

УДК 616.89-008.441-044.74-055.2:577.175.44:57.083.3:616-08-035:616-089.17

Для цитирования: Никитина В.Б., Белокрылова М.Ф., Гарганеева Н.П., Рудницкий В.А., Перчаткина О.Э., Ветлугина Т.П., Аксенов М.М., Бохан Н.А. Иммунологические маркеры прогнозирования затяжного течения расстройства адаптации у женщин с гипотиреозом. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 3 (124). С. 19-27. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-19-27](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-19-27)

Иммунологические маркеры прогнозирования затяжного течения расстройства адаптации у женщин с гипотиреозом

Никитина В.Б.¹, Белокрылова М.Ф.^{1,2}, Гарганеева Н.П.^{1,2}, Рудницкий В.А.¹, Перчаткина О.Э.¹, Ветлугина Т.П.¹, Аксенов М.М.¹, Бохан Н.А.^{1,2}

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

Введение. Клинико-динамический аспект расстройства адаптации изучен недостаточно. На течение данного расстройства оказывает влияние коморбидная соматическая патология, в том числе и заболевания щитовидной железы. Установлены взаимосвязи гипотиреоза и ряда психических расстройств, которые маскируются проявлениями, вызванными недостатком гормонов щитовидной железы. Это усложняет диагностику как эндокринной, так и психической патологии, утяжеляет течение заболевания и отдаляет период выздоровления. Нервная, иммунная и эндокринная системы работают как единый комплекс реагирования на изменения окружающей среды. Показана значимая роль их тесной взаимосвязи при расстройстве адаптации и других непсихотических психических расстройствах. Взаимодействие между этими системами определяет многие особенности патогенеза заболеваний щитовидной железы, а также формирование и течение непсихотических психических расстройств. **Цель.** Выявить иммунологические маркеры прогнозирования риска формирования затяжного течения расстройства адаптации у женщин с гипотиреозом. **Материал и методы.** Проведено клинико-психопатологическое, гормональное и иммунологическое обследование 58 женщин с расстройством адаптации (код по МКБ-10 F43.2) и гипотиреозом. Было сформировано две группы: 1-я – с длительностью заболевания от 3 недель до 6 месяцев (n=24); 2-я – затяжное течение расстройства адаптации с длительностью заболевания от 6 месяцев до 2 лет (n=34). У всех пациентов диагностирована патология щитовидной железы. Лабораторное исследование включало фенотипирование иммунокомпетентных клеток по кластерам дифференцировки методом проточной цитометрии и определение концентрации ТТГ и свободных фракций гормонов щитовидной железы методом ИФА. Все данные статистически обработаны. **Результаты.** У всех обследованных женщин выявлен гипотиреоз, подтвержденный при определении в сыворотке крови уровня ТТГ и свободной фракции тироксина (Т4). Установлены статистически значимые различия в содержании субпопуляций Т-лимфоцитов: снижение Т-хелперов-индукторов (p=0,000164) и повышение цитотоксических Т-лимфоцитов (p=0,000288), а также увеличение количества лимфоцитов с рецепторами готовности к апоптозу (p=0,000581) у женщин с затяжным течением расстройства адаптации. Данные показатели иммунитета можно рассматривать в качестве маркеров прогноза риска формирования затяжного течения расстройства адаптации. **Заключение.** Предложен способ прогнозирования затяжного течения расстройства адаптации у женщин с гипотиреозом. Данный способ может быть широко использован в медицине и здравоохранении, что позволит оптимизировать психотерапевтические и фармакологические мероприятия у данного контингента больных.

Ключевые слова: расстройство адаптации, иммунитет, Т-лимфоциты, апоптоз, гипотиреоз, женщины.

ВВЕДЕНИЕ

Расстройство адаптации или приспособительных реакций относится к состояниям невротического уровня, что предполагает выздоровление как наиболее вероятный исход, даже при длительном течении заболевания. Клинико-динамический аспект расстройства адаптации исследован в незначительной степени, имеются указания на его максимальную продолжитель-

ность – до 2 лет. Описано несколько типов течения данных расстройств [1]. Помимо благоприятного течения со спонтанным или терапевтическим регрессом психопатологической симптоматики и выздоровлением, выделяют затяжной тип течения, который характеризуется пролонгированными дезадаптационными реакциями (от 6 месяцев до 2 лет) либо повторяющимися клишированными реакциями, возникающими после пе-

риода относительной нормализации состояния. При неблагоприятном типе течения происходит углубление психопатологической симптоматики с развитием аффективной патологии (депрессивный эпизод, дистимия), соматоформных и других психических расстройств.

На течение расстройства адаптации оказывает влияние и коморбидная соматическая патология. В литературе описаны взаимосвязи гипотиреоза и ряда психических расстройств. При дефиците тиреоидных гормонов возможно развитие необратимых функциональных изменений в организме, в том числе и со стороны ЦНС и психоэмоционального статуса человека [2, 3, 4]. Выявлено, что у лиц с аффективными расстройствами распространенность гипотиреоза выше, чем в популяции в целом, и составляет 28,6% [5]. Выраженность депрессии прямо коррелирует с уровнем тиреотропного гормона (ТТГ). У женщин при значении ТТГ выше 10 МЕ/мл в 3 раза увеличивается вероятность проявления депрессивных симптомов по сравнению с женщинами с нормальным уровнем ТТГ [6]. У лиц с гипотиреозом помимо депрессивных расстройств определяется и другая психическая патология – расстройство адаптации, неврастения, тревожные и органические расстройства, при которых астенические состояния маскируются проявлениями гипотиреоза, что на ранних стадиях усложняет диагностику как психической, так и эндокринной патологии, утяжеляет течение заболевания и отдалает период выздоровления [7, 8].

В сохранении психического и соматического здоровья и сбалансированной психологической деятельности ведущая роль принадлежит иммунной системе. Накопилось достаточно исследований, показывающих, что нервная, иммунная и эндокринная системы работают в кооперации и представляют собой целостный комплекс реагирования на изменения окружающей среды [9, 10, 11], описана значимая роль их тесной взаимосвязи при расстройстве адаптации [12, 13] и других не-психотических психических расстройствах [14].

Наличие взаимосвязи между иммунной и эндокринной системами определяет многие особенности патогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [15]. Взаимозависимость между гормонами щитовидной железы (а именно тироксин и трийодтиронином) и иммунной системой в настоящее время общепризнана [16]. Гипофункция щитовидной железы с увеличением продукции ТТГ предопределяет снижение резистентности организма. В свою очередь цитокиновый дисбаланс при гипотиреозе в виде сниженной выработки щитовидной железой гормонов вносит значимый вклад в нарушения тиреоидного гомеостаза организма [17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить иммунологические маркеры прогнозирования риска формирования затяжного течения расстройства адаптации у женщин с гипотиреозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено клинко-психопатологическое, клинко-иммунологическое и гормональное обследование 58 пациентов женского пола, проходивших курс стационарного лечения в первом клиническом психиатрическом отделении клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Средний возраст пациентов составил $53,00 \pm 5,34$ года. Диагностическая оценка проводилась по основным клиническим критериям МКБ-10: F43.20 Кратковременная депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации ($n=4$, 6,9%), F43.21 Пролонгированная депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации ($n=24$, 41,4%), F43.22 Смешанная тревожная и депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации ($n=13$, 22,4%), F43.23 Расстройство адаптации с преобладанием других эмоций ($n=17$, 29,3%). В зависимости от длительности заболевания были сформированы две группы: 1-я группа – 24 пациентки (41,4%) с длительностью заболевания от 3 недель до 6 месяцев, 2-я группа – 34 пациентки (58,6%) с длительностью заболевания от 6 месяцев до 2 лет.

Иммунобиологическое обследование пациентов проводилось в лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Материалом для исследования служила венозная кровь пациентов, забор производили из локтевой вены утром натощак с использованием системы Vacutainer (ООО «МиниМед», Россия): для фенотипирования иммунокомпетентных клеток – в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА, для получения сыворотки крови – в пробирки с активатором свертывания крови. Лабораторные методы исследования включали иммунофенотипирование лимфоцитов методом проточной цитометрии системы Facs Calibur (BD, USA) с использованием серии реагентов Becton Dickinson Multitest™ (BD, USA).

В рамках иммунологического и гормонального обследования определяли: 1) относительное количество Т-лимфоцитов (CD3⁺-фенотипа), Т-хелперов-индукторов (CD3⁺CD4⁺-фенотипа), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺-фенотипа), В-лимфоцитов (CD3⁻CD19⁺-фенотипа), NK-клеток (CD3⁻CD16⁺56⁺-фенотипа), активированных Т-лимфоцитов (CD3⁺HLA-DR⁺), лимфоцитов с рецепторами готовности к апоптозу (CD95), 2) концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ) и гормонов щитовидной железы (свободные фракции трийодтиронина – Т3 и тироксина – Т4) методом твердофазного иммуноферментного анализа с ис-

пользованием стандартных наборов ИФА-БЕСТ (АО «Вектор Бест», Россия) в соответствии с инструкцией производителей к наборам; регистрацию результатов осуществляли на автоматическом иммуноферментном анализаторе Lazurite (Dunex Technologies, USA).

Статистический анализ проводили с использованием программы STATISTICA для Windows, версия 12.0 путем сравнения независимых выборок с помощью U-критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости принимался равным 0,05. Описательная статистика и табличные данные представлены медианой [Me] и межквартильным интервалом [LQ; UQ].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в психиатрический стационар все пациенты прошли обследование у терапевта. Нарушения функции щитовидной железы в виде слабости, раздражительности, бессонницы,

гипергидроза, тремора были ранее обнаружены у большинства больных (36 чел., 62%) врачом-эндокринологом поликлиники по месту жительства, верифицированы УЗИ и лабораторными исследованиями. У 22 женщин (38%) патология щитовидной железы была впервые выявлена в период пребывания в психиатрическом стационаре. У всех обследованных установлен гипотиреоз, подтвержденный при определении в сыворотке крови уровня ТТГ и свободной фракции тироксина (свТ4).

Как показано в таблице 1, у обследованных пациентов с расстройством адаптации по сравнению с референсным интервалом у здоровых лиц обнаружен повышенный уровень ТТГ при одновременном снижении уровня свободного тироксина (Т4).

Т а б л и ц а 1. Уровни тиреотропного гормона и гормонов щитовидной железы у обследованных пациентов с расстройством адаптации и гипотиреозом (Min – Max)

Показатель	Пациенты с расстройством адаптации (Min-Max)	Референсный интервал
Тиреотропный гормон (ТТГ), мкМЕ/мл	4,05–19,01	0,4–4,0
Трийодтиронин (Т3) свободный, пмоль/л	3,28–6,77	3,5–7,0
Тироксин (Т4) свободный, пмоль/л	7,48–14,88	15,0–23,0

Сравнительная характеристика исследуемых параметров иммунитета в группах женщин с расстройством адаптации и гипотиреозом в зависимости от длительности заболевания представлена в таблице 2. Анализ данных таблицы выявил статистически значимые различия в содержании субпопуляций Т-лимфоцитов: снижение Т-хелперов-

индукторов (CD3⁺CD4⁺-фенотипа, $p=0,000164$), повышение цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺-фенотипа, $p=0,000288$), а также увеличение количества лимфоцитов с рецепторами готовности к апоптозу (CD95, $p=0,000581$) у пациентов 2-й группы с затяжным течением расстройства адаптации.

Т а б л и ц а 2. Показатели системы иммунитета у обследованных пациентов с расстройством адаптации и гипотиреозом в зависимости от длительности заболевания (Me [LQ; UQ])

Показатель	Группа пациентов		Уровень значимости
	1-я группа (n=24)	2-я группа (n=34)	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,7 [4,6; 6,5]	5,7 [5,0; 6,8]	$p=0,224955$
Лимфоциты, %	39,5 [30,5; 45,0]	37,0 [30,0; 44,0]	$p=0,607297$
Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁻), %	74,0 [70,0; 80,5]	75,0 [69,0; 80,0]	$p=0,647792$
Т-хелперы-индукторы (CD3 ⁺ CD4 ⁺), %	50,0 [46,0; 56,0]	40,0 [35,5; 45,0]	$p=0,000164$
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD8 ⁺), %	25,0 [21,0; 28,0]	35,5 [28,5; 39,5]	$p=0,000288$
В-лимфоциты (CD3 ⁻ CD19 ⁺), %	11,0 [8,5; 17,5]	11,0 [9,0; 16,0]	$p=0,764333$
NK-клетки (CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺), %	13,0 [11,5; 16,0]	14,0 [8,0; 16,0]	$p=0,475351$
Активированные Т-лимфоциты CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , %	14,0 [10,5; 16,5]	13,0 [11,0; 21,0]	$p=0,928244$
Лимфоциты CD95 (CD3 ⁺ CD95 ⁺), %	8,0 [7,0; 10,5]	14,0 [11,0; 18,0]	$p=0,000581$

Нервная, иммунная и эндокринная системы представляют собой сложную многоуровневую структуру, которая фактически контролирует все основные процессы в организме. Эти системы четко выполняют возложенные на них функции только во взаимодействии друг с другом, что отражено в многочисленных исследованиях. Полученные нами результаты согласуются с данными

литературы. Изменения функционального состояния щитовидной железы сопровождаются выраженными сдвигами в иммунном статусе, что проявляется в увеличении хелперно-супрессорного соотношения [18]. При гипотиреозе выявлены изменения в показателях клеточного иммунитета, характерные для I-II степени иммунологической недостаточности [19]. У больных с гипофункцией

щитовидной железы представлена стимуляция апоптоза циркулирующих лимфоцитов [20]. Установлено участие клеточного и гуморального иммунитета в патогенезе тиреоидной патологии [21]. Дефицит гормонов при гипотиреозе у женщин приводит к нарушению функционирования иммунной системы, что делает их более уязвимыми к стрессу.

Психоэмоциональный стресс является основным этиологическим фактором расстройства адаптации. Высокая активность эмоциональных зон лимбической системы мозга при стрессе изменяет деятельность регуляторного аппарата и нарушает нейроиммунную регуляцию [22]. Стресс активирует нейроэндокринную систему – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, что сопровождается выбросом гормонов стресса [23, 24]. Гормоны стресса также влияют на функционирование системы иммунитета, а кортизол обладает мощным иммунорегулирующим действием [25] и в высоких концентрациях вызывает апоптоз [26].

Одним из подходов в психиатрии является анализ биологических механизмов формирования и течения психических расстройств и применение этих данных для диагностики, терапии и прогноза дальнейшего развития заболевания. Известны способы прогнозирования затяжного течения ПТСР и панического расстройства с применением иммунологических и гормональных показателей и с учетом соматической патологии [27, 28]. Разработан способ прогноза затяжного течения не психотических психических расстройств, коморбидных с патологией щитовидной железы, на основе одномоментного определения уровня тревоги, свободного трийодтиронина и свободного тироксина [29]. На основе определения тиреоидных (трийодтиронина, свободного тироксина и тиреотропного гормона) и стероидных (кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата) гормонов, запатентован способ прогнозирования течения невротических расстройств и разработана новая медицинская технология [30, 31]. Разработан способ прогноза затяжного течения не психотических психических расстройств, коморбидных с патологией щитовидной железы на основе одномоментного определения уровня тревоги, свободного трийодтиронина и свободного тироксина [32, 33].

Способ осуществляется следующим образом: у женщин с гипотиреозом с установленным диагнозом «Расстройство адаптации» и длительностью заболевания до 6 месяцев до начала лечения берут кровь, определяют количество Т-хелперов-индукторов, цитотоксических Т-лимфоцитов и лимфоцитов с рецепторами готовности к апоптозу и прогнозируют вероятность затяжного течения расстройства адаптации. Предлагаемая тактика представлена в клинических примерах.

В анамнезе у всех пациенток выявлялась связь заболевания с жизненными событиями, субъективно переживаемыми как стрессовые. Проявлялись жалобы, встречающиеся при психической патологии и гипотиреозе: повышенная утомляемость, слабость, раздражительность, снижение работоспособности, нарушение сна, вегетативная симптоматика (сердцебиение, головокружение). Появление этих симптомов четко определено во времени, присутствует причинно-следственная связь с индивидуально значимым событием, повлекшим нарушение адаптации.

Больная Л., 53 года. Диагноз: Смешанная тревожная и депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации (F43.22). Длительность заболевания 2 месяца.

Заключение терапевта: гипертоническая болезнь II стадия, степень АГ 2, риск 3. Диффузный узловой зоб. Субклинический гипотиреоз.

УЗИ щитовидной железы: диффузные изменения щитовидной железы, узел правой доли щитовидной железы.

Лабораторное обследование: лейкоциты $6,2 \cdot 10^9$ /л, лимфоциты 30%, Т-лимфоциты 74%, Т-хелперы 54%, Т-цитотоксические 20%, В-лимфоциты 11%, NK-клетки 15%, Т-лимфоциты активированные 14%, лимфоциты CD95 8%, ТТГ 4,7 мМЕ/л, свободный Т4 12,1 пмоль/л.

В данном примере тревожно-депрессивная симптоматика и сочетанная патология щитовидной железы отмечались в комплексе с иммунологическими показателями, которые соответствуют благоприятному течению расстройства адаптации. Реабилитация протекала успешно, пациентка полностью восстановила физическую и социальную активность.

Больная И., 57 лет. Диагноз: Пролонгированная депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации (F43.21). Длительность заболевания 8 месяцев.

Заключение терапевта: гипертоническая болезнь II стадия, степень АГ 2, риск 3. Диффузный зоб, субклинический гипотиреоз.

УЗИ щитовидной железы: структурные изменения паренхимы щитовидной железы.

Лабораторное обследование: лейкоциты $7,1 \cdot 10^9$ /л, лимфоциты 29%, Т-лимфоциты 80%, Т-хелперы 42%, Т-цитотоксические 38%, В-лимфоциты 11%, NK-клетки 9%, Т-лимфоциты активированные 10%, лимфоциты CD95 21%, ТТГ 5,19 мМЕ/л, свободный Т4 11,65 пмоль/л.

В приведенном случае показатели иммунитета соответствуют заявляемым в рамках затяжного течения расстройства адаптации. Реабилитация протекала с более медленной редукцией симптомов и длительным восстановлением оптимального уровня функционирования.

Больная Т., 56 лет. Диагноз: Смешанная тревожная и депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации. (F43.23). Длительность заболевания 3 месяца.

Заключение терапевта: гипертоническая болезнь II стадия, степень АГ 2, риск 3. Впервые выявленный диффузный узловой зоб, гипотиреоз.

УЗИ щитовидной железы: диффузно-узловые изменения щитовидной железы. Рекомендована консультация эндокринолога.

Лабораторное обследование: лейкоциты $3,5 \cdot 10^9$ /л, лимфоциты 34%, Т-лимфоциты 72%, Т-хелперы 40%, Т-цитотоксические 32%, В-лимфоциты 16%, НК-клетки 128%, Т-лимфоциты активированные 6%, лимфоциты CD95 17%, ТТГ 6,3 мМЕ/л, свободный Т4 8,9 пмоль/л.

Представленный пример демонстрирует благоприятное течение расстройства адаптации у пациентки с гипотиреозом, но с показателями иммунитета, сопоставимыми с затяжным течением заболевания. После успешного лечения пациентка не справилась с повторной психотравмирующей ситуацией, вновь обратилась в клинику и была госпитализирована с прежним диагнозом, течение заболевания приобрело затяжной характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получены новые данные о роли системы иммунитета в формировании затяжного течения расстройства адаптации. Количество Т-хелперов-индукторов, цитотоксических Т-лимфоцитов, лимфоцитов с рецепторами готовности к апоптозу отличаются при различных вариантах течения расстройства адаптации у женщин с гипотиреозом, а их определение может быть использовано для прогнозирования затяжного течения данного расстройства. Данный подход может быть широко использован в медицине и здравоохранении, что позволит оптимизировать психотерапевтические и фармакологические мероприятия у данного контингента больных.

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 ГЗ 075-01184-22-00 по комплексной теме 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

В исследовании соблюдены принципы информированного согласия и этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинской де-

кларацией ВМА. Одобрено Локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 147 от 22.11.2021 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шифнер Н.А., Бобров А.Е., Кулыгина М.А. Клинические особенности и варианты динамики расстройств адаптации у студентов. Вестник психиатрии и психологии Чувашии. 2012. № 8. С. 43-61. Shifner NA, Bobrov AE, Kulygina MA. Clinical features and variants of adaptation disorders among students. Bulletin of Psychiatry and Psychology of Chuvashia. 2012;8:43-61 (in Russian).
2. Куташов В.А., Будневский А.В., Ульянова О.В., Припутневич Д.Н. К вопросу о нервно-психических расстройствах у больных гипотиреозом. Саратовский научно-медицинский журнал. 2016. Т. 12, № 3. С. 375-378. Kutashov VA, Budnevsky AV, Ulyanova OV, Pripudnevich DN. The issue of neuropsychiatric disorders in patients with hypothyroidism. Saratov Scientific Medical Journal. 2016;12(3):375-378 (in Russian).
3. Стяжкина С.Н., Чернышова Т.Е., Ковалев Ю.В., Мартихина Н.А., Сафиуллина А.И. Психоэмоциональное состояние пациентов с гипотиреозом. Медицинская психология в России: электронный научный журнал. 2019. Т. 11, № 6 (59) [Электронный ресурс]. Styazhkina SN, Chernyshova TE, Kovalev YuV, Martikhina NA, Safiullina AI. Psychoemotional state of patients with hypothyroidism. Medical Psychology in Russia: Electronic Scientific Journal. 2019;11,6(59) [Electronic resource] (in Russian).
4. Zhou H, Zhu H, Wang J, Gao X, Jiang C. Association between hypothyroidism subtypes and major depression: A two-sample Mendelian randomization study. J Affect Disord. 2024 Apr 15;351:843-852. doi: 10.1016/j.jad.2024.02.006. Epub 2024 Feb 8. PMID: 38341154.
5. Будневский А.В., Куташов В.А., Припутневич Д.Н., Кравченко А.Я., Феськова А.А. Аффективные расстройства на фоне гипотиреоза. Клиническая медицина. 2018. Т. 96, № 3. С. 222-227. Budnevsky AV, Kutashov VA, Pripudnevich DN, Kravchenko AY, Feskova AA. Affective disorders on the background of hypothyroidism. Clinical Medicine. 2018;96(3):222-227. doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-3-222-227 (in Russian).
6. Guimarães JM, de Souza Lopes C, Baima J, Sichieri R. Depression symptoms and hypothyroidism in a population-based study of middle-aged Brazilian women. J Affect Disord. 2009 Sep;117(1-2):120-3. doi: 10.1016/j.jad.2008.12.012. Epub 2009 Jan 25. PMID: 19168226.
7. Jung SJ, Kang JH, Roberts AL, Nishimi K, Chen Q, Sumner JA, Kubzansky L, Koenen KC. Posttraumatic stress disorder and incidence of thyroid dysfunction in women. Psychol Med. 2019 Nov;49(15):2551-2560. doi: 10.1017/S0033291718003495. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30488818.
8. Vargas Navarro P, Ibañez Pinilla EA, Galeano España A, Noguera Bravo AM, Milena Pantoja S, Suárez Acosta AM. Prevalencia de hipotiroidismo en trastorno psiquiátrico mayor de pacientes hospitalizados en la Clínica Montserrat en el periodo de marzo a octubre de 2010

- [Prevalence of hypothyroidism in major psychiatric disorders in hospitalised patients in Montserrat Hospital during the period March to October 2010]. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2017 Jul-Sep;46(3):140-146. Spanish. doi: 10.1016/j.rcp.2016.06.006. Epub 2016 Aug 7. PMID: 28728797.
9. Иванова Г.П., Горобец Л.Н. Современные представления об особенностях клинико-психопатологических и иммуноэндокринных взаимодействий при аутоиммунном тиреоидите. Часть 2. Социальная и клиническая психиатрия. 2011. Т. 21, № 1. С. 68-75. Ivanova GP, Gorobets LN. Modern views on clinical-psychopathological and immuno-endocrine interactions in autoimmune thyroiditis. Part 2. Social and Clinical Psychiatry. 2011;21(1):68-75 (in Russian).
 10. Pittman QJ. A neuro-endocrine-immune symphony. *J Neuroendocrinol.* 2011 Dec;23(12):1296-7. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02176.x. PMID: 22092721.
 11. Del Rey A, Besedovsky HO. Immune-neuro-endocrine reflexes, circuits, and networks: Physiologic and evolutionary implications. *Front Horm Res.* 2017;48:1-18. doi: 10.1159/000452902. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28245448.
 12. Ветлугина Т.П., Андросова Л.В., Никитина В.Б., Лобачева О.А., Перчаткина О.Э., Отман И.Н., Ключник Т.П. Характеристика врожденного и приобретенного иммунитета при расстройствах адаптации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020. Т. 120, № 8. С. 76-82. doi: 10.17116/jnevro202012008176. Vetlugina TP, Androsova LV, Nikitina VB, Lobacheva OA, Perchatkina OE, Otman IN, Klyushnik TP. Characteristics of innate and acquired immunity in adaptation disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(8):76-82 (in Russian).
 13. Никитина В.Б., Ветлугина Т.П., Лобачева О.А., Прокопьева В.Д., Лебедева В.Ф. Биологические маркеры прогноза формирования, течения и эффективности терапии психических расстройств и алкогольной зависимости. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2023. № 1 (118). С. 59-70. Nikitina VB, Vetlugina TP, Lobacheva OA, Prokopieva VD, Lebedeva VF. Biological markers of the prognosis of the formation, course and effectiveness of therapy for mental disorders and alcohol addiction. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2023; 1 (118): 59-70. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1\(118\)-59-70](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-59-70) (in Russian).
 14. Андросова Л.В., Ветлугина Т.П., Никитина В.Б., Зозуля С.А., Отман И.Н., Белокрылова М.Ф., Ключник Т.П. Воспалительные маркеры при органических непсихотических расстройствах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023. Т. 123, № 3. С. 88-93. Androsova LV, Vetlugina TP, Nikitina VB, Zozulya SA, Otman IN, Belokrylova MF, Klyushnik TP. Inflammatory markers in organic nonpsychotic disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(3):88-93. doi: 10.17116/jnevro202312303188 (in Russian).
 15. Шагалова Н.Я. Особенности патогенеза аутоиммунных тиреопатий. Современные проблемы науки и образования. 2017. № 1 [Электронный ресурс]. Shagalova NYa. Special features of the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *Modern Problems of Science and Education.* 2017. No. 1 [Electronic resource] (in Russian).
 16. De Luca R, Davis PJ, Lin HY, Gionfra F, Percario ZA, Affabris E, Pedersen JZ, Marchese C, Trivedi P, Anastasiadou E, Negro R, Incerpi S. Thyroid hormones interaction with immune response, inflammation and non-thyroidal illness syndrome. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Jan 21;8:614030. doi: 10.3389/fcell.2020.614030. PMID: 33553149; PMCID: PMC7859329.
 17. Зуева О.М., Малахова Ю.И. К патогенезу иммунной недостаточности при дисфункции щитовидной железы. *Омский научный вестник.* 2013. № 2 (124). С. 8-12. Zueva OM, Malakhova YuI. On the pathogenesis of immune deficiency in thyroid dysfunction. *Omsk Scientific Bulletin.* 2013;2(124):8-12 (in Russian).
 18. Шарипова З.Ф., Фархутдинова Л.М. Показатели иммунологического и микроэлементного профиля и их взаимосвязь при заболеваниях щитовидной железы в зависимости от её функциональной активности. *Пермский медицинский журнал.* 2007. Т. XXIV, № 3. С. 57-61 Sharipova ZF, Farkhutdinova LM. Immunologic and microelement profile indices in thyroid pathology depending on its functional activity. *Perm Medical Journal.* 2007; XXIV(3):57-61 (in Russian).
 19. Борисова Т.А., Курникова И.А. Показатели иммунной регуляции в диагностике гипотиреоза. *Фундаментальные исследования.* 2010. № 9. С. 72-75. Borisova TA, Kurnikova IA. Indicators of immune regulation in the diagnosis of hypothyroidism. *Fundamental Research.* 2010;9:72-75 (in Russian).
 20. Кравец Е.Б., Уразова О.И., Недосекова Ю.В., Рогалева А.В. Об апоптозе лимфоцитов крови при аутоиммунных тиреопатиях. *Проблемы эндокринологии.* 2010. Т. 56, № 3. С. 16-20. Kravets EB, Urazova OI, Nedosekova YuV, Rogaleva AV. Apoptosis of blood lymphocytes in autoimmune thyropathies. *Problems of Endocrinology.* 2010;56(3):16-20. doi: 10.14341/probl201056316-20 (in Russian).
 21. Плескановская А.С., Оразалиева А.М., Ламанова Д.Б. Некоторые иммуно-морфологические характеристики тиреопатологии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2022. № 9. С. 19-23. Pleskanovskaya AS, Orazalieva AM, Lamanova DB. Some immunomorphological characteristics of thyroid pathology. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2022;9:19-23. doi: 10.17513/mjpf.13434 (in Russian).
 22. Крыжановский Г.Н., Акмаев И.Г., Магаева С.В., Морозов С.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в норме и патологии. М.: Медицинская книга, 2010. 288 с. Kryzhanovsky GN, Akmaev IG, Magaeva SV, Morozov SG. Neuroimmunoendocrine interactions in norm and pathology. Moscow: Medical Book, 2010:288 (in Russian).
 23. Иванова С.А. Психоэмоциональный стресс и иммунитет (обзор). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2000. № 1. С. 31-37. Ivanova SA. Psychoemotional stress and immunity (review). *Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology.* 2000;1(31-37) (in Russian).

24. James KA, Stromin JJ, Steenkamp N, Combrinck MI. Understanding the relationships between physiological and psychosocial stress, cortisol and cognition. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 6;14:1085950. doi: 10.3389/fendo.2023.1085950. PMID: 36950689; PMCID: PMC10025564.
25. Stanton LM, Price AJ, Manning EE. Hypothalamic corticotrophin releasing hormone neurons in stress-induced psychopathology: Reevaluation of synaptic contributions. *J Neuroendocrinol*. 2023 Apr;35(4):e13268. doi: 10.1111/jne.13268. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37078436.
26. Zefferino R, Di Gioia S, Conese M. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain Behav*. 2021 Feb;11(2):e01960. doi: 10.1002/brb3.1960. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33295155; PMCID: PMC7882157.
27. Вялова Н.М., Иванова С.А. Запрограммированная гибель лейкоцитов периферической крови в норме и при психической дезадаптации. *Сибирское медицинское обозрение*. 2007. № 3 (44). С. 23-27. Vyalova NM, Ivanova SA. Programmed death of peripheral blood leukocytes in norm and in mental maladaptation. *Siberian Medical Review*. 2007;3(44):3-27 (in Russian).
28. Патент (ru) 2310202. Способ прогнозирования течения посттравматических стрессовых расстройств / Никитина В.Б., Ветлугина Т.П., Семке В.Я., Епанчинцева Е.М., Якутенко Л.П. Оpubл. бюл. № 31. 10.11.2007. Patent (ru) 2310202. Method for predicting the course of post-traumatic stress disorders / Nikitina VB, Vetlugina TP, Semke VYa., Epanchintseva EM, Yakutenok LP. Published in Bulletin no. 31 of 10.11.2007 (in Russian).
29. Никитина В.Б., Казенных Т.В., Белокрылова М.Ф., Рудницкий В.А., Гарганеева Н.П., Бохан Н.А. Показатели иммунитета, тревожность и соматическая патология как факторы формирования затяжного течения панического расстройства. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2021. № 3 (112). С. 20-29. Nikitina VB, Kazennykh TV, Belokrylova MF, Rudnitsky VA, Garganeeva NP, Bokhan NA. Immunity indicators, anxiety and somatic pathology as factors in the formation of a protracted course of panic disorder. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2021;3(112):20-29. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-3\(112\)-20-29](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-3(112)-20-29) (in Russian).
30. Иванова С.А., Левчук Л.А., Гуткевич Е.В., Семке В.Я. Стероидные и тиреоидные гормоны: возможности применения в прогнозировании течения невротических расстройств. *Психиатрия*. 2010. № 3 (45). С. 18-22. Ivanova SA, Levchuk LA, Gutkevich EV, Semke VYa. Steroid and thyroid hormones: possibilities of application in predicting the course of neurotic disorders. *Psychiatry*. 2010;3(45):18-22 (in Russian).
31. Иванова С.А., Гуткевич Е.В., Левчук Л.А., Вялова Н.М., Епанчинцева Е.М., Перчаткина О.Э., Лебедева В.Ф., Семке В.Я. Новая медицинская технология диагностики течения невротических расстройств на основе определения гормональных показателей. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2012. № 3. С. 10-11. Ivanova SA, Gutkevich EV, Levchuk LA, Vyalova NM, Epanchintseva EM, Perchatkina OE, Lebedeva VF, Semke VYa. New medical technology for diagnosing the course of neurotic disorders based on determining hormonal indicators. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2012;3:10-11 (in Russian).
32. Куприянова И.Е., Карауш И.С., Дашиева Б.А., Никитина В.Б. Определение прогноза затяжного течения непсихотических психических расстройств, коморбидных с патологией щитовидной железы (на примере расстройства адаптации). *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2020. № 8. С. 32-46. Kupriyanova IE, Karaush IS, Dashieva BA, Nikitina VB. Determination of the prognosis of protracted nonpsychotic mental diseases which are comorbid with thyroid pathology (adjustment disorder as the example). *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2020;8:32-46. doi: 10.33920/med-01-2008-04 (in Russian).
33. Патент (ru) 2813697. Способ прогнозирования затяжного течения расстройства адаптации у женщин с гипотиреозом / Никитина В.Б., Белокрылова М.Ф., Дашиева Б.А., Гарганеева Н.П., Бохан Н.А. Оpubл. бюл. № 5. 15.02.2024. Patent (ru) 2813697. Method of predicting protracted course of adaptation disorder in women with hypothyroidism / Nikitina VB, Belokrylova MF, Dashieva BA, Garganeeva NP, Bokhan NA. Published in Bulletin no. 5 of 15.02.2024 (in Russian).

Поступила в редакцию 15.05.2024

Утверждена к печати 09.09.2024

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

Белокрылова Маргарита Федоровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения пограничных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. ResearcherID S-4150-2016. Author ID Scopus 6506164731. ORCID iD 0000-0003-2497-6684. Author ID РИНЦ 272592. SPIN-код РИНЦ 8197-0723.

Гарганеева Наталья Петровна, д.м.н., профессор, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, врач-терапевт консультативно-диагностического отделения НИИ психического здоровья ТНИМЦ. ResearcherID R-3836-2016. Author ID Scopus 6507854535. ORCID iD 0000-0002-7353-7154. Author ID РИНЦ 295202. SPIN-код 5449-1169.

Рудницкий Владислав Александрович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения пограничных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Researcher ID S-5745-2016. Author ID Scopus 57210415728. ORCID iD 0000-0003-1089-8793. Author ID РИНЦ 125291. SPIN-код РИНЦ 7358-7174.

Перчаткина Ольга Эрнстовна, к.м.н., заведующая 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.

Ветлугина Тамара Парфеновна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, руководитель отдела биологической психиатрии и наркологии. Researcher ID C-2144-2012. Author ID Scopus 6603120359. ORCID iD 0000-0003-2068-0931. Author ID РИНЦ 137410. SPIN-код РИНЦ 4237-1873.

Аксенов Михаил Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий отделением 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.

Бохан Николай Александрович – академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделением аддиктивных состояний, директор НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО СибГМУ 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.

✉ Никитина Валентина Борисовна, vbnikitina@yandex.ru

UDC 616.89-008.441-044.74-055.2:577.175.44:57.083.3:616-08-035:616-089.17

For citation: Nikitina V.B., Belokrylova M.F., Garganeeva N.P., Rudnitsky V.A., Perchatkina O.E., Vetlugina T.P., Aksenov M.M., Bokhan N.A. Immunological markers for predicting the protracted course of adjustment disorder in women with hypothyroidism. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2024; 3 (124): 19-27. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-19-27](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-19-27)

Immunological markers for predicting the protracted course of adjustment disorder in women with hypothyroidism

Nikitina V.B.¹, Belokrylova M.F.^{1,2}, Garganeeva N.P.^{1,2}, Rudnitsky V.A.¹, Perchatkina O.E.¹, Vetlugina T.P.¹, Aksenov M.M.¹, Bokhan N.A.^{1,2}

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

² *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

Introduction. The clinical and dynamic aspect of adjustment disorder has not been sufficiently studied. The course of this disorder is influenced by comorbid physical pathology, including thyroid disease. Associations have been established between hypothyroidism and a number of mental disorders that are masked by manifestations caused by a deficiency of thyroid hormones. This complicates the diagnosis of both endocrine and mental pathology, aggravates the course of the disease and delays the recovery period. The nervous, immune and endocrine systems function as a single complex of response to changes in the environment. The significant role of their close relationship in adjustment disorder and other nonpsychotic mental disorders is shown. The interaction between these systems determines many features of the pathogenesis of thyroid diseases, as well as the formation and course of nonpsychotic mental disorders. **Objective:** to identify immunological markers for predicting the risk of developing a protracted course of adjustment disorder in women with hypothyroidism. **Material and Methods.** A clinical, psychopathological, hormonal and immunological examination of 58 women with adjustment disorder (ICD-10 code F43.2) and hypothyroidism was conducted. Two groups were formed: Group 1 – with disease duration from 3 weeks to 6 months (n=24); Group 2 – protracted course of adjustment disorder with disease duration from 6 months to 2 years (n=34). All patients were diagnosed with thyroid pathology. La-

boratory testing included phenotyping of immunocompetent cells by differentiation clusters using flow cytometry and determination of TSH concentration and free fractions of thyroid hormones using ELISA. All data were statistically processed. **Results.** Hypothyroidism was detected in all examined women, confirmed by determining the TSH and free fraction of thyroxine (T4) levels in the blood serum. Statistically significant differences in the content of T-lymphocyte subpopulations were established: a decrease in T-helper-inducers ($p=0.000164$) and an increase in cytotoxic T-lymphocytes ($p=0.000288$), as well as an increase in the number of lymphocytes with receptors for readiness for apoptosis ($p=0.000581$) in women with the protracted course of adjustment disorder. These immunity indicators can be considered as markers for predicting the risk of developing the protracted course of adjustment disorder. **Conclusion.** A method for predicting the protracted course of adjustment disorder in women with hypothyroidism is proposed. This method can be widely used in medicine and health care, that will optimize psychotherapeutic and pharmacological measures in this contingent of patients.

Keywords: adjustment disorder, immunity, T-lymphocytes, apoptosis, hypothyroidism, women.

Received May 15, 2024

Accepted September 09, 2024

Nikitina Valentina B., D.Sc. (Medicine), Head of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID B-9926-2012. Author ID Scopus 55640240200. ORCID iD 0000-0002-1644-770X. Author ID RSCI 154172. SPIN-code RSCI 3687-7727.

Belokrylova Margarita F., D.Sc. (Medicine), lead researcher of the Borderline States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; Professor of the Department of Psychiatry, Addictology and Psychotherapy of the Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID S-4150-2016. Author ID Scopus 6506164731. ORCID iD 0000-0003-2497-6684. Author ID RSCI 272592. SPIN-code RSCI 8197-0723.

Garganeeva Natalia P., D.Sc. (Medicine), Prof., professor, Department of General Medical Practice and Outpatient Therapy, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russian Federation; internist of the clinic, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID R-3836-2016. Author ID Scopus 6507854535. ORCID iD 0000-0002-7353-7154. Author ID RSCI 295202. SPIN-code RSCI 5449-1169.

Rudnitsky Vladislav A., D.Sc. (Medicine), lead researcher of the Borderline States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID S-5745-2016. Author ID Scopus 57210415728. ORCID iD 0000-0003-1089-8793. Author ID RSCI 125291. SPIN-code RSCI 7358-7174.

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.

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

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.

Bokhan Nikolay A., academician of RAS, D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of Addictive States Department, director of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Psychiatry, Addiction Psychiatry and Psychotherapy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID P-1720-2014. Author ID Scopus 6506895310. ORCID iD 0000-0002-1052-855X. Author ID RSCI 152392. SPIN-code RSCI 2419-1263.

✉ Nikitina Valentina B., vbnikitina@yandex.ru