по сравнению с женщинами (46%). Средняя продолжительность заболевания на момент исследования составила 8 (4; 17,8) лет. Средний возраст манифестации заболевания составил 23 (19; 29,8) года.

Критерии включения в группу сравнения (ГС): отсутствие признаков психического заболевания на момент обследования, отсутствие обращений в психиатрические учреждения в прошлом, неотягощенный психиатрический семейный анамнез. ГС по числу (n=103) обследованных была идентична ОГ. Средний возраст психических здоровых лиц был ниже, чем пациентов ОГ – 27 (24,5; 31,5) лет, женщины (68,9%) преобладали над мужчинами (31,1%). Здоровые доноры (n=5), имевшие отягощенный психиатрический семейный анамнез, не были включены в группу сравнения на этапе набора участников исследования.

Секвенирование следующего поколения (NGS) и аналитическая обработка данных

Геномную ДНК для проведения генетических исследований выделяли из ядросодержащих клеток крови пациентов с параноидной шизофренией и психически здоровых доноров с помощью набора для выделения ДНК из крови QiAamp DNA Blood Mini Kit (250) (Qiagen, #51106) в соответствии с рекомендациями производителя. Для полноэкзомного секвенирования были подготовлены ДНК-библиотеки 11 образцов геномной ДНК от пациентов с шизофренией, которые затем были переданы в ООО «Геноаналитика» для проведения полноэкзомного секвенирования.

Для оценки качества результатов секвенирования и предварительной обработки полученных последовательностей (удаление последовательности адаптера на 3'-конце, устранение избыточных прочтений и прочтений низкого качества) нами был применен биоинформативный анализ по методу PRINSEQ.

Прочтения экзомных последовательностей геномной ДНК были выровнены в соответствии с базой данных референсный геном человека GRCh37.p13/hg19 при помощи инструмента BWAMEM v. 0.7.17 [8]. При этом проводили одновременное удаление дубликатов прочтений с помощью инструмента для обработки коротких фрагментов секвенированной ДНК SAMtools rmdup.

Короткие генетические варианты идентифицировали и помечали с помощью геномного анализа GATK v. 4.1.7.0 HaplotypeCaller [9]. Значимость таких нуклеотидных замен предсказывали с помощью инструментов GATK tool CNNScoreVariants и snpEff в соответствии с рекомендациями разработчиков. Потенциальную патогенность идентифицированных геномных вариантов оценивали с помощью программ SIFT and PolyPhen-2 на основании баз данных dbNSFP, Clinvar, OMIM и HGMD.

В данном совместном исследовании основным объектом для изучения являлись гены, вовлеченные в процессы морфогенеза мозговой ткани: гены навигационных рецепторов/молекул (*ADIPOR1, CDH1, CDH2, CDH3, CDH4, CDH5, CDH6, CDH7, CDH8, CDH9, CDH10, CDH11, CDH12, CDH13, CDH14, CDH15, CDH16, CDH17, CDH18, CDH19, CDH20, CDH21, CDH22, CDH23, CDH24, CDH25, CDH26, CDH27, CDHR1, CDHR2, CDHR3, CDHR4, CD44, DCC, EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHA8, EPHA9, EPHA10, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPHB4, EPHB5, EPHB6, ERBB2, ERBB3, ERBB4, IL6R, IL6ST, ITGA3, ITGAV, ITGB1, NRP1, NRP2, PCDHGA12, PLAUR, PLXNA1, PLXNA2, PLXNA3, PLXNA4, PLXNB1, PLXNB2, PLXNB3, PLXNC1, PLXND1, UNC5A, UNC5B, UNC5C, UNC5D, UNC5H1, UNC5H2, UNC5H3, UNC5H4, UNC5H5*), гены лигандов (*ADIPOQ, CHRD, EFNA1, EFNA2, EFNA3, EFNA4, EFNA5, EFNB1, EFNB2, EFNB3, IL6, NRG1, NRG2, NRG3, NRG4, NTN1, NTN3, NTN4, NTNG1, NTNG2, PLAU, RELN, SHH, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3C, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, SEMA4A, SEMA4B, SEMA4C, SEMA4D, SEMA4F, SEMA4G, SEMA5A, SEMA5B, SEMA6A, SEMA6B, SEMA6C, SEMA6D, SEMA7A*), гены нейротрофических факторов (*NGF, BDNF, NTF3, GDNF, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD*) и их рецепторов (*NTRK1, NTRK2, NTRK3, NGFR, GFRA1, GFRA3, RET*), а также ассоциированные молекулы (*PLAT, PLG*) – в общей сложности 140 генов.

Гены белков, участвующих в синтезе, транспортировке, рецепции и обратном захвате нейромедиаторов, а также гены, связанные с выработкой антител и иммунологической толерантностью, для которых ранее также было показано участие в патогенезе психических и поведенческих расстройств [10, 11], в данном исследовании не изучали.

ARMS (Amplification-refractory mutation system)

Оценку распространенности геномных вариантов проводили с помощью опубликованного ранее метода ARMS (Amplification-Refractory Mutation System). В соответствие с ранее описанными рекомендациями [12] для каждой из мишеней было подобрано по 4 праймера, 2 из которых фланкировали идентифицированный однонуклеотидный полиморфизм, распознавая различные его варианты, а 2 внешних праймера отстояли от области мутации на расстоянии 100-250 нуклеотидов. Список использованных праймеров и параметров амплификации приведен в таблице 1.

Таблица 1. **Использованные олигонуклеотиды и параметры амплификации для ARMS-детекции отдельных аллельных вариантов в генах морфогенеза нервной ткани**

1	2	3	4
BDNF rs6265	BDNF_6265_f	CTGCAGTCTTTTTGTCTGCCGCC	62ºC, 300 п.н. f+r1, T-аллель
	BDNF_6265_r1	TGACATCATTGGCTGACACTTTCGAACATA	
	BDNF_6265_f1	CTGGTCCTCATCCAACAGCTCTTCTATCGC	62ºC, 199 п.н. f1+r, C-аллель
	BDNF_6265_r	TATTTCATACTTTGGTTGCATGAAGGCTGC	
CDH13 rs4782724	CDH13_2724_f	CGGGGTCATTTGTGTTCTTTGTCTCCATGTCCT	63ºC, 166 п.н. f+r1, C-аллель
	CDH13_2724_r1	GCAGGCAAATTTACCTGCATGGTTGAAGCTGCAGGTAG	
	CDH13_2724_f1	GAGAATGGCCCACAGATGCCTGGGCGTGATT	63ºC, 264 п.н. f1+r, T-аллель
	CDH13_2724_r	CTTCAAGTTACATTCAATCCAATTGCCACACAAT	
CDH23 rs10999947, rs1227051	CDH23_9947_f	TGGGCCAAAGGAGACGTGCGAGAG	64ºC, 170 п.н. f+r1, A-аллель
	CDH23_9947_r1	CTCACCTGTCAGGGTCATCACTGAAGAAGTACT	
	CDH23_9947_f1	GACAATGATGCAGGCACCTTTGGGGAAGTCGG	64ºC, 270 п.н. f1+r, G-аллель
	CDH23_9947_r	GTGCCCCAGAGAGTTGAGGAGACTTGAC	
	CDH23_7051_f	GCTCTCCTCCCAGAACGTGGGTGGAGGTAC	67ºC, 150 п.н. f+r1, A-аллель
	CDH23_7051_r1	TCTCACCGCTGATGCGGTCCATGCGGAAGCT	
	CDH23_7051_f1	CCTACTACATCACCGAGGGCAACAAGGACATAG	67ºC, 280 п.н.

	CDH23_7051_r	AAGGAGTTGTCAAGGATTCGCCTGCTGTGTG	f1+r, G-аллель
CDH2 rs17445840, rs1944294	CDH2_5840_f	GTGGCCATCCATTAATGTGGTCTGAAGCAAAGC	57,5ºC, 182 п.н. f+r1, T-аллель
	CDH2_5840_r1	CAAGACAAAGAGACCCAGGAAAAGTGGCAAGTTA	
	CDH2_5840_f1	CTCCTCAGTTAAGGTTGGCTTCAGGCTCAATTTTACTAC	57,5ºC, 315 п.н. f1+r, C-аллель
	CDH2_5840_r	CCTTTAACCTAAGCAGGATATAGGTTTAAGTATTAGGGG	
	CDH2_4294_f	GGTTAACAGAAATTCACATAAGCATTAAATTCCTTG	59,5ºC, 202 п.н. f+r1, T-аллель
	CDH2_4294_r1	GTGTATCTTCACTGAGAAATTAAAGAACCAAGCAGAACA	
	CDH2_4294_f1	GGAATGAATAAGGCAATTTTTGTTACCTGAAAGGAAAACATAAA	59,5ºC, 308 п.н. f1+r, A-аллель
	CDH2_4294_r	GGGATCAGTGAATCAGATGTAATAAGGGCTCT	
CDH3 rs12923655 rs3114409	CDH3_3655_f	CTGCAGGTCTCCACCCTGGCAGGAAGC	64ºC, 160 п.н. f+r1, C-аллель
	CDH3_3655_r1	GGATGGCTTGTCCACCCCACGTGCTCATAG	
	CDH3_3655_f1	CCAAGACACAGCCCTTCCACAAATACATGAGGA	64ºC, 246 п.н. f1+r, A-аллель
	CDH3_3655_r	GTCCCACTCCCTCCACTGTCCACAA	
	CDH3_4409_f	CACTTGCTGTCTGCTGGTCCCTGAGTGAATG	66,5ºC, 164 п.н. f+r1, A-аллель
	CDH3_4409_r1	ACAGGTAGTTAGGAGCGGCGGGTCCTGCTT	
	CDH3_4409_f1	CAGAGAGGAAATGGAGGCTTGCAGCTGGCAATC	66,5ºC, 241 п.н. f1+r, C-аллель
	CDH3_4409_r	CGGCTGCCCCACTCGTTCAGATAATCGTAATC	
DCHS1 rs4758443	DCHS1_8443_f	GGCCACGCGGATTTCACCAGTGTAAGAGTC	66,5ºC, 257 п.н. f+r1, G-аллель
	DCHS1_8443_r1	GGCCCCTAAGCACCACAGTGTCTGTCACCATCTC	
	DCHS1_8443_f1	GGTGGGTGCATGGTCATTGACATCGCGCACTA	66,5ºC, 143 п.н. f1+r, A-аллель
	DCHS1_8443_r	GCACAGCTGCAGCCTTGGACAGAGAACAG	
DCHS2 rs1352714, rs12500437, rs11935573, rs28561984, rs72731014	DCHS2_2714_f	CTTCCATATTTTATGGTGACAACATTACCTGAATATTAACAAC	55ºC, 201 п.н. f+r1, C-аллель
	DCHS2_2714_r1	TGTGTGTAGAAGATAGTTCTGATCACTTTAAGATTGACGCCAACCG	
	DCHS2_2714_f1	GGAAGGTCTATAATCATACGAAAGTATTGTGGTTGTTCTTATTTCA CCGT	55ºC, 319 п.н. f1+r, T-аллель
	DCHS2_2714_r	GACTCGTGAAAGTTTATTATACCATTTTGTCCACTTTTTTGTATGC	
	DCHS2_0437_f	TGCCACCCATCTCTCTATTTGTCCTTGCA	58,5ºC, 311 п.н. f+r1, T-аллель
	DCHS2_0437_r1	GGGTAACAGAAAGAGACTTCATCTTTTTTTTTTTTTTTGGCAGCTAG ATA	
	DCHS2_0437_f1	CTTCCCAAATGCTGTTTTTCCCTTCAGAGGCATCG	58,5ºC, 164 п.н. f1+r, G-аллель
	DCHS2_0437_r	GAGGCCAAGGTGTGAGGATAGCTTGC	
	DCHS2_5573_f	GGCTGGATGGAAGGGAAAATGGGAG	57ºC, 280 п.н. f+r1, A-аллель
	DCHS2_5573_r1	AAGGAAGGAATGGAAAAGTAACATACAGCATCCTCGT	
	DCHS2_5573_f1	GATGACTCATCTAGCATAAACGTCATGTTTTCATTTCCCG	57ºC, 175 п.н. f1+r, G-аллель
	DCHS2_5573_r	ACCACAACCCCACTTTTATTTCTTTCCCCAATG	
	DCHS2_1984_f	CAATAGAAAACATTGACTGGGTCTCTGCAAAACTAAAAAC	57ºC, 145 п.н. f+r1, T-аллель
	DCHS2_1984_r1	GGAACAGAACCCTTTTGATGTGTTTCTTTCCCCAA	
	DCHS2_1984_f1	ACAATGACAGTTGTCTGGTTTGTAGGCGACCC	57ºC, 265 п.н. f1+r, C-аллель
	DCHS2_1984_r	TGACTGATGAGGCTTCTGGTGCATTCAC	
	DCHS2_1014_f	AGAAGATGGGCTCATTGTCATTCACATCATCTACG	59ºC, 167 п.н. f+r1, C-аллель
	DCHS2_1014_r1	TGATTCCGAAAGCGGTGCGATCAGCACTATCCGTG	
	DCHS2_1014_f1	CTCCACCGCCTCCTGGACCTCTCGGTCTAGAAT	59ºC, 302 п.н. f1+r, T-аллель
	DCHS2_1014_r	CTGACCTCAATGACCAACCACCTCTCTTCAG	
PLAU rs2227564	PLAU_7564_f	TGAGGGGAGGAGGCAGGGAAGGC	64ºC, 151 п.н. f+r1, C-аллель
	PLAU_7564_r1	AGTCATGCACCATGCACTCTTGGACAAGTG	
	PLAU_7564_f1	CTGGTGCTATGTGCAGGTGGGCCTAAAGTT	64ºC, 256 п.н. f1+r, T-аллель
	PLAU_7564_r	AATTCTTCTGGAGGAGAGGAGGGCTTTTTTC	
PLAUR rs4760	PLAUR_4760_f	CACTGGCCTGAGGTCACACAGCAAGTCTGTAG	62,5ºC, 187 п.н. f+r1, G-аллель
	PLAUR_4760_r1	CTCAGCCTGGCCCTGCCCATCTCAGCAC	
	PLAUR_4760_f1	CAGTCTGGCAGTCATTAGCAGGGTGATGGTAA	62,5ºC, 267 п.н. f1+r, A-аллель

П р и м е ч а н и е. Столбцы в таблице обозначены: 1 – ген и геномный вариант гена, 2 – праймер, 3 – последовательность 5’->3’, 4 – температура отжига праймера, длина ампликона, детектируемая аллель.

Для амплификации использовали ПЦР-смесь 5X ScreenMix-HS (UDG) (Евроген, #PK243L) согласно инструкциям производителя. Для визуализации выявленных геномных вариантов продукты амплификации разделяли с помощью электрофореза в 2% агарозном геле. Визуализацию продуктов ПЦР проводили при помощи ChemiDoc™ MP Imaging System.

Специфичность амплифицированных продуктов подтверждалась секвенированием по Сэнгеру наиболее длинного ампликона, полученного с помощью внешних праймеров.

Статистическая обработка

Статистическую обработку и визуализацию данных проводили в программе SigmaPlot11.0 (Systat Software, Inc., Germany). В сравниваемых группах для каждого из геномных вариантов подсчитывали распределение идентифицированных аллелей (гомозиготы AA и BB, гетерозиготы AB). Попарное сравнение частот встречаемости обнаруженных вариантов между основной группой и группой сравнения осуществляли с помощью точного теста Фишера для матриц 2×3 в расширении Фримена–Хэлтона [13]. Поскольку одновременно производили сравнение только двух групп, поправку Бонферрони не использовали. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первая глава результатов (секвенирование)

Выполнено полноэкзомное секвенирование 11 образцов геномной ДНК пациентов, страдающих параноидной шизофренией, с последующим выравниванием на референсный геном человека GRCh37.p13/hg19 [14]. Согласно результатам произведенного секвенирования было обнаружено 166 миссенс-мутаций в 70 генах, вовлеченных в развитие структуры нервной ткани и закладку основных элементов головного мозга (*BDNF, CDH2, CDH3, CDH4, CDH5, CDH7, CDH9, CDH11, CDH12, CDH15, CDH16, CDH17, CDH18, CDH19, CDH20, CDH23, CDH24, CDH26, CDH27, CDHR1, CDHR2, CDHR3, CDHR4, CD44, DCC, EFNA1, EFNA3, EFNA4, EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA6, EPHA7, EPHA8, EPHA10, GFRA1, NGF, NRP1, NRP2, NTN3, NTN4, NTRK1, PCDHGA12, PLAUR, PLXNA2, PLXNA3, PLXNA4, PLXNB2, PLXNB3, PLXNC1, PLXND1, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3C, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3G, SEMA4B, SEMA4D, SEMA4F, SEMA4G, SEMA5A, SEMA5B, SEMA6A, SEMA6D, SEMA7A, UNC5C, VEGFC, VEGFD, VLDLR*).

Известно, что идентифицированные замены могут приводить к изменению локального заряда или полярности белковой молекулы, что, в свою очередь, может изменять структурные и функциональные характеристики вовлеченного белка. В некоторых случаях было идентифицировано образование преждевременного стоп-кодона, а именно в генах *CDH2* rs1944294-T (L21Stop) и *NRP2* rs200483574-A (C960Stop) или сдвиг рамки считывания (*SEMA3B* – rs67324803).

Вторая глава результатов (ПЦР-скрининг)

С целью мониторинговой оценки распространенности отдельных геномных вариантов на бóльших по объему двух исследовательских выборках (102 пациента с параноидной шизофренией и 103 психически здоровых доноров) было отобрано 16 миссенс-мутаций, в частности такие как *BDNF* rs6265, *CDH2* rs17445840 и rs1944294, *CDH3* rs12923655 и rs3114409, *CDH13* rs4782724, *CDH23* rs10999947 и rs1227051, *CDH19/DCHS1* rs4758443, *CDH27/DCHS2* rs1352714, rs12500437, rs11935573, rs28561984 и rs72731014, *PLAU* rs2227564, *PLAUR* rs4760.

Критериями отбора геномных вариантов для проведения генетического скрининга служили: 1) уровень вовлеченности гена в развитие ЦНС, включая литературные данные о его роли в развитии психических, когнитивных и неврологических нарушений, 2) аминокислотная замена на стоп-кодон или аминокислоту с противоположным зарядом или полярностью, 3) распространенность конкретного геномного варианта среди изученных экзомов.

Скрининговый анализ выбранных геномных вариантов позволил установить статистически значимые различия между их распространенностью в группе пациентов с параноидной шизофренией и в группе психически здоровых доноров. Так, в группе пациентов с шизофренией была обнаружена статистически значимая более высокая частота встречаемости геномных вариантов rs1944294-T гена *CDH2* ($p=0,0443$, $n=102$), rs11935573-G ($p=0,0009$, $n=102$) и rs12500437-G гена *DCHS2* ($p=0,034$, $n=102$) по сравнению с группой психически здоровых доноров.

В то же время частота встречаемости однонуклеотидного геномного варианта гена *BDNF* rs6265-T (V66M), ранее описанного в литературе как ассоциированный с манифестацией параноидной шизофрении в китайской популяции [15], статистически значимо не отличалась в сравниваемых группах пациентов с параноидной шизофренией и психически здоровых доноров ($p=0,0641$, $n=102$). Частоты встречаемости идентифицированных геномных вариантов приведены в таблице 2.

Ввиду того, что те или иные геномные варианты могут быть сцеплены с признаком пола и в большей степени проявляться при определенном сочетании генов и в определенных условиях, нами было проведено разделение группы пациентов с параноидной шизофренией и группы психически здоровых доноров по полу.

Т а б л и ц а 2. **Частоты встречаемости некоторых геномных вариантов в генах морфогенеза головного мозга, идентифицированных у пациентов с параноидной шизофренией и психически здоровых доноров**

1	2	3	4	5	P	6		χ^2	P
		C/C	**C/T**	**T/T**		**C**	**T**		
BDNF rs6265 (C→T, V66M)	ГС (n=103)	64	29	1	0,0641	157	31	0,196	0,658
	ОГ (n=102)	77	19	5		173	29		
CDH2 rs1944294 (A→T, L21Stop)		**A/A**	**A/T**	**T/T**		**A**	**T**		
	ГС (n=103)	71	29	0	0,0443	171	29	2,32	0,128
	ОГ (n=102)	65	30	6		160	42		
CDH2 rs17445840 (C→T, A118T)		**C/C**	**C/T**	**T/T**		**C**	**T**		
	ГС (n=103)	94	7	0	0,4599	195	7	0,493	0,483
	ОГ (n=102)	91	11	0		193	11		
CDH3 rs12923655 (A→C, T808P)		**A/A**	**A/C**	**C/C**		**A**	**C**		
	ГС (n=103)	37	41	22	0,8340	115	85	0,661	0,416
	ОГ (n=102)	33	41	27		107	95		
CDH3 rs3114409 (A→C, R778S)		**A/A**	**A/C**	**C/C**		**A**	**C**		
	ГС (n=103)	54	37	8	0,7900	145	53	0,293	0,589
	ОГ (n=102)	50	42	9		142	60		
CDH13 rs4782724 (C→T, P55S)		**C/C**	**C/T**	**T/T**		**C**	**T**		
	ГС (n=103)	2	9	92	0,7770	13	193	0,402	0,526
	ОГ (n=102)	1	7	94		9	195		
CDH23 rs1227051 (G→A, A1575T)		**G/G**	**G/A**	**A/A**		**G**	**A**		
	ГС (n=103)	9	20	72	0,1232	38	164	1,465	0,226
	ОГ (n=102)	8	33	60		49	153		
CDH23 rs10999947 (G→A, S496N)		**G/G**	**G/A**	**A/A**		**G**	**A**		
	ГС (n=103)	51	42	7	0,2658	144	56	0,00954	0,922
	ОГ (n=102)	57	33	12		147	57		
DCHS1 rs4758443 (G→A, T1949M)		**G/G**	**G/A**	**A/A**		**G**	**A**		
	ГС (n=103)	32	54	16	0,1037	118	86	3,785	0,052
	ОГ (n=102)	46	46	10		138	66		
DCHS2 rs12500437 (G→T,P1342H)		**G/G**	**G/T**	**T/T**		**G**	**T**		
	ГС (n=103)	1	9	90	0,1131	11	189	4,509	**0,034**
	ОГ (n=102)	4	16	80		24	176		
DCHS2 rs72731014 (T→C, T620A)		**T/T**	**T/C**	**C/C**		**T**	**C**		
	ГС (n=103)	58	35	6	0,5552	151	47	1,035	0,309
	ОГ (n=102)	53	38	10		144	58		
DCHS2 rs28561984 (C→T,E2050K)		**C/C**	**C/T**	**T/T**		**C**	**T**		
	ГС (n=103)	70	28	5	0,6886	168	38	0,297	0,586
	ОГ (n=102)	64	33	5		161	43		
DCHS2 rs1352714 (T→C, N1352S)		**T/T**	**T/C**	**C/C**		**T**	**C**		
	ГС (n=103)	2	3	95	0,2897	7	193	0,416	0,519
	ОГ (n=102)	2	0	100		4	200		
DCHS2 rs11935573 (G→A,S1660L)		**G/G**	**G/A**	**A/A**		**G**	**A**		
	ГС (n=103)	19	69	11	0,0009	107	91	6,856	**0,009**
	ОГ (n=102)	44	48	9		136	66		
PLAU rs2227564 (T→C, L141P)		**T/T**	**T/C**	**C/C**		**T**	**C**		
	ГС (n=103)	8	40	51	0,3177	56	142	1,92	0,166
	ОГ (n=102)	4	36	61		44	158		
PLAUR rs4760 (A→G, L224P)	ГС (n=103)	**A/A**	**A/G**	**G/G**		**A**	**G**		
		66	34	1	0,1720	166	36	1,996	0,158

П р и м е ч а н и е. Столбцы в таблице обозначены: 1 – ген и полиморфный вариант гена, 2 – группа обследованных: ГС – группа сравнения (психически здоровые доноры), ОГ – основная группа (пациенты с параноидной шизофренией), 3 – Вар1 (вариант 1), 4 – Вар1/Вар2 (комбинация вариантов 1 и 2), 5 – Вар2 (вариант 2), 6 – частота встречаемости аллели.

Анализ изолированных женской (47 образцов) и мужской (55 образцов) выборок с параноидной шизофренией продемонстрировал, что у женщин наблюдается статистически значимая более высокая частота встречаемости вариантов rs6265-T (V66M) гена *BDNF* (p=0,0180, n=47) и rs1944294-T (L21Stop) гена *CDH2* (p=0,0495, n=47) со снижением частотности носительства соответствующих гетерозиготных вариантов в группе психически здоровых доноров. Помимо этого, было показано, что гетерозиготный вариант rs1227051-G/A гена *CDH23* чаще встречается у женщин с параноидной шизофренией (p=0,0190, n=47) и сопровождается снижением частоты встречаемости гомозиготного варианта rs1227051-A по сравнению с группой психически здоровых доноров. В выборке мужчин с параноидной шизофренией была зарегистрирована более высокая частота встречаемости геномных вариантов rs11935573-G (S1660L) гена *DCHS2* (p=0,00002, n≥32) и G-аллели rs4760 (L224P) гена *PLAUR* (p=0,035, n≥32).

Таким образом, скрининговое исследование выявило статистически значимые различия между частотой встречаемости миссенс-мутаций в генах морфогенеза головного мозга в зависимости от половой принадлежности обследованных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные представления о патогенезе психических и поведенческих расстройств предполагают дисбаланс активирующих и тормозных систем в головном мозге, одной из причин которого может быть нарушение закладки и морфогенеза нервной ткани. В свою очередь нарушение развития и созревания головного мозга может быть обусловлено нарушением функционирования вовлеченных в данные процессы генов. При бесспорной актуальности данной тематики, по нашим данным, полномасштабных систематических исследований в этой области не проводилось, в частности на российской популяции.

Нами было проведено полноэкзомное секвенирование геномной ДНК 11 пациентов, страдающих параноидной шизофренией. Идентифицировано 166 миссенс-мутаций в 70 генах, вовлеченных в развитие нервной ткани и закладку головного мозга. Большинство идентифицированных миссенс-мутаций приводят к изменению полярности или заряда закодированной аминокислоты и соответствующего фрагмента белковой молекулы, что может влиять на уровень экспрессии, растворимость, компартментализацию и активность измененного белка. Идентифицированные миссенс-полиморфизмы были известны и ранее, однако для абсолютного большинства из них (за исключением rs6265 гена *BDNF*) [15] не было показано участие в формировании предрасположенности к развитию психических и поведенческих расстройств (ни в виде ассоциаций, ни в виде функциональных исследований).

Собственное скрининговое исследование в группе пациентов, страдающих параноидной шизофренией, позволило выявить несколько геномных вариантов в генах морфогенеза, частота встречаемости которых статистически значимо отличалась от таковой в группе психически здоровых доноров. Многие из идентифицированных геномных вариантов установлены впервые. Так, в группе пациентов с параноидной шизофренией была обнаружена статистически значимая (p<0,05) более высокая частота встречаемости геномных вариантов rs1944294-T гена *CDH2* и rs11935573-G гена *DCHS2* по сравнению с группой психически здоровых доноров.

Обнаруженные миссенс-мутации приводят к образованию преждевременного стоп-кодона (rs1944294-T, L21Stop) в одной из изоформ CDH2 или к изменению полярности части внеклеточного домена молекулы DCHS2 (rs11935573-G, S1660L), что, как предполагается, может быть предрасполагающим фактором развития психических и когнитивных нарушений. Полученные нами результаты подкрепляются данными литературы, согласно которым CDH2 (N-кадгерин) является одной из ключевых молекул для перехода постмитотических нейронов от мультиполярного к биполярному типу миграции и последующей их радиальной миграции [16], а мутации гена *CDH2* могут предрасполагать к развитию синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Ген *CDH27/DCHS2*, согласно данным литературы, ответственен за формирование структуры лица, а мутации в нем ассоциированы с развитием так называемого цереброфациоартикулярного синдрома [17], характеризующегося нарушением развития лица, суставов, дистопией серого вещества головного мозга и задержкой нервно-психического развития различной степени тяжести.

Разделение общей выборки в группе пациентов с параноидной шизофренией по полу позволило выявить и другие генетические варианты, ассоциированные с развитием шизофрении в российской популяции. Так, только в женской выборке пациентов с параноидной шизофренией была зарегистрирована статистически значимая (p<0,05) более высокая частота встречаемости варианта rs6265-T (V66M) гена *BDNF* и статистически значимая (p<0,05) меньшая частота встречаемости варианта rs1227051-A гена *CDH23*. В мужской выборке пациентов с параноидной шизофренией отмечается статистически значимая более высокая частота встречаемости геномного варианта rs11935573-G (S1660L) гена *DCHS2* (p=0,00002, n≥32) и G-аллели rs4760 (L224P) гена *PLAUR* (p=0,035, n≥32).

Полученные результаты оказались вполне ожидаемы, поскольку гены *BDNF* и *PLAUR* принимают участие в процессах пролиферации, выживании и миграции нейральных прогениторных клеток, в установлении и стабилизации межнейрональных связей, а деструктивное изменение их функционирования может быть ассоциировано с развитием неврологических нарушений и когнитивных дефицитов. Так, было показано, что вариант rs6265-T (V66M) гена *BDNF* снижает индуцируемую продукцию *BDNF* [18] и ассоциирован с повышенным риском параноидной шизофрении в китайской популяции [15]. Нарушения экспрессии *PLAUR*, предположительно, являются одной из причин развития расстройств аутистического спектра [19], что подтверждается материалами экспериментального исследования на животных [20]. Однако все описанные до этого SNP гена *PLAUR*, ассоциированные с развитием психических и поведенческих расстройств, локализовались в некодирующих участках гена *PLAUR* [19, 21]. Для гена *CDH23* ранее была представлена ассоциация с синдромом врожденной слепоглухоты (синдром Ашера) и генетической предрасположенностью к риску развития шизофрении [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе впервые на материале российской популяции был идентифицирован ряд геномных миссенс-вариантов в генах морфогенеза головного мозга, ассоциированных с частотой встречаемости параноидной шизофрении. Для установления механизмов влияния выявленных геномных вариантов на процессы развития и функционирования головного мозга, а также определения их вклада в патогенез психических и когнитивных нарушений требуется проведение дополнительных исследований на клеточных и животных моделях с привлечением генетических технологий [23, 24], что и будет осуществлено как самостоятельный фрагмент продолжения данного исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-15-00125, https://rscf.ru/project/22-15-00125.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование соответствует нормам этики современных этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА, и одобрено Межвузовским комитетом по этике (http://www.ethicmke.ru/) (протокол № 11 от 16.12.2021).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Доклад о психическом здоровье в мире. Охрана психического здоровья: преобразования в интересах всех людей. ВОЗ, 2022. 28 с. Global mental health report. Mental health: making a difference for everyone. WHO, 2022:28 (in Russian).
2. Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. Nature. 2022 Apr;604(7906):502-508. doi: 10.1038/s41586-022-04434-5. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35396580; PMCID: PMC9392466.
3. Meyerink BL, Tiwari NK, Pilaz LJ. Ariadne's thread in the developing cerebral cortex: mechanisms enabling the guiding role of the radial glia basal process during neuron migration. Cells. 2020 Dec 22;10(1):3. doi: 10.3390/cells10010003. PMID: 33375033; PMCID: PMC7822038.
4. Jiang X, Nardelli J. Cellular and molecular introduction to brain development. Neurobiol Dis. 2016 Aug;92(Pt A):3-17. doi: 10.1016/j.nbd.2015.07.007. Epub 2015 Jul 13. PMID: 26184894; PMCID: PMC4720585.
5. Stiles J, Jernigan TL. The basics of brain development. Neuropsychol Rev. 2010 Dec;20(4):327-48. doi: 10.1007/s11065-010-9148-4. Epub 2010 Nov 3. PMID: 21042938; PMCID: PMC2989000.
6. Gareeva AE, Traks T, Koks S, Khusnutdinova EK. The role of neurotrophins and neurexins genes in the risk of paranoid schizophrenia in Russians and Tatars. Genetika. 2015 Jul;51(7):799-811. Russian. PMID: 26410934.
7. Клинические рекомендации. Шизофрения. Разработчик: Российское общество психиатров. М.: Мннздрав России, 2019. [Электронный ресурс]. Clinical Guidelines. Schizophrenia. Developer: Russian Society of Psychiatrists. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2019. [Electronic resource] (in Russian).
8. Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. Bioinformatics. 2009 Jul 15;25(14):1754-60. doi: 10.1093/bioinformatics/btp324. Epub 2009 May 18. PMID: 19451168; PMCID: PMC2705234.
9. McKenna A, Hanna M, Banks E, Sivachenko A, Cibulskis K, Kernytsky A, Garimella K, Altshuler D, Gabriel S, Daly M, DePristo MA. The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. Genome Res. 2010 Sep;20(9):1297-303. doi: 10.1101/gr.107524.110. Epub 2010 Jul 19. PMID: 20644199; PMCID: PMC2928508.
10. Tylee DS, Sun J, Hess JL, Tahir MA, Sharma E, Malik R, Worrall BB, Levine AJ, Martinson JJ, Nejentsev S, Speed D, Fischer A, Mick E, Walker BR, Crawford A, Grant SFA, Polychronakos C, Bradfield JP, Sleiman PMA, Hakonarson H, Ellinghaus E, Elder JT, Tsoi LC, Trembath RC, Barker JN, Franke A, Dehghan A; 23 and Me Research Team; Inflammation Working Group of the CHARGE Consortium; METASTROKE Consortium of the Interna-

tional Stroke Genetics Consortium; Netherlands Twin Registry; neuroCHARGE Working Group; Obsessive Compulsive and Tourette Syndrome Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Faraone SV, Glatt SJ. Genetic correlations among psychiatric and immune-related phenotypes based on genome-wide association data. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2018 Oct;177(7):641-657. doi: 10.1002/ajmg.b.32652. Epub 2018 Oct 16. PMID: 30325587; PMCID: PMC6230304.

11. Yin H, Pantazatos SP, Galfalvy H, Huang YY, Rosoklija GB, Dwork AJ, Burke A, Arango V, Oquendo MA, Mann JJ. A pilot integrative genomics study of GABA and glutamate neurotransmitter systems in suicide, suicidal behavior, and major depressive disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2016 Apr;171B(3):414-426. doi: 10.1002/ajmg.b.32423. Epub 2016 Feb 19. PMID: 26892569; PMCID: PMC4851346.
12. Chen J, Xu X, Dalhaimer P, Zhao L. Tetra-primer amplification-refractory mutation system (ARMS)-PCR for genotyping mouse leptin gene mutation. Animals (Basel). 2022 Oct 5;12(19):2680. doi: 10.3390/ani12192680. PMID: 36230421; PMCID: PMC9558987.
13. Расширение попарного сравнения вероятностного теста Фишера [Электронный ресурс]. Extension of pairwise comparison of Fisher’s probability test [Electronic resource]. URL:http://vassarstats.net/fisher2x3.html (in Russian).
14. Референсная ДНК-последовательность генома человека [Электронный ресурс]. Reference DNA sequence of the human genome [Electronic resource]. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ datasets/genome/GCF_000001405.25 (in Russian).
15. Li W, Zhou N, Yu Q, Li X, Yu Y, Sun S, Kou C, Chen DC, Xiu MH, Kosten TR, Zhang XY. Association of BDNF gene polymorphisms with schizophrenia and clinical symptoms in a Chinese population. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2013 Sep;162B(6):538-45. doi: 10.1002/ajmg.b.32183. Epub 2013 Jul 7. PMID: 23832605.
16. Meyerink BL, Tiwari NK, Pilaz LJ. Ariadne's thread in the developing cerebral cortex: mechanisms enabling the guiding role of the radial glia basal process during neuron migration. Cells. 2020 Dec 22;10(1):3. doi: 10.3390/cells10010003. PMID: 33375033; PMCID: PMC7822038.
17. Ivanovski I, Akbaroghli S, Pollazzon M, Gelmini C, Caraffi SG, Mansouri M, Chavoshzadeh Z, Rosato S, Polizzi V, Gargano G, Alders M, Garavelli L, Hennekam RC. Van Maldergem syndrome and Hennekam syndrome: Further delineation of allelic phenotypes. Am J Med Genet A. 2018 May;176(5):1166-1174. doi: 10.1002/ajmg.a.38652. PMID: 29681106.
18. Chen ZY, Patel PD, Sant G, Meng CX, Teng KK, Hempstead BL, Lee FS. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. J Neurosci. 2004 May 5;24(18):4401-11. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0348-04.2004. PMID: 15128854; PMCID: PMC6729450.
19. Цыганков Б.Д., Карагяур М.Н., Примак А.Л., Шелег Д.А., Нейфельд Е.А. Роль урокиназы, Т-кадгерина и адипонектина в развитии шизофрении, биполярного расстройства и болезни Альцгеймера (обзор литературы). Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2022. № 12. С. 925-937. Tsygankov BD, Karagyaur MN, Primak AL, Sheleg DA, Neufeld EA. The role of urokinase, T-cadherin and adiponectin in the development of schizophrenia, bipolar disorder and Alzheimer's disease (literature review). Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. 2022;12:925-937. doi:10.33920/med-01-2212-01 (in Russian).
20. Shmakova AA, Balatskiy AV, Kulebyakina MA, Schaub T, Karagyaur MN, Kulebyakin KY, Rysenkova KD, Tarabykin VS, Tkachuk VA, Semina EV. Urokinase receptor uPAR overexpression in mouse brain stimulates the migration of neurons into the cortex during embryogenesis. Russ. J. Dev. Biol. 2021; 52: 53-63. doi:10.1134/S1062360421010069.
21. Шмакова А.А., Семина Е.В., Нейфельд Е.А., Цыганков Б.Д., Карагяур М.Н. Анализ связи генетических факторов с риском развития шизофрении. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023. Т. 123, № 2. С. 26.36. Shmakova AA, Semina EV, Neufeld EA, Tsygankov BD, Karagyaur MN. An analysis of the relationship between genetic factors and the risk of schizophrenia. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2023;123(2):26-36. doi:10.17116/jnevro202312302126 (in Russian).
22. Balan S, Ohnishi T, Watanabe A, Ohba H, Iwayama Y, Toyoshima M, Hara T, Hisano Y, Miyasaka Y, Toyota T, Shimamoto-Mitsuyama C, Maekawa M, Numata S, Ohmori T, Shimogori T, Kikkawa Y, Hayashi T, Yoshikawa T. Role of an atypical cadherin gene, cdh23 in prepulse inhibition, and implication of cdh23 in schizophrenia. Schizophr Bull. 2021 Jul 8;47(4):1190-1200. doi: 10.1093/schbul/sbab007. PMID: 33595068; PMCID: PMC8266601.
23. Białoń M, Wąsik A. Advantages and Limitations of Animal Schizophrenia Models. Int J Mol Sci. 2022 May 25;23(11):5968. doi: 10.3390/ijms23115968. PMID: 35682647; PMCID: PMC9181262.
24. Karagyaur M, Primak A, Efimenko A, Skryabina M, Tkachuk V. The power of gene technologies: 1001 ways to create a cell model. Cells. 2022 Oct 14;11(20):3235. doi: 10.3390/cells11203235. PMID: 36291103; PMCID: PMC9599997.

Поступила в редакцию 22.09.2023
Утверждена к печати 05.02.2024

Карагяур Максим Николаевич, к.б.н., доцент кафедры биохимии и регенеративной биомедицины, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», старший научный сотрудник Института регенеративной медицины, Медицинский научно-образовательный центр, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код РИНЦ 9504-4257. Author ID 725654. ResearcherID A-8385-2014. ORCID iD 0000-0003-4289-3428.

Бозов Кирилл Дмитриевич, аспирант кафедры биохимии и регенеративной биомедицины, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». ORCID iD 0000-0002-1386-5922. kir-bozov@yandex.ru

Примак Александра Леонидовна, лаборант-исследователь кафедры биохимии и регенеративной биомедицины, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код РИНЦ 3882-8197. Author ID 1128311. ResearcherID ABB-4806-2021. ORCID iD 0000-0002-1386-5922. primak.msu@mail.ru

Шелег Дмитрий Александрович, лаборант-исследователь кафедры биохимии и регенеративной биомедицины, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код РИНЦ 6613-0222. Author ID 1074808. ORCID iD 0000-0002-2903-4664. sheleg-da@mail.ru

Арбатский Михаил Спартакович, к.э.н., лаборант-исследователь кафедры биохимии и регенеративной биомедицины, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код РИНЦ 5840-3595. Author ID 1108842. ORCID iD 0000-0003-4188-1898. algenubi81@mail.ru

Джауари Сталик Станиславович, аспирант кафедры биохимии и регенеративной биомедицины, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код РИНЦ 6990-3656. Author ID 1143046. ResearcherID ABB-4806-2021. ORCID iD 0000-0001-5480-2322. stalik.djauari@yandex.ru

Илларионова Мария Евгеньевна, лаборант-исследователь кафедры биохимии и регенеративной биомедицины, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». IstinaResearcherID (IRID) 502312303. mar729i63illar90@yandex.ru

Семина Екатерина Владимировна, д.б.н., ведущий научный сотрудник кафедры биохимии и регенеративной биомедицины, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код 4586-4001. Author ID 154658. ResearcherID AAB-4817-2020. ORCID iD 0000-0002-3927-9286. e-tal@yandex.ru

Самоходская Лариса Михайловна, к.м.н., заведующий отделом лабораторной диагностики, Медицинский научно-образовательный центр, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код РИНЦ 5404-6202. Author ID 146660. ORCID iD 0000-0001-6734-3989. samokhodskay@gmail.com

Климович Полина Сергеевна, к.б.н., старший научный сотрудник кафедры биохимии и регенеративной биомедицины, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код РИНЦ 3134-1642. Author ID 1070583. ORCID iD 0000-0002-8260-5542. lex2050@mail.ru

Величко Аркадий Яковлевич, студент, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». ResearcherID JOK-1932-2023. ORCID iD 0000-0003-3686-0072. Velichko.Arkady@gmail.com

Драч Михаил Дмитриевич, лаборант-исследователь кафедры биохимии и регенеративной биомедицины, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», ORCID iD 0009-0005-4207-2402, misha.drach@mail.ru

Сотская Екатерина Алексеевна, лаборант-исследователь лаборатории морфогенеза и репарации тканей, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», kate.sotskaya@yandex.ru

Попов Владимир Сергеевич, к.б.н., заведующий межфакультетской научно-исследовательской лабораторией трансляционной медицины, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код РИНЦ 3276-5620. Author ID 1071001. ResearcherID AAN-7653-2020. ORCID iD 0000-0002-5039-7152. galiantus@gmail.com

Рубина Ксения Андреевна, д.б.н., заведующий лабораторией морфогенеза и репарации тканей, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код РИНЦ 9471-2511. Author ID 85998. ResearcherID A-8208-2014. ORCID iD 0000-0002-7166-7406. kseniiarubina1971@gmail.com

Парфененко Мария Алексеевна, студентка, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код РИНЦ 8090-5241. Author ID 1161348. ORCID iD 0000-0001-5384-5902. masha.parfenenko@student.msu.ru

Макусь Юлия Валерьевна, лаборант-исследователь кафедры биохимии и регенеративной биомедицины, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». ResearcherID AAK-2145-2020. ORCID iD 0000-0001-6820-4198. ymakus@yandex.ru

Цыганков Борис Дмитриевич, д.м.н, член-кор. РАН, профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код РИНЦ 5082-9778. Author ID 551539. ORCID iD 0000-0003-0180-1267. boristsygankov@yahoo.com

Ткачук Всеволод Арсеньевич, д.б.н., академик РАН, заведующий кафедрой биохимии и регенеративной биомедицины, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код РИНЦ 5515-4266. Author ID 758. ResearcherID J-9357-2012. ORCID iD 0000-0002-7492-747X. tkachuk@fbm.msu.ru

Нейфельд Елена Арсаланиевна, к.м.н., ассистент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код РИНЦ 2809-0692. Author ID 1063072. ORCID iD 0000-0003-2647-1284.

✉ Карагяур Максим Николаевич, m.karagyaur@mail.ru
Нейфельд Елена Арсаланиевна, ea.neyfeld@mail.ru

UDC 616.895.7(470):631.523.11:631.523.13:612.8.05

For citation: Karagyaur M.N., Bozov K.D., Primak A.L., Sheleg D.A., Arbatsky M.S., Dzhauari S.S., Illarionova M.E., Semina E.V., Samokhodskaya L.M., Klimovich P.S., Velichko A.Ya., Drach M.D., Sotskaya E.A., Popov V.S., Rubina K.A., Parfenenko M.A., Makus Yu.V., Tsygankov B.D., Tkachuk V.A., Neufeld E.A. Identification of genomic variants in the genes of nervous tissue morphogenesis associated with the development of paranoid schizophrenia (based on the Russian population). Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2024; 1 (122): 37-50. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-37-50

Identification of genomic variants in the genes of nervous tissue morphogenesis associated with the development of paranoid schizophrenia (based on the Russian population)

Karagyaur M.N.[1, 2], Bozov K.D.[1], Primak A.L.[1], Sheleg D.A.[1, 2], Arbatsky M.S.[1], Dzhauari S.S.[1], Illarionova M.E.[1], Semina E.V.[1], Samokhodskaya L.M.[3], Klimovich P.S.[1], Velichko A.Ya.[1], Drach M.D.[1], Sotskaya E.A.[1], Popov V.S.[1], Rubina K.A.[1], Parfenenko M.A.[1], Makus Yu.V.[1], Tsygankov B.D.[1, 4], Tkachuk V.A.[1, 2], Neufeld E.A.[1, 4]

[1] *Faculty of Medicine*
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Lomonosov Moscow State University"
Lomonosovsky Avenu 27/1, 119991, Moscow, Russia

[2] *Institute for Regenerative Medicine, Medical Research and Education Center*
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Lomonosov Moscow State University"
Lomonosovsky Avenue 27/10, 119991, Moscow, Russia

[3] *Medical Research and Education Center*
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Lomonosov Moscow State University"
Lomonosovsky Avenue 27/10, 119991, Moscow, Russia

[4] *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov" of the Ministry of Health of the Russian Federation*
Dolgorukovskaya Street 4, 127006, Moscow, Russia

ABSTRACT

Background. Disruption of the function and expression of genes involved in the processes of formation and development of the brain is considered one of the possible causes of mental illness. The identification of such genes and their pathological genomic variants opens up new opportunities for diagnosis, prevention and, possibly, treatment of a number of mental disorders. **Objective**: Based on the results of a survey of patients with schizophrenia and apparently healthy individuals in the Russian population, to identify genomic variants in brain morphogenesis genes potentially associated with the development of paranoid schizophrenia, as one of the most common forms of schizophrenia. **Material and Methods**. The study participants belonged to the Caucasian race, were not blood relatives and lived in Russia. The diagnosis of paranoid schizophrenia (F20.00 and F20.01) was established during a clinical interview. To carry out the study, two groups were formed. The main group included patients (n=102) diagnosed with schizophrenia. The comparison group (n=103) consisted of individuals who had no signs of mental illness at the time of examination and no visits to psychiatric institutions in the past, with a clear psychiatric family history. **Results**. This study presents the results of studying the prevalence of missense mutations in brain morphogenesis genes in patients suffering from paranoid schizophrenia in the Russian population. As a result of whole-exome sequencing, 166 missense mutations were discovered in 70 genes (out of 140 studied), some of which were statistically significantly more common in patients with schizophrenia. Thus, for the first time, an association was established between the frequency of occurrence of genomic variants rs1944294-T of the CDH2 gene, rs11935573-G and rs12500437-G/T of the DCHS2 gene, rs1227051-G/A of the CDH23 gene and the likelihood of manifestation of paranoid schizophrenia. If the functional significance of the identified mutations in the development of mental illness is confirmed, the data obtained will make it possible to supplement existing diagnostic panels and propose new approaches to complex therapy and prevention of certain forms of schizophrenia.

Keywords: paranoid schizophrenia, morphogenesis of nervous tissue, neurotrophic factors, guidance molecules, next generation sequencing (NGS), allele-specific polymerase chain reaction.

Received September 22, 2023 Accepted February 05, 2024

Karagyaur Maxim N., Cand. Sc. (Biology), associate professor, Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”, senior researcher, Institute of Regenerative Medicine, Medical Research and Education Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 9504-4257. Author ID 725654. ResearcherID A-8385-2014. ORCID iD 0000-0003-4289-3428.

Bozov Kirill D., postgraduate student, Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1386-5922. kir-bozov@yandex.ru

Primak Alexandra L., research assistant, Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 3882-8197. Author ID 1128311. ResearcherID ABB-4806-2021. ORCID iD 0000-0002-1386-5922. primak.msu@mail.ru

Sheleg Dmitry A., research assistant, Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 6613-0222. Author ID 1074808. ORCID iD 0000-0002-2903-4664. sheleg-da@mail.ru

Arbatsky Mikhail S., Cand. Sc. (Economy), research assistant, Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 5840-3595. Author ID 1108842. ORCID iD 0000-0003-4188-1898. algenubi81@mail.ru

Dzhauari Stalik S., postgraduate student, Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 6990-3656. Author ID 1143046. ResearcherID ABB-4806-2021. ORCID iD 0000-0001-5480-2322. stalik.djauari@yandex.ru

Illarionova Maria E., research assistant, Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”, Moscow, Russian Federation. IstinaResearcherID (IRID) 502312303. mar729i63illar90@yandex.ru

Semina Ekaterina V., D. Sc. (Biology), leading researcher, Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 4586-4001. Author ID 154658. ResearcherID AAB-4817-2020. ORCID iD 0000-0002-3927-9286. e-tal@yandex.ru

Samokhodskaya Larisa M., Cand. Sc. (Medicine), Head of Laboratory Diagnostics Department, Medical Research and Education Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 5404-6202. Author ID 146660. ORCID iD 0000-0001-6734-3989. samokhodskay@gmail.com

Klimovich Polina S., Cand. Sc. (Biology), senior researcher, Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 3134-1642. Author ID 1070583. ORCID iD 0000-0002-8260-5542. lex2050@mail.ru

Velichko Arkady Ya., student, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”, Moscow, Russian Federation. ResearcherID JOK-1932-2023. ORCID iD 0000-0003-3686-0072. Velichko.Arkady@gmail.com

Drach Mikhail D., research assistant, Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0009-0005-4207-2402. misha.drach@mail.ru

Sotskaya Ekaterina A., research assistant, Laboratory of Morphogenesis and Tissue Repair, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”. kate.sotskaya@yandex.ru

Popov Vladimir S., Cand. Sc. (Biology), Head of the Interfaculty Research Laboratory of Translational Medicine, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 3276-5620. Author ID 1071001. ResearcherID AAN-7653-2020. ORCID iD 0000-0002-5039-7152. galiantus@gmail.com

Rubina Ksenia A., D. Sc. (Biology), Head of the Laboratory of Morphogenesis and Tissue Repair, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 9471-2511. Author ID 85998. ResearcherID A-8208-2014. ORCID iD 0000-0002-7166-7406. kseniiarubina1971@gmail.com

Parfenenko Maria A., student, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 8090-5241. Author ID 1161348. ORCID iD 0000-0001-5384-5902. masha.parfenenko@student.msu.ru

Makus Yulia V., research assistant, Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”, Moscow, Russian Federation. ResearcherID AAK-2145-2020. ORCID iD 0000-0001-6820-4198. ymakus@yandex.ru

Tsygankov Boris D., D. Sc. (Medicine), Corresponding member of RAS, professor of the Department of Multidisciplinary Clinical Training, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 5082-9778. Author ID 551539. ORCID iD 0000-0003-0180-1267. boristsygankov@yahoo.com

Tkachuk Vsevolod A., D. Sc. (Biology), academician of RAS, Head of the Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 5515-4266. Author ID 758. ResearcherID J-9357-2012. ORCID iD 0000-0002-7492-747X. tkachuk@fbm.msu.ru

Neufeld Elena A., Cand. Sc. (Medicine), assistant at the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State Medical and Dentistry University named after A.I. Evdokimov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, associate professor of the Department of Multidisciplinary Clinical Training, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 2809-0692. Author ID 1063072. ORCID iD 0000-0003-2647-1284.

✉ Karagyaur Maxim N., m.karagyaur@mail.ru
Neufeld Elena A., ea.neyfeld@mail.ru

УДК 616.895.8:615.214:577.121:577.125.8

Для цитирования: Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В. Содержание неэстерифицированных жирных кислот и некоторых адипокинов в сыворотке крови у пациентов с первым эпизодом шизофрении и характер их изменений при антипсихотической терапии. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 1 (122). С. 51-61. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-51-61

Содержание неэстерифицированных жирных кислот и некоторых адипокинов в сыворотке крови у пациентов с первым эпизодом шизофрении и характер их изменений при антипсихотической терапии

Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России
Россия, 672000, Чита, ул. Горького, 39А

РЕЗЮМЕ

Введение. По данным разных авторов, распространенность метаболического синдрома среди больных шизофренией составляет 27-67 %. Метаболический синдром патогенетически связан с сердечно-сосудистой патологией, которая является лидирующей причиной смертности больных шизофренией. При этом в механизмах формирования метаболического синдрома имеют значение повышенное содержание неэстерифицированных жирных кислот в сыворотке крови и аберрантная продукция адипокинов. **Цель**: изучить содержание неэстерифицированных жирных кислот и адипокинов (адипонектина, адипсина и лептина) в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении при терапии галоперидолом и рисперидоном. **Материал и методы**. Исследование выполнено на базе отделения первого психотического эпизода ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница им. В.Х. Кандинского». В основную группу было включено 212 пациентов (109 мужского пола и 103 женского пола) с диагнозом «Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года» (F20.09), их средний возраст составил 27±6 лет. В группу контроля вошли психически здоровые лица, не состоящие под наблюдением у психиатра (n=132), сопоставимые по полу, возрасту, массе тела, индексу массы тела с пациентами основной группы. В зависимости от купирующей терапии сформированы две клинические группы: 1-я группа (n=105) – терапия антипсихотиком первого поколения галоперидолом, 2-я группа (n=107) – терапия антипсихотиком второго поколения рисперидоном. Содержание неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в сыворотке крови измеряли с использованием колориметрического метода определения медных солей. Уровень глицерола в сыворотке крови определяли методом ферментативного фотометрического теста с глицерол-3-фосфат оксидазой. Для изучения адипокинов применялся мультиплексный анализ. **Результаты**. У больных с первым эпизодом шизофрении до начала психофармакотерапии показатели содержания НЭЖК, адипонектина и адипсина в сыворотке крови превышали значения в группе контроля. Через 8 недель терапии галоперидолом или рисперидоном обнаружено повышение в сыворотке крови уровня НЭЖК и разнонаправленные изменения содержания адипокинов: при приеме галоперидола количество адипонектина увеличилось, а при приеме рисперидона содержание адипонектина снизилось, а концентрация лептина выросла. **Заключение**. Терапия галоперидолом и рисперидоном способствует однотипным изменениям содержания НЭЖК в сыворотке крови, но влияние этих препаратов на количество адипокинов различается. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение влияния антипсихотиков на адипокины и другие показатели липидного обмена.

Ключевые слова: шизофрения, первый эпизод, антипсихотики, галоперидол, рисперидон, метаболический синдром, неэстерифицированные жирные кислоты, адипокины.

ВВЕДЕНИЕ

По данным последних исследований, распространенность метаболического синдрома (МС) у больных шизофренией в разных популяциях может варьировать от 27% до 67% [1, 2]. Возникающие метаболические нарушения у пациентов, страдающих шизофренией, оказывают негативное влияние на их соматическое здоровье, а также вносят значимый вклад в сокращение продолжительности их жизни. Известно, что больные шизофренией в среднем живут на 20% меньше по сравнению с людьми в общей популяции. При этом основной причиной смертности у пациентов с шизофренией являются сердечно-сосудистые заболевания, которые имеют неблагоприятное течение при наличии метаболического синдрома [1, 2, 3]. В последние годы в патогенезе метаболического синдрома большое значение уделяется избыточному накоплению висцеральной жировой ткани, которой отводится роль пускового фактора в формировании инсулинорезистентности и других симптомов [4, 5, 6].

Интенсивный липолиз, происходящий в висцеральной жировой ткани, закономерно приводит к высвобождению избыточного количества свободных жирных кислот (СЖК) (или неэстерифицированных жирных кислот – НЭЖК), которые вовлекаются в механизмы развития инсулинорезистентности. Более того, при повышенном содержании в крови НЭЖК в печени интенсифицируется синтез триглицеридов, аполипопротеина В, липопротеинов низкой плотности, что неизбежно влечет за собой формирование другого симптома МС – дислипидемии [4, 7, 8, 9]. Кроме того, висцеральная жировая ткань активно секретирует адипокины – биологически активные вещества, нарушенное содержание которых не только является причиной возникновения нарушений углеводного и липидного обменов, но и может включаться в патогенетические механизмы развития МС [10, 11].

Общепризнано мнение, что у больных шизофренией природа формирования МС является многофакторной [4]. При этом антипсихотическую терапию относят к числу основных факторов, поскольку многие нейролептики могут способствовать появлению метаболических нарушений. Необходимо учитывать, что большинство пациентов с шизофренией нуждаются в продолжительной, а в ряде случаев и в пожизненной антипсихотической терапии. Поэтому изучение особенностей и механизмов влияния антипсихотических препаратов на возникновение метаболических расстройств является актуальной задачей современной психиатрии. Её решение необходимо для разработки лечебно-реабилитационных мероприятий, направленных на минимизацию развития метаболических нарушений у больных шизофренией при проведении антипсихотической терапии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить содержание неэстерифицированных жирных кислот и адипокинов (адипонектина, адипсина и лептина) в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении при терапии галоперидолом и рисперидоном.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе с обследуемыми соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. От всех обследованных получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование проводилось на базе отделения первого психотического эпизода ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница им. В.Х. Кандинского», в котором получают лечение все пациенты с первым эпизодом шизофрении, проживающие на территории Забайкальского края.

Критерии включения в исследование: 1) диагноз «Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года», выставленный на основании критериев МКБ-10, 2) наличие острого психотического состояния (общий балл по шкале позитивных и негативных синдромом не менее 80), 3) возраст от 18 до 40 лет, 4) индекс массы тела (ИМТ) от 18 до 25 кг/м^2, 5) нормальные показатели при физикальном обследовании жизненно важных функций, клинических лабораторных анализов, электрокардиограммы.

Критерии исключения из исследования: беременность или период лактации, злоупотребление алкоголем или употребление других психоактивных веществ в течение 6 месяцев перед включением в исследование, наличие в анамнезе эндокринных заболеваний, хронического вирусного гепатита В или С, опухолевых образований, судорожного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения, менингита, энцефалита.

Согласно вышеописанным критериям в основную группу исследования было включено 212 пациентов, из них 109 мужского пола и 103 женского. Средний возраст больных составил 27±6 лет.

В соответствии с критериями включения и исключения из исследования в группу контроля вошли 132 здоровых добровольца, сопоставимые по полу, возрасту, массе тела, индексу массы тела с исследуемыми больными.

Купирование острых психотических расстройств происходило в течение 8 недель. В это время все пациенты находились на стационарном лечении, в связи с этим физическая нагрузка и питание у них были идентичными.

В зависимости от купирующей терапии пациенты были разделены на две клинические группы. В 1-й группе (n=105) терапия проводилась антипсихотиком первого поколения (АПП) галоперидолом. Средняя суточная доза препарата составила 14,7±2,3 мг. При появлении экстрапирамидных расстройств в схему лечения включался тригексифенидил в средней суточной дозе 4,3±0,9 мг. Во 2-й группе (n=107) для купирования психотических расстройств назначали антипсихотик второго поколения (АВП) рисперидон в дозе 4-8 мг в сутки перорально. Средняя суточная доза рисперидона составила 5,9±1,4 мг. При возникновении нейролептического синдрома к лечению добавляли тригексифенидил в средней суточной дозе 3,6±0,7 мг.

По количеству мужчин и женщин, индексу массы тела, общему баллу по шкале PANSS клинические группы статистически значимо не различались (p=0,781, p=0,775, p=0,974 соответственно).

Биохимические исследования были проведены на базе лаборатории экспериментальной и клинической биохимии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Для проведения биохимических исследований забор крови у пациентов осуществлялся дважды: до начала терапии и через 8 недель лечения. Взятие венозной крови из кубитальной вены выполнялось натощак, в одно и то же время (в 08.00 часов).

Для определения общего уровня неэстерифицированных жирных кислот использовали колориметрический метод определения медных солей. Уровень глицерола в сыворотке крови определяли методом ферментативного фотометрического теста с глицерол-3-фосфатодексазой. Рассчитывали коэффициент «НЭЖК/глицерол», отражающий степень утилизации жирных кислот [12].

С целью изучения продукции жировой тканью адипокинов применялся мультиплексный анализ, который является разновидностью иммуноферментного анализа. При этом использовалась метаболическая панель LEGENDplex(TM) Human M1/M2 Macrophage Panel (10-plex) with V-bottom Plate 100 tests (производитель BioLegend, США), которая позволяла единовременно определить содержание гормонов жировой ткани (лептина, адипонектина, адипсина). Количественное измерение адипокинов производили на цитофлуориметре CytoFLEX LX (производитель Beckman Coulter, США).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с применением пакетов анализа программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверку на нормальность распределения количественных показателей проводили с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Поскольку не все изучаемые показатели подчинялись нормальному закону распределения, применялись непараметрические методы статистической обработки данных. Описательная статистика изучаемых параметров представлена медианой и межквартильным интервалом (25-й и 75-й перцентили). Сравнение независимых выборок производилось при помощи U-критерия Манна–Уитни, для сравнения двух зависимых групп по одному признаку применялся критерий Вилкоксона. Статистически значимыми различия считались при $p<0,05$. При оценке связи между количественными признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена, значимым считался результат $r>0,3$ при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До начала терапии у больных с первым эпизодом шизофрении содержание НЭЖК в сыворотке крови статистически значимо (p=0,000001) на 17,7% превышало аналогичный показатель в группе контроля, а количество свободного глицерола не отличалось от группы контроля (p=0,509). Высоким значением показателя НЭЖК в основной группе объясняется повышение коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол» на 2,5% по сравнению с группой контроля (p=0,016) (табл. 1).

Таблица 1. **Сравнительное распределение значений НЭЖК и свободного глицерола в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении и у психических здоровых, Me (25-й; 75-й)**

Параметр	Группа контроля (n=132)	Основная группа (n=212)	p
НЭЖК, мкмоль/л	401,13 (360,36; 460,16)	472,01 (388,32; 583,33)	**p=0,000001**
Свободный глицерол мкмоль/л	48,08 (35,79; 68,77)	50,15 (38,36; 68,28)	p=0,509
НЭЖК/глицерол, усл. ед.	9,36 (5,65; 10,48)	9,59 (5,89; 14,43)	**p=0,016**

Примечание. n – Число обследованных; p – уровень статистической значимости различий изученных показателей у пациентов основной группы и психически здоровых группы контроля (критерий Манна–Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Установлено, что в результате 8-недельной антипсихотической терапии галоперидолом содержание НЭЖК статистически значимо (p=0,00003) увеличилось на 4,9%, превысив значения в группе контроля на 27,2% (p=0,000001). В то время как количество свободного глицерола статистически значимо (p=0,000004) снизилось и стало на 19,8% меньше данного показателя в группе контроля (p=0,002). Выявленные изменения повлекли за собой статистически значимое (p=0,000001) повышение на 31,4% коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол», в результате чего он статистически значимо (p=0,000001) на 46,2% превысил таковой показатель у психически здоровых доноров группы контроля. В группе больных, принимавших рисперидон, через 8 недель лечения величина НЭЖК статистически значимо (p=0,003) увеличилась на 5,9% и превысила показатели в группе контроля на 19,8% (p=0,000001). Значение свободного глицерола статистически значимо не изменилось (p=0,093). По причине роста содержания НЭЖК произошло статистически значимое (p=0,011) увеличение на 7,2% коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол», при этом он статистически значимо (p=0,003) на 4,3% превысил значение данного показателя у психически здоровых доноров группы контроля (табл. 2).

Сравнительное распределение изучаемых параметров между двумя клиническими группами (терапия галоперидолом или рисперидоном) показало отсутствие статистически значимых различий до начала антипсихотической терапии. Однако через 8 недель лечения в группе больных, получавших лечение галоперидолом, содержание НЭЖК статистически значимо (p=0,045) на 6,2% превысило аналогичный показатель в сравнении с группой пациентов, принимавших рисперидон.

Количество свободного глицерола в группе принимавших галоперидол статистически значимо (p=0,006) снизилось на 25,5% по сравнению с группой принимавших антипсихотическую терапию рисперидоном. Согласно результатам 8-недельной терапии в группе получавших галоперидол статистически значимо (p=0,012) на 40,0% увеличился коэффициент «НЭЖК/свободный глицерол» по сравнению с таковым коэффициентом в группе получавших рисперидон.

Таблица 2. **Сравнительное распределение значений НЭЖК и свободного глицерола в сыворотке крови у больных с первым приступом шизофрении при терапии галоперидолом и рисперидоном, Me (25-й; 75-й)**

Параметр	Группа контроля (n=132)	Терапия галоперидолом (n=105)		Терапия рисперидоном (n=107)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
НЭЖК, мкмоль/л	401,13 (360,36; 460,16)	486,8 (408,57; 596,56) **p=0,000001** p_2=0,154	510,41 (456,3; 690,84) **p=0,000001** **p_1=0,00003** **p_2=0,045**	453,97 (375,59; 581,56) **p=0,00007** p_2=0,154	480,67 (407,06; 682,35) **p=0,000001** **p_1=0,003** **p_2=0,045**
Свободный глицерол мкмоль/л	48,08 (35,79; 68,77)	50,14 (38,66; 63,2) p=0,691 p_2=0,675	40,18 (33,77; 52,13) **p=0,002** **p_1=0,000004** **p_2=0,006**	50,39 (37,96; 72,78) p=0,482 p_2=0,675	49,59 (34,65; 65,62) p=0,781 p_1=0,093 **p_2=0,006**
НЭЖК/ глицерол, усл. ед.	9,36 (5,65; 10,48)	10,41 (6,63; 13,68) **p=0,004** p_2=0,331	13,68 (8,89; 18,67) **p=0,000001** **p_1=0,000001** **p_2=0,012**	9,11 (5,42; 14,82) p=0,203 p_2=0,331	9,77 (6,77; 18,31) **p=0,003** **p_1=0,011** **p_2=0,012**

Примечание. n – Число обследованных; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна–Уитни); p_1 – уровень статистической значимости различий между группами до и после лечения (критерий Вилкоксона); p_2 – уровень статистической значимости различий между показателями. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Установлено, что до начала антипсихотической терапии изученные показатели у пациентов с первым эпизодом шизофрении были статистически значимо более высокими, чем у психически здоровых группы контроля: количество адипонектина – на 45,9% (p=0,007), адипсина – на 66,7% (p=0,001). В то время как содержание лептина не имело статистически значимых различий (p=0,898) между основной группой пациентов и группой контроля (табл. 3).

Таблица 3. **Сравнительное распределение значений адипокинов в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении и у психических здоровых, Me (25-й; 75-й)**

Параметр	Группа контроля (n=132)	Основная группа (n=212)	p
Адипонектин, нг/мл	383,82 (257,83; 695,56)	559,84 (282,52; 1565,73)	**p=0,007**
Адипсин, нг/мл	54,35 (40,88; 93,30)	90,60 (48,52; 249,76)	**p=0,0001**
Лептин, нг/мл	5,85 (5,49; 6,11)	5,81(4,80; 6,50)	p=0,898

Примечание. n – Число обследованных; p – уровень статистической значимости различий изученных показателей у пациентов основной группы и психически здоровых группы контроля (критерий Манна–Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

После 8-недельной антипсихотической терапии галоперидолом в основной группе обнаружено статистически значимое увеличение количества адипонектина на 23,4% (p=0,003) и снижение концентрации резистина на 8,8% (p=0,003). При этом показатели адипсина и лептина статистически значимо не изменились (p=0,129 и p=0,143 соответственно). К концу 8-й недели терапии количество адипонектина и адипсина статистически значимо превысило значения в группе контроля на 93,2% (p=0,000001) и 216,3% (p=0,000001) соответственно, а содержание лептина было меньше аналогичного показателя в группе контроля на 6,0% (p=0,047). После 8-недельной антипсихотической терапии рисперидоном в основной группе выявлено статистически значимое снижение количества адипонектина на 3,1% (p=0,043) и увеличение содержания лептина на 0,8% (p=0,025).

К концу 8-й недели в основной группе зарегистрировано статистически значимое превышение концентрации адипсина и лептина по сравнению с показателями в группе контроля на 57,5% (p=0,026) и 1,5% (p=0,026) соответственно. Количество адипонектина статистически значимо не различалось (p=0,069) между группой больных и группой контроля (табл. 4).

Сопоставительный анализ изучаемых параметров между клиническими группами показал, что до начала антипсихотической терапии значения изучаемых адипокинов не имели статистически значимых различий. Через 8 недель терапии количество адипонектина и адипсина в группе больных, получавших галоперидол, статистически значимо превысило аналогичные показатели в группе пациентов, принимавших рисперидон, на 54,0% (p=0,028) и 100,8% (p=0,029) соответственно. Величина лептина в группе получавших рисперидон статистически значимо (p=0,001) на 7,6% превысила аналогичный параметр в группе пациентов, принимавших галоперидол (табл. 4).

Таблица 4. **Сравнительное распределение значений адипокинов в сыворотке крови у больных с первым приступом шизофрении при терапии галоперидолом и рисперидоном, Me (25-й; 75-й)**

Параметр	Группа контроля (n=132)	Терапия галоперидолом (n=105)		Терапия рисперидоном (n=107)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Адипонектин, нг/мл	383,82 (257,83; 695,56)	600,73 (281,52; 1469,0) **p=0,009** p_2=0,743	741,52 (393,25; 2022,18) **p=0,000001** **p_1=0,003** **p_2=0,028**	496,92 (278,48; 1487,26) **p=0,029** p_2=0,743	481,48 (244,05; 1840,21) p=0,069 **p_1=0,043** **p_2=0,028**
Адипсин, нг/мл	54,35 (40,88 93,30)	81,86 (43,16; 275,47) **p=0,002** p_2=0,731	171,89 (59,46; 256,67) **p=0,000001** p_1=0,129 **p_2=0,029**	86,81 (49,22; 213,99) **p=0,0007** p_2=0,731	85,62 (38,45; 234,91) **p=0,026** p_1=0,968 **p_2=0,029**
Лептин, нг/мл	5,85 (5,49; 6,11)	5,72 (4,80; 6,22) p=0,584	5,52 (4,11; 6,35) **p=0,047** p_1=0,143 **p_2=0,001**	5,89 (4,59; 6,70) p=0,605 p_2=0,545	5,94 (5,15; 8,05) **p=0,034** **p_1=0,025** **p_2=0,001**

Примечание. n – Число обследованных; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни); p_1 – уровень статистической значимости различий между группами до и после лечения (критерий Вилкоксона); p_2 – уровень статистической значимости различий между показателями в группах с различными видами лечения (критерий Манна–Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, у больных с первым эпизодом шизофрении на этапе поступления на стационарное лечение было выявлено повышенное содержание НЭЖК, адипонектина и адипсина в сыворотке крови. Результаты проведенных ранее аналогичных исследований, в которых показано содержание НЭЖК в крови у больных с первым эпизодом шизофрении, неоднозначные: одни авторы сообщали об увеличении количества НЭЖК у пациентов с первым эпизодом, другие – о снижении этого показателя [13, 14]. По нашему мнению, острое психотическое состояние у пациентов с первым эпизодом шизофрении сопровождается повышенным тонусом симпатического отдела вегетативной нервной системы, что обусловливает активацию липолиза и повышение СЖК в крови [12, 15, 16].

Выявленное нами повышенное содержание адипонектина у пациентов с первым эпизодом шизофрении согласуется с данными зарубежных авторов [17, 18]. Не исключается, что при манифестации шизофрении функция адипонектина из противовоспалительной меняется на провоспалительную, как это встречается при некоторых аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит и системная красная волчанка. При этом провоспалительный эффект адипонектина выше, чем у классического провоспалительного цитокина интерлейкина-1β [17, 19, 20, 21].

Мы предполагаем, что обнаруженное повышенное содержание адипсина у пациентов с первым эпизодом шизофрении связано с иммунными нарушениями, встречающимися при этом заболевании, поскольку адипсин участвует в альтернативном пути системы комплемента [22, 23].

При терапии как галоперидолом, так и рисперидоном мы наблюдали увеличение количества НЭЖК в сыворотке крови, но более выраженным оно оказалось у пациентов, получавших лечение галоперидолом. В статье зарубежных авторов также указывается на то, что антипсихотические препараты способствуют повышению содержания НЭЖК в крови [24, 25].

Помимо этого, нами было выявлено увеличение коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол», что может свидетельствовать о нарушении утилизации НЭЖК и их накоплении [12]. При этом избыточное количество НЭЖК патогенетически связано с формированием инсулинорезистентности и дислипидемии, которые являются компонентами МС [13, 26]. В условиях излишних концентраций липидов возникает частичное β-окисление жирных кислот и накопление ацилкарнитинов, которые ингибируют передачу сигналов инсулина, тем самым они способствуют развитию резистентности к инсулину [8].

Установлено, что антипсихотическая терапия оказывала различное влияние на содержание адипокинов в крови у больных с первым эпизодом шизофрении. Мы обнаружили снижение уровня адипонектина у больных, принимавших рисперидон, в то время как у больных, получавших галоперидол, выявлено его повышение. Согласно данным литературы, терапия антипсихотиками второго поколения сопровождается снижением содержания адипонектина в крови [27]. Вместе с тем встречаются сообщения об отсутствии изменений количества адипонектина в сыворотке крови у больных шизофренией после проведенной трехмесячной терапии галоперидолом, однако в выборку исследования входили только пациенты с хронической и длительно текущей шизофренией [28]. Опубликованных результатов исследований, касающихся изменений уровня адипонектина в крови у больных с первым эпизодом шизофрении в ходе терапии галоперидолом, в доступной нам литературе не встретилось.

Выявленное в собственном исследовании изменение количества лептина в сыворотке крови при терапии нейролептиками соответствует опубликованным ранее данным. Так, R. Balõtšev и др. (2019) при исследовании уровня лептина в крови у пациентов с первым эпизодом шизофрении определили его повышение через 7 месяцев терапии АВП [29]. S. Potvin и др. (2015) по материалам проведенного метаанализа сделали вывод о незначительном влиянии галоперидола на содержание лептина в плазме крови [30].

При проведении корреляционного анализа в группе контроля были обнаружены связи только слабой силы между количеством адипокинов и содержанием НЭЖК ($r<0,3$). У больных с первым эпизодом шизофрении были выявлены связи средней силы между концентрацией адипсина и НЭЖК ($r=0,43$ при $p<0,05$), адипонектина и НЭЖК ($r=0,43$ при $p<0,05$). В литературе описано, что повышенный уровень адипсина в сыворотке крови коррелирует с такими факторами сердечно-сосудистого риска, как высокий показатель отношения окружности талии к окружности бедер, большая масса тела, увеличенные уровни липидов в сыворотке и инсулинорезистентность [31]. К настоящему времени известно, что уровень адипсина в сыворотке крови тесно связан с метаболизмом висцерального жира и гликолипидов и имеет большое значение для поддержания системного уровня липидов [32]. По мнению М.А. Василенко и др. (2017), увеличение в крови адипсина у людей с ожирением – это компенсаторная реакции, которая направлена на нормализацию липидного и углеводного обменов [33].

По данным других литературных источников, высокие концентрации НЭЖК в плазме крови должны ингибировать синтез адипонектина [34]. Тем не менее в нашем исследовании мы обнаружили у больных с первым эпизодом шизофрении высокие концентрации как НЭЖК, так и адипонектина. Возможно, у этих пациентов по причине повышенного тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы ускоряется липолиз и нарушается обратная регуляция уровня адипонектина избыточным количеством НЭЖК. Ранее исследователями были описаны повышенные концентрации НЭЖК и отсутствие изменений уровня адипонектина у людей во время интенсивных физических нагрузок [35].

У пациентов основной группы при поступлении в стационар (до начала антипсихотической терапии) не было обнаружено значимых связей между количеством лептина и НЭЖК в сыворотке крови ($r<0,3$). Однако через 8 недель лечения у больных, получавших рисперидон, была установлена положительная связь средней силы между содержанием лептина и НЭЖК ($r=0,44$ при $p<0,05$). В зарубежных исследованиях описано ухудшение показателей липидного профиля и повышение уровня лептина у больных шизофренией при терапии АВП [36]. Кроме того, имеются данные о наличии положительных корреляционных связей между сывороточными концентрациями лептина и НЭЖК у пациентов с метаболическими расстройствами и сердечно-сосудистой патологией [37, 38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Манифестация шизофрении сопровождается значимыми нарушениями содержания в сыворотке крови НЭЖК и адипокинов (адипонектина, адипсина). Однако в настоящее время нет единодушного мнения о причинах метаболических нарушений, выявляющихся в начале шизофрении. Предполагается, что сама шизофрения является заболеванием с врожденным риском метаболических изменений [39]. Через 8 недель терапии АПП (галоперидолом) и АВП (рисперидоном) мы наблюдали повышение уровня НЭЖК и разнонаправленные изменения содержания адипокинов в сыворотке крови.

У пациентов, получавших галоперидол, количество адипонектина увеличилось, вместе с тем у больных, принимавших рисперидон, его содержание снизилось, а концентрация лептина выросла. Выявленные корреляционные зависимости свидетельствуют о тесных и сложных взаимодействиях адипокинов с компонентами липидного обмена. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение влияния антипсихотиков на адипокины и другие показатели липидного обмена для более глубокого понимания патогенетических механизмов формирования метаболических нарушений с целью их своевременной профилактики и коррекции.

Настоящее исследование имело сильные стороны и определенные ограничения. Сильные стороны: в исследование были включены пациенты с первым эпизодом шизофрении, что исключало воздействие на биохимические параметры предшествующей антипсихотической терапии, были использованы четкие критерии включения и невключения в исследование, в течение 8-недельной терапии пациенты находились в условиях круглосуточного стационара, что уравнивало их в количестве и качестве потребляемой пищи, физической нагрузке, образе жизни, забор крови проводился в одно и то же время, биохимические исследования проводились в одной и той же лаборатории с использованием современного оборудования. К ограничениям исследования необходимо отнести следующее: отсутствовала рандомизация (препарат назначался по клиническим показаниям в соответствии с опытом лечащего врача), в исследование включались пациенты, принимавшие только два препарата (галоперидол или рисперидон), период наблюдения был коротким (8 недель).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки, выполнялось в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации на осуществление научных исследований и разработок.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской Декларации ВМА и одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 76 от 22.01.2016 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Heald A, Pendlebury J, Anderson S, Narayan V, Guy M, Gibson M, Haddad P, Livingston M. Lifestyle factors and the metabolic syndrome in Schizophrenia: a cross-sectional study. Ann Gen Psychiatry. 2017 Feb 15;16:12. doi: 10.1186/s12991-017-0134-6. PMID: 28289436; PMCID: PMC5310063..
2. Naderyan Fe'li S, Yassini Ardekani SM, Fallahzadeh H, Dehghani A. Metabolic syndrome and 10-year risk of cardiovascular events among schizophrenia inpatients treated with antipsychotics. Med J Islam Repub Iran. 2019 Sep 16;33:97. doi: 10.34171/mjiri.33.97. PMID: 31696091; PMCID: PMC6825382.
3. Liu J, Fu L. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Why should we care. Medicine (Baltimore). 2022 Aug 12;101(32):e29775. doi: 10.1097/MD.0000000000029775. PMID: 35960125; PMCID: PMC9371547.
4. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Василенко Л.М., Литвинов А.В., Поляковская Т.П. Метаболические расстройства у больных шизофренией в процессе терапии атипичными антипсихотическими препаратами. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112, № 9. С. 90-96. Gorobets LN, Bulanov VS, Vasilenko LM, Litvinov AV, Poliakovskaia TP. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2012;112(9):90-96 (in Russian).
5. Меднова И.А., Корнетова Е.Г., Иванова С.А. Модель прогнозирования метаболического синдрома у больных параноидной шизофренией. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2020. № 3 (108). С. 45-50. Mednova IA, Kornetova EG, Ivanova SA. Model for predicting metabolic syndrome in patients with paranoid schizophrenia. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2020;3(108):45-50. doi.org/10.26617/1810-3111-2020-3(108)-45-50 (in Russian).
6. Kornetova EG, Kornetov AN, Mednova IA, Dubrovskaya VV, Boiko AS, Bokhan NA, Loonen AJM, Ivanova SA. Changes in body fat and related biochemical parameters associated with atypical antipsychotic drug treatment in schizophrenia patients with or without metabolic syndrome. Front Psychiatry. 2019 Nov 1;10:803. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00803. PMID: 31736812; PMCID: PMC6838009.
7. Бутрова С.А., Дзгоева Ф.Х. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2004. № 1. С. 10-16. Butrova SA, Dzgoeva FKh. Visceral obesity is a key element of the metabolic syndrome. Obesity and Metabolism. 2004;1:10-16 (in Russian)
8. Mednova IA, Chernonosov AA, Kornetova EG, Semke AV, Bokhan NA, Koval VV, Ivanova SA. Levels of acylcarnitines and branched-chain amino acids in antipsychotic-treated patients with paranoid schizophrenia with metabolic syndrome. Metabolites. 2022 Sep 9;12(9):850. doi: 10.3390/metabo12090850. PMID: 36144254; PMCID: PMC9504797.

9. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2017 Aug;11(8):215-225. doi: 10.1177/1753944717711379. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28639538; PMCID: PMC5933580.
10. Kumari R, Kumar S, Kant R. An update on metabolic syndrome: Metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome. Diabetes Metab Syndr. 2019 Jul-Aug;13(4):2409-2417. doi: 10.1016/j.dsx.2019.06.005. Epub 2019 Jun 8. PMID: 31405652.
11. Mednova IA, Boiko AS, Kornetova EG, Parshukova DA, Semke AV, Bokhan NA, Loonen AJM, Ivanova SA. Adipocytokines and metabolic syndrome in patients with schizophrenia. Metabolites. 2020 Oct 14;10(10):410. doi: 10.3390/metabo10100410. PMID: 33066473; PMCID: PMC7602179.
12. Припачкина Е.А., Филев А.П., Говорин А.В., Терешков П.П. Содержание в сыворотке крови неэстерифицированных жирных кислот и глицерола у беременных с идиопатической желудочковой экстрасистолией. Забайкальский медицинский вестник. 2018. № 1. С. 110-114. Pripachkina EA, Filev AP, Govorin AV, Tereshkov PP. Blood serum content of non-esterified fatty acids and glycerol in pregnant women with idiopathic ventricular extrasystole. Transbaikal Medical Bulletin. 2018;1:110-114 (in Russian).
13. Yang X, Sun L, Zhao A, Hu X, Qing Y, Jiang J, Yang C, Xu T, Wang P, Liu J, Zhang J, He L, Jia W, Wan C. Serum fatty acid patterns in patients with schizophrenia: a targeted metabonomics study. Transl Psychiatry. 2017 Jul 25;7(7):e1176. doi: 10.1038/tp.2017.152. PMID: 28742081; PMCID: PMC5538128.
14. Zhou X, Long T, Haas GL, Cai H, Yao JK. Reduced levels and disrupted biosynthesis pathways of plasma free fatty acids in first-episode antipsychotic-naïve schizophrenia patients. Front Neurosci. 2020 Jul 29;14:784. doi: 10.3389/fnins.2020.00784. PMID: 32848558; PMCID: PMC7403507.
15. Braun K, Oeckl J, Westermeier J, Li Y, Klingenspor M. Non-adrenergic control of lipolysis and thermogenesis in adipose tissues. J Exp Biol. 2018 Mar 7;221(Pt Suppl 1):jeb165381. doi: 10.1242/jeb.165381. PMID: 29514884.
16. Scigliano G, Ronchetti G, Girotti F. Autonomic nervous system and risk factors for vascular disease. Effects of autonomic unbalance in schizophrenia and Parkinson's disease. Neurol Sci. 2008 Feb;29(1):15-21. doi: 10.1007/s10072-008-0853-1. Epub 2008 Apr 1. PMID: 18379735.
17. Song X, Fan X, Song X, Zhang J, Zhang W, Li X, Gao J, Harrington A, Ziedonis D, Lv L. Elevated levels of adiponectin and other cytokines in drug naïve, first episode schizophrenia patients with normal weight. Schizophr Res. 2013 Oct;150(1):269-73. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.044. Epub 2013 Aug 19. PMID: 23968860.
18. Hönig GJ. Esquizofrenia y antipsicóticos: alteraciones metabólicas y efectividad terapéutica [Schizophrenia and antipsychotics: Metabolic alterations and therapeutic effectivity]. Vertex. 2018 Mar;29(138):139-147. Spanish. PMID: 30605187.
19. Liu D, Luo S, Li Z. Multifaceted roles of adiponectin in rheumatoid arthritis. Int Immunopharmacol. 2015 Oct;28(2):1084-90. doi: 10.1016/j.intimp.2015.08.013. Epub 2015 Aug 22. PMID: 26307192.
20. Scotece M, Conde J, López V, Lago F, Pino J, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Adiponectin and leptin: new targets in inflammation. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2014 Jan;114(1):97-102. doi: 10.1111/bcpt.12109. Epub 2013 Jul 26. PMID: 23834523.
21. Toussirot É, Binda D, Gueugnon C, Dumoulin G. Adiponectin in autoimmune diseases. Curr Med Chem. 2012;19(32):5474-80. doi: 10.2174/092986712803833119. PMID: 22876925.
22. Малашенкова И.К., Крынский С.А., Огурцов Д.П., Мамошина М.В., Захарова Н.В., Ушаков В.Л., Величковский Б.М., Дидковский Н.А. Роль иммунной системы в патогенезе шизофрении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118, № 12. С. 72-80. Malashenkova IK, Krynsky SA, Ogurtsov DP, Mamoshina MV, Zakharova NV, Ushakov VL, Velichkovsky BM, Didkovsky NA. A role of the immune system in the pathogenesis of schizophrenia. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2018;118(12):72-80. https://doi.org/10.17116/jnevro201811812172 (in Russian).
23. Zhou Q, Ge Q, Ding Y, Qu H, Wei H, Wu R, Yao L, Wei Q, Feng Z, Long J, Deng H. Relationship between serum adipsin and the first phase of glucose-stimulated insulin secretion in individuals with different glucose tolerance. J Diabetes Investig. 2018 Sep;9(5):1128-1134. doi: 10.1111/jdi.12819. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29432659; PMCID: PMC6123022.
24. Wang CJ, Zhang ZJ, Sun J, Zhang XB, Mou XD, Zhang XR, Shang XF, Zhang TQ. Serum free Fatty acids and glucose metabolism, insulin resistance in schizophrenia with chronic antipsychotics. Biol Psychiatry. 2006 Dec 15;60(12):1309-13. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.03.014. Epub 2006 May 2. PMID: 16650386.
25. Ward KM, Yeoman L, McHugh C, Kraal AZ, Flowers SA, Rothberg AE, Karnovsky A, Das AK, Ellingrod VL, Stringer KA. Atypical Antipsychotic Exposure May Not Differentiate Metabolic Phenotypes of Patients with Schizophrenia. Pharmacotherapy. 2018 Jun;38(6):638-650. doi: 10.1002/phar.2119. PMID: 29722909; PMCID: PMC6014920.
26. Исаева А.П., Гаппарова К.М., Чехонина Ю.Г., Лапик И.А. Свободные жирные кислоты и ожирение: состояние проблемы. Вопросы питания. 2018. Т. 87, № 1. С. 18-27. Isaeva AP, Gapparova KM, Chekhonina YuG, Lapik IA. Free fatty acids

and obesity: state of the problem. Nutrition Issues. 2018;87(1):18-27.doi: 10.24411/0042-8833-2018-10002 (in Russian).
27. Bartoli F, Crocamo C, Clerici M, Carrà G. Second-generation antipsychotics and adiponectin levels in schizophrenia: A comparative meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol. 2015 Oct;25(10):1767-74. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.06.011. Epub 2015 Jun 20. PMID: 26164075.
28. Raposo NR, Ferreira AS, Gattaz WF. Body mass index increase, serum leptin, adiponectin, neuropeptide Y and lipid levels during treatment with olanzapine and haloperidol. Pharmacopsychiatry. 2011 Jul;44(5):169-72. doi: 10.1055/s-0031-1280793. Epub 2011 Jul 5. PMID: 21732272.
29. Balõtšev R, Haring L, Koido K, Leping V, Kriisa K, Zilmer M, Vasar V, Piir A, Lang A, Vasar E. Antipsychotic treatment is associated with inflammatory and metabolic biomarkers alterations among first-episode psychosis patients: A 7-month follow-up study. Early Interv Psychiatry. 2019 Feb;13(1):101-109. doi: 10.1111/eip.12457. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28719155.
30. Potvin S, Zhornitsky S, Stip E. Antipsychotic-induced changes in blood levels of leptin in schizophrenia: a meta-analysis. Can J Psychiatry. 2015 Mar;60(3 Suppl 2):S26-34. PMID: 25886677; PMCID: PMC4418620.
31. Wang Y, Zheng X, Xie X, Qian W, Zhang L, Ren W. Correlation of increased serum adipsin with increased cardiovascular risks in adult patients with growth hormone deficiency. Endocr Pract. 2019 May;25(5):446-453. doi: 10.4158/EP-2018-0541. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30657359.
32. Wang Y, Zheng X, Xie X, Qian W, Ren Z, Chen Y, Wu X, Liao K, Ren W. Body fat distribution and circulating adipsin are related to metabolic risks in adult patients with newly diagnosed growth hormone deficiency and improve after treatment. Biomed Pharmacother. 2020 Dec;132:110875. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110875. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33254428.
33. Василенко М.А., Кириенкова Е.В., Скуратовская Д.А., Затолокин П.А., Миронюк Н.И., Литвинова Л.С. Роль продукции адипсина и лептина в формировании инсулинорезистентности у больных абдоминальным ожирением. Доклады академии наук. 2017. Т. 475, № 3. С. 336-341. Vasilenko MA, Kirienkova EV, Skuratovskaya DA, Zatolokin PA, Mironyuk NI, Litvinova LS. The role of adipsin and leptin production in the formation of insulin resistance in patients with abdominal obesity. Reports of the Academy of Sciences. 2017;475(3):336-341. doi: 10.7868/S0869565217210228 (in Russian).
34. Plaisance EP, Grandjean PW, Judd RL, Jones KW, Taylor JK. The influence of sex, body composition, and nonesterified fatty acids on serum adipokine concentrations. Metabolism. 2009 Nov;58(11):1557-63. doi: 10.1016/j.metabol.2009.04.038. Epub 2009 Jul 9. PMID: 19592049; PMCID: PMC7134378.
35. Punyadeera C, Zorenc AH, Koopman R, McAinch AJ, Smit E, Manders R, Keizer HA, Cameron-Smith D, van Loon LJ. The effects of exercise and adipose tissue lipolysis on plasma adiponectin concentration and adiponectin receptor expression in human skeletal muscle. Eur J Endocrinol. 2005 Mar;152(3):427-36. doi: 10.1530/eje.1.01872. PMID: 15757860.
36. Lin Y, Peng Y, He S, Xu J, Shi Y, Su Y, Zhu C, Zhang X, Zhou R, Cui D. Serum IL-1ra, a novel biomarker predicting olanzapine-induced hypercholesterolemia and hyperleptinemia in schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018 Jun 8;84(Pt A):71-78. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.01.020. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29410009.
37. Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, Álvarez Ferré J, Padilla López CA, Rivas García F, Perona JS, García Aguilar R. Estudio de los niveles séricos de leptina, ceruloplasmina y lipoproteína (a) como indicadores del riesgo cardiovascular en una población de adolescentes de Granada (España) [Study of the serum levels of leptin, ceruloplasmin and lipoprotein (a) as indicators of cardiovascular risk in a population of adolescents in Granada (Spain)]. Nutr Hosp. 2011;26(5):1130-1133. doi: 10.1590/S0212-16112011000500032.
38. der Merwe MT, Panz VR, Crowther NJ, Schlaphoff GP, Gray IP, Froguel P, Joffe BI, Lönnroth PN. Free fatty acids and insulin levels--relationship to leptin levels and body composition in various patient groups from South Africa. Int J Obes Relat Metab Disord. 1999 Sep;23(9):909-17. doi: 10.1038/sj.ijo.0800969. PMID: 10490795.
39. Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. Dialogues Clin Neurosci. 2018 Mar;20(1):63-73. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/bpenninx. PMID: 29946213; PMCID: PMC6016046.

Поступила в редакцию 06.10.2023
Утверждена к печати 05.02.2024

Озорнин Александр Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. SPIN-код РИНЦ 2994-2630. Author ID РИНЦ 769509. ORCID iD 0000-0003-0560-7138. Author ID Scopus 55842295000.

Говорин Николай Васильевич, д.м.н., профессор. SPIN-код РИНЦ 2985-4320. Author ID РИНЦ 298637. ORCID iD 0000-0003-2955-6347. E-mail govorin-nik@ya.ru.

Сахаров Анатолий Васильевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, главный внештатный детский специалист психиатр Минздрава России в Дальневосточном федеральном округе (г. Чита). SPIN-код РИНЦ 1441-4806. Author ID РИНЦ 556868. ORCID iD 0000-0001-8835-6607. Author ID Scopus 57201327574. ResearcherID N-4261-2016. E-mail sakharov-chita@yandex.ru

✉ Озорнин Александр Сергеевич, aozor@yandex.ru

UDC 616.895.8:615.214:577.121:577.125.8

For citation: Ozornin A.S., Govorin N.V., Sakharov A.V. The content of non-esterified fatty acids and some adipokines in the blood serum in patients with the first episode of schizophrenia and the nature of their changes during antipsychotic therapy. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2024; 1 (122): 51-61. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-51-61

The content of non-esterified fatty acids and some adipokines in the blood serum in patients with the first episode of schizophrenia and the nature of their changes during antipsychotic therapy

Ozornin A.S., Govorin N.V., Sakharov A.V.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chita State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Gorky Street 39A, 672000, Chita, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. According to various authors, the prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia was 27-67%. Metabolic syndrome was pathogenetically related to cardiovascular pathology, which was the leading cause of death in patients with schizophrenia. At the same time, the increased content of non-esterified fatty acids in the blood serum and aberrant production of adipokines were important in the mechanisms of the development of metabolic syndrome. **Objective**: to study the content of non-esterified fatty acids and adipokines (adiponectin, adipsin and leptin) in the blood serum of patients with the first episode of schizophrenia during therapy with haloperidol and risperidone. **Material and Methods**. The study was carried out on the basis of the department of the first psychotic episode of the Regional Clinical Psychiatric Hospital named after V.Kh. Kandinsky. The main group included 212 patients (109 males and 103 females) with the diagnosis of "paranoid schizophrenia, observation period less than a year" (F20.09), their mean age was 27±6 years. The control group included mentally healthy individuals who were not registered as psychiatric patients (n=132), comparable in gender, age, body weight, body mass index to the patients of the main group. Depending on the acute treatment, two clinical groups were formed: group 1 (n=105) – therapy with the first generation antipsychotic haloperidol, group 2 (n=107) – therapy with the second generation antipsychotic risperidone. The content of non-esterified fatty acids (NEFA) in blood serum was measured using the colorimetric method for determining copper salts. The level of glycerol in blood serum was determined by the enzymatic photometric test with glycerol-3-phosphate oxidase. Multiplex analysis was used to study adipokines. **Results**. In patients with the first episode of schizophrenia, before the start of psychopharmacotherapy, the levels of NEFA, adiponectin and adipsin in the blood serum exceeded the values in the control group. After 8 weeks of therapy with haloperidol or risperidone, an increase in serum levels of NEFA and multidirectional changes in the content of adipokines were detected: when taking haloperidol, the amount of adiponectin increased, and when taking risperidone, the content of adiponectin decreased, and the concentration of leptin increased. **Conclusion**. Therapy with haloperidol and risperidone promoted similar changes in serum NEFA levels, but the effects of these drugs on the amount of adipokines differed. Further studies were needed to examine the effect of antipsychotics on adipokines and other indicators of lipid metabolism.

Keywords: schizophrenia, first episode, antipsychotics, haloperidol, risperidone, metabolic syndrome, non-esterified fatty acids, adipokines.

Received October 06, 2023 Accepted February 05, 2024

Ozornin Alexander S., D.Sc. (Medicine), professor of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Chita State Medical Academy” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russian Federation. SPIN-code RSCI 2994-2630. Author ID 769509. ORCID iD 0000-0003-0560-7138. Author ID Scopus 55842295000.

Govorin Nikolay V., D.Sc. (Medicine), professor. SPIN-code RSCI 2985-4320. Author ID 298637. ORCID iD 0000-0003-2955-6347. E-mail govorin-nik@ya.ru.

Sakharov Anatoly V., D.Sc. (Medicine), associate professor, Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Chita State Medical Academy” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russian Federation. SPIN-code RSCI 1441-4806. Author ID RSCI 556868. ORCID iD 0000-0001-8835-6607. Author ID Scopus 57201327574. ResearcherID N-4261-2016. E-mail sakharov-chita@yandex.ru

✉ Ozornin Alexander S., aozor@yandex.ru

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

УДК 616.89-008.441:616-036.22:159.944.4:574.24

Для цитирования: Бронский В.И., Толканец С.В., Бронская К.В., Гаврилюк Е.Н. Методология экологической психиатрии в изучении стресса, ассоциированного с COVID-19. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 1 (122). С. 62-71. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-62-71

Методология экологической психиатрии в изучении стресса, ассоциированного с COVID-19

Бронский В.И.[1], Толканец С.В.[1], Бронская К.В.[2], Гаврилюк Е.Н.[2]

[1] *УО «Гомельский государственный медицинский университет»*
Беларусь, 246000, Гомель, ул. Ланге, 5

[2] *ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»*
Беларусь, 246040, Гомель, ул. Ильича, 290

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Пандемия COVID-19 вызвала общественный резонанс и отразилась доминантой страха в общественном сознании. ВОЗ определила масштаб общемирового феномена как чрезвычайную ситуацию и инфодемию. Утрата условий безопасного взаимодействия усугубилась ограничительными противоэпидемическими мероприятиями, вынужденными изменениями жизненного стереотипа. Это позволило судить о пандемии COVID-19 как о медико-социальном феномене с формированием социально-стрессовых расстройств, ковидной нозофобии и снижением вакцинной мотивации. **Цель**: изучить клинико-психопатологические и социально-психологическое особенности невротических и психосоматических расстройств в постковидный период и характер вакцинной мотивации с помощью методологии экологической психиатрии. **Материал и методы**. В основу положена методология экологической психиатрии, включающая изучение факторов социальной экологии, демографических, клинико-психопатологических, социально-психологических. Из общей выборки (n=154) по принципу наибольшей уязвимости к стрессу сформированы 4 группы взрослых пациентов. Группа первичного обращения (n=62) – пациенты с жалобами тревожного характера и предполагаемой связью их с коронавирусной инфекцией, что клинически соответствует ковидной нозофобии. Группа сравнения (n=13) – пациенты с соматическими заболеваниями. Группа пациентов с психическими расстройствами (n=50) – наблюдение у психотерапевта, заболевание диагностировано до начала пандемии. Группа контроля (n=29) – условно здоровые лица, занимающиеся оздоровительным плаванием. Все обследованные разделены на вакцинированных и невакцинированных от COVID-19. **Результаты**. Оценка факторов социального окружения показала приоритетность во всех группах материального и семейно-бытового. Изучение клинико-нозологической структуры психических расстройств выявило преобладание следующих расстройств в группах: первичные пациенты – тревожные и соматоформные, пациенты с психическими расстройствами в анамнезе – тревожно-фобические расстройства. В группах условно здоровых лиц и пациентов с соматическими заболеваниями неврозоподобная патология не обнаружена. Синдромальные характеристики патогенетически ассоциированы с нозологией заболеваний: тревожные симптомы – с психореактивным расстройством, алгопатии – с соматоформным расстройством, депрессивная симптоматика – с расстройствами аффективного спектра, церебрастения – с психоорганическим синдромом и энцефалопатией. Ведущий синдром в группах первичных пациентов и пациентов с психическими расстройствами – неконтролируемая тревога, у пациентов с соматическими заболеваниями – соматогенная и цереброгенная астения. У первичных пациентов выраженность симптомов вегетативной дисфункции и тревоги превышает таковую у пациентов с соматической и психической патологией, что отражает сопряженность тревожного аффекта и вегетативной дисфункции. Выявлено распределение невакцинированных в группах пациентов: первично обратившиеся – 50%, условно здоровые – 10%, с соматической патологией – 10%, с психической патологией – 30%. **Заключение**. Методология экологический психиатрии позволила выявить низкий ранговый показатель фактора коронавирусной инфекции, что диссонирует с реальной угрозой инфекции здоровью и жизни и важно как для профилактической медицины, так и социальной психологии. Приведены социально-демографические, личностно-типологические и клинико-психопатологические характеристики противников вакцинации. Подтверждена целесообразность выделения в интересах реабилитации изученных групп пациентов, использования методологии экологической психиатрии, оптимизации вакцинной мотивации.

Ключевые слова: экологическая психиатрия, COVID-19, социально-стрессовые расстройства, ковидная нозофобия, противники вакцинации, вакцинная мотивация.

ВВЕДЕНИЕ

Понятие экологической психиатрии определено достаточно четко как специальный раздел психиатрии, предметом которого являются особенности отклонения психического здоровья в связи с антропогенными и природными изменениями и особыми условиями окружающей среды, к чему человек эволюционно не подготовлен. В первую очередь речь идет об информационном воздействиях [1, 2] в обществе и СМИ, вплоть до распространения и нагнетания недостоверных социальных мифов и стереотипов. К числу социальных потрясений относится и ковидная проблематика, которая, как и радиационная, имеет долговременные последствия и входит в разряд чрезвычайных ситуаций [3, 4].

Анализ общественных потрясений стал основой для обозначения феномена в форме «социально-стрессовых расстройств» [5]. Большой травмой для общественного сознания явилась произошедшая в 1986 г. Чернобыльская авария с отставленными и продолжительными психическими последствиями. Ведущей экологической детерминантой является фактор радиационной опасности, представляющий собой психологически опосредованную радиационную угрозу. Время на практике показало не только психогенную роль данного предиктора, но и его патогенную роль в развитии психосоматической патологии, прежде всего сердечно-сосудистой, при отсутствии сколько-либо значимых доз собственно радиационного фактора [6].

Вышесказанное обосновывает возможность использовать в нашем исследовании методологию экологической психиатрии [7], сформулированную при изучении последствий у ликвидаторов ЧАЭС [8] и населения радиоактивно загрязнённых территорий [9]. Описаны социально-психологические потрясения мирового масштаба от эпидемий гриппа [10]. Другим большим ударом для всего мира стала последняя пандемия, запустившая долговременные психические и общемедицинские последствия. С учетом социальной изоляции и постоянных объяснений её необходимости, риска развития тревожных опасений в связи с экономическим кризисом, истощением механизмов психологической защиты стало целесообразным рассматривать эпидемию COVID-19 как медико-социальное явление [11]. Существенный риск летального исхода провоцирует стресс-тревогу, усиливаемую проводимыми защитными мерами гигиенической профилактики, потерей близких, угрожающей статистикой и слухами в условиях неопределённости, что делает атмосферу страха постоянным спутником жизни. Информационно-психологическая природа угрозы задает свойства присутствия и определяет содержание окружения, что, по сути, изменяет характер социальной экологии.

Вакцинация взрослого населения – единственный способ сдерживания пандемии COVID-19, но она сопряжена с многочисленными проблемами – концептуальными, организационными, финансовыми и пр. В последнее время внимание специалистов смещается на социальный, медицинский, информационно-психологический, личностно-типологический и мотивационный аспекты, порой препятствующие вакцинной кампании. ВОЗ отнесла этот феномен к десятке угроз человечеству [12]. Противники вакцинации хотя и составляют меньший контингент населения, но отрицательно влияют на нейтральную часть, ещё не определившуюся в отношении прививок.

Проблематика антивакцинных настроений при катастрофических пандемиях отражена в работе S. Taylor [10], где отмечены разные аспекты, такие как боязнь осложнений от вакцин, беспокойство по поводу инъекций, мифы, игнорирование научной информации, демагогия противников вакцинации, приверженность мнению значимой группы, признание дезинформации за достоверные факты. К индивидуально-психологическим характеристикам отнесены тревожность и повышенная реактивность людей, ранее накопленный негативный опыт, ноцебо-эффект (неверная интерпретации общих симптомов и телесных ощущений как следствие прививки), представления о нездоровой природе прививок из-за их «неестественности». В исследованиях обзорного характера российских авторов представлены лишь данные онлайн-опросов, но отсутствуют данные по реагированию на пандемическую угрозу и отношение к прививкам на личностно-типологическом уровне в зависимости от исходного уровня личностной тревожности и имеющейся патологии. Лишь в двух работах отечественных авторов клинико-психологического характера намечаются пути решения этих вопросов [11, 13].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинико-психопатологические и социально-психологическое особенности невротических и психосоматических расстройств в постковидный период и характер вакцинной мотивации с помощью методологии экологической психиатрии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методология исследования вытекает из опыта работы по чернобыльской ситуации с рекомендованным выделением базовых групп, по аналогии нами были сформированы клинические группы исследования. Методология определяется структурированным инструментом – квантифицированной картой (с анкетной частью, ранжированной оценкой факторов социальной экологии, выявлением отношения к вакцинации и причин воздержания от неё невакцинированных по авторскому опроснику).

Клинический раздел предполагает осмотр психоневролога, психотерапевта, терапевта, верификацию диагноза по критериям МКБ-10. Клинико-психопатологический метод предусматривает качественную оценку тревожно-депрессивного синдрома (наряду с астенией, церебрастенией, тревогой, когнитивной дисфункцией). Психометрический раздел включает оценку тревожности GAD-7 [14] и вегетативной дисфункции [15].

Из общей выборки (n=154) исследования в соответствии со степенью уязвимости к стресс-факторам окружающей среды были сформированы 4 группы взрослых пациентов. Группа первичного обращения (n=62) – пациенты с жалобами тревожного характера и предполагаемой связью их с коронавирусной инфекцией, что клинически соответствует понятию ковидной нозофобии; их средний возраст составил 44,7 года (от 20 до 76 лет), женщины преобладали по сравнению с мужчинами (50 против 14). Группа сравнения (n=13) – пациенты с соматическими заболеваниями (болезни системы кровообращения), с примерно одинаковым распределением мужчин и женщин (6 и 7), их средний возраст составил 53 года (от 20 до 81 года). Группа пациентов с психическими расстройствами (n=50) – проходили наблюдение у психотерапевта, заболевание наступило еще до пандемии; женщины преобладали по сравнению с мужчинами (36 против 14), средний возраст составил 48 лет (от 20 до 80 лет). Группа контроля (n=29) – условно здоровые лица, занимающиеся оздоровительным плаванием; женщины преобладали по сравнению с мужчинами (21 против 9), средний возраст составил 44 года (от 24 до 73 лет).

Кроме того, все обследованные были разделены на вакцинированных и невакцинированных от COVID-19. Половозрастной состав обследованных в выделенных группах не отличался от нормального распределения.

Полученные данные обработаны с помощью вариационной статистики с определением t-критерия Стьюдента и точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлены данные ранжированной оценки 5 факторов социального окружения. Обнаружено, что во всех сравниваемых группах первые ранговые места принадлежат двум факторам – материальному и семейно-бытовому, производственный фактор был менее значимым. В однотипных по клиническому профилю группах первичных пациентов и пациентов с психическими расстройствами (далее – ПР) фактор коронавирусной инфекции смещен на четвертое место. Примечательно положение этого фактора среди первично обратившихся, имеющих выраженные признаки ковидной нозофобии.

Таблица 1. **Ранжированная оценка восприятия внешнесредовых и социальных факторов в группах обследованных, баллы (M±m)**

Фактор	1	2	3	4
Социально-экономический	3,8	3,2	3,1	4,4
Производственный	3,2	3,2	2,5	3,2
Материальный	3,9	3,3	5,1	3,9
Коронавирусной инфекции	3,6	5,0	4,2	3,4
Семейно-бытовой	3,7	2,5	4,6	5,1

Примечание. Обозначение групп: 1 – первично обратившиеся пациенты, 2 – условно здоровые лица, 3 – пациенты с соматическими заболеваниями, 4 – пациенты с психическими расстройствами.

Для пациентов с соматической патологией наиболее значимыми были факторы, определяющие субъективное психологическое благополучие в ближнем окружении, нежели фактор коронавирусной инфекции, что интерпретируется как охранительный модус поведения в рамках семьи, стремление ограждать себя от неприятных переживаний из-за наличия соматической болезни.

В группе условно здоровых лиц доминирует фактор коронавирусной инфекции, интерпретируемый критическим осознанием допустимости шанса заболеть, направленностью на возможность противостоять риску заражения охранительными мерами заботы о здоровье, что особенно контрастирует с ковидной нозофобией в группе первично обратившихся пациентов. Второе рейтинговое место производственного фактора отражает их более высокую социально-трудовую мотивацию, большую целеустремленность и активность, а периферийный ранг семейно-бытового фактора свидетельствует о благополучии в семейной системе, удовлетворенности супружескими и детско-родительскими отношениями. К тому же первое ранговое место фактора COVID-19 в данной группе согласуется с осознанной мотивацией к продолжению в условиях пандемии занятий спортом, укреплению здоровья и иммунитета, закаливанию у лиц с более высоким образовательным уровнем (75% имеют высшее образование).

Сравнительно однотипное ранжирование среди пациентов с психическими расстройствами и первично обратившихся определяет их сходство по генезу ситуационного стресса. Занижение значимости фактора COVID-19 у пациентов с ПР свидетельствует о привыкании к представляющей опасность ситуации, игнорировании реальной угрозы для здоровья и жизни, но при стабильно сохраняющейся тревожной доминанте. Для них характерны продолжительность наблюдения, медикаментозная редукция тревоги и дистимии (по типу невротической депрессии).

Таким образом, на фоне индуцированного эпидемией COVID-19 стресса наиболее неблагополучные социо- и психометрические параметры были выявлены в группе первично обратившихся пациентов, проявивших себя как наиболее уязвимые в ситуации значительного по силе и продолжительности стресса.

Клинико-нозологическая структура психических расстройств

В группе первичных пациентов в соответствии с критериями МКБ-10 впервые диагностированы психореактивные и невротические расстройства как последствие психогенной травмы: 46% – тревожные (F41), 35% – соматоформные (F41), 5% – реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации (F43), 3% – неврастения (F48.0), органическое эмоционально лабильное расстройство (F06), включая астенический и тревожный варианты – 8%, дистимия (F34.1) – 3%.

В группах условно здоровых лиц и пациентов с соматическими заболеваниями неврозоподобная патология не была обнаружена. В группе пациентов с психическими расстройствами преобладали тревожно-фобические расстройства (F4) – 26%, с одинаковой частотой встречались расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью (F06), и тревожный вариант дистимии (F34.1) – по 22%.

Синдромальный анализ психопатологической симптоматики в группе первично обратившихся пациентов показал высокую частоту встречаемости таких ведущих синдромов, как тревожный (52%) и астенический (22%), и отсутствие депрессивного синдрома. В группе пациентов с психическими расстройствами в анамнезе преобладал тревожный синдром (50%), с более редкой частотой были зарегистрированы депрессивный (30%) и астенический (12%) синдромы. Установлено, что с увеличением продолжительности расстройств (заболевание диагностировано до начала пандемии COVID-19) возрастает доля депрессивных расстройств.

При сравнительном межгрупповом сопоставлении установлено, что частота встречаемости тревожных расстройств в группе первичных пациентов в 2,5 раза превышает таковую в группе пациентов с психическими расстройствами в анамнезе (62,5% против 26%, $p<0,05$). Кроме того, среди первичных пациентов по сравнению с пациентами с психическими расстройствами в анамнезе возрастает доля патологических форм реагирования на коронавирусную психотравму (в виде расстройств адаптации) – 7,8% против 5,0% ($p>0,05$), незначительно чаще встречается генерализованное тревожное расстройство (40% против 35%; $p>0,05$), с высокой частотой в ответ на угрозу инфицирования развиваются соматоформные расстройства (32,8% против 0%). Следовательно, группа первично обратившихся пациентов отличается большей подверженностью негативному воздействию стрессовой ситуации, менее низкой стрессоустойчивостью, более высоким уровнем тревоги.

В группе пациентов с психическими расстройствами в анамнезе чаще встречаются расстройства невротического регистра (тревожные, тревожно-фобические, расстройства адаптации). В то время как в группе первичных пациентов выявлено преобладание выраженных проявлений тревожных (46% против 26%, $p<0,05$) и соматоформных расстройств (при отсутствии такового распределения в группе пациентов с психиатрическим диагнозом в анамнезе). Значительная доля тревожной симптоматики, вызванной переживаниями за здоровье своё и близкого окружения, проявляется в виде генерализованного тревожного расстройства, сопровождающегося чрезмерной тревогой на фоне реально угрожающей ковидной ситуации. С одной стороны, зачастую это обусловлено психогенным радикалом личности, с другой, связано с неразвернутой ипохондрической симптоматикой, преимущественно в форме соматической тревоги. С последним согласуется и абсолютное превалирование соматоформных расстройств, так как одним из критериев является известный временной критерий.

Выявленные клинико-синдромальные характеристики в сравниваемых группах пациентов патогенетически обоснованы нозологией заболеваний: тревожные симптомы ассоциированы с психореактивным расстройством, алгопатии – с соматоформным расстройством, депрессивная симптоматика – с расстройствами аффективного спектра, церебрастения – с психоорганическим синдромом и энцефалопатией. Ведущим синдромом в группах первичных пациентов и пациентов с психическими расстройствами является устойчивая неконтролируемая тревога вследствие сходства базовых звеньев патогенеза. В группе пациентов с соматическими заболеваниями преобладает соматогенная и цереброгенная астения с избыточной истощаемостью психических функций. За ведущей фасадной тревожной симптоматикой в группе первичных пациентов скрываются маскированные алгопатии.

Данные клинико-синдромальной диагностики подтверждаются показателями психометрического тестирования с использованием Опросника для выявления признаков вегетативных нарушений (Вейн А.М., 1998) и оценкой уровня тревоги по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, представленными в таблице 2.

Таблица 2. **Результаты психометрического тестирования в группах обследованных пациентов, баллы (M±m)**

Группа пациентов	Вегетативная дисфункция	Тревожность
Первично обратившиеся	42±2,0	10±0,7
Условно здоровые лица	18±3,2	1,8±0,4
С соматическими заболеваниями	24,5±3,0	7,9±0,6
С психическими расстройствами	27,0±2,9	7,8±0,7

Примечание. Статистическая значимость межгрупповых различий: p<0,001 – условно здоровые и первичные, условно здоровые и с соматической патологией, условно здоровые и с психической патологией; p<0,05 – первичные и с соматической патологией, первичные и с психической патологией.

В группе первично обратившихся пациентов выраженность симптомов вегетативной дисфункции статистически значимо (p<0,001) превышает таковую как в группах пациентов с соматической и психической патологией (42±2,0 против 24,5±3,0 и 24,5±3,0 балла), в которых зафиксированы умеренные вегетативные нарушения, так и в группе условно здоровых лиц (18±3,2 балла), где незначительно превышен уровень нормы (до 14 баллов интерпретируется как отсутствие вегетативных нарушений). Выявленный высокий уровень вегетативной дисфункции ассоциирован с тревожным аффектом в группах первичных пациентов и пациентов с психическими расстройствами. Выраженность тревоги группе первичных пациентов вследствие их зачастую высокой восприимчивости опасной ситуации ковидного инфицирования статистически значимо (p<0,05) превосходит таковую в группах пациентов с соматической и психической патологией. Полученные показатели иллюстрируют сопряженность тревожного аффекта и вегетативной дисфункции.

Из выборки исследования более половины (51%) пациентов отказались от вакцинирования, что позволило отнести их к противникам вакцинации. Получено следующее распределение невакцинированных в группах пациентов: первично обратившиеся – 50%, условно здоровые – 10, с соматической патологией – 10%, с психической патологией – 30%.

Полученные данные социометрического анализа продемонстрировали парадоксальное снижение рангового веса психогенного фактора коронавирусной инфекции по сравнению с социально-экономическим, производственным, материальным и семейно-бытовым, что было однотипным как для вакцинированных, так и для невакцинированных.

Т.е. в обследованной выборке в целом реальный летальный риск новой коронавирусной инфекции оказался недооцененным, что подлежит более расширенному изучению во взаимодействии с социальными общественными институтами. Вероятно, неадекватная оценка риска обусловила категорическое неприятие вакцинной профилактики у половины изученного контингента. Анализ контингента невакцинированных показал преобладание женщин, лиц с низким уровнем образования, низкой осведомленностью об эпидемии коронавируса, ограниченным доступом к актуальной и точной медицинской информации, скептическим отношением к прививкам. Установлено, что клинико-психопатологические характеристики также участвуют в формировании вакцинной мотивации.

В группе первичных пациентов, которые, как показали итоги отбора, были более других пациентов озабочены возможностью заражения и летального исхода от COVID-19, в то же время зарегистрирован больший процент случаев самоустранения. Преобладающие мотивы отказов касались сомнений в безопасности вакцинации в той или иной мере, недоверия к целесообразности прививок, что было характерно для обследованных всех групп. Аналогичная мотивация уклонения от вакцинации наблюдалась и в группе пациентов с психическими расстройствами. В группе пациентов с соматической патологией обнаружен меньший процент невакцинированных, чем в группах первично обратившихся и пациентов с психическими расстройствами в анамнезе, что, по-видимому, объясняется большим уровнем доверия к вакцинации и медицинским работникам терапевтического профиля. Демонстрируемое безразличное отношение согласуется с вероятностью скрытого сопротивления и неверной оценкой неблагоприятных последствий в случае уклонения от обязательной вакцинации в условиях эпидемии. Меньшая часть зафиксированных случаев отказа от прививок в группе условно здоровых приходится на лиц с высоким образовательным уровнем, преобладанием оздоровительной мотивации, завышенной оценкой собственных возможностей.

Комплексный клинико-психопатологический анализ выявил статистически значимый (p<0,05) более высокий удельный вес совокупной тревожно-депрессивной патологии у противников вакцинации по сравнению с вакцинированными (89,7% против 62,3%). Изучение типов тревожных расстройств показало преобладание генерализованного тревожного расстройства (F41) в группе первично обратившихся пациентов, причем как среди невакцинированных, так и вакцинированных (89,7% против 62,3%; p<0,05).

Выявлены статистически значимо более высокие значения психометрических показателей тревожности и вегетативной дисфункции в группе невакцинированных. Соответственно тревожность у невакцинированных составила 8,7 балла против 5,9 балла у вакцинированных (p=0,001), выраженность вегетативной дисфункции – 36,7 балла против 28,7 балла (p=0,03).

Большая выраженность тревожного поведенческого радикала со склонностью к нарастанию чувства опасности, к сомнениям и колебаниям в ситуации введения новых правил и ограничений, вызванных распространением инфекции, среди невакцинированных в группе условно здоровых в сравнении с пациентами с психическими расстройствами свидетельствует о преобладании психогенно-ситуативного генеза тревоги. Это согласуется с представлением о большей уязвимости невакцинированных условно здоровых лиц от внешнего стресса в нестабильной и непредсказуемой ситуации. Относительное снижение уровня тревожности в группе лиц с психическими расстройствами может быть связано с продолжительным течением болезни, патологической адаптацией к стресссору, трансформацией тревоги в сторону расстройств аффективного спектра (тревожно-депрессивные), в большинстве случаев – с приверженностью назначенной психофармакотерапии.

В группе условно здоровых лиц отсутствует актуальная соматическая и психическая патология. Психометрические показатели тревожности и состояния вегетативной дисфункции имеют субпороговое значение, так как интенсивная двигательная активность и постоянные занятия физическим оздоровлением определяют высокий уровень выносливости. Факультативный фактор коронавирусной инфекции, занимающий одинаковые позиции наряду с семейно-бытовым и материальным факторами, отражает критическое отношение к нему. Активный модус поведения свидетельствует о критическом (без гиперболизации) осознании ситуации, самоконтроле и подтверждается большим количеством вакцинированных.

В группе пациентов с соматической патологией в качестве ведущего выступает астенический синдром (по типу соматогенной астении). Вместе с тем этим пациентам присущи тревожные опасения и беспокойство в связи с возможностью еще большего ухудшения соматического неблагополучия, в ряде случаев на передний план выходит ипохондрическая симптоматика. Кроме того, неадаптивные психологические защиты (ригидность, установка на сохранение стабильности, избегание потрясений, щадящее поведение) утяжеляют клиническое течение основного заболевания. Все эти аспекты должны учитываться в программах персонализированной реабилитации.

Реабилитационные мероприятия в постковидный период были реализованы с учётом феномена ковидной фобии, наиболее выраженного в группе первичных пациентов и менее представленного в других группах. Психотерапевтические мероприятия имели психообразовательную и психокорригирующую направленность. Тревожная симптоматика купировалась назначением анксиолитиков и антидепрессантов по общепринятым алгоритмам терапии. Следует учитывать индивидуально-психологические особенности соматических больных (ригидность мышления, консерватизм, низкая стрессоустойчивость, стремление к сверхконтролю). Подлежит изучению парадоксальный феномен низкой приверженности к вакцинации из-за сомнений в безопасности и полезности действия вакцин, усиливаемой ковидной тревогой и непредсказуемостью ситуации. С целью профилактики целесообразны практики укрепления физического и психического здоровья, направленные на гармоничное мировосприятие, психологическое равновесие, выработку активных жизненных установок, адекватную оценку стрессорной ситуации, взвешенное отношение к мерам первичной профилактики в условиях распространения коронавируса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подходом в исследовании социальных, материально-экономических, медицинских и психологических последствий пандемии COVID-19 выбрана методология экологической психиатрии, являющаяся ведущим принципом оценки социально-психологического механизма поведения личности и малых социальных групп в условиях чрезвычайной ситуации с длительным течением. Социально-стрессовая проблематика обследованных групп пациентов характеризуется снижением значимости фактора коронавирусной инфекции в сравнении с материальным и семейно-бытовым факторами и не согласуется с реальной опасностью инфекционного заражения. Группа условно здоровых лиц отличается гармоничным, взвешенным типом реагирования к стресс-фактору, рациональным поведением, сохранением ценностных ориентаций, активного физического и социального функционирования. Социально-психологический механизм рассматривается нами как искусственно создаваемые условия (в том числе социально-психологические), формирующие социальные представления человека, влияющие на поведение в социуме, посредством интериоризации нового социального знания, использования необходимых психологических закономерностей и процедур, результатом которых является появление предусмотренного эффекта и формирование эффективных моделей поведения личности в пределах микросоциума.

К особенностям психологического реагирования в экологически неблагополучной ситуации высокого риска инфицирования, вызвавшей нарушение условий стандартной жизнедеятельности, нами отнесены тревожные расстройства, наиболее выраженные в группе первично обратившихся пациентов с ковидной нозофобией. Социально-психологические и демографические характеристики противников вакцинации, выявленные по материалам собственного исследования, позволили составить их обобщенный психологический портрет: это в основном женщины, с неуравновешенными чертами личности, невысоким уровнем образования, приоритетом материальных и социально-экономических ценностей, недооценкой фактора коронавирусной инфекции. Изучение клинических проявлений психопатологической симптоматики показало значимое преобладание тревожных расстройств. В структуре поведенческой мотивации противников вакцинации превалируют сомнения в эффективности прививок и опасения осложнений, иррациональные стереотипы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование осуществлено в рамках бюджетного финансирования основных направлений научной деятельности УО «Гомельский государственный медицинский университет».

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрена этическим комитетом ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (протокол № 1 от 20.05.2021 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Семке В.Я. Экологическая психиатрия: настоящее и будущее. Социальная и клиническая психиатрия. 1992. № 3. С. 5-19. Semke VYa. Ecological psychiatry: present and future. Social and Clinical Psychiatry. 1992:3:5-19. (in Russian).
2. Александровский Ю.А. Социально-стрессовые расстройства. Русский медицинский журнал. 1996. № 2. С. 3-42. Aleksandrovsky YuA. Social stress disorders. Russian Medical Journal. 1996;2:3-42 (in Russian).
3. Стоянова И.Я., Иванова А.А., Смирнова Н.С., Лебедева В.Ф., Руденко Л.С., Магденко О.В., Бохан Н.А. Психические нарушения, развивающиеся в кризисно-экстремальной ситуации пандемии коронавируса: актуальная проблематика и особенности психолого-психотерапевтического консультирования. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2021. № 1 (110). С. 71-77. Stoyanova IYa, Ivanova AA, Smirnova NS, Lebedeva VF, Rudenko LS, Magdenko OV, Bokhan NA. Mental disorders developing in the crisis-extremal situation of the coronavirus pandemic: focal problems and features of psychological-psychotherapeutic counseling. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2021;1(110):71-77 https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-1(110)-71-77 (in Russian).
4. Стоянова И.Я., Гуткевич Е.В., Лебедева В.Ф., Иванова А.А., Бохан Н.А. Психологические факторы, наносящие транснациональный урон общественному психическому здоровью населения в период пандемии. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2022. № 1 (114). С. 46-56. Stoyanova IYa, Gutkevich EV, Lebedeva VF, Ivanova AA, Bokhan NA. Psychological factors causing transnational hazard to the public mental health during a pandemic. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2022;1(114):46-56. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-1(114)-46-56 (in Russian).
5. Александровский Ю.А. Социогенные психические расстройства. Российский психиатрический журнал. 2014. № 3. С. 19-23. Aleksandrovsky YuA. Sociogenic mental disorders. Russian Journal of Psychiatry. 2014;3:19-23 (in Russian).
6. Краснов В.Н. Взаимодействие специалистов – перспектива совершенствования диагностики и терапии психических расстройств. Взаимодействие специалистов в оказании помощи при психических расстройствах: тезисы докладов общероссийской конференции. М.: Изд-во Медпрактика-М, 2009. С. 28. Krasnov VN. The interaction of specialists is a prospect for improving the diagnosis and treatment of mental disorders. Interaction of specialists in providing assistance for mental disorders: abstracts of reports of the all-Russian conference. Moscow: Medpraktika-M Publishing House, 2009:28 (in Russian).
7. Рудницкий В.А., Счастный Е.Д., Никитина В.Б., Костин А.К., Бохан Н.А., Аксенов М.М., Гребенюк О.В., Кибардина А.С., Голощапов С.И. Экологическая психиатрия: Проблемы становления и роста, клинические варианты, связи со смежными психиатрическими дисциплинами (клинической, биологической, социальной психиатрией и наркологией). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2015. № 1 (86). С. 43-50. Rudnitsky VA, Schastnyy ED, Nikitina VB, Kostin AK, Bokhan NA, Aksenov MM, Grebenyuk OV, Kibardina AS, Goloshchapov SI. Environmental psychiatry: Problems of formation and growth, clinical options, connections with related psychiatric disciplines (clinical, biological, social psychiatry and narcology). Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2015;1(122):51-17 (in Russian).
8. Краснов В.Н. Организационные и методологические проблемы экологической психиатрии. Клинические и организационные вопросы пограничной психиатрии: материалы республи-

канской научно-практ. конф. М.; Ставрополь, 1994. С. 235-237. Krasnov VN. Organizational and methodological problems of environmental psychiatry. Clinical and organizational issues in borderline psychiatry: materials of the Republican scientific and practical conference. Moscow; Stavropol, 1994:235-237 (in Russian).

9. Бронский В.И. Приспособительные психофизиологические механизмы и психосоматическое здоровье критических групп населения на радиоактивно загрязнённых территориях: дис. … к.м.н. Гомель, 1999. 182 с. Bronsky VI. Adaptive psychophysiological mechanisms and psychosomatic health of critical groups of the population in radioactively contaminated areas: dissertation … Cand. Sc. (Medicine) Gomel, 1999:182 (in Russian).
10. Taylor S. The psychology of pandemics. Preparing for the next Global Outbreak of Infectious Disease. Cambridge Scholars Publishing, 2020:158.
11. Осколкова С.Н. Амбулаторные случаи психических нарушений в период коронавирусной эпидемии COVID-19. Психиатрия. 2020. Т. 18, № 3. С. 49-57. Oskolkova SN. Out-patient cases of mental disorders in COVID-19. Psychiatry. 2020;18(3):49-57. https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-49-57 (in Russian).
12. Ten threats to global health in 2019: WHO: [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019. Дата доступа: 22.07.2022.
13. Васильева А.И., Караваева Т.А., Радионов Д.С., Яковлев А.В. Исследование взаимосвязи социально-демографических характеристик и индивидуального опыта пандемии COVID-19 с отношением к вакцинации для определения мишеней психосоциальных интервенций. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2021. Т. 55, № 2. С. 27-36. Vasilieva AV, Karavaeva TA, Radionov DS, Yakovlev AV. The sociodemographic characteristics and pandemic COVID-19 individual experience and their impact on vaccination attitude study aimed to determine the psychosocial interventions targets. V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2021;55(2):27-36. https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-2-27-36 (in Russian).
14. Опросник ГТР-7 (GAD-7) и рекомендации WFSBP по терапии генерализованного тревожного расстройства. Обозрение психиатрии и медицинской психологии. 2013. № 2. С. 71. GAD-7 questionnaire and WFSBP recommendations for the treatment of generalized anxiety disorder. V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2013;2:71 (in Russian).
15. Вейн А.М., Яковлев Н.А., Слюсарь Т.А. Вегетативная дистония. М., 1996. 373 с. Vein AM, Yakovlev NA, Slyusar TA. Vegetative dystonia. Moscow, 1996:373 (in Russian).

Поступила в редакцию 19.09.2023
Утверждена к печати 05.02.2024

Бронский Владимир Иванович, д.м.н., доцент, доцент кафедры общей и клинической фармакологии УО «Гомельский государственный университет». ORCID iD 0000-0002-4301-1522.

Толканец Сергей Васильевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, курс психиатрии УО «Гомельский государственный университет». ORCID iD 0000-0002-9020-7712. tolkanec@mail.ru

Бронская Ксения Владимировна, с.н.с. лаборатории клинических исследований ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». ORCID iD 0000-0002-8478-6316.

Гаврилюк Елена Николаевна, врач-психотерапевт терапевтического отделения консультативной поликлиники, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». ORCID iD 0009-0003-4499-8466. lena1883@mail.ru

✉ Бронская Ксения Владимировна, ks_bronski@mail.ru

UDC 616.89-008.441:616-036.22:159.944.4:574.24

For citation: Bronsky V.I., Tolkanets S.V., Bronskaya K.V., Gavrilyuk E.N. Methodology of environmental psychiatry in the study of stress associated with COVID-19. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2024; 1 (122): 62-71. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-62-71

Methodology of environmental psychiatry in the study of stress associated with COVID-19

Bronsky V.I.[1], Tolkanets S.V.[1], Bronskaya K.V.[2], Gavrilyuk E.N.[2]

[1] *Educational Institution "Gomel State Medical University"*
Lange Street 5, 246000, Gomel, Belarus

[2] *State Institution "Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology"*
Ilyich Street 290, 246040, Gomel, Belarus

ABSTRACT

Background. The COVID-19 pandemic had a public effect and reflected the dominant fear in the public consciousness. WHO defined the scale of the global phenomenon as an emergency and infodemic. The loss of conditions for safe interaction was aggravated by restrictive anti-epidemic measures, forced changes in life patterns. This made it possible to consider the COVID-19 pandemic as a medical and social phenomenon with the development of social stress disorders, COVID nosophobia and decrease in motivation to get vaccinated. **Objective**: to study clinical-psychopathological and socio-psychological features of neurotic and psychosomatic disorders in the post-COVID period and the nature of motivation to get vaccinated using the methodology of environmental psychiatry. **Material and Methods**. The design of the study was based on the methodology of environmental psychiatry, including the study of social ecology, demographic, clinical-psychopathological, socio-psychological factors. From the total sample (n=154), 4 groups of adult patients were formed based on the principle of a higher vulnerability to stress. The initial treatment group (n=62) – patients with complaints of an anxiety nature and their supposed association with coronavirus infection, which clinically corresponded to COVID nosophobia. The comparison group (n=13) – patients with somatic diseases. The group of patients with mental disorders (n=50) – observation by a psychotherapist, the disease was diagnosed before the onset of the pandemic. The control group (n=29) – apparently healthy individuals involved in recreational swimming. All those examined were divided into those vaccinated and those not vaccinated against COVID-19. **Results**. The assessment of social-environmental factors showed priority of financial and family factors in all groups. The study of the clinical and nosological structure of mental disorders revealed the predominance of the following disorders in groups: primary patients – anxiety and somatoform, patients with the history of mental disorders – anxiety-phobic disorders. In the groups of apparently healthy individuals and patients with somatic diseases, neurosis-like pathology was not found. Syndromal characteristics were pathogenetically associated with the nosology of diseases: anxiety symptoms – with psychoreactive disorder, algopathies – with somatoform disorder, depressive symptoms – with mood spectrum disorders, cerebrovascular disease – with psychoorganic syndrome and encephalopathy. The leading syndrome in groups of primary patients and patients with mental disorders was an uncontrollable anxiety, in patients with somatic diseases - somatogenic and cerebrogenic asthenia. In primary patients, the severity of symptoms of autonomic dysfunction and the severity of anxiety exceeded those of patients with somatic and mental pathologies, that reflected the conjugation of anxious affect and autonomic dysfunction. The distribution of unvaccinated patients in groups of patients was revealed as follows: those who initially addressed – 50%, apparently healthy – 10%, with somatic pathology – 10%, with mental pathology – 30%. **Conclusion**. The methodology of environmental psychiatry made it possible to identify the low ranking indicator of the coronavirus infection factor, which was discordant with the real threat of infection to health and life and was important both for preventive medicine and social psychology. The sociodemographic, individual-typological and clinical-psychopathological characteristics of opponents of vaccination were presented. The expediency of identifying the studied groups of patients in the interests of rehabilitation, using the methodology of environmental psychiatry, and optimizing motivation to get vaccinated was confirmed..

Keywords: environmental psychiatry, COVID-19, social-stress disorders, COVID nosophobia, opponents of vaccination, motivation to get vaccinated.

Received September 19, 2023 Accepted February 05, 2024

Bronsky Vladimir I., D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Educational Institution “Gomel State Medical University”, Gomel, Belarus. ORCID iD 0000-0002-4301-1522.

Tolkanets Sergey V., Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Course of Psychiatry, Educational Institution “Gomel State Medical University”, Gomel, Belarus. ORCID iD 0000-0002-9020-7712. tolkanec@mail.ru

Bronskaya Ksenia V., senior researcher, Clinical Research Laboratory, State Institution “Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology”, Gomel, Belarus. ORCID iD 0000-0002-8478-6316.

Gavrilyuk Elena N., psychotherapist of the Therapeutic Department of the Advisory Clinic, State Institution “Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology”, Gomel, Belarus. ORCID iD 0009-0003-4499-8466. lena1883@mail.ru

✉ Bronskaya Ksenia V., ks_bronski@mail.ru

ЛЕКЦИИ. ОБЗОРЫ

УДК 616.89-008.441.45-053.6(048.83)

Для цитирования: Шапошникова Ю.В. Несуицидальные самоповреждения в подростковом возрасте. Факторы риска и особенности течения (обзор литературы). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 1 (122). С. 72-79. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-72-79

Несуицидальные самоповреждения в подростковом возрасте. Факторы риска и особенности течения (обзор литературы)

Шапошникова Ю.В.

КГБУЗ «Красноярский краевой психоневрологический диспансер № 1»
Россия, 660001, Красноярск, ул. Копылова, д. 78

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Согласно опубликованным результатам многочисленных исследований, за последние 20 лет произошел значительный рост несуицидальных самоповреждений (НССП) среди подросткового населения. **Цель**: выявление факторов риска и особенностей несуицидальных самоповреждений в подростковом возрасте по открытым базам научных медицинских статей отечественных и зарубежных авторов. **Материалы и методы**: систематизированы и проанализированы научные публикации по факторам риска развития, особенностям течения различных видов НССП, отобранные из изданий открытого доступа. В работе использован общетеоретический научный метод на основе сравнительного анализа современной научной отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, типизация современных знаний. Подбор работ в информационно-поисковой системе проводился по ключевым словам: психическое здоровье подростков, склонность к суицидальному риску, самоповреждающее поведение, распространенность и факторы риска НССП. По материалам литературного обзора освещено современное состояние проблемы несуицидальных самоповреждений, выделены факторы риска, описаны особенности несуицидальных самоповреждений, показана связь между выраженностью самоповреждения и индивидуально-психологическим складом личности (склонность к конфликтности, вспышкам агрессии и тревожно-депрессивному реагированию, невротизации, сниженной самооценке). Сделано заключение, что своевременное выявление факторов риска, знание особенностей самоповреждающего поведения, ранняя психодиагностика проявлений НССП играют важную роль при определении персонализированной тактики оказания психолого-психиатрической помощи, что влияет на дальнейшее психическое состояние подростков.

Ключевые слова: несуицидальное самоповреждающее поведение, оценка распространенности, факторы риска, клинические проявления, личностно-психологические особенности, самонеудовлетворенность, подростковый возраст.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема несуицидального самоповреждающего поведения представляет актуальную тему для детских и подростковых психиатров, психотерапевтов и других специалистов, работающих с подростками и членами их семей. По данным многочисленных исследований, за последние 20 лет наблюдается значительный рост самоповреждений. В соответствии с критериями DSM-5 расстройство или состояние «несуицидальное самоповреждение» (НССП) соответствует временному периоду в течение последнего года с наличием 5 дней и более, когда индивидом намеренно совершались акты самоповреждения поверхности тела без суицидальной цели. Одно из первых зарубежных исследований о распространенности НССП среди подростков, проведенное в Канаде, опубликовано в 2002 г. Из 440 учащихся старших классов средних школ и студентов путем скрининга у 14% респондентов выявлены признаки самоповреждающего поведения, в основном у девушек, преобладание самопорезов, наличие симптомов тревоги и депрессии, снижение стрессоустойчивости [1]. Несмотря на небольшое количество опубликованных данных о НССП до начала 2000-х гг., в мировом сообществе отчетливо прослеживается тенденция к их быстрому распространению не только в молодежной среде (17,2% – среди подростков, 13,4% – среди молодых людей), но и среди взрослых (5,5%), что обосновывает необходимость проведения исследований на основе стандартизированной методологии [2].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление факторов риска и особенностей несуицидальных самоповреждений в подростковом возрасте по открытым базам научных медицинских статей отечественных и зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами систематизированы и проанализированы научные публикации по факторам риска развития, особенностям течения различных видов НССП, отобранные из изданий открытого доступа. В работе использован общетеоретический научный метод на основе сравнительного анализа современной научной отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, типизация современных знаний. Подбор работ в информационно-поисковой системе проводился по ключевым словам: психическое здоровье подростков, склонность к суицидальному риску, самоповреждающее поведение, распространенность и факторы риска НССП.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

К настоящему времени во многих странах мира были проведены исследования, посвященные оценке распространенности самоповреждающего поведения, показавшие высокую встречаемость данного феномена в неклинических подростковых выборках. Подростковый возраст наиболее уязвим для развития НССП, что связано с повышенной реакцией на стимулы и незрелым контролем импульсов, предрасположенностью подростков к риску [3]. Возраст участников исследований к периоду начала самоповреждений приходится в среднем на 14-16 лет, хотя встречаются исследования, свидетельствующие о более раннем (до 14 лет) появлении признаков самоповреждающего поведения; рецидив НССП предсказывал симптомы тревоги и депрессии, расстройства пищевого поведения [4, 5, 6, 7].

Преобладающая доля НССП в основном приходится на средний подростковый возраст, прослеживается очевидная тенденция к увеличению в раннем и среднем подростковом и к уменьшению в позднем подростковом возрасте и в период наступления ранней взрослости. Обследование австралийских подростков (n=1943) обнаружило НССП у 8% опрошенных, с более высокой частотой у девочек и в среднем подростковом возрасте (15 лет), тенденцию к снижению к 29 годам, связь НССП с симптомами депрессии и тревоги, антисоциальным поведением, употреблением алкоголя и каннабиса, курением. Систематический обзор лонгитюдных исследований показал, что распространенность НССП достигает пика в среднем подростковом возрасте (15-16 лет) и снижается в молодом возрасте, основными предикторами выступают депрессивные симптомы и женский пол [9]. 280 (13,8%) из 2 008 шотландских школьников сообщили о самоповреждениях, из них 200 (71%) имели один такой эпизод в течение последних 12 месяцев, прогностическими факторами являлись беспокойство по поводу сексуальной ориентации и опыт сексуального насилия [10].

Обследование 2 410 английских учащихся показало, что 168 (6,9%) имели как минимум один эпизод самоповреждений за прошедший год, при этом в 12,6% случаев потребовалось обращение за медицинской помощью; факторами, способствующими НССП, являются генетическая уязвимость, негативное воздействие СМИ, а также психиатрические, психологические, семейные, социальные и культурные факторы [11].

При скрининговом обследовании 604 московских школьников 7-11-х классов (средний возраст 14 лет) выявлено, что НССП встречались в жизни у 16,9% опрошенных (у 54% – однократный опыт, у 46% – неоднократный) по стрессовому (20%), депрессивному (45%) или психопатоподобному механизму развития (35%) [12].

По данным систематического обзора и метаанализа англоязычных статей о распространенности НССП установлено, что об эмоциональной дисрегуляции сообщали от 66% до 81% опрошенных вследствие психотравмы (63–78%), о состоянии дистресса в связи с нарушением межличностного функционирования – от 33% до 56%. По результатам выборки (n=139) стационарных пациентов НССП выявлены у 75 подростков (60%), не имевших в анамнезе нанесения самоповреждений в течение последнего года, и у 50 пациентов (40%) в виде повторяющихся НССП. Естественным образом возрастает частота впервые нанесших себе повреждения. Наблюдается закрепление в онтогенезе действий самоповреждающего характера как привычных для конкретного индивида, когда они становятся частью модели, связанной с поведением в психологически нестабильных (стрессогенных) ситуациях. Для 70-80% лиц, прибегающих к самоповреждающему поведению, НССП выступали краткосрочной стратегией облегчения эмоционального дистресса, при этом данный способ решения проблем оказывает непродолжительную помощь, а в долгосрочной перспективе вызывает ухудшение состояния [13].

Обращаемость за психиатрической помощью у девушек выше, чем у юношей. В результате исследования (SEYLE) в 11 европейских странах, помимо возраста, в качестве фактора риска для НССП был выделен женский пол; девушки чаще юношей использовали самопорезы, в отношении других видов НССП различий не выявлено [14]. Преобладание женщин среди лиц, практикующих самоповреждения, находит подтверждение во многих исследованиях, но однозначного мнения по этому поводу нет. Возможно, половые различия имеют значение лишь в случаях, когда речь заходит о частоте проявлений НССП. Выбор методов нанесения самоповреждений различается у мужчин и женщин. Женщины чаще прибегают к самоповреждениям в виде самопорезов, царапин [15].

В результате обследования 665 школьников от 7 до 16 лет выявлено, что самопорезы и царапины являются наиболее распространенным методом нанесения НССП для девочек, а удары о твердые предметы – для мальчиков. Обнаружено, что девочки-девятиклассницы подвергаются наибольшему риску самоповреждений, так как совершают их в 3 раза чаще, чем мальчики [16].

В исследовании, включающем 4 810 подростков Великобритании в возрасте 16-17 лет, выраженную склонность к НССП проявляют подростки с более высоким IQ; у мальчиков более высокий IQ имеет связь с повышенным риском суицидальных мыслей и суицидальных планов, у девочек – с повышенным риском несуицидального членовредительства [17].

Помимо подросткового возраста, большое значение в формировании самоповреждающего поведения имеют индивидуально-психологические особенности, такие как сниженная самооценка, низкая стрессоустойчивость, импульсивность действий, неконтролируемость эмоций, безнадежность и одиночество, неразвитость ценностных ориентаций. Социальные факторы риска НССП играют большую роль и чаще всего совпадают с теми, что ранее показали свою значимость в отношении суицидального поведения [18].

В целом эти факторы охватывают психиатрическую, психологическую, физическую, личную, семейную и социальную сферы [19]. К ним относятся развод родителей, очень молодой возраст матери на момент рождения пациента, депрессия у матери, школьный буллинг, проживание за чертой бедности, наличие среди знакомых лиц, прибегающих к НССП. Высказывается мнение, что акты самоповреждения следует рассматривать как ситуативно обусловленные и связанные с общим контекстом социального поведения подростков [20]. С учетом того, что подросткам, склонным к НССП, характерен низкий уровень враждебности обсуждается значимая взаимосвязь между фактами буллинга и самоповреждениями [21]. С проблемами в межличностном взаимодействии и нарушением регуляции эмоций ассоциирована частота НССП [22]. Распространенность НССП за 12 месяцев в выборке (n=125) стационарных пациентов 13-26 лет составила 60%, при этом установлена связь НССП с опытом жестокого обращения в детстве, материнской антипатией и пренебрежением, дисрегуляцией аффекта, антидиссоциативной функцией, самонаказанием [23]. Множественные факторы риска (темперамент, когнитивная и межличностная уязвимость, факторы стресса, депрессивные симптомы у молодежи и матерей, плохое качество отношений, чрезмерный поиск утешений) рассматриваются как перспективные предикторы НССП [24].

Показано, что дети, подвергавшиеся жестокому обращению и издевательствам, имеют высокий риск развития тревоги, депрессии и НССП [25]. К факторам риска НССП относят жестокое обращение, сексуальное и физическое насилие в анамнезе, расстройства когнитивной сферы, низкий социально-экономический статус семьи, материнский жизненный стресс, дисгармоничные семейные отношения [26]. В выборке студентов колледжей (n=2238) у 18,1% выявлены случаи НССП, все они испытывали трудности с регуляцией эмоций, сообщали о фактах физического или сексуального насилия [27]. Показана связь между совершением НССП подростками и низким уровнем материнской теплоты и поддержки, отсутствием прочных контактов [28].

По данным 16 зарубежных исследований, НССП у подростков с определенными индивидуальными и/или психиатрическими характеристиками связаны с ятрогенным эффектом социального моделирования, т.е. с наличием самоповреждающего поведения в референтной группе [29]. Ненадежная привязанность, разлука со значимыми близкими в детстве, эмоциональное пренебрежение, сексуальное насилие и диссоциированная отстраненность были значимыми предикторами несуицидальных самоповреждений [30]. Крупное европейское исследование (11 110 подростков из 11 стран) показало, что школьный буллинг, издевательства (физические, вербальные), реляционная агрессия, нарушение внутрисемейных отношений, отсутствие поддержки родителей и сверстников тесно связаны с самоповреждающим поведением [31].

По результатам ученых Германии и Британии, первоначальное нанесение НССП может зависеть от распространенности явления в социуме (наличие друзей или знакомых, прибегающих к НССП; чрезмерное распространение информации о НССП в интернете, социальных сетях), в то время как повторное нанесение самоповреждений связано с личностными особенностями. Так, около половины «альтернативных» подростков (готическая, эмо, панк, ботаническая или академическая, спортивная) наносят себе вред, чтобы регулировать эмоции и сообщать о своих страданиях или укрепить свою групповую идентичность, причем они неоднократно наносили себе травмы и в 4-8 раз чаще пытались совершить самоубийство, были более склонны к самоповреждению в связи с вегетативной дисфункцией, несформированностью коммуникативных навыков в социальном взаимодействии [32]. На выборке из 5 357 участников, отождествляющих себя с готической субкультурой, повышенный риск депрессии и НССП имеют 69% респондентов (n=3694) [33].

За последнее время проведены исследования нейробиологических факторов, влияющих на появление НССП, в основном они проводились на выборках взрослых с пограничным расстройством личности. Лишь небольшое количество работ сосредоточено на нейробиологических изменениях у подростков с НССП. Аномалии в серотонинергической, дофаминергической, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и опиоидной системах приводят к повышенному уровню восприимчивости к стрессу и предположительно к появлению НССП [34].

Обнаружено снижение восприятия боли у пациентов с пограничным расстройством личности (ПРЛ) и самоповреждающим поведением, установлена отрицательная корреляция болевой чувствительности с тяжестью пограничных симптомов, связь между прекращением самоповреждений, снижением психопатологических симптомов и нормализацией восприятия боли [35]. При ПРЛ НССП сочетается с вызванным стрессом снижением восприятия боли и низкой активностью; усиление болевого ответа в дорсолатеральной префронтальной коре и деактивация передней поясной извилины и миндалевидного тела в ответ на тепловые стимулы связано с антиноцицептивным механизмом угнетения боли [36]. Уменьшение состояния высокого стресса и активности миндалевидного тела подтверждают предположение о влиянии НССП на регуляцию эмоций при ПРЛ и объясняют, что причиняемая себе боль снижает внутреннее напряжение [37]. Представлены варианты влияния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на НССП: неадекватная оценка стрессора, высокий субъективный стресс, гипореактивность кортизола и альфа-амилазы, высокое соотношение АКТГ/кортизол, обусловленные снижением чувствительности надпочечников к эндогенному АКТГ и изменением центральной норадренергической активации [38]. Детский травматизм (антипатия, пренебрежение, физическое, психологическое, сексуальное насилие), дисфункция нейроэндокринной системы играют важную роль в этиологии НССП у подростков, что подтверждается высокими значениями АКТГ и кортизола в ожидании напряжения [39]. Подростки с высокой генетической восприимчивостью (с полиморфизмом гена *SLC6A4*, так же известного как *5-HTTLPR*) и высокой подверженностью к воздействию окружающей среды (хронический межличностный стресс) имеют повышенный риск развития НССП [40].

Несуицидальные самоповреждения могут проявляться отдельно или совместно с другими психическими расстройствами, такими как пограничное расстройство личности, аффективные расстройства, расстройства пищевого поведения, злоупотребление ПАВ.

НССП впервые было включено в DSM-5, в связи с чем обоснована необходимость уточнения критериев расстройства с целью своевременной диагностики и адекватной терапии лиц с самоповреждениями и коморбидными психическими расстройствами и определения риска суицида [41]. Подростки со склонностью к самоповреждениям имеют сопутствующие диагнозы: депрессия, социофобия и ПТСР, т.е. НССП представляет собой расстройство с высокой степенью тяжести, характеризуется высокой коморбидностью, что доказывает правомерность его рассмотрения как отдельного диагностического объекта [42]. Расстройства настроения (особенно РДР), ПРЛ, тревожные расстройства и расстройства, вызванные употреблением ПАВ, в подростковом и взрослом возрастах тесно связаны с НССП. Хотя не ясно, можно ли объяснить появление НССП только коморбидностью с пограничным синдромом [43]. Канадские исследователи отмечают наибольшую склонность к несуицидальным самоповреждениям у девочек-подростков, имеющих симптомы депрессии, диагноз СДВГ и аффективные расстройства [44]. Выявлена связь более раннего возраста начала НССП с повышенным риском развития ПРЛ. Становление идентичности сопровождается негативной самооценкой у подростков; страх, что они вызывают у окружающих презрение и отвращение становится почвой для аутодеструктивных потребностей, т.е. самоповреждения становятся «заслуженным» наказанием самого себя [45].

Несуицидальное самоповреждающее поведение в ряде случаев может быть предиктором суицидальной попытки (даже при контроле суицидальных мыслей) и может вызывать последствия, негативно влияющие на психологическое благополучие и физическое здоровье подростков. Первые акты самоповреждений зафиксированы раньше, чем первые попытки самоубийства [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К факторам риска самоповреждающего поведения относятся: подростковый возраст, женский пол, личностные особенности (травматичный опыт, эмоциональная уязвимость, ситуативная и личностная тревожность, конфликтность, невротичность, вспышки гнева, импульсивная агрессивность, раздражительность, низкая самооценка, эмоциональная лабильность, истероидная, депрессивная и эксплозивная акцентуации личности) в сочетании с воздействием неблагоприятных психосоциальных факторов (дисгармоничная семья, конфликты с членами семьи или близким окружением, эмоциональная депривация, отсутствие доверительного общения). Предпочтительный метод нанесения НССП среди девушек – самопорезы и царапины, а у юношей – удары о различные предметы.

Несуицидальные самоповреждения могут проявляться самостоятельно или совместно с психическими расстройствами (пограничное расстройство личности, аффективные расстройства, расстройства пищевого поведения). Своевременное выявление факторов риска и особенностей НССП играет важную роль при определении тактики оказания помощи, что влияет на дальнейшее психическое состояние подростков.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Автор заявляет об отсутствии финансирования или иной спонсорской помощи при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Клиническое исследование/испытание, связанное с людьми в качестве субъектов, не проводилось, в связи с чем не требовалось его рассмотрения в локальном этическом комитете.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ross S, Heath NA. Study of the frequency of self-mutilation in a community sample of adolescents. Journal of Youth and Adolescents. 2002. Febr;31(1):67-77. doi: 10.1023/A:1014089117419.
2. Swannell SV, Martin GE, Page A, Hasking P, St John NJ. Prevalence of nonsuicidal self-injury in nonclinical samples: systematic review, meta-analysis and meta-regression. Suicide Life Threat Behav. 2014 Jun;44(3):273-303. doi: 10.1111/sltb.12070. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24422986.
3. Casey BJ, Getz S, Galvan A. The adolescent brain. Dev Rev. 2008;28(1):62-77. doi: 10.1016/j.dr.2007.08.003. PMID: 18688292; PMCID: PMC2500212.
4. Nixon MK, Cloutier P, Jansson SM. Nonsuicidal self-harm in youth: a population-based survey. CMAJ. 2008 Jan 29;178(3):306-12. doi: 10.1503/cmaj.061693. PMID: 18227450; PMCID: PMC2211340.
5. Klonsky ED. Non-suicidal self-injury in United States adults: prevalence, sociodemographics, topography and functions. Psychol Med. 2011 Sep;41(9):1981-6. doi: 10.1017/S0033291710002497. Epub 2011 Jan 5. PMID: 21208494.
6. Hankin BL, Abela JR. Nonsuicidal self-injury in adolescence: prospective rates and risk factors in a 2½ year longitudinal study. Psychiatry Res. 2011 Mar 30;186(1):65-70. doi: 10.1016/j.psychres.2010.07.056. PMID: 20807667; PMCID: PMC3008214.
7. Wilkinson PO, Qiu T, Neufeld S, Jones PB, Goodyer IM. Sporadic and recurrent non-suicidal self-injury before age 14 and incident onset of psychiatric disorders by 17 years: prospective cohort study. Br J Psychiatry. 2018 Apr;212(4):222-226. doi: 10.1192/bjp.2017.45. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29514726; PMCID: PMC7557859.
8. Moran P, Coffey C, Romaniuk H, Olsson C, Borschmann R, Carlin JB, Patton GC. The natural history of self-harm from adolescence to young adulthood: a population-based cohort study. Lancet. 2012 Jan 21;379(9812):236-43. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61141-0. Epub 2011 Nov 16. PMID: 22100201.
9. Plener PL, Schumacher TS, Munz LM, Groschwitz RC. The longitudinal course of non-suicidal self-injury and deliberate self-harm: a systematic review of the literature. Borderline Personal Disord Emot Dysregul. 2015 Jan 30;2:2. doi: 10.1186/s40479-014-0024-3. PMID: 26401305; PMCID: PMC4579518.
10. O'Connor RC, Rasmussen S, Hawton K. Predicting deliberate self-harm in adolescents: a six-month prospective study. Suicide Life Threat Behav. 2009 Aug;39(4):364-75. doi: 10.1521/suli.2009.39.4.364. PMID: 19792978.
11. Hawton K, Saunders KE, O'Connor RC. Self-harm and suicide in adolescents. Lancet. 2012 Jun 23;379(9834):2373-82. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60322-5. PMID: 22726518.
12. Банников Г.С., Федунина Н.Ю., Павлова Т.С., Вихристюк О.В., Летова А.В., Баженова М.Д. Ведущие механизмы самоповреждающего поведения у подростков: по материалам мониторинга в образовательных учреждениях. Консультативная психология и психотерапия. 2016. Т. 24, № 3. С. 42-68. Bannikov GS, Fedunina NYu, Pavlova TS, Vikhristyuk OV, Letova AV, Bazhenova MD. Leading mechanisms of self-harming behavior in adolescents: based on monitoring materials in educational institutions. Consultative Psychology and Psychotherapy. 2016;24(3):42-68. doi:10.17759/cpp.2016240304 (in Russian).
13. Taylor PJ, Jomar K, Dhingra K, Forrester R, Shahmalak U, Dickson JM. A meta-analysis of the prevalence of different functions of non-suicidal self-injury. J Affect Disord. 2018 Feb;227:759-769. doi: 10.1016/j.jad.2017.11.073. Epub 2017 Nov 21. Erratum in: J Affect Disord. 2019 Dec 1;259:440. PMID: 29689691.
14. Bresin K, Schoenleber M. Gender differences in the prevalence of nonsuicidal self-injury: A meta-analysis. Clin Psychol Rev. 2015 Jun;38:55-64. doi: 10.1016/j.cpr.2015.02.009. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25795294.
15. Brunner R, Kaess M, Parzer P, Fischer G, Carli V, Hoven CW, Wasserman C, Sarchiapone M, Resch F, Apter A, Balazs J, Barzilay S, Bobes J, Corcoran P, Cosmanm D, Haring C, Iosuec M, Kahn JP, Keeley H, Meszaros G, Nemes B, Podlogar T, Postuvan V, Saiz PA, Sisask M, Tubiana A, Varnik A, Wasserman D. Life-time prevalence and psychosocial correlates of adolescent direct self-injurious behavior: a comparative study of findings in 11 European countries. J Child Psychol Psychiatry. 2014 Apr;55(4):337-48. doi: 10.1111/jcpp.12166. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24215434.

16. Barrocas AL, Hankin BL, Young JF, Abela JR. Rates of nonsuicidal self-injury in youth: age, sex, and behavioral methods in a community sample. Pediatrics. 2012 Jul;130(1):39-45. doi: 10.1542/peds.2011-2094. Epub 2012 Jun 11. PMID: 22689875; PMCID: PMC3382916.
17. Chang SS, Chen YY, Heron J, Kidger J, Lewis G, Gunnell D. IQ and adolescent self-harm behaviours in the ALSPAC birth cohort. J Affect Disord. 2014 Jan;152-154:175-82. doi: 10.1016/j.jad.2013.09.005. Epub 2013 Sep 13. PMID: 24080206.
18. Andover MS. Non-suicidal self-injury disorder in a community sample of adults. Psychiatry Res. 2014 Oct 30;219(2):305-10. doi: 10.1016/j.psychres. 2014.06.001. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24958066; PMCID: PMC4183054.
19. Evans E, Hawton K, Rodham K. Factors associated with suicidal phenomena in adolescents: a systematic review of population-based studies. Clin Psychol Rev. 2004 Dec;24(8):957-79. doi: 10.1016/j.cpr.2004.04.005. PMID: 15533280.
20. Польская Н.А. Роль социальных факторов в развитии самоповреждающего поведения. Клиническая и специальная психология. 2012. Т. 1, № 2. С. 40-52. Polskaya NA. The role of social factors in the development of self-harmful behavior. Clinical and Special Psychology. 2012;1(2): 40-52 (in Russian).
21. Польская Н. А. Взаимосвязь показателей школьного буллинга и самоповреждающего поведения в подростковом возрасте. Психологическая наука и образование. 2013. Т. 18, № 1. С. 39-49. Polskaya NA. Relationship between indicators of school bullying and self-harming behavior in adolescence. Psychological Science and Education. 2013;18(1):39-49 (in Russian).
22. Zelkowitz RL, Porter AC, Heiman ER, Cole DA. Social exposure and emotion dysregulation: Main effects in relation to nonsuicidal self-injury. J Adolesc. 2017 Oct;60:94-103. doi: 10.1016/j.adolescence.2017.07.015. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28800438; PMCID: PMC5609452.
23. Kaess M, Parzer P, Mattern M, Plener PL, Bifulco A, Resch F, Brunner R. Adverse childhood experiences and their impact on frequency, severity, and the individual function of nonsuicidal self-injury in youth. Psychiatry Res. 2013 Apr 30;206(2-3):265-72. doi: 10.1016/j.psychres.2012.10.012. Epub 2012 Nov 16. PMID: 23159195.
24. Hankin BL, Abela JR. Nonsuicidal self-injury in adolescence: prospective rates and risk factors in a 2½ year longitudinal study. Psychiatry Res. 2011 Mar 30;186(1):65-70. doi: 10.1016/j.psychres.2010.07.056. PMID: 20807667; PMCID: PMC3008214.
25. Lereya ST, Copeland WE, Costello EJ, Wolke D. Adult mental health consequences of peer bullying and maltreatment in childhood: two cohorts in two countries. Lancet Psychiatry. 2015 Jun;2(6):524-31. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00165-0. Epub 2015 May 27. PMID: 26360448; PMCID: PMC4580734.
26. Yates TM, Carlson EA, Egeland B. A prospective study of child maltreatment and self-injurious behavior in a community sample. Development and Psychopathology. 2008 Spring;20(2):651-71. doi: 10.1017/S0954579408000321. PMID: 18423099.
27. Muehlenkamp JJ, Kerr PL, Bradley AR, Adams Larsen M. Abuse subtypes and nonsuicidal self-injury: preliminary evidence of complex emotion regulation patterns. J Nerv Ment Dis. 2010 Apr;198(4):258-63. doi: 10.1097/NMD.0b013e3181d612ab. PMID: 20386254.
28. Tschan T, Schmid M, In-Albon T. Parenting behavior in families of female adolescents with nonsuicidal self-injury in comparison to a clinical and a nonclinical control group. Child Adolesc Psychiatry Ment Health. 2015 Jul 8;9:17. doi: 10.1186/s13034-015-0051-x. PMID: 26157478; PMCID: PMC4495632.
29. Jarvi S, Jackson B, Swenson L, Crawford H. The impact of social contagion on non-suicidal self-injury: a review of the literature. Arch Suicide Res. 2013;17 (1):1-19. doi: 10.1080/13811118.2013.748404. PMID: 23387399.
30. Gratz KL, Conrad SD, Roemer L. Risk factors for deliberate self-harm among college students. Am J Orthopsychiatry. 2002 Jan;72(1):128-40. doi: 10.1037//0002-9432.72.1.128. PMID: 14964602.
31. Brunstein Klomek A, Snir A, Apter A, Carli V, Wasserman C, Hadlaczky G, Hoven CW, Sarchiapone M, Balazs J, Bobes J, Brunner R, Corcoran P, Cosman D, Haring C, Kahn JP, Kaess M, Postuvan V, Sisask M, Tubiana A, Varnik A, Žiberna J, Wasserman D. Association between victimization by bullying and direct self injurious behavior among adolescence in Europe: a ten-country study. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2016 Nov;25(11):1183-1193. doi: 10.1007/s00787-016-0840-7. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27010553.
32. Young R, Sproeber N, Groschwitz RC, Preiss M, Plener PL. Why alternative teenagers self-harm: exploring the link between non-suicidal self-injury, attempted suicide and adolescent identity. BMC Psychiatry. 2014 May 22;14:137. doi: 10.1186/1471-244X-14-137. PMID: 24885081; PMCID: PMC4067739.
33. Bowes L, Carnegie R, Pearson R, Mars B, Biddle L, Maughan B, Lewis G, Fernyhough C, Heron J. Risk of depression and self-harm in teenagers identifying with goth subculture: a longitudinal cohort study. Lancet Psychiatry. 2015 Sep;2(9):793-800. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00164-9. Epub 2015 Aug 27. PMID: 26321233; PMCID: PMC4698805.
34. Stroud LR, Foster E, Papandonatos GD, Handwerger K, Granger DA, Kivlighan KT, Niaura R. Stress response and the adolescent transition: performance versus peer rejection stressors. Dev Psychopathol. 2009 Winter;21(1):47-68. doi: 10.1017/S0954579409000042. PMID: 19144222; PMCID: PMC2700625.

35. Ludäscher P, Greffrath W, Schmahl C, Kleindienst N, Kraus A, Baumgärtner U, Magerl W, Treede RD, Bohus M. A cross-sectional investigation of discontinuation of self-injury and normalizing pain perception in patients with borderline personality disorder. Acta Psychiatr Scand. 2009 Jul;120(1):62-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01335.x. Epub 2009 Jan 7. PMID: 19133877.
36. Schmahl C, Bohus M, Esposito F, Treede RD, Di Salle F, Greffrath W, Ludaescher P, Jochims A, Lieb K, Scheffler K, Hennig J, Seifritz E. Neural correlates of antinociception in borderline personality disorder. Arch Gen Psychiatry. 2006 Jun;63(6):659-67. doi: 10.1001/archpsyc.63.6.659. PMID: 16754839.
37. Reitz S, Kluetsch R, Niedtfeld I, Knorz T, Lis S, Paret C, Kirsch P, Meyer-Lindenberg A, Treede RD, Baumgärtner U, Bohus M, Schmahl C. Incision and stress regulation in borderline personality disorder: neurobiological mechanisms of self-injurious behaviour. Br J Psychiatry. 2015 Aug;207(2):165-72. doi: 10.1192/bjp.bp.114.153379. Epub 2015 Apr 23. PMID: 25906795.
38. Nater UM, Bohus M, Abbruzzese E, Ditzen B, Gaab J, Kleindienst N, Ebner-Priemer U, Mauchnik J, Ehlert U. Increased psychological and attenuated cortisol and alpha-amylase responses to acute psychosocial stress in female patients with borderline personality disorder. Psychoneuroendocrinology. 2010 Nov; 35(10):1565-72. doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.06.002. Epub 2010 Jul 13. PMID: 20630661.
39. Reichl C, Heyer A, Brunner R, Parzer P, Völker JM, Resch F, Kaess M. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, childhood adversity and adolescent nonsuicidal self-injury. Psychoneuroendocrinology. 2016 Dec; 74:203-211. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.09.011. Epub 2016 Sep 16. PMID: 27665080.
40. Hankin BL, Barrocas AL, Young JF, Haberstick B, Smolen A. 5-HTTLPR × interpersonal stress interaction and nonsuicidal self-injury in general community sample of youth. Psychiatry Res. 2015 Feb 28;225(3):609-12. doi: 10.1016/j.psychres.2014.11.037. Epub 2014 Dec 3. PMID: 25500344; PMCID: PMC4314334.
41. Andover MS. Non-suicidal self-injury disorder in a community sample of adults. Psychiatry Res. 2014 Oct 30;219(2):305-10. doi: 10.1016/j.psychres.2014.06.001. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24958066; PMCID: PMC4183054.
42. In-Albon T, Ruf C, Schmid M. Proposed Diagnostic Criteria for the DSM-5 of Nonsuicidal Self-Injury in Female Adolescents: Diagnostic and Clinical Correlates. Psychiatry J. 2013;2013:159208. doi: 10.1155/2013/159208. Epub 2013 Jul 31. PMID: 24236273; PMCID: PMC3820093.
43. Nitkowski D, Petermann F. Selbstverletzendes Verhalten und komorbide psychische Störungen: ein Überblick [Non-suicidal self-injury and comorbid mental disorders: a review]. Fortschr Neurol Psychiatr. 2011 Jan;79(1):9-20. German. doi: 10.1055/s-0029-1245772. Epub 2010 Nov 22. PMID: 21104583.
44. Baiden P, Stewart SL, Fallon B. The role of adverse childhood experiences as determinants of non-suicidal self-injury among children and adolescents referred to community and inpatient mental health settings. Child Abuse Negl. 2017 Jul;69:163-176. doi: 10.1016/j.chiabu.2017.04.011. Epub 2017 May 3. PMID: 28477476.
45. Польская Н.А. Факторы риска и направления профилактики самоповреждающего поведения подростков. Клиническая и специальная психология. 2018. Т. 7, № 2. С. 1-20. Polskaya NA. Risk factors and directions for preventing self-harmful behavior in adolescents. Clinical and Special Psychology. 2018;7(2):1-20. doi: 10.17759/psyclin.2018070201 (in Russian).
46. Groschwitz RC, Kaess M, Fischer G, Ameis N, Schulze UM, Brunner R, Koelch M, Plener PL. The association of non-suicidal self-injury and suicidal behavior according to DSM-5 in adolescent psychiatric inpatients. Psychiatry Res. 2015 Aug 30;228(3):454-61. doi: 10.1016/j.psychres.2015.06.019. Epub 2015 Jun 27. PMID: 26144578.

Поступила в редакцию 06.12.2023
Утверждена к печати 05.02.2024

Шапошникова Юлия Викторовна, врач-психиатр, КГБУЗ «Красноярский краевой психоневрологический диспансер № 1».

✉ Шапошникова Юлия Викторовна, yuliashaposhnikova2016@gmail.com

UDC 616.89-008.441.45-053.6(048.83)

For citation: Shaposhnikova Yu.V. Non-suicidal self-harm in adolescence. Risk factors and course features (literature review). Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2024; 1 (122): 72-79. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-72-79

Non-suicidal self-harm in adolescence. Risk factors and course features (literature review)

Shaposhnikova Yu.V.

Regional State Budgetary Healthcare Institution "Krasnoyarsk Regional Psychoneurological Dispensary No. 1" Kopylov Street 78, 660001, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

Background. According to the published results of numerous studies, over the past 20 years there has been a significant increase in non-suicidal self-injuries (NSSI) among adolescents. **Objective**: to identify risk factors and characteristics of non-suicidal self-harm in adolescence using open databases of scientific medical literature by domestic and foreign authors. **Materials and Methods**: scientific publications on development risk factors, features of the course of various types of NSSI, selected from open access publications, were systematized and analyzed. The work used a general theoretical scientific method based on a comparative analysis of modern scientific domestic and foreign literature on the topic of research, typification of modern knowledge. The selection of works in the information retrieval system was carried out using the following keywords: adolescent mental health, suicidal risk, self-harmful behavior, prevalence and risk factors for NSSI. Based on the literature review, the current state of the problem of non-suicidal self-harm was highlighted, risk factors were identified, the features of non-suicidal self-harm were described, the connection was shown between the severity of self-harm and the individual psychological set-up of the individual (propensity for conflict, outbursts of aggression and anxiety-depressive reactions, neuroticism, reduced self-esteem). It was concluded that timely identification of risk factors, knowledge of the characteristics of self-harmful behavior, early psychodiagnosis of manifestations of NSSI played an important role in determining the personalized tactics for providing the psychological and psychiatric care, which affects the further mental state of adolescents.

Keywords: non-suicidal self-injurious behavior, prevalence assessment, risk factors, clinical manifestations, personal psychological characteristics, self-dissatisfaction, adolescence.

Received December 06, 2023 Accepted February 05, 2024

Shaposhnikova Yulia V., psychiatrist, Regional State Budgetary Healthcare Institution "Krasnoyarsk Regional Psychoneurological Dispensary no. 1", Krasnoyarsk, Russian Federation.

✉ Shaposhnikova Yulia V., yuliashaposhnikova2016@gmail.com

КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

УДК 616.896:004.81:159.942.52:616.071:615.214

Для цитирования: Созонов А.С., Свидерек Е.С., Диденко А.В., Чойнзонова Е.Е. Проблемы ранней диагностики расстройств аутистического спектра (анализ клинического случая). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 1 (122). С. 80-87. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-80-87

Проблемы ранней диагностики расстройств аутистического спектра (анализ клинического случая)

Созонов А.С.[1, 2], Свидерек Е.С.[1], Диденко А.В.[2, 3], Чойнзонова Е.Е.[4]

[1] *ОГАУЗ «Томская клиническая психиатрическая больница»*
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

[2] *ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России*
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

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

[4] *ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России*
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день в литературе присутствуют убедительные данные, свидетельствующие о низком уровне выявляемости расстройств аутистического спектра (РАС) в России, по сравнению с общемировыми показателями заболеваемости. Бесспорна востребованность углубленной разработки не только эпидемиологических аспектов распространенности, но и ранней диагностики РАС. Авторами были рассмотрены актуальные проблемы диагностики РАС в отечественной медицинской практике на примере частного клинического случая синдрома Аспергера. В качестве клинической иллюстрации описана и проанализирована история болезни пациентки с синдромом Аспергера (с ранее выставленным диагнозом «Шизотипическое расстройство личности»). Представлены анамнез и психический статус больной, описана диагностическая и персонифицированная терапевтическая тактика. Приводятся основные факторы, препятствующие своевременной диагностике и терапии, которые необходимо учитывать специалистам всех уровней и форм взаимодействия с пациентами с РАС (психиатры, клинические психологи, педагоги).

Ключевые слова: аутизм, синдром Аспергера, коммуникативное взаимодействие, речевое и когнитивное функционирование, диагностика, терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Ускоренный рост распространенности расстройств аутистического спектра (далее РАС) с начала 60-х по 90-е гг. XX века – с 4 до 40 случаев на 10 000 детского населения привлекло внимание исследователей из многих стран мира [1, 2, 3]. Предполагается, что увеличение эпидемиологических показателей не связано с реальным повышением заболеваемости [4, 5]. Было показано, что высокая распространенность РАС среди детей, родившихся с 1980 по 1991 г., по всей видимости, обусловлена расширением диагностических критериев и усовершенствованием средств диагностики [6]. Согласно данным ВОЗ за 2023 г., примерно 1 ребенок из 100 детей страдает этим расстройством [7]. По данным системы мониторинга аутизма и расстройств развития в США за 2018 г., превалентность РАС составила 230 человек на 10 000 детей в возрасте 8 лет [8]. Согласно статистике государственной психиатрической службы, в 2019 г. было зарегистрировано более 36 000 человек с аутизмом, что составляет 2,5 на 10 000 населения [9]. Этот показатель значительно (в 40 раз) отличается от мировой медианной превалентности РАС [10], что свидетельствует о недостаточной диагностике, как компонента системы оказания помощи лицам с аутизмом в России. В контексте превенции выраженных нарушений социализации детей ключевой проблемой считается раннее выявление РАС. Однако в России это расстройство в большинстве случаев диагностируется на поздних стадиях, как правило, в возрасте 6-7 лет, хотя данный диагноз рекомендуется устанавливать в течение первых двух лет жизни [11, 12, 13]. Исследования показывают, что в раннем периоде развития ребенка (до двух лет) симптомы раннего детского аутизма (РДА) часто не вызывают беспокойства ни у родителей, ни у врачей.

В российских условиях педиатры и неврологи минимально участвуют в выявлении этого расстройства, в первую очередь в связи с недостаточным уровнем знаний о ранних признаках аутизма, необходимых для оказания своевременной медицинской помощи [13, 14]. Еще одной проблемой является низкая осведомленность населения в целом о симптомах РАС. Родители и близкие таких пациентов часто не осознают, что различные проблемы в самочувствии и поведении ребенка могут быть обусловлены психическими расстройствами. Это приводит к несвоевременному обращению родителей за специализированной помощью по поводу психического здоровья детей с клиническими проявлениями аутизма. Поздняя диагностика приводит к более тяжелому течению основного расстройства за счет нарастания коммуникативных и адаптационных трудностей, тем самым увеличивая риск развития сопутствующей патологии. При несвоевременной диагностике процесс сопровождения детей с аутизмом впоследствии требует значительных финансовых и социальных затрат. Выявление РАС на раннем этапе течения заболевания позволяет применить эффективные профессиональные вмешательства, что способствует более успешной социализации детей, это подтверждается установленной корреляцией между более ранним периодом начала терапии и низкой тяжестью симптомов РДА и поведенческих проблем во взрослом возрасте [13, 15].

В России помощь детям с аутизмом находится на стадии становления, её доступность зависит от наличия межведомственных программ в регионе. Отсутствие массового скрининга в определенных возрастных группах и недостаточное информирование специалистов о современных диагностических критериях и методах существенно ограничивают возможности медицинской помощи для лиц с аутизмом в России. Существующие программы лечения и реабилитации пациентов с РАС недостаточно универсальны и проработаны [16]. Часто серьезные препятствия возникают уже на этапе установления диагноза, когда пациенты наблюдаются не у психиатра, а у невролога, а иногда вообще не обращаются за медицинской помощью, предпочитая взаимодействовать с психологами или логопедами. Известно, что направление на психолого-медико-педагогическую комиссию сопряжено с рядом трудностей, в том числе с сопротивлением родителей, пытающихся избежать стигматизации, со сложностями в комплектовании самих комиссий и диагностике РАС [14]. Нормативное закрепление наиболее эффективных методик поможет обеспечить качество и доступность медико-психологической помощи пациентам с РАС на протяжении их жизни.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить актуальные проблемы диагностики расстройств аутистического спектра в отечественной медицинской практике на примере частного клинического случая синдрома Аспергера.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе отделения первого психотического эпизода № 2 Томской клинической психиатрической больницы. При выполнении работы соблюдались этические принципы Хельсинкской Декларации ВМА и «Правила клинической практики в Российской Федерации». От пациентки получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Научная новизна и значимость определяются сложностью диагностики РАС на ранних этапах развития патологии и необходимостью использования комплексного, интегративного реабилитационного подхода при РАС. Практическая новизна и значимость заключаются в возможности использования представленного клинического случая в качестве примера диагностики расстройств аутистического спектра, формировании прогноза дальнейшего течения состояния и индивидуального подбора терапии.

Объект исследования

Пациентка У., 18 лет, славянской национальности. Проходила стационарное психиатрическое лечение со 14 августа по 7 сентября 2023 г. Диагноз: F84.5 Синдром Аспергера (по МКБ-10 рубрика F84).

РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ

Анамнез: наследственность манифестными формами психозов не отягощена. Родилась вторым ребенком из трех детей. Имеет двух братьев, с которыми поддерживает формальные отношения. Родителей характеризует как заботливых, опекающих. Беременность и роды у матери протекали физиологично, без осложнений. В раннем периоде развития говорить начала своевременно, но ходить научилась с некоторой задержкой. В возрасте 2-3 лет страдала атопическим дерматитом, связанным с употреблением рыбы и продуктов, содержащих картофельный крахмал. С 4 лет стала крайне избирательна в питании, отказывалась от мясной продукции. По характеру была замкнутой и малообщительной, предпочитала проводить время в одиночестве, к контакту со сверстниками не стремилась. В дошкольном периоде посещала ясли-сад развивающего типа «Монтессори», в детском коллективе адаптировалась с трудом, друзей не имела, из-за несформированности коммуникативных навыков обращала на себя внимание воспитателей (например, начинала плакать, если что-то не нравилось или если была не согласна выполнять задание, при этом отказ не могла объяснить вербально).

Уже с детства отмечались проявления стереотипного поведения. В случайном разговоре, услышав от кого-то из взрослых, что девочки должны носить юбки, в любую погоду надевала исключительно юбки, на попытки родителей предложить другие варианты одежды реагировала негативно. К 7 годам стала испытывать страх, находясь в ситуации большого скопления людей. «Впадала в ступор», когда на неё обращали внимание окружающие, особенно при необходимости публичных выступлений на праздничных утренниках в детском саду. В школу пошла своевременно, училась на хорошие отметки. В начальных классах имела одну близкую подругу. Учителя характеризовали её как «странного» ребенка, в первую очередь в связи с повышенной плаксивостью (например, даже при незначительном повышении интонации учителя), отказывалась отвечать публично, говорила тихим голосом. На школьных мероприятиях, например во время церемонии награждения, отказывалась выходить на сцену для вручения грамоты. На занятиях физической культурой не участвовала в командных играх, в движениях была неуклюжа, с трудом участвовала в физических играх, требующих навыков крупной моторики.

К 4-му классу стала еще более замкнутой, отстраненной и скрытной, прекратила общаться даже с единственной подругой, успеваемость снизилась. В 5-м классе перешла в другой класс, с одноклассниками практически не коммуницировала, периодически заводила друзей. Читать стихи наизусть у доски категорически отказывалась, могла это сделать только наедине с педагогом. С её слов, подвергалась насмешкам со стороны сверстников. Дополнительно занималась английским языком. Свободное время проводила в одиночестве за чтением книг. В 8-м классе перешла в другую школу в связи с переездом семьи на другое место жительства. В новом классе со сверстниками так же практически не взаимодействовала, плохо запоминала расположение школьных кабинетов, нуждалась в направлении со стороны, однако самостоятельно никогда не прибегала к посторонней помощи, не могла вступить в диалог с незнакомым сверстником. В питании сохранялась избирательность, питалась ограниченным количеством продуктов (слайсы, булочки, гречневая каша на воде, макароны), пила только воду и соки, категорически отказывалась от других напитков. Услышав на занятии по природным ресурсам и экологии, что ненужную бумагу необходимо подвергать переработке после использования, стала навязчива в данным вопросе. От родственников требовала ежедневного сбора бумажных изделий для сдачи на утилизацию, при этом строго контролировала процесс.

В свободное время занималась творческой деятельностью: рисовала, писала стихи и рассказы, слушала музыку. В 2023 г. окончила 11 классов, успешно сдала ЕГЭ по трем предметам (английский, русский язык, математика), но в перспективе планов продолжать образование не имела. В настоящее время проживает с родителями, постоянных обязанностей не имеет, пишет рассказы на английском языке по мотивам известных песен, публикует их в интернете. С 15 лет переписывалась в социальных сетях с молодым человеком, проживающим за рубежом. С её слов, он рассказал, что страдает диссоциативным расстройством личности, что в его теле одновременно находятся несколько личностей. Проявила интерес и быстро увлеклась этой темой. Позднее, с её слов, у неё зародилась идея придумать сообщество воображаемых друзей и жить в обстановке доверия и понимания в их окружении, что она и попыталась сделать, однако, по её словам, у неё возникли «альтернативные личности». Общение с другом по переписке оборвалось летом 2022 г.

По настоянию матери в июне 2022 г. впервые обратилась на прием к участковому психиатру с жалобами на замкнутость, необщительность, плаксивость, избирательность в еде, странности в поведении. Был поставлен диагноз: F21.8 Шизотипическое расстройство личности. К приему рекомендованы рисперидон и эсциталопрам. В дальнейшем в беседах с родственниками выяснилось, что пациентка нуждается в постороннем побуждении к соблюдению личной гигиены, испытывает разные страхи (смерти, крови). В дальнейшем терапия была дополнена гидроксизином. В августе 2022 г. при посещении психиатра сообщила о том, что в течение последнего года мысленно общалась с воображаемыми друзьями, которые являются её «альтернативными личностями». Далее в ходе лечения повышалась дозировка эсциталопрама, дважды отмечалось непроизвольное мочеиспускание, проводилась коррекция терапии, наращивалась доза рисперидона. На фоне антидепрессивной терапии то возобновлялась физическая и психическая активность, то вновь испытывала внутреннее напряжение и была замкнута. Продолжала в воображении общаться с «альтернативными личностями» в голове, каждая из которых имела своё имя и внешний образ, на рисунках детально изображала, как они выглядят, каждому из них подбирала любимый вид музыки. Основной фигурой в структуре «альтернативных личностей» считала молодого и привлекательного парня Максима. Перешла на спортивный стиль одежды, стала постоянно носить брюки. Однократно уверяла мать, что её игрушки на самом деле живые существа. К схеме лекарственной терапии был добавлен флупентиксол.

В феврале 2023 г. преобладали мысли о вреде от микроволновой печи, поняла, что превратилась в зомби. Временами становилась тревожна, как правило, после посещения многолюдных мест, справлялась с этим состоянием, совершая стереотипные прыжки на месте, закручивая пальцем пряди волос. Участковым терапевтом эсциталопрам была заменен на пароксетин. На фоне смены препарата однократно отмечался подъем активности, в дальнейшем стала спокойнее и менее напряженной. В апреле 2023 г. в беседе с врачом сообщила, что 4 года назад с ней произошла неприятная ситуация, которую якобы помнит её «альтернативная личность», но забыла она сама. Испытывала ощущение, что как будто бы снова находится в той неприятной ситуации, от чего парализует страх, сопровождающийся неприятными телесными ощущениями (в теле «щекочут вены»). К терапии был добавлен карипразин, но без эффекта. Участковый психиатр неоднократно предлагал родителям госпитализацию пациентки в круглосуточный стационар, от которой они категорически отказывались. В августе во время очередного осмотра участковым психиатром на фоне ухудшения состояния была направлена на стационарное лечение и обследование с целью уточнения диагноза. Госпитализирована в ТКПБ впервые.

Психическое состояние: в сознании. Ориентирована верно. Внешне несколько неопрятна, волосы неухоженные, сальные, бесформенно спадают на лицо. Сидит в однообразной позе сгорбившись. Эмоционально невыразительна, гипомимична. Зрительный контакт не поддерживает, смотрит в сторону. Голос монотонный, тихий, едва слышный. Во время разговора трясет ногой, покачивается на стуле, щелкает пальцами. В беседе пассивна, на вопросы зачастую отвечает односложно, после продолжительных пауз, часть вопросов оставляет без ответа.

Рассказала, что в течение примерно двух последних лет у неё в голове появились «альтернативные личности», которые по очереди занимают её тело. Уверена, что появляются они вслед за травмирующими событиями (например, после инъекций лекарственных средств или в ситуации, когда кто-то кричит на неё). Упоминает также, что однажды в интернет-переписке незнакомый мужчина прислал фото своего полового органа, после чего у неё в голове появилась новая сущность по имени Пират. Сообщила, что «альтернативных личностей» стало больше, чем было ранее, на данный момент около 10, перечисляет их имена: Мишель, Джей, Матвей, Софья, Соня (от слова «засоня»). Говорит, что непосредственно в данный момент с врачом беседует парень Максим.

Сообщает подробности о «личности» Мишеля, который является наполовину человеком, наполовину животным (лаской, «у него длинные волосы, шляпа, серьги, хвост»). Обстоятельно повествует как «альтернативные личности» (по-другому называет их «голоса») пугают её, поскольку они знают о неких неприятных событиях, которые произошли с ней в прошлом. Сама она давно забыла об этих неудачах, но когда кто-то из окружающих напоминает о произошедшем, то первыми начинают бояться «альтернативные личности», а затем свой страх передают ей. Утверждает, что последнее время внушают ужас кошмарные сновидения, где ей делают наносящую вред инъекцию. Поскольку это одно из негативных событий, вследствие которого возникла «личность» Мишель, считает, что именно он посылает ей мучительные сновидения с целью напомнить о неприятном событии. Замечает, что периодически «личности» могут объединяться в неразделимое целое, но зачастую одна часть их спит «в специальном спальном мешке», а другая часть бодрствует.

Говорит, что не имеет друзей и «ни к кому ничего не чувствует», «родители меня любят, а я их нет». Планов на будущее не строит, утверждает, что хотела бы только слушать музыку (не может уточнить какую конкретно), рассказывает, что прочитала недавно о ней книгу, подробности раскрывать отказывается, мотивируя уклонение от ответа отговоркой («вы будете смеяться»). Мышление аморфное, паралогичное, амбивалентное, низкой продуктивности. Суицидальные мысли, намерения на момент осмотра отрицает. Вместе с тем отмечает, что ранее задумывалась о самоубийстве, связывает размышления на тему смерти с конфликтами с родителями по поводу обучения, но в тот момент появилась очередная «личность» в голове и отговорила её.

Выполнено тестирование с использованием RAADS-R (17.08.2023). Результат 157 баллов.

Заключение психолога (29.08.2023): личность с избирательностью в контактах, замкнутостью, отгороженностью, преобладанием субъективного восприятия действительности, склонностью к погружению в мир мечтаний и фантазий, пассивной созерцательной позицией, затруднением в адаптации к окружающему миру, повышенной ранимостью и впечатлительностью, снижением продуктивной деятельности, тревожностью и неуверенностью в себе, самоуничижительными тенденциями, легким формированием чувства вины, страхов, фобий, эмоциональной неустойчивостью. Исследование показало повышенный уровень тревоги, субклинические проявления симптомов депрессии, повышенный уровень аутоагрессии.

Лечение: за период пребывания в стационаре получала оланзапин до 10 мг/сут, флуоксетин до 20 мг/сут. Проводилась психотерапевтическая коррекция коммуникативных нарушений (речевой и невербальный контакт, выработка сотрудничества в процессе общения). За период наблюдения в отделении по-прежнему оставалась отстраненной, в контакт с окружающими не вступала, самостоятельно ни с другими пациентами в палате, ни с медицинский персоналом не коммуницировала, даже в ситуациях необходимости, когда нужно было попросить воды или узнать, занята ли туалетная комната. Практически весь день проводила в палате, полностью погрузившись в далекое от реальности фантазирование, на многочисленных рисунках изображала, как выглядят её «альтернативные личности». Во время передвижения по отделению обращала на себя внимание неуклюжестью походки. В беседах с врачом избегала зрительного контакта, мимика была маловыразительной, движения и жестикуляция отличались резкостью и угловатостью. В ходе лечения пользовалась режимом домашних отпусков, из которых возвращалась своевременно, находясь в стабильном психическом состоянии. Со слов родственников, стала менее тревожной и напряженной в процессе общения с посторонними людьми (например, побывала на дне рождения дальней родственницы, нахождением там заметно не тяготилась).

Выставлен диагноз «Синдром Аспергера». Из отделения была выписана с улучшением психического состояния.

ОБСУЖДЕНИЕ

В анамнезе прослеживается длительная история специфических нарушений в коммуникативной сфере в виде эмоциональной изоляции, отсутствия потребности в межличностном общении и социальной активности со сверстниками и членами семьи, ярко проявленного дефицита эмоционально окрашенной обратной связи. Кроме этого, выявлена стереотипная оторванная от социального контекста активность в виде непродуктивного творчества, погруженности в мир собственных фантазий аутистического характера. Обнаруженная симптоматика связана с фантазированием, включает элементы деперсонализации с выявленными нечеткими границами «Я» и чувством присутствия во внутреннем пространстве множества личностей. Указанные переживания не сопровождаются идеями воздействия, преследования и внешними поведенческими изменениями. Следует обратить внимание на стремление пациентки к сенсорной стимуляции в виде постоянного прослушивания музыки, застревающей стереотипной активности по поводу сбора и переработки мусора.

На передний план в актуальном психическом состоянии выходит дефицит социальной коммуникации и эмоционального резонанса при построении беседы. В целом речевая продукция активизируется только при обсуждении специфических внутренних интересов, связанных с фантазиями. Интересы, связанные с социальным функционированием и решением ежедневных задач, продуктивным планированием будущего, отсутствуют. Мимическое сопровождение и жестикуляция не сопровождают высказывания. Суицидальной настроенности не отмечалось. Согласно данным патопсихологического обследования интеллектуальные нарушения не выявлены. Однако в мышлении присутствуют элементы актуализации латентных признаков, стереотипии, аморфность. Согласно тесту RAADS-R набрала 157 баллов. Таким образом, имеют место психопатологические признаки для постановки диагноза синдрома Аспергера. В катамнезе следует исключить развитие расстройства шизофренического спектра (параноидная шизофрения).

Дифференциальная диагностика проводилась с шизотипическим расстройством, синдромом Каннера, шизоидным расстройством личности.

Шизотипическое расстройство (ШР): устойчивый дефицит навыков социально-эмоциональной коммуникации, проявляющийся неспособностью установить отношения со сверстниками, соответствующими возрастному уровню развития, нарушением использования невербальных форм поведения, склонностью к социально-эмоциональной изоляции, необычными и ограниченными интересы. Эти симптомы, представленные у пациентки с синдромом Аспергера, могут быть расценены как проявления ШР (уплощенный аффект, эксцентричность поведения, трудности в межличностной коммуникации, расстройства мышления, квази-психотические симптомы и др.). Прежде всего, отличительным признаком синдрома Аспергера от ШР является ранняя манифестация симптомов психического расстройства, начиная с детского возраста, стереотипные и повторяющиеся модели поведения и, как результат, трудности социальной коммуникации и социальная изоляция. Проблемы социализации при синдроме Аспергера обусловлены нарушением социальных когниций и уходом в мир собственных фантазий аутистического характера. Причины социальной дезадаптации при ШР могут быть связаны с парадоксальностью эмоциональной экспрессии, недоверием, подозрительностью, неадекватной оценкой ситуации, более активной динамикой и коммуникацией в виде проявлений демонстративно-эксцентричного поведения, не совместимого с культурными и субкультурными нормами, возможными искажениями волевой активности.

Синдром Каннера (СК): одним из отличительных признаков является степень тяжести клинических проявлений. Для СК характерно наиболее тяжелое течение аутизма, оказывающее значительное влияние на общее развитие ребенка. При наличии данного расстройства рецептивная и экспрессивная речь развиваются с задержкой. В речевом развитии первые слова (в форме эхолалий, повторов последних и первых слогов слов) появляются на 2-4-м году жизни. Дети произносят их напевно, четкое произношение периодически сменяется плохо разборчивым. Индивидуальный лексикон у них пополняется медленно, после 3-5 лет часто встречаются короткие фразы-штампы, преобладает эгоцентрическая речь. Крупная моторика угловатая с двигательными стереотипиями, атетозоподобными движениями, ходьбой с опорой на пальцы ног, мышечной дистонией. С рождения отмечаются когнитивные нарушения, не формируется абстрактное мышление, к пубертатному возрасту интеллект диссоциированно снижен (IQ менее 70 баллов). Тогда как на примере представленного клинического случая следует отметить, что у пациентки с синдромом Аспергера наблюдается раннее речевое развитие (с имитацией звуков после полугода), обширный речевой запас, отсутствие грубых нарушений моторной сферы, а также развитие функций интеллекта в пределах нормальных значений.

Шизоидное расстройство личности (ШРЛ) характеризуется стремлением проводить время в одиночестве, отрешенностью от социальных отношений, сглаженностью эмоциональной экспрессии. Эти неспецифические симптомы, так же встречающиеся при синдроме Аспергера, могут быть расценены как проявления ШРЛ. Однако отличительным признаком синдрома Аспергера является ранняя манифестация симптомов психического расстройства, преимущественно с детства. Тогда как наиболее отчетливые проявления ШРЛ в основном приходятся на препубертатный и пубертатный периоды. При синдроме Аспергера может наблюдаться задержка развития моторной сферы, что нехарактерно для ШРЛ. Причина дефицита социальных контактов при ШРЛ обусловлена отсутствием желания к формированию и поддержанию близких отношений, которые в целом вполне сохраняются в узком круге близких лиц. В то время как при синдроме Аспергера избегание контактов и взаимодействия обусловлено глобальным дефицитом навыков коммуникации и социальных когниций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленный клинический случай доказательно обозначил трудности, возникающие при диагностике и терапии РАС, а именно:

- влияние особенностей семейного функционирования на отношение к психопатологическим проявлениям ребенка, интерпретируемым в контексте варианта нормы, нежелание родителей и ближайшего социального окружения обращаться за помощью к специалистам психиатрического профиля из-за страха потенциальной стигматизации;
- отсутствие в ряде случаев межведомственной системы медико-психолого-педагогического взаимодействия при проведении ранней диагностики РАС в детских дошкольных учреждениях, а также практики использования инструментов раннего скрининга РАС;
- слабость феноменологического понимания и клинической оценки выявляемых расстройств врачами-психиатрами, их интерпретация исключительно как клиническая динамика расстройств шизофренического спектра, без учета ключевых нарушений, составляющих основу РАС, в виде дефицита навыков социальной деятельности, коммуникативного функционирования (с акцентом на автономность личности и отстраненность от окружающих), наличие стереотипий и манеризмов.

Указанные факторы необходимо учитывать специалистам всех уровней и форм взаимодействия с пациентами с РАС (психиатры, клинические психологи, педагоги) с целью своевременной и ранней диагностики, определения ведущих терапевтических и реабилитационных подходов, имеющих, несомненно, клиническую эффективность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет бюджетного финансирования научно-практической деятельности ОГАУЗ ТКПБ.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации, экспертизы этического комитета по обсуждению принципов диагностики заболевания в частном клиническом случае не требовалось.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, Miller J, Fedele A, Collins J, Smith K, Lotspeich L, Croen LA, Ozonoff S, Lajonchere C, Grether JK, Risch N. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. Arch Gen Psychiatry. 2011 Nov; 68(11):1095-102. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.76. Epub 2011 Jul 4. PMID: 21727249; PMCID: PMC4440679.
2. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, Kurzius-Spencer M, Zahorodny W, Robinson Rosenberg C, White T, Durkin MS, Imm P, Nikolaou L, Yeargin-Allsopp M, Lee LC, Harrington R, Lopez M, Fitzgerald RT, Hewitt A, Pettygrove S, Constantino JN, Vehorn A, Shenouda J, Hall-Lande J, Van Naarden Braun K,

Dowling NF. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. MMWR Surveill Summ. 2018 Apr 27;67(6):1-23. doi: 10.15585/mmwr.ss6706a1. Erratum in: MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018 May 18;67(19):564. Erratum in: MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018 Nov 16;67(45):1280. PMID: 29701730; PMCID: PMC5919599.
3. Rice CE, Rosanoff M, Dawson G, Durkin MS, Croen LA, Singer A, Yeargin-Allsopp M. Evaluating changes in the prevalence of the autism spectrum disorders (ASDs). Public Health Rev. 2012;34(2):1-22. doi: 10.1007/BF03391685. PMID: 26236074; PMCID: PMC4520794.
4. Miller JS, Bilder D, Farley M, Coon H, Pinborough-Zimmerman J, Jenson W, Rice CE, Fombonne E, Pingree CB, Ritvo E, Ritvo RA, McMahon WM. Autism spectrum disorder reclassified: a second look at the 1980s Utah/UCLA Autism Epidemiologic Study. J Autism Dev Disord. 2013 Jan;43(1):200-10. doi: 10.1007/s10803-012-1566-0. PMID: 22696195; PMCID: PMC4467195.
5. Hansen SN, Schendel DE, Parner ET. Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: the proportion attributable to changes in reporting practices. JAMA Pediatr. 2015 Jan;169(1):56-62. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.1893. PMID: 25365033.
6. Nassar N, Dixon G, Bourke J, Bower C, Glasson E, de Klerk N, Leonard H. Autism spectrum disorders in young children: effect of changes in diagnostic practices. Int J Epidemiol. 2009 Oct;38(5):1245-54. doi: 10.1093/ije/dyp260. Epub 2009 Sep 7. PMID: 19737795.
7. World Health Organization. Autism spectrum disorders. 2019. URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ autism-spectrum-disorders.
8. Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, Amoakohene E, Bakian AV, Bilder DA, Durkin MS, Fitzgerald RT, Furnier SM, Hughes MM, Ladd-Acosta CM, McArthur D, Pas ET, Salinas A, Vehorn A, Williams S, Esler A, Grzybowski A, Hall-Lande J, Nguyen RHN, Pierce K, Zahorodny W, Hudson A, Hallas L, Mancilla KC, Patrick M, Shenouda J, Sidwell K, DiRienzo M, Gutierrez J, Spivey MH, Lopez M, Pettygrove S, Schwenk YD, Washington A, Shaw KA. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years – autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2020. MMWR Surveill Summ. 2023 Mar 24;72(2):1-14. doi: 10.15585/mmwr.ss7202a1. PMID: 36952288; PMCID: PMC10042614.
9. Казаковцев Б.А., Демчева Н.К., А.В. Яздовская, Сидорюк О.В., Николаева Т.А. Психиатрическая помощь населению Российской Федерации в 2019 году: Аналитический обзор. М.: ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2020. 145 с. Kazakovtsev BA, Demcheva NK, AV Yazdovskaya, Sidoryuk OV, Nikolaeva TA. Psychiatric care to the population of the Russian Federation in 2019: Analytical review. Moscow: "V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020:145 (in Russian).
10. Zeidan J, Fombonne E, Scorah J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, Yusuf A, Shih A, Elsabbagh M. Global prevalence of autism: A systematic review update. Autism Res. 2022 May;15(5):778-790. doi: 10.1002/aur.2696. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35238171; PMCID: PMC9310578.
11. Мальтинская Н.А. История развития учения об аутизме. Концепт. 2017. № 11. С. 53-61. Maltinskaya NA. History of the development of the doctrine of autism. Concept. 2017;11:53-61 (in Russian).
12. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Эпидемиология аутизма: современный взгляд на проблему. Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 3. С. 96-101. Filippova NV, Barylnik YuB. Epidemiology of autism: a modern view of the problem. Social and Clinical Psychiatry. 2014;24(3):96-101 (in Russian).
13. Альбицкая Ж.В. Ранний детский аутизм – проблемы и трудности первичной диагностики при междисциплинарном взаимодействии. Медицинский альманах. 2016. № 2 (42). С. 108-111. Albitskaya ZhV. Early childhood autism – problems and difficulties of primary diagnosis in interdisciplinary interaction. Medical Almanac. 2016;2(42):108-111 (in Russian).
14. Фесенко Ю.А., Шигашов Д.Ю. Ранний детский аутизм: медико-социальная проблема. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2013. Т. 8, № 1. С. 271-273. Fesenko YuA, Shigashov DYu. Early childhood autism: a medical and social problem. Health is the basis of human potential: problems and ways to solve them. 2013;8(1):271-273 (in Russian).
15. Богдашина О.Б. Синестезия при аутизме. Аутизм и нарушения развития. 2016. Т. 14, № 3. С. 21-31. Bogdashina OB. Synesthesia in autism. Autism and Developmental Disorders. 2016;14(3):21-31. doi: 10.17759/autdd.2016140302 (in Russian).
16. Божкова Е.Д., Баландина О.В., Коновалов А.А. Расстройства аутистического спектра: современное состояние проблемы (обзор). Современные технологии в медицине. 2020. Т. 12, № 2. С. 111-120. Bozhkova ED, Balandina OV, Konovalov AA. Autism spectrum disorders: current state of the problem (review). Modern Technologies in Medicine. 2020;12(2):111-120 (in Russian).

Поступила в редакцию 02.10.2023
Утверждена к печати 05.02.2024

Созонов Александр Сергеевич, врач-стажер ОГАУЗ «Томская клиническая психиатрическая больница»; ординатор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID iD 0000-0001-6310-0218.

Свидерек Екатерина Сергеевна, врач отделения первого психотического эпизода № 2 ОГАУЗ «Томская клиническая психиатрическая больница». ORCID iD 0009-0002-3953-6489. sviderek442@gmail.com

Диденко Александр Владимирович, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения пограничных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ; профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID iD 0000-0001-9796-1673. SPIN-код РИНЦ 7933-9487. Author ID РИНЦ 773422.

Чойнзонова Елена Евгеньевна, студентка шестого курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России.

✉ Созонов Александр Сергеевич, suncreen1@mail.ru

UDC 616.896:004.81:159.942.52:616.071:615.214

For citation: Sozonov A.S., Sviderek E.S., Didenko A.V., Choinzonova E.E. Problems of early diagnosis of autism spectrum disorders (case vignette). Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2024; 1 (122): 80-87. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-80-87

Problems of early diagnosis of autism spectrum disorders (case vignette)

Sozonov A.S.[1, 2], Sviderek E.S.[1], Didenko A.V.[2, 3], Choinzonova E.E.[4]

[1] *Regional State Autonomous Healthcare Institution "Tomsk Clinical Psychiatric Hospital"*
Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation

[2] *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation*
Moskovsky Trakt 2, 634050, Tomsk, Russian Federation

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

[4] *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation*
L. Tolstoy Street 6/8, 197022, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

To date, the literature contains convincing data indicating the low level of detection of autism spectrum disorders (ASD) in Russia, compared to global incidence rates. There is no doubt that there is a need for in-depth development not only of the epidemiological aspects of prevalence, but also the early diagnosis of ASD. The authors examine current problems of diagnosing ASD in domestic medical practice using the example of the particular clinical case of Asperger syndrome. As a clinical illustration, the case vignette of a patient with Asperger's syndrome, previously diagnosed with schizotypal personality disorder, is described and analyzed. The patient's medical history and mental status are presented, and diagnostic and personalized therapeutic tactics are described. The main factors that prevent timely diagnosis and therapy, which must be taken into account by specialists at all levels (psychiatrists, clinical psychologists, teachers), and forms of interaction with patients with ASD are given.

Keywords: autism, Asperger's syndrome, communicative interaction, speech and cognitive functioning, diagnosis, therapy.

Received October 02, 2023 Accepted February 05, 2024

Sozonov Alexander S., trainee doctor, Regional State Autonomous Healthcare Institution "Tomsk Clinical Psychiatric Hospital"; resident, Department of Psychiatry, Addiction Psychiatry and Psychotherapy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6310-0218.

Sviderek Ekaterina S., doctor of the Unit of the First Episode Psychosis no. 2, Regional State Autonomous Healthcare Institution "Tomsk Clinical Psychiatric Hospital", Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0009-0002-3953-6489. sviderek442@gmail.com

Didenko Alexander V., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, lead researcher, Borderline States Department of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; Professor, Department of Psychiatry, Addiction Psychiatry and Psychotherapy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9796-1673. SPIN-code RSCI 7933-9487. Author ID RSCI 773422.

Choinzonova Elena E., sixth year student of the Faculty of Medicine, St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation.

✉ Sozonov Alexander S., suncreen1@mail.ru

ЭТНОПСИХИАТРИЯ

УДК 616.89:001.891.32-042.62(=1-81)(1-925.1)

Для цитирования: Бохан Н.А., Куприянова И.Е. Этнокультуральные исследования в Сибири и на Дальнем Востоке (25 лет Международной ассоциации этнопсихологов и этнопсихотерапевтов). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 1 (122). С. 88-98. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-88-98

Этнокультуральные исследования в Сибири и на Дальнем Востоке (25 лет Международной ассоциации этнопсихологов и этнопсихотерапевтов)

Бохан Н.А.[1, 2], Куприянова И.Е.[1]

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

[2] *ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России*
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Этиология, патогенез, клиническая динамика и прогноз психической патологии в современной отечественной психиатрии рассматриваются с позиций биопсихосоциальной модели как ведущей парадигмы в медицинских исследованиях. В этом ракурсе авторами рассматриваются вопросы становления и развития в регионе Сибири и Дальнего Востока этнокультуральных исследований. Создание Международной ассоциации этнопсихологов и этнопсихотерапевтов способствовало интеграции разработанных инновационных клинико-психиатрических и психосоциальных технологий в мировую психиатрию, позволило аффилироваться во Всемирную психиатрическую ассоциацию и Всемирную ассоциацию культуральной психиатрии. Приводятся результаты изучения психического здоровья малых народностей Сибири с целью модернизации программ психиатрической помощи с учетом этнокультурального аспекта. Показана значимость совместных проектов по охране психического здоровья с Казахстаном и Китаем. Обсуждаются возможности этнокультурально обоснованных подходов к системе оказания психиатрической и психотерапевтической помощи.

Ключевые слова: этнокультуральные исследования, Международная ассоциация этнопсихологов и этнопсихотерапевтов, малые народности Сибири и Дальнего Востока.

ВВЕДЕНИЕ

Глобальные процессы современного общества, нестабильность социально-экономических процессов, проницаемость культурных границ, урбанизация, миграция, взаимопроникновение и преобразование традиционных сообществ – всё это обусловливает принципиально новые тенденции в рассмотрении биопсихосоциальных проблем психического здоровья представителей разных этносов и различных групп населения, пострадавших от перемещения и травм [1, 2, 3, 4].

В формировании психопатологической симптоматики в многочисленных российских популяциях ведущая роль отводится не только социодемографическим и социокультуральным факторам, но также этнокультуральным и этноэкологическим, именно этим обусловлена актуальность создания и внедрения этноадаптированных программ по укреплению психического здоровья этнорасовых групп, проживающих в различных этнотерриториальных регионах России.

В 1998 г. была создана Международная ассоциация этнопсихологов и этнопсихотерапевтов (МАЭЭ). Идея и концепция развития ассоциации принадлежали академику РАМН В.Я. Семке. Уже на этапе становления были определены цели будущей деятельности: изучение взаимоотношений в дифференциации нормы и психопатологии, достижение единообразия основных понятий психиатрических классификаций за счёт интеграции результатов фундаментальных и прикладных научных исследований, психотерапии и психофармакотерапии, реализация статистической совместимости и оптимизация психодиагностических критериев для разных этносов [5, 6]. Исторически создание МАЭЭ было предопределено психосоциореабилитационными и психопрофилактическими исследованиями сибирских ученых Ц.П. Короленко и В.Б. Миневича.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показать эффективность здоровьесберегающих технологий в терапии и профилактике психических расстройств по материалам этнокультуральных исследований в Сибири и на Дальнем Востоке.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По инициативе и при активном содействии президента ВПА и Ассоциации европейских психиатров проф. Нормана Сарториуса (Швейцария) и президента ВПА проф. Хуана Меззича (США) в 1999 г. МАЭЭ получила официальный международный статус, войдя аффилированным членом во Всемирную психиатрическую ассоциацию. Европейская часть программы была нацелена на решение общих российско-германских проблем оптимизации психиатрического и психологического сервиса в свете региональных и социокультуральных особенностей (совместно с W. Pfeifer, H. Kunze, V. Mantler, K. Dauber). Азиатская часть программы выполнялась совместно с учеными Монголии (Л. Эрдэнэбаяр), Китая (Ху Диан) и Казахстана (А. Алтынбеков). Стала традиционной организация симпозиумов МАЭЭ на конгрессах ВПА, проводимых в Египте (2005), Чехии (2008), Аргентине (2011), Испании (2014), Германии (2017), Португалии (2020).

Транскультуральные исследования среди взрослого населения в Бурятии в большей степени касались выяснения вклада этнокультуральных факторов в формирование психических расстройств, в частности алкоголизма и шизофрении. Из особенностей опьянения у бурят выделяют частое агрессивное поведение, не достигающее степени брутальности, более быстрое формирование алкогольного абстинентного синдрома по сравнению с русскими Забайкалья. Атипичные формы опьянения у бурят отмечаются реже, чем у арктических монголоидов Сибири [7]. Для алкогольного опьянения у бурят характерны эксплозивная реактивность, отсутствие вегетативных признаков абстиненции; редкость алкогольных психозов, низкая распространенность женского алкоголизма.

В исследовании расстройств шизофренического спектра в Бурятии [8] показано, что этнокультуральная принадлежность психически больных выступает в качестве фактора, влияющего на показатели распространенности расстройств психиатрического спектра в этнодисперсной популяции. Этнокультуральный фактор обусловливает специфические клинико-фенотипические особенности шизофрении у тувинцев и проявляется большим количеством галлюцинозов в период манифестации психоза по сравнению с группой русских больных, что говорит о востребованности инновационных стратегий удовлетворения потребностей психического здоровья в различных культурных контекстах [9].

По материалам изучения суицидального поведения у бурят среди населения крупного промышленного города Забайкалья установлены более низкие показатели количества парасуицидов, более высокий удельный вес женщин, более молодой средний возраст к моменту совершения суицидальной попытки, более частое совершение попытки суицида в состоянии алкогольного опьянения [10].

Б.А. Дашиевой (2004-2023 гг.) выполнен большой фрагмент клинико-эпидемиологических исследований психического здоровья и профилактики психических расстройств детско-подросткового контингента Бурятии, доказательно описана иерархию наиболее распространенных психопатологических симптомов [11]. Проведен сравнительный анализ состояния психического здоровья бурят и русских, учащихся сельских образовательных школ [12]. Выявлены основные клинические проявления пограничных психических расстройств у учащихся в зависимости от социально-психологических и этнокультуральных условий. Разработана модель оказания превентивной персонализированной помощи с учетом этнической принадлежности. Предложена схема культурального интервьюирования для детей и подростков, определены возможности телепсихиатрии с целью консультирования жителей отдаленных районов, внедрены в реабилитационный процесс традиционные элементы культурного этноса (сказкотерапия, иппотерапия), показана эффективность привлечения к сотрудничеству служителей буддисткой религии и шаманов. При исследовании психического здоровья учащихся школы социальной адаптации детей-инвалидов Улан-Удэ Республики Бурятии выявлена высокая (75%) распространенность психических расстройств при отсутствии статистически значимых различий в группах русских и бурят. Использование этнокультурального подхода в организации реабилитационного процесса детей и подростков с инвалидизирующими заболеваниями позволяет обеспечить доступную среду для инвалидов детско-подросткового возраста к ресурсному потенциалу и возможностям этнокультурального сообщества, оптимизирует уровень их психосоциальной адаптации [13].

Изучение уровня психического здоровья в детско-подростковой популяции бачатских телеутов продемонстрировало распространённость основных психических расстройств, таких как тревожные (3,5 на 1000 детского населения), депрессивные (1,5), нарушения сна (2,8) и астенические расстройства (2,3). Кроме того, обсуждается высокая распространенность бытового пьянства у подростков-телеутов и приводятся его детерминантные факторы [14].

Представлены данные о высокой распространенности тревожных (38,7%) и депрессивных (16,2%) расстройств в сельской популяции телеутов – коренного народа Кузбасса в зависимости от возрастно-половой (преобладание расстройств у женщин) и социально-профессиональной структуры (меньшая встречаемость расстройств у работников угольной промышленности) [15].

Изучение клинико-динамических особенностей формирования алкоголизма среди коренного населения Республики Саха (Якутия) показало обоснованность применения этнокультурального подхода. Для якутов характерно ранее развитие синдрома алкогольной зависимости через 2 года систематического употребления спиртных напитков одновременно с утратой количественного контроля, развитие псевдозапойной формы пьянства в течение 4 лет. С высокой частотой были диагностированы алкогольный галлюциноз (65,7%) и алкогольный делирий (30%), преимущественно в абортивной и гипнагогической формах. Отмечена незначительность вегетативных проявлений во время делирия. В психотических переживаниях выявлено преобладание гилозоистических представлений, отражающих традиционные мировоззрение, вероисповедание, народные суеверия, уклад жизни [16].

В 2006 г. была сформирована Всемирная ассоциация культуральной психиатрии, основу которой составили 8 международных ассоциаций, в их числе была и Международная ассоциация этнопсихологов и этнопсихотерапевтов. На крупнейших форумах, проходивших в Китае (2006), Италии (2009), Великобритании (2012), Мексике (2015), США (2018) и Нидерландах (2022), были представлены симпозиумы, отражающие опыт этнопсихотерапии в России. Академик РАМН В.Я. Семке вошел в состав Совета директоров Всемирной ассоциации культуральной психиатрии, в дальнейшем получил статус советника Ассоциации. Сменивший его на этом посту академик РАН Н.А. Бохан в течение 6 лет участвовал в деятельности Совета директоров ассоциации, в настоящее время является советником Ассоциации. На сегодняшний день профессор И.Е. Куприянова продолжает работу своих предшественников в структуре Совета директоров. Зарубежные члены ассоциации неоднократно представляли материалы исследований этнокультуральной направленности в научно-практическом журнале «Сибирский вестник психиатрии и наркологии». Данные работы посвящены психическому здоровью иммигрантов – беженцев из Африки в Италию и культуральной компетентности сотрудников медицинских служб [17], необходимости равноправного доступа к психиатрическому и психотерапевтическому лечению, совершенствованию психодиагностики и психотерапии депрессивных и аддиктивных расстройств в различных культурах [18, 19], особенностям исследования психического здоровья коренного народа мексиканского города Гвадалахара и связи психических расстройств с представлением о «болезнях духа» [20], выявлению распространенности, особенностей клинико-динамического течения, терапии и прогноза депрессивных расстройств, алкоголизма и медико-социальных последствий среди населения приграничных регионов Китая и Дальнего Востока России [21], глобализации и введению новой парадигмы психиатрического диагноза – культурального интервью, поиску новых стратегий адаптивности, улучшению глобального психического здоровья с учетом этнических особенностей, сближению психиатров различных стран в общем понимании психопатологических проявлений [22], осмыслению итогов работы симпозиума «Транскультуральные проблемы психического здоровья коренного населения Сибири и Дальнего Востока: клиническая, биологическая гетерогенность и коморбидность» [23].

Важным этапом развития МАЭЭ стало проведение в 2008 г. в Москве международной конференции «Культура, мозг, тело» при совместном участии ВНОЦ им. Н.Н. Блохина и ВНЦПЗ (Москва), НИИ психического здоровья и НИИ онкологии (Томск). В этом концептуальном научном форуме приняли участие 20 президентов клинических психиатрических ассоциаций разных стран (Германия, Индия, США, Египет, Нидерланды, Канада, Великобритания, Мексика, Швеции, Франции и др.). Деятельность членов МАЭЭ высоко оценена международным сообществом: награды Всемирной ассоциации культуральной психиатрии получены «За фундаментальные разработки в области культуральной психиатрии» И.Е. Куприяновой (США, 2018), «За Новаторство» Н.А. Боханом (Нидерланды, 2022).

Выпущено 2 фундаментальных картографических труда: «Атлас основных психических заболеваний в Сибири и на Дальнем Востоке» (1988) [24], «Атлас психического здоровья населения Республики Бурятия» (2007) [25] и 8 тематических монографий: Семке В.Я., Бохан Н.А., Галактионов О.К. Очерки этнопсихологии и этнопсихотерапии (1999) [26], Семке В.Я. Превентивная психиатрия (1999) [5], Семке В.Я., Эрдэнэбаяр Л., Бохан Н.А., Семке А.В. Транскультуральная наркология и психотерапия (2001) [28], Семке В.Я., Куприянова И.Е., Дашиева Б.А. Психическое здоровье школьников: транскультуральный аспект (2006) [29], Семке В.Я., Бохан Н.А. Транскультуральная аддиктология (2008) [30], Семке В.Я., Чухрова М.Г., Бохан Н.А., Куприянова И.Е., Рахмазова Л.Д. Психическое здоровье коренного населения восточного региона России (2009) [1],

Бохан Н.А., Мандель А.И., Бадыргы И.О. Этнокультуральная парадигма формирования алкогольной зависимости (2016) [32], Артемьев И.А., Бохан Н.А. Миграция населения и психические расстройства (2020) [33].

Эти труды посвящены ключевым аспектам исследований, проведенных с учетом разнообразия этнических и культурных особенностей различных этнических групп, что имеет принципиальное значения для понимания широкого спектра проблем и подходов в области психического здоровья. Они подкрепили значимость деятельности МАЭЭ результатами академических исследований и обогатили её реальными долгосрочными перспективами в плане развития культурно-психиатрических вопросов, особенно в контексте сибирской региональной специфики.

Анализ динамики алкогольной зависимости и алкогольных психозов у коренных народов Севера Сибири проливает свет на уникальные проблемы, с которыми сталкиваются эти сообщества (дезинтеграция традиционного образа жизни, сокращение коренного населения северных территорий России), и подчеркивает важность мер, оптимально приемлемых с культуральной точки зрения [34].

Обзор клинико-биологических особенностей лекарственного ответа при персонализированном подборе комбинации препаратов у пациентов с алкогольной зависимостью – представителей различных этнических групп в Сибири – позволяет лучше понять взаимодействие генетических, психологических, средовых и социокультурных факторов, влияющих на психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ [35, 36].

Показано, что пикацизм является фактором, играющим предрасполагающую роль в формировании зависимости от ПАВ. Изучение особенностей обонятельной чувствительности как предиктора зависимости от ПАВ у подростков Западной Сибири аргументированно подкрепило необходимость стратегий раннего вмешательства, адаптированных к традиционно-культурным, личностно-поведенческим факторам и факторам наследственного развития [37].

Изучение особенностей психического здоровья и личностного профиля женщин репродуктивного возраста с гинекологической патологией в славянской популяции продемонстрировало высокую коморбидность пограничных психических расстройств и гинекологической патологии. Полученные результаты проливают свет на ключевые пункты пересечения гендерных, культурных и клинико-динамических показателей в психогенезе психических расстройств в социокультурном пространстве [38].

С 2013 г. деятельность МАЭЭ возглавил академик РАН Н.А. Бохан. За последние 10 лет значительно расширились и укрепились международные научные контакты, поддерживаемые на основе преемственности и синергидного взаимодействия культур различных народов. Действуют долгосрочные научно-технические договоры: «Оптимизация психического здоровья населения Республики Казахстан и Российской Федерации, развитие психиатрической, наркологической и психотерапевтической науки и практики» (Республиканский научно-практический центр психиатрии, психотерапии и наркологии» Министерства здравоохранения РК) и «Кросскультуральные исследования психического здоровья населения Республики Казахстан и Российской Федерации» (Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова).

В совместных российско-казахских публикациях, посвященных клиническим и социально-психологическим аспектам психосоматических расстройств, раскрывается объективная и целостная картина диалектического единства физического и психического здоровья населения России и Казахстане [39]. В наблюдениях и размышлениях о клинических и социально-психологических аспектах психосоматических расстройств подчеркивается важность культурно-ориентированных подходов в решении остроактуальных проблем психического здоровья в наших странах [40].

Богатейший материал накоплен за время экспедиций на Камчатку и Дальний Восток, в Якутию и Тыву. В статьях академика РАН Н.А. Бохана и других авторов процесс депопуляция в архаических этносах Сибири представлен как влияние совокупности факторов (алкоголизм, аккультурация, урбанизация, промышленное воздействие, индивидуальная уязвимость к широкому спектру психических расстройств), что определяет неблагоприятный сценарий развития аддиктивной патологии среди коренного населения. Освещение реальной ситуации о многочисленных проявлениях алкоголизма среди коренного населения Камчатки подчеркивает необходимость введения культурно-чувствительных подходов к лечению алкогольной зависимости [41]. Авторами предоставляется ценная информация об аддиктивных состояниях среди коренного населения Севера России, проливающая свет на уникальные проблемы, с которыми сталкиваются коренные народы [42].

Изучение медико-демографической структуры непсихотических психических расстройств среди коренного населения Тувы по данным диспансерного учета показало низкую выявляемость психической патологии, что отражает ценностный аспект этнокультурного контекста в исследованиях психического здоровья [43].

Рассматривается роль этнокультуральных особенностей в формировании и клиническом течении умственной отсталости, рассеянной очаговой неврологической симптоматики, психической тормозимости у детей-бурят [44]. Негативные жизненные события у учащихся городских и сельских школ Сибири определены как фактор риска развития депрессии, поэтому важно изучение психологических характеристик формирующейся личности подростка, опосредованных социокультуральной средой [45]. Представлены методические возможности междисциплинарного изучения проблемы депрессии в ракурсе кросскультуральных исследований, общие тенденции и различия симптомов депрессии в этнических группах народов Сибири [46]. С учетом этнокультурного контекста определены дифференцированные мишени и задачи психологической помощи в системе психопрофилактических мероприятий при терапии депрессии у представителей этнических групп Сибири [47]. В рамках гипотезы, что стресс и стрессоустойчивость представляют собой системное этнокультурально-историческое явление, обсуждаются межпоколенческие и социокультурные составляющие механизма стрессадаптивности в преодолении трудных ситуаций [48]. Выявление особенностей когнитивных функций и уровня интеллектуальной сохранности при алкоголизме у представителей коренного и русского населения Республики Тыва рельефно продемонстрировало снижение продуктивности памяти и адекватности ассоциативных связей [49]. Тувинцы являются не только примером ревальвированной уязвимости коренных народов Сибири к алкоголю, но и высокой жизнестойкости благодаря весомости фактора родовых общин; традиционные тувинские ремесла и верования рассматриваются как источник силы для успешной адаптации в современном мире [50]. Обозначена связь между этнокультуральными особенностями, синдромом дезадаптации и симптомами депрессии в студенческой выборке (ханьцзы и русские) томских вузов по результатам сравнительного анализа клинических проявлений (смена настроения, психосоматизация, психовегетативные и астенические нарушения) [51].

Наглядным примером плодотворного долгосрочного научно-практического сотрудничества являются совместные исследования с Харбинским университетом по проблемам депрессий у подростков: «Транскультуральные исследования депрессивных расстройств: клинические и молекулярно-биологические аспекты» (2013-2016 гг.), «Транскультуральные исследования депрессивных расстройств у подростков» (2016-2019 гг.). Были проведены 4 совместные конференции: в Харбине (2013), Томске (2015), Хабаровске (2017) и Барнауле (2019).

Определение клинических и социально-психологических закономерностей формирования структуры и динамики депрессивных расстройств у подростков Дальнего Востока России и Китая по материалам транскультурального исследования выявило в обеих этнических группах преобладание депрессивных симптомов и неоднородность клинических проявлений в зависимости от возраста: у русских подростков – тенденция к росту кратковременных и пролонгированных депрессивных реакций, у подростков китайской группы – депрессивный эпизод, умеренный и тяжелый без психотических симптомов, астеноадинамический вариант депрессии [52].

В рамках полифакториальной концепции определены клинические, социальные и психологические триггеры (длительный психологический стресс, этнический тип воспитания в деструктивной семье) формирования депрессивных расстройств у подростков, в основу методологического подхода положен принцип этносоциокультуральной детерминированности психических расстройств в разных национальных культурах [53].

Возникновение психических расстройств преломляется сквозь призму исторически сложившихся особенностей культуры, присущих каждому этносу. Непринятие во внимание этнокультуральных особенностей может вести к ошибочной диагностике психических заболеваний, низкой эффективности лечения и реабилитации больных; программы профилактики и охраны психического здоровья должны опираться на данные, накопленные в рамках этнокультуральной психиатрии, что позволит улучшить качество психиатрической и психосоциальной помощи малым этническим группам [54].

Клиническая практика свидетельствует о влиянии социальных, этнических, религиозных, семейных факторов на уровень психического здоровья населения. Этнокультуральный подход базируется на оценке этиопатогенеза психических расстройств с учётом особенностей общества и культуры, где они встречаются. У малых этносов, жизнь которых проходит в удаленных от цивилизации поселениях, роль провоцирующих факторов в формировании психических феноменов регламентируется этнокультуральным рассмотрением [55]. Этническая толерантность, отраслевая мобильность, интеллектуальный приток и обогащение личности через культуру позиционируются как приоритетные задачи современности. Повышение эффективности использования этнокультурального и интеллектуального потенциала в зонах развития международной социально-экономической системы имеет уникальный характер и приобретает высокую вероятность для реализации в качестве национального проекта [56].

В этнической выборке цыган изучены: отношение к психическим заболеваниям (некритическое), культуральное проявление при обращении за помощью к психиатрам (в анамнезе недавно совершенные общественно опасные действия и угроза уголовного преследования), адаптация и комплаентность в больничной среде (низкие), реактивное сопротивление в отношении к психофармакотерапии. Выявленные особенности расширяют антропологические представления о достаточно закрытой этнической группе цыган [57].

Сущность этноаддиктологии состоит в том, что для понимания психиатрической и аддиктологической патологии необходимы исследования с учетом этногенеза; главным вектором этнопсихологии являются культурологические, кросскультуральные исследования, базирующиеся на сопоставлении психических симптомов и заболеваний у разных этносов с учетом социокультурных особенностей и этнографических данных [58].

У арктических (эвенки, чукчи, коряки, эскимосы) североазиатских монголоидов отмечена высокая частота алкогольной зависимости и аффективных расстройств. Маргинализация новой миграционной волны способствует формированию психической дезадаптации, гетеро- и аутоагрессивного (наркомании, суицида) поведения. Одним из способов предотвращения негативных последствий аккультурации является мониторинг психического здоровья как аборигенов, так и мигрантов. Значимость приобретает этнологическая экспертиза возможных последствий современных миграционных процессов для этнодемографических показателей малочисленных этносов [59].

Новые подходы к терапии пациентов с психосоматическими и тревожно-депрессивными расстройствами в Сибири учитывают важность культурально-информированных и психодинамически ориентированных методов лечения [60, 61], необходимость культурально компетентной психиатрической помощи и программ психообразования, интегративной модели психиатрической службы, адаптированной к конкретным потребностям маргинализированных групп населения [62, 63].

Уникален опыт оказания помощи в рамках Дня психического здоровья в Сибирском регионе России, который демонстрирует инновационные подходы к укреплению психического благополучия в конкретном культурном контексте [64].

Публикации, выполненные под эгидой МАЭЭ, дают всесторонний обзор эволюции и применения транскультуральной психиатрии и наркологии, подчеркивая их значение для понимания психического здоровья в культурном контексте [65, 66]. Будущее МАЭЭ заложено в междисциплинарном сотрудничестве и культуральной компетентности в практике психического здоровья.

Учеными МАЭЭ разрабатываются этнокультурально обоснованные подходы к системе оказания психиатрической и психотерапевтической помощи, внедряются реабилитационные стратегии с учетом этнокультуральных особенностей. Организация специализированной психиатрической помощи на амбулаторном этапе в Сибири подчеркивает приоритетность доступной и культурально-ориентированной психиатрической помощи в отдаленных регионах. Активная позиция в мировом психиатрическом сообществе, оригинальные научные проекты, реализация на практике методов превентивной этнопсихиатрии – главные направления деятельности МАЭЭ. Поиск этнокультурально обусловленных ресурсов, разработка методологической основы для выявления этнокультурных аспектов состояния психического здоровья населения Сибири и Дальнего Востока – приоритетные общенаучные задачи. Этнотерриториальная гетерогенность проблем психического здоровья в России выделяет разнообразные культурные контексты, в которых возникают эти проблемы. За небольшой исторический промежуток времени проведена колоссальная работа, МАЭЭ снискала высокую деловую репутацию благодаря умению работать в команде единомышленников. Хочется пожелать Ассоциации процветания, новых идей, воплощения в жизнь научных изысканий.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет бюджетного финансирования в рамках темы НИИ психического здоровья Томского НИМЦ «Комплексное исследование клинико-психопатологических закономерностей и патобиологических механизмов формирования и прогредиентности социально значимых психических и поведенческих расстройств с разработкой инновационных методов ранней диагностики, персонализированных стратегий терапии и профилактики» (№ АААА-А19-119020690013-2).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Аналитический обзор этнокультуральных исследований в Сибири и на Дальнем Востоке не требует экспертизы локального этического комитета.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Семке В.Я., Чухрова М.Г., Бохан Н.А., Куприянова И.Е., Рахмазова Л.Д. Психическое здоровье коренного населения восточного региона России. Томск; Новосибирск: Изд-во Наука, 2009. 360 с. Semke VYa, Chukhrova MG, Bokhan NA, Kupriyanova IE, Rakhmazova LD. Mental health of the indigenous population of the Eastern Region of Russia. Tomsk; Novosibirsk: Nauka Publishing House, 2009:360 (in Russian).

2. Tseng W.-S. Cultural psychiatry: Scientific exploration, formal establishment, practical application to theoretical formation. World Cultural Psychiatry Research Review. 2012;7(1):7-8.
3. Wintrob R. The future of cultural psychiatry: Dimensions and perspectives. World Cultural Psychiatry Research Review. 2012;7(1):6-7.
4. Rohlof H. Psychodiagnostic assessment with refugees. Studies on the Cultural formation Interview and Somatization. Diemen (NL): Psychotrauma Expert Group, 2018.
5. Семке В.Я. Превентивная психиатрия. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1999. 403 с. Semke VYa. Preventive psychiatry. Tomsk: Tomsk University Publishing House, 1999:403 (in Russian).
6. Галактионов О.К. Предикторы и патогенетические особенности алкоголизма в этнических популяциях Сибири: автореф. дис. … д.м.н. Томск, 1996. 44 с. Galaktionov O.K. Predictors and pathogenetic features of alcoholism in ethnic populations of Siberia: dissertation abstract D. Sc. (Medicine). Tomsk, 1996. 44 (in Russian).
7. Миневич В.Б., Рахмазова Л.Д., Баранчик Г.М. Этнопсихиатрические и этносоциальные проблемы центральных монголоидов. Социокультуральные проблемы современной психиатрии: Материалы VIII научных Кербиковских чтений. М., 1994. С. 5-8. Minevich VB, Rakhmazova LD, Baranchik GM. Ethnopsychiatric and ethnosocial problems of the central Mongoloids. Sociocultural problems of modern psychiatry: Materials of the VIII scientific Kerbikov readings. Moscow, 1994:5-8 (in Russian).
8. Рахмазова Л.Д., Семке А.В., Очирова И.Б. Распространенность шизофрении в Бурятии. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2012. № 3 (72). С. 18-20. Rakhmazova LD, Semke AV, Ochirova IB. Prevalence of schizophrenia in Buryatia. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2012;3(72):18-20 (in Russian).
9. Semke A., Rakhmazova L. Transcultural approaches in adaptation in schizophrenic patients. World Cultural Psychiatry Research Review. 2009;4(l):142-144.
10. Главинский Р.Н., Симуткин Г.Г. Этнокультурные и хронобиологические особенности парасуицидального поведения жителей крупного промышленного города Республики Бурятии. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013. № 1 (76). С. 109-111. Glavinsky RN, Simutkin GG. Ethnocultural and chronobiological features of para-suicidal behavior of residents of a large industrial city of the Republic of Buryatia. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2013;1(76):109-111 (in Russian).
11. Дашиева Б.А. Этнокультуральные особенности психического здоровья детей и подростков с инвалидизирующими заболеваниями: автореф. дис. … д.м.н. Томск, 2015. 40 с. Dashieva BA. Ethnocultural features of the mental health of children and adolescents with disabling diseases: dissertation abstract D.Sc. (Medicine). Tomsk, 2015:40 (in Russian).
12. Dashiyeva B., Kupriyanova I. Factors influencing on mental health state of schoolchildren in Buryat rural population. World Cultural Psychiatry Research Review. 2009;4(l):139-141.
13. Kupriyanova I., Dashieva B., Karaush I. Mental health of children with special education needs. World Cultural Psychiatry Research Review. 2015;10(2):68-73.
14. Евдокимова Т.Е. Психическое здоровье бачатских телеутов (клинико-демографическая характеристика): автореф. дис. … к.м.н. Томск, 2004. 22 с. Evdokimova TE. Mental health of Bachat Teleuts (clinical and demographic characteristics): dissertation abstract Cand. Sc. (Medicine). Tomsk, 2004:22 (in Russian).
15. Калашникова Т.В., Колбаско А.В., Салмина-Хвостова О.И. Депрессивные и тревожные нарушения у телеутов Кузбасса в зависимости от пола, возраста и профессиональной принадлежности. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2007. № 3 (46). С. 90-93. Kalashnikova TV, Kolbasko AV, Salmina-Khvostova OI. Depressive and anxiety disorders among Teleuts of Kuzbass depending on gender, age and professional affiliation. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2007;3(46):90-93(in Russian).
16. Матвеева Н.П. Распространенность, факторы риска и клиническая динамика алкоголизма и алкогольных психозов среди коренного населения республики Саха (Якутия) (этнокультуральный, реабилитационный аспекты): автореф. дис. … к.м.н. Томск, 2010. 24 с. Matveeva NP. Prevalence, risk factors and clinical dynamics of alcoholism and alcoholic psychoses among the indigenous population of the Republic of Sakha (Yakutia) (ethnocultural, rehabilitation aspects): dissertation abstract Cand. Sc. (Medicine), 2010:24 (in Russian).
17. Де Лука В., Зупин Д., Даверио А., Бенедетти Ф., Раписарда Э., Инфанте В. Спасение и проклятие на Лампедузе. Критический анализ политики психического здоровья в Италии в отношении мигрантов из Африки. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2016. № 1 (90). С. 93-102. De Luca V, Zupin D, Daverio A, Benedetti F, Rapisarda E, Infante V. Salvation and damnation in Lampedusa. A critical analysis of mental health policies in Italy in relation to migrants from Africa. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2016;1(90):93-102 (in Russian).
18. Кох Э., Мюллер М.Й. Больные с депрессивными расстройствами в системе предоставления убежища: стресс миграции и аккультурации в связи с неопределенным статусом проживания. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2016. № 4 (93). С. 117-120. Koch E, Müller MJ. Patients with depressive disorders in the asylum system: migration and acculturation stress due to uncertain residence status. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2016;4(93):117-120 (in Russian).
19. Кох Э., Бахманн В., Мюллер М.Й., Ассион Г.-Й. Диагностика и психотерапия аддиктивных расстройств в разных культурах (распространенность, концепции и факты). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2018. № 1 (98). С. 108-115. Koch E, Bachmann V, Müller MJ, Assion H-J. Culture sensitive aspects in diagnosis and psychotherapy of substance use disorder (prevalence, concepts and evidence). Siberian Herald of Psychiatry and Addiction

Psychiatry. 2018;1(98):108-115. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-1(98)-108-115 (in Russian).

20. Вилласенор-Баярдо С., Асавес М.П., Руэтас Р.М.Д., Изасура Г.Э.М. «Болезни духа» и психические расстройства среди гуасу и сави – коренного народа мексиканского города Гвадалахара. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2017. № 1 (94). С. 95-103. Villaseñor-Bayardo S, Asaves MP, Ruetas RMD, Izasura GEM. “Diseases of the spirit” and mental disorders among the Guasu and Savi, the indigenous people of the Mexican city of Guada Lajara. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2017;1(94):95-103 (in Russian).
21. Ху Диан. Клинико-биологические исследования депрессий и алкогольной зависимости среди населения Китая Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2019. № 2 (103). С.113-117. Hu Jian. Clinical-biological studies of depressions and alcohol addiction among the population of China. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2019; 2 (103): 113–117. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-2(103)-113-117 (in Russian).
22. Куприянова И.Е., Лебедева В.Ф. Глобализация и культуральная психиатрия. Обзор материалов IV конгресса Всемирной ассоциации культуральной психиатрии (Пуэрто-Вальярта, Мексика, 29 октября – 2 ноября 2015 г.) Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2016. № 1 (90). С. 82-85. Kupriyanova IE, Lebedeva VF. Globalization and cultural psychiatry. Review of materials of the IV Congress of the World Association of Cultural Psychiatry (Puerto Vallarta, Mexico, October 29 – November 2, 2015) Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2016;1(90):82-85 (in Russian).
23. Куприянова И.Е., Лебедева В.Ф. Культуральные и социальные аспекты современной психиатрии (по материалам XVII Всемирного конгресса ВПА). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2018. № 1 (98). С. 116-118. Kupriyanova IE, Lebedeva VF. Cultural and social aspects of modern psychiatry (materials of XVII World Congress of the WPA). Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2018;1(98):116-118. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-1(98)-116-118 (in Russian).
24. Атлас основных психических заболеваний в Сибири и на Дальнем Востоке / И.А. Артемьев, П.П. Балашов, В.С. Бриченко, В.В. Бессоненко, Е.Д. Красик, Г.В. Логвинович, В.Б. Миневич, Л.Я. Нохрина, Б.С. Положий, А.И. Потапов, Ю.И. Прядухин, Л.Д. Рахмазова, В.Я. Семке, В.Н. Судаков. Томск, 1988. 94 с. Atlas of major mental illnesses in Siberia and the Far East / IA Artemyev, PP Balashov, VS Brichenko, VV Bessonenko, ED Krasik, GV Logvinovich, VB Minevich, LYa Nokhrina, BS Pologiy, AI Potapov, YuI Pryadukhin, LD Rakhmazova, VYa Semke, VN Sudakov. Tomsk, 1988. 94 (in Russian).
25. Атлас психического здоровья населения Республики Бурятия / И.А. Артемьев, Ф.П. Бабанова, Н.А. Бохан, Н.А. Васильева, В.Л. Гриф, А.В. Гычев, А.В. Данилец, Б.А. Дашиева, А.А. Диль, А.А. Дымчаков, Д.Б. Жамбалова, В.В. Кожевников, И.Е. Куприянова, И.Б. Очирова, Л.Д. Рахмазова, А.В. Семке, В.Я. Семке, Л.И. Сосова. Томск; Улан-Удэ, 2007. 140 с. Atlas of mental health of the population of the Republic of Buryatia / I.A Artemyev, FP Babanova, NA Bokhan, NA Vasilyeva, VL Grif, AV Gychev, AV Danilets, BA Dashieva, AA Dil, AA Dymchakov, DB Zhambalova, VV Kozhevnikov, IE Kupriyanova, IB Ochirova, LD Rakhmazova, AV Semke, VYa Semke, LI Sosova. Tomsk; Ulan-Ude, 2007:140 (in Russian).
26. Семке В.Я., Бохан Н.А., Галактионов О.К. Очерки этнопсихологии и этнопсихотерапии. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1999. 157 с. Semke V.Ya., Bokhan NA, Galaktionov OK. Essays on ethnopsychology and ethnopsychotherapy Tomsk: Tomsk University Publishing House, 1999:157 (in Russian).
27. Семке В.Я. Этнопсихология и этнопсихиатрия: стратегия в XXI веке. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 1999. № 4. С. 4-9. Semke VYa. Ethnopsychology and ethnopsychiatry: strategy in the 21st century. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 1999;4:4-9 (in Russian).
28. Семке В.Я., Эрдэнэбаяр Л., Бохан Н.А., Семке А.В. Транскультуральная наркология и психотерапия. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2001. 162 с. Semke VYa, Erdenebayar L, Bokhan NA, Semke AV. Transcultural narcology and psychotherapy. Tomsk: Tomsk University Publishing House, 2001:162 (in Russian).
29. Семке В.Я., Куприянова И.Е., Дашиева Б.А. Психическое здоровье школьников: транскультуральный аспект. Томск, 2006. 162 с. Semke VYa, Kupriyanova IE, Dashieva BA. Mental health of schoolchildren: transcultural aspect. Tomsk, 2006:162 (in Russian).
30. Семке В.Я., Бохан Н.А. Транскультуральная аддиктология. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2008. 588 с. Semke VYa, Bokhan NA. Transcultural addictionology. Tomsk: Tomsk University Publishing House, 2008:588 (in Russian).
31. Семке В.Я. Этнокультуральное возрождение малых этносов Севера, Сибири и Дальнего Востока – национальная идея. Современные проблемы этнокультуральной психиатрии и аддиктологии. Томск, 2012. С. 5-6. Semke VYa. The ethnocultural revival of small ethnic groups of the North, Siberia and the Far East is a national idea. Modern problems of ethnocultural psychiatry and addictology. Tomsk, 2012:5-6 (in Russian).
32. Бохан Н.А., Мандель А.И., Бадыргы И.О. Этнокультуральная парадигма формирования алкогольной зависимости. Томск: «Иван Федоров», 2016. 120 с. Bokhan NA, Mandel AI, Badyrgy IO. Ethnocultural paradigm of formation of alcohol dependence. Tomsk: “Ivan Fedorov”, 2016:120 (in Russian).
33. Артемьев И.А., Бохан Н.А. Миграция населения и психические расстройства. Томск: «Интегральный переплет», 2020. 106 с. Artemyev IA, Bokhan NA., Migration of the population and mental disorders. Tomsk: Printing House Integrated Casework, 2020:106 (in Russian).
34. Savchenko M, Bokhan N, Plotnikov E. Analysis of alcohol dependence in indigenous peoples in Northern Siberia. Archives of Psychiatry and Psychotherapy. 2015;17(3):14-20. https://doi.org/10.12740/APP/58735

35. Shushpanova T. Clinical-Biological Features of Drug Response in Patients from Various Ethnic Groups with Alcohol Addiction in Siberia. World Cultural Psychiatry Research Review. 2009;Sl:35-38.
36. Shushpanova T, Semke V, Bokhan N. Clinical-biological peculiarities and efficacy of therapy in alcohol patients of different ethnic groups in Siberia. World Cultural Psychiatry Research Review. 2015;10(2):93-99.
37. Nevidimova T, Bokhan N, Vetlugina T, Savochkina D, Batukhtina E. Pica as predictor of substance dependence in adolescence of West Siberia. World Cultural Psychiatry Research Review. 2015;10(2):88-92.
38. Nasyrova RF, Kupriyanova IE, Sotnikova LS. State of mental health and personality features of women at reproductive age with gynecological pathology in Slavic population. World Cultural Psychiatry Research Review. 2009;Sl:224-227.
39. Altynbekov SA, Lebedeva VF. Clinical and social-psychological aspects of psychosomatic disorders in Russia and Kazakhstan. World Cultural Psychiatry Research Review.2015;10(1): 116-117.
40. Bokhan NA, Lebedeva VF, Altynbekov SA. Observations and reflections on clinical and socio-psychological aspects of psychosomatic disorders in Russia and Kazakhstan. Global challenges & cultural psychiatry. Ed. by SJ Villaseñor-Bayardo, RD Alarcón, H Rohlof, MP Aceves-Pulido. Guadalajara, Jalisco, México: Centro Universitario de Ciencias de la Salud, 2017:489-496.
41. Bokhan N. Clinical-ethnocultural peculiarities of alcoholism among aboriginal population of Kamchatka. World Cultural Psychiatry Researcher Review. 2009;Sl:135-138.
42. Bokhan N., Kurgak D. Clinical characteristics of addictive states in aborigines of the Russian North. World Cultural Psychiatry Research Review. 2015;10(2):106-112.
43. Artemyev I.A. Discrete-ethnic characteristics of prevalence of neuro-mental pathology among population of Tuva. World Cultural Psychiatry Research Review. 2009;Sl:194-196.
44. Лазо Ю.В., Клинова М.А., Сахаров А.В. Этнокультуральные особенности формирования и клинического течения умственной отсталости у детей старшего дошкольного возраста, проживающих на территории Забайкальского края. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2022. № 2 (115). С. 31-38. Lazo YuV, Klinova MA, Sakharov AV. Ethnocultural features of the formation and clinical course of mental re-tardation in children of older preschool age living in the territory of the Trans-Baikal Territory. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2022;2(115):31-38. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-2(115)-31-38 (in Russian).
45. Куприянова И.Е., Карауш И.С., Дашиева Б.А., Иванова Т.И., Салмина-Хвостова О.И. Негативные жизненные события у подростков – учащихся городских и сельских школ Сибири как риск развития депрессии. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2019. № 2 (103). С. 98-107. Kupriyanova IE, Karaush IS, Dashieva BA, Ivanova TI, Salmina-Khvostova OI. Negative life events among adolescents, students of urban and rural schools of Siberia as the risk for developing depression. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2019;2(103):98-107. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-2(103)-98-107 (in Russian).
46. Бохан Т.Г., Галажинская О.Н., Терехина О.В., Аксенов М.М., Мандель А.И., Семке А.В., Счастный Е.Д., Кургак Д.И., Матвеева Н.П., Бадыргы И.О., Санашева И.Д. Особенности проявления депрессии у представителей этнических групп Сибири. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2016. № 1 (90). С. 86-92. Bokhan TG, Galazhinskaya ON, Terekhina OV, Aksenov MM, Mandel AI, Semke AV, Schastnyy ED, Kurgak DI, Matveeva NP, Badyrgy IO, Sanasheva ID. Features of the manifestation of depression among representatives of ethnic groups of Siberia. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2016;1(90):86-92 (in Russian).
47. Бохан Т.Г., Терехина О.В., Шухлова Ю.А., Немцев А.В., Галажинская О.Н., Танабасова У.В., Кургак Д.И., Матвеева Н.П., Бадыргы И.О. Особенности стратегий поведения и факторов улучшения состояния у представителей этнических групп Сибири с симптомами депрессии. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2016. № 4 (93). С. 109-116. Bokhan TG, Terekhina OV, Shukhlova YuA, Nemtsev AV, Galazhinskaya ON, Tanabasova UV, Kurgak DI, Matveeva NP, Badyrgy IO. Features of behavioral strategies and factors for improving the condition of representatives of ethnic groups of Siberia with symptoms of depression. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2016;4(93):109-116 (in Russian).
48. Bokhan TG, Bokhan NA. Stress and stress resistance as ethnocultural-historic phenomena. World Cultural Psychiatry Research Review. 2009;Sl:200-202.
49. Пешковская А.Г. Мандель А.И., Иванова С.А., Прокопьева В.Д. Влияние алкоголизма на когнитивные функции у представителей коренного населения Сибири. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2016. № 4 (93). С. 104-109. Peshkovskaya AG Mandel AI, Ivanova SA, Prokopyeva VD. The influence of alcoholism on cognitive functions among representatives of the indigenous population of Siberia. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2016;4(93):104-109 (in Russian).
50. Peshkovskaya A, Bokhan N, Mandel A, Badyrgy I. Alcohol use and resilience among the Indigenous Tuvinians of Siberia. In: Danto D, Zangeneh M. (eds) Indigenous knowledge and mental health. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-71346-1_10
51. Kupriyanova IE., Zhang C. Ethnocultural features of depression: comparative clinical investigations in Russia and China. World Cultural Psychiatry Research Review 2015;10(1):115-116.
52. Логинов И.П., Солодкая Е.В. Клинические характеристики депрессивных расстройств у подростков Дальнего Востока России и Северного Китая. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2019. № 2 (103). С. 108-112. Loginov IP, Solodkaya EV. Clinical characteristics of depressive disorders in adolescents in the Russian Far East and North China. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2019;2(103):108-112. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-2(103)-108-112 (in Russian).

53. Логинов И.П., Солодкая Е.В., Савин С.З. Психопатологические проявления и особенности течения депрессивных расстройств в подростковом возрасте: транскультуральные клинические наблюдения. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2021. № 1 (110). С. 78-84. Loginov IP, Solodkaya EV, Savin SZ. Psychopathological manifestations and features of the course of depressive disorders in adolescents: transcultural clinical observations. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2021;1(110):78-84. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-1(110)-78-84
54. Дмитриева Т.Б., Положий Б.С. Этнокультуральная психиатрия: учебное пособие для вузов. 2-е изд. М.: Изд-во Юрайт, 2022. 424 с. Dmitrieva TB, Polozhiy BS. Ethnocultural psychiatry: a textbook for universities. 2nd edition. Moscow: Yurayt Publishing House, 2022:424 (in Russian).
55. Положий Б.С., Чуркин А.А. Этнокультуральные особенности распространенности, формирования, клиники и профилактики основных форм психических расстройств. М., 2001. 25 с. Polozhiy BS, Churkin AA. Ethnocultural features of the prevalence, formation, clinical picture and prevention of the main forms of mental disorders. Moscow, 2001:25 (in Russian).
56. Меркер В., Иванова С.А. Этнокультуральные исследования психического здоровья Сибири: 15 лет международной ассоциации этнопсихологов и этнопсихотерапевтов. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013. № 5 (80). С. 84-87. Merker V, Ivanova SA. Ethnocultural studies of mental health in Siberia: 15 years of the International Association of Ethnopsychologists and Ethnopsychotherapists. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2013;5(80):84-87 (in Russian).
57. Chetverikov DV, Bokhan NA. Intrahospital adaptation of persons of gipsy nationality suffering from comorbid mental disorders. World Cultural Psychiatry Research Review. 2009;Sl:205-207.
58. Bokhan N. Ethno-territorial heterogeneity of formation of mental health problems in Russia. World Cultural Psychiatry Research Review. 2015;10(2):55-56.
59. Bokhan NA. Migration and mental health of aborigines of Siberia: borders of contact of the problems. World Cultural Psychiatry Research Review. 2015;10(1):115.
60. Lebedeva V. Organization of specialized psychiatric help at outpatient stage in Siberia. World Cultural Psychiatry Research Review. 2015;10(2):100-105.
61. Semke V. Strategy of transcultural approaches in Siberia. World Cultural Psychiatry Research Review. 2009;Sl:132-135.
62. Lebedeva V.F. Comparative clinical and therapeutic feature of mental disorders in North. Transcultural Aspects. World Cultural Psychiatry Research Review. 2009,Sl:38-40.
63. Semke V. Basic principles and approach to therapy of mental disorders in aboriginal scanty peoples of East Russia. World Cultural Psychiatry Research Review. 2015;10(2):57-58.
64. Semke V. Social and transcultural characteristics of mental health in population of Siberia. World Cultural Psychiatry Research Review. 2015;10(2):59-67.
65. Gutkevich EV, Lebedeva VF, Bokhan NA, Vladimirova SV, Semke AV. Unique experience of care on the Mental Health Day in the Siberian region of Russia. In: Transcultural Challenge of Medicine (First International Conference on Transcultural Psychiatry in Central European Countries). Eds.: A Broclawski, S Golsabahi-Broclawski, M Kastrup, I Özkan, H Rohlof, R Wintrob. Reihe: Kulturfallen im klinischen Alltag. Band 7. Lit Verlag GmbH & Co. KG Wien, 2016:137-150.
66. Krasnov V, Bokhan N. Russia and Central Asia: Russian Federation (Section 1, Chapter 3). Routledge Handbook of Psychiatry in Asia. Ed. by D Bhugra, S Tse, R Ng, N Takei. New York: Routledge, 2015:18-26. doi: 10.4324/97811315884622

Поступила в редакцию 09.10.2023
Утверждена к печати 05.02.2024

Бохан Николай Александрович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отделения аддиктивных состояний, директор НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ResearcherID P-1720-2014. Author ID Scopus 6506895310. ORCID iD 0000-0002-1052-855X. Author ID РИНЦ 152392. SPIN-код РИНЦ 2419-1263.

Куприянова Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения пограничных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. ResearcherID I-9441-2017. ORCID iD 0000-0003-2495-7811. Author ID Scopus 6603689461/57201322290/57201322289. Author ID РИНЦ 551544. SPIN-код РИНЦ 1617-6349.

✉ Куприянова Ирина Евгеньевна, irinakupr@rambler.ru

UDC 616.89:001.891.32-042.62(=1-81)(1-925.1)

For citation: Bokhan N.A., Kupriyanova I.E. Ethnocultural studies in Siberia and the Far East (25 years of the International Association of Ethnopsychologists and Ethnopsychotherapists). Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2024; 1 (122): 88-98. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-88-98

Ethnocultural studies in Siberia and the Far East (25 years of the International Association of Ethnopsychologists and Ethnopsychotherapists)

Bokhan N.A.[1, 2], Kupriyanova I.E.[1]

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

[2] *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation Moskovsky Trakt 2, 634050, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

The etiology, pathogenesis, clinical dynamics and prognosis of mental pathology in modern Russian psychiatry are considered from the standpoint of the biopsychosocial model as the leading paradigm in medical research. From this perspective, the authors examine issues of the formation and development of ethnocultural research in the region of Siberia and the Far East. The creation of the International Association of Ethnopsychologists and Ethnopsychotherapists contributed to the integration of the developed innovative clinical-psychiatric and psychosocial technologies into world psychiatry, and made it possible to affiliate with the World Psychiatric Association and the World Association of Cultural Psychiatry. The results of the research of the mental health of small nationalities of Siberia are presented with the aim of modernizing mental health care programs taking into account the ethnocultural aspect. The importance of joint projects on mental health care with Kazakhstan and China is shown. The possibilities of ethnoculturally based approaches to the system of providing psychiatric and psychotherapeutic care are discussed.

Keywords: ethnocultural studies, International Association of Ethnopsychologists and Ethnopsychotherapists, small nations of Siberia and the Far East.

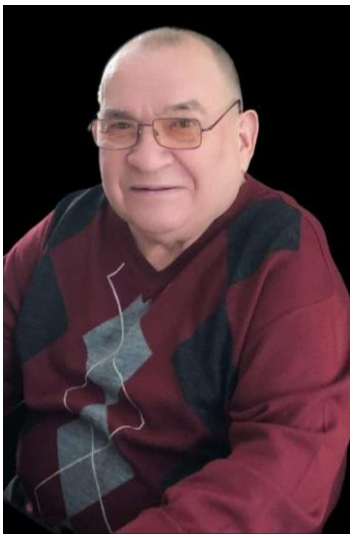
Received October 09, 2023 Accepted February 05, 2024

Bokhan Nikolay A., academician of RAS, D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the 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. ResearcherID P-1720-2014. Author ID Scopus 6506895310. ORCID iD 0000-0002-1052-855X. Author ID RSCI 152392. SPIN-code RSCI 2419-1263.

Kupriyanova Irina E., D.Sc. (Medicine), Professor, lead researcher of the Borderline State Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID I-9441-2017. Author ID Scopus 6603689461/57201322290/57201322289. ORCID iD 0000-0003-2495-7811. Author ID RSCI 551544. SPIN-code RSCI 1617-6349.

✉ Kupriyanova Irina E., irinakupr@rambler.ru

НЕКРОЛОГ



на 80-м году жизни скончался
известный сибирский психиатр,
доктор медицинских наук, профессор кафедры
психиатрии, наркологии и психотерапии
Новосибирского НГМУ Минздрава России,
профессор кафедры уголовного права
Новосибирского филиала ТГУ,
заслуженный врач Российской Федерации

Владимир Леонидович Дресвянников

Владимир Леонидович был коренной сибиряк, родился 22 июня 1944 г. В 1967 г. после окончания Новосибирского мединститута на три года по распределению уехал в Курганскую область, где работал врачом областной психиатрический больницы и получил свой первый бесценный практический опыт общения с пациентами. Но душа звала его в родные места, в 1970 г. был принят участковым психиатром Новосибирского ПНД, здесь в период становления внутреннего стержня окрепла его увлечённость психиатрией. В 1972 г. обучался в Азербайджанском государственном институте усовершенствования врачей по психиатрии. Лидерские качества и прирожденные организаторские навыки дали старт в профессиональной карьере – в 1974 г. был назначен заведующим отделением Новосибирской психиатрической больницы № 3. С 1984 г. работал главным врачом Новосибирской больницы № 6 специализированного типа, на базе которой проходили принудительное лечение пациенты, совершившие правонарушения в состоянии невменяемости, и проводились амбулаторные судебно-психиатрические экспертизы для судебных и следственных органов Новосибирской области. Как успешный и талантливый организатор обладал огромной волей и твёрдым характером, природным оптимизмом, имел развитые коммуникационные навыки, в сложных ситуациях блестяще владел собой и управлял своими действиями, находил подход к критически настроенным пациентам.

За заслуги в области здравоохранения и многолетнюю добросовестную работу в 1996 г. получил звание Заслуженный врач Российской Федерации.

Вот что публиковалось в газете «VN.RU Все новости Новосибирской области» в 2002 г. о деятельности первой за Уралом клиники специализированного типа с интенсивным наблюдением. *В 1996 г. Минздрав РФ принял решение об открытии ПБСТИН в здании бывшей ведомственной психиатрической больницы в Мочище, первым «обитателем» больницы был Владимир Дресвянников. Сейчас ничто в здании не напоминает «дом скорби», везде цветы, невообразимые аквариумы, четырёхместные палаты, тренажёрный зал. Невольно возникает мысль, что именно здесь мог бы появиться булгаковский мастер…*

В течение 20 лет руководил уникальным лечебным и судебно-экспертным учреждением – Новосибирской психиатрической больницей специализированного типа с интенсивным наблюдением Минздрава РФ.

В 2003-2008 гг. был главным психиатром Новосибирской области.

Насыщенный жизненный путь и бурный водоворот многогранной деятельности Владимира Леонидовича связаны не только с практической психиатрией, но педагогической и научно-исследовательской работой. Руководил выполнением 5 кандидатских и 1 докторской диссертации. Был соавтором более 50 учебников и учебных пособий по актуальным проблемам психиатрии и более 200 публикаций в отечественных и зарубежных журналах и сборниках материалов всероссийских и региональных конференций.

Уроженец Томска он с момента основания Сибирского филиала Центра психического здоровья поддерживал деловые и дружеские контакты с томскими психиатрами. Томские коллеги всегда ценили его за важный навык – умение работать в команде, разрешать спорные и сложные ситуации, сопереживать и разделять ответственность. Принимал активное участие в работе Диссертационного совета при НИИ психического здоровья.

Достойны уважения личностные качества Владимира Леонидовича: жизнелюбие и свобода, терпимость, тактичность, деликатность и справедливость, объективное и доброжелательное отношение к коллегам, деловая обязательность и профессиональная честь, долг, нравственная ответственность не только за свои поступки, но и дела других.

Память о В.Л. Дресвянникове сохранится в наших сердцах как о прекрасном организаторе и реформаторе психиатрической службы, талантливом враче и верном товарище, заряжающим оптимизмом и вселяющим веру в свои силы в каждого из нас. Наша общая утрата невосполнима, Владимир Леонидович Дресвянников оставил яркий след в сибирской психиатрии, его светлый и чистый образ навсегда останется в сердцах друзей, коллег и учеников.

Редколлегия СВПН, сотрудники НИИ психического здоровья, кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии СибГМУ, объединение сибирских психиатров выражают искренние соболезнования семье, близким, коллегам и ученикам.