

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.891:612.017.2:616.8-07-055.2:616-089.17

Для цитирования: Никитина В.Б., Белокрылова М.Ф., Рудницкий В.А., Перчаткина О.Э., Ветлугина Т.П., Бохан Н.А. Иммунобиологическая модель диагностики течения расстройства адаптации у женщин. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 1 (126). С. 5-14. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-1\(126\)-5-14](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-1(126)-5-14)

Иммунобиологическая модель диагностики течения расстройства адаптации у женщин

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

Актуальность. Расстройства адаптации по клиническим проявлениям крайне вариабельны и полиморфны. Определенные трудности представляет дифференциальная диагностика ведущей синдромальной составляющей данного расстройства, характеризующейся преобладанием тревожной или астенической симптоматики. Наличие смешанных жалоб, которые могут относиться к обоим синдромам, в определенной мере затрудняет квалификацию расстройства адаптации по основному синдрому и создает трудности для подбора адекватной терапии. В настоящее время при диагностике многих заболеваний, в том числе и психических расстройств, активно используются методы математического моделирования. Данный подход позволяет формализовать процесс оценки психического здоровья, интегрируя результаты клинико-психопатологического, психологического и иммунобиологического обследования пациентов в определенные алгоритмы. **Цель:** построение математической модели диагностики течения расстройства адаптации на основе иммунобиологических показателей и уровня тревожности у женщин. **Материал и методы.** Проведено комплексное (клинико-психопатологическое, психологическое и иммунобиологическое) обследование 102 женщин в возрасте 35-60 лет с диагнозом: Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации (код по МКБ-10 F43). Из общей выборки в зависимости от преобладания тревожного или астенического синдрома сформировано две группы: 1-я группа (n=57) – смешанная тревожная и депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации (F43.22), расстройство адаптации (приспособительных реакций) (F43.25, F43.28); 2-я группа (n=45) – расстройство адаптации с преобладанием других эмоций (F43.23), расстройство адаптации с преобладанием нарушения поведения (F43.24). Уровень тревожности оценивали по шкале Спилбергера-Ханина. Лабораторное исследование включало фенотипирование иммунокомпетентных клеток по кластерам дифференцировки методом проточной цитометрии и определение концентрации кортизола методом иммуноферментного анализа. Полученные данные статистически обработаны. **Результаты.** Для построения диагностической модели расстройства адаптации по ведущему синдрому использовали линейный регрессионный анализ, позволяющий прогнозировать значение зависимой переменной по известным значениям переменных-предикторов. В модель были включены уровень личностной тревожности, количество Т-лимфоцитов, количество лимфоцитов с рецепторами готовности к апоптозу, уровень кортизола в сыворотке крови. Вычисляли критериальную переменную, при её значении $\geq 1,76$ диагностировали расстройство адаптации с ведущим тревожным синдромом, при значении $< 1,76$ – расстройство адаптации с преобладанием астенического синдрома. Чувствительность математической модели диагностики течения расстройства адаптации составила 87,7%, специфичность – 80,0%. **Заключение.** Предложена математическая модель, которая обеспечивает возможность повышения точности дифференциальной диагностики расстройства адаптации у женщин по основному синдрому. Своевременная адекватная диагностика ориентирована на оптимальный выбор тактики комплексной терапии.

Ключевые слова: расстройство адаптации, тревога, астения, иммунитет, лимфоциты, апоптоз, кортизол, регрессионный анализ, женщины.

ВВЕДЕНИЕ

Расстройство адаптации (РА) или расстройство приспособительных реакций является одним из самых распространенных психических расстройств во всем мире. Частота расстройства адаптации в популяции среди взрослого населения составляет 25-30%. Высокая распространенность данных расстройств отмечается как в общемедицинской сети, так и в амбулаторной психиатрической практике. Чаще расстройство адаптации встречается у женщин [1, 2, 3].

По своим клиническим проявлениям расстройства адаптации крайне вариабельны и полиморфны. Актуальную проблему представляет дифференциальная диагностика ведущей синдромальной составляющей данного расстройства, характеризующейся преобладанием тревожной или астенической симптоматики, что в дальнейшем определяет выбор терапевтического подхода и алгоритма лечения. У пациентов с ведущим тревожным синдромом в клинической картине доминирует тревожность, часто с неопределенным ощущением опасения приближающейся угрозы, беды, нарастающим напряжением и раздражением, к факторам риска РА отнесены молодой возраст, низкий уровень образования, одиночество, статус «студенты», проживание в городе [4]. Астения характеризуется повышенной утомляемостью, колебаниями настроения, эмоциональной лабильностью, раздражительной слабостью или упадком сил, головными болями, нарушениями сна, разными по интенсивности проявлениями психической или физической истощаемости; своевременное оказание помощи больным с РА и нарушениями сна является профилактикой развития хронической инсомнии [5, 6]. Для всех видов РА характерны изменения в поведении, эмоциональная нестабильность, нарушение социальных контактов, снижение защитных ресурсов организма [7]. Поступление в психиатрический стационар может восприниматься пациентами как своеобразный стресс, соответственно среди жалоб часто наблюдаются различные проявления тревоги (головокружение, ощущение утраты самоконтроля, внутреннее и мышечное напряжение, нервозность, беспокойство, озноб, онемение или покалывание в конечностях). Наличие смешанных жалоб, которые могут относиться к обоим синдромам, в определенной мере затрудняет квалификацию РА по основному синдрому и создает трудности для подбора адекватной терапии.

Основным этиологическим фактором РА является психоэмоциональный стресс, тревожно-депрессивное и ипохондрическое дезадаптивное стресс-реагирование, что вызывает развитие тревожно-депрессивной симптоматики в рамках РА. По данным различных исследований, острый

и хронический стресс является фактором риска РА у пациентов с онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями [8, 9]. Высокая активность эмоциональных зон лимбической системы мозга при стрессе изменяет деятельность регуляторного аппарата и приводит к нарушению взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем, стресс-индуцированный компонент сопутствует любому заболеванию, отягчая и видоизменяя его течение [10, 11]. Даже в отдаленном периоде наблюдения сохраняется превалирование активного провоспалительного цитокинового компонента [12], воспалительные медиаторы и микроглия способствуют нейробиологическим эффектам хронического стресса [13]. При стрессе и расстройствах настроения воспаление обуславливает сверхпроницаемость гематоэнцефалического и кишечного барьеров [14]. В ответ на стресс происходит активация гипоталамо-гипофизарной оси с повышенной секрецией основного гормона стресса – кортизола. Иммуннокомпетентные клетки (Т- и В-лимфоциты, макрофаги и др.) имеют рецепторы ко многим гормонам, в том числе и кортизолу. Высокие концентрации кортизола при стрессе способны вызвать запрограммированную гибель – апоптоз лимфоцитов и клеток тимуса [15, 16, 17].

В настоящее время при диагностике многих заболеваний, в том числе и психических расстройств, активно используются методы математического моделирования. Данный подход позволяет формализовать процесс оценки психического здоровья, интегрируя результаты клинических, психологических, инструментальных и биологических исследований пациентов в определенные алгоритмы [18, 19, 20, 21]. Математические модели, такие как нейронные сети, логистическая регрессия и другие статистические методы, помогают не только систематизировать обширные массивы данных, но и выявлять закономерности течения заболевания, которые могут оставаться незамеченными при традиционных методах диагностики.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Построение математической модели диагностики течения расстройства адаптации на основе иммунобиологических показателей и уровня тревожности у женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено клинико-психопатологическое, психологическое и иммунобиологическое обследование 102 женщин в возрасте 35-60 лет (средний возраст $46,3 \pm 9,2$ года) с диагнозом: Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации (код по МКБ-10 F43), поступивших на лечение в первое клиническое психиатрическое отделение клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Клиническую верификацию проводили в соответствии с МКБ-10. Из общей выборки в зависимости от преобладания тревожного или астенического синдрома были сформированы две группы: 1-я группа (n=57) – смешанная тревожная и депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации (F43.22), расстройство адаптации (приспособительных реакций) (F43.25, F43.28); 2-я группа (n=45) – расстройство адаптации с преобладанием других эмоций (F43.23), расстройство адаптации с преобладанием нарушения поведения (F43.24).

Уровень тревожности оценивали по шкале личностной и реактивной тревожности Спилбергера-Ханина (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) [22].

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: 1) фенотипирование лимфоцитов методом проточной цитометрии системы Facs Calibur (BD, USA) с использованием серии реагентов Becton Dickinson Multitest™ (BD, USA), определение относительного количества 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) определение концентрации кортизола методом твердо-

фазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов ИФА-БЕСТ (АО «Вектор Бест», Россия) в соответствии с инструкцией производителей к набору. Регистрацию результатов осуществляли на автоматическом иммуноферментном анализаторе Lazurite (Dynex Technologies, USA).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft, USA). Независимые выборки двух групп сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Количественные значения параметров представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [LQ; UQ]). Критический уровень значимости принимался равным $p < 0,05$.

Для построения модели дифференциальной диагностики расстройства адаптации по ведущему синдрому использовали линейный регрессионный анализ, позволяющий прогнозировать значение зависимой переменной по известным значениям переменных-предикторов [23].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общие итоговые показатели тревожности по методике Спилбергера-Ханина в обследуемых группах пациентов представлены в таблице 1. Используемая методика позволяет дифференцированно измерять тревожность не только как личностное свойство, но и как состояние, связанное с текущей ситуацией. Согласно полученным данным, высокий уровень как личностной, так и реактивной (ситуативной) тревожности установлен в обеих группах пациентов с расстройством адаптации. Вместе с тем статистически значимо более высокий уровень личностной тревожности обнаружен в группе женщин с ведущим тревожным синдромом по сравнению с таковым в группе женщин с ведущим астеническим синдромом (48 [44–56] баллов и 43 [41–45] балла; $p = 0,000024$).

Т а б л и ц а 1. Уровень тревожности по шкале личностной и реактивной тревожности Спилбергера-Ханина у пациентов с расстройством адаптации (Me [LQ; UQ])

Показатель по STAI	Расстройство адаптации (n=102)		p-уровень
	Тревожный синдром (n=57)	Астенический синдром (n=45)	
Реактивная тревожность, баллы	47 [42–55]	46 [44–49]	0,638317
Личностная тревожность, баллы	48 [44–56]	43 [41–45]	0,000024

Сравнительная характеристика исследуемых параметров иммунитета и уровня кортизола в группах женщин с расстройством адаптации в зависимости от ведущего синдрома представлена в таблице 2.

Анализ представленных в таблице 2 данных продемонстрировал статистически значимое повыше-

ние в группе женщин с расстройством адаптации с преобладанием тревожного синдрома следующих показателей: количество Т-лимфоцитов (CD3⁺CD4⁺-фенотипа, $p = 0,000614$), количество лимфоцитов с рецепторами готовности к апоптозу (CD95, $p = 0,000002$) и уровень сывороточного кортизола ($p = 0,000849$).

Т а б л и ц а 2. Показатели иммунитета и уровень кортизола у пациентов с расстройством адаптации (Me [LQ; UQ])

Показатель	Расстройство адаптации (n=102)		p-уровень
	Тревожный синдром (n=57)	Астенический синдром (n=45)	
Лейкоциты, Г/л	5,9 [5,0–7,3]	5,7 [4,7–7,0]	0,371196
Лимфоциты, %	36 [30–43]	38 [32–42]	0,423812
Т-лимфоциты, %	78 [73–81]	73 [68–76]	0,000614
Т-хелперы-индукторы, %	46 [42–54]	44 [40–50]	0,130785
Т-цитотоксические лимфоциты, %	30 [24–38]	27 [19–33]	0,090984
В-лимфоциты, %	11 [9–15]	12 [9–14]	0,860139
NK-клетки, %	12 [9–15]	13 [8–16]	0,915810
Лимфоциты CD95, %	18 [16–24]	10 [6–14]	0,000002
Кортизол, нмоль/л	700,6 [552,9–814,8]	507,7 [404,7–702,1]	0,000849

На основании полученных данных был отобран минимальный набор переменных-предикторов, которые с достаточной степенью статистической значимости ($p < 0,001$) могут дифференцировать между собой выделенные в качестве модели иммунологические и психологические параметры: Т-лимфоциты (CD3⁺-фенотипа), лимфоциты с рецепторами готовности к апоптозу

(CD95-фенотипа), кортизол, личностная тревожность (LT). С учетом выделенного набора признаков было построено уравнение регрессии для дифференциального разграничения тревожного и астенического синдромов в клинической структуре расстройства адаптации у женщин, которое имеет следующий вид:

$$Y = -1,388 + 0,012 \cdot CD3 + 0,029 \cdot CD95 + 0,001 \cdot K + 0,022 \cdot LT, \text{ где:}$$

Y – критериальная переменная диагностики; –1,388 – константа; 0,012; 0,029; 0,001 и 0,022 – регрессионные коэффициенты соответствующих показателей; показатели: CD3 – количество Т-лимфоцитов, %; CD95 – количество лимфоцитов с рецепторами готовности к апоптозу (CD95⁺-фенотипа), %; K – концентрация кортизола в сыворотке крови, нмоль/л; LT – уровень личностной тревожности.

В рамках построенной математической модели, когда в результате расчетов значение $Y \geq 1,76$, диагностируют тревожный синдром (тревожные расстройства), а при $Y < 1,76$ – астенический синдром (астенические расстройства).

$$Se = [a/(a+c)] \cdot 100\%$$

$$Sp = [d/(b+d)] \cdot 100\%$$

$$Ac = [(a+d)/(a+b+c+d)] \cdot 100\%, \text{ где:}$$

Se – чувствительность, Sp – специфичность, Ac – точность, a – количество правильно выявленных больных с тревожным синдромом, (a+c) – общее количество больных в группе с расстройством адаптации и тревожной симптоматикой, d – количество правильно выявленных больных с астеническим синдромом, (b+d) – общее количество больных в группе с расстройством адаптации и астенической симптоматикой.

Известно, что чем чувствительнее тест, тем выше прогностическая ценность его отрицательного результата, и наоборот, чем специфичнее тест, тем выше прогностическая ценность его положительного результата.

Выполнена оценка эффективности предложенной модели по материалам обучающей выборки, в которую были включены 102 женщины с расстройством адаптации, в том числе 57 – с ведущим тревожным синдромом и 45 – с ведущим астеническим синдромом (табл. 3). Чувствительность модели (Se) составила 87,7%, специфичность (Sp) – 80,0%.

Для оценки валидности предложенной математической модели была сформирована экзаменационная выборка, состоящая из 48 женщин

Для оценки качества разграничения групп с помощью регрессионной модели рассчитывали чувствительность, специфичность и точность предложенной математической модели в соответствии с формулами:

с расстройством адаптации, из них 27 – с ведущим тревожным синдромом, 21 – с ведущим астеническим синдромом в рамках основного заболевания. По данным экзаменационной выборки, чувствительность модели составила 81,5%, специфичность – 85,7%.

Точность модели (Ac), рассчитанная по данным общей выборки, составила 84,0%, так как верный прогноз был диагностирован в 126 (72+54) случаях из 150.

Построение математической модели дифференциального разграничения синдромальной составляющей расстройства адаптации у женщин на основе показателей иммунитета и уровня кортизола обусловлено взаимодействием нервной и иммунной систем [24].

Т а б л и ц а 3. Количество классификаций с использованием математической модели для повышения точности дифференциальной диагностики расстройства адаптации у женщин по ведущему синдрому

Прогноз	Расстройство адаптации		Всего
	Тревожный синдром	Астенический синдром	
Обучающая выборка (n=102)			
Y≤1,76	a=50	b=9	(a+b)=59
Y>1,76	c=7	d=36	(c+d)=43
Всего	(a+c)=57	(b+d)=45	(a+b+c+d)=102
	Se – 87,7%	Sp – 80,0%	
Экзаменационная выборка (n=48)			
Y≤1,76	a=22	b=3	(a+b)=25
Y>1,76	c=5	d=18	(c+d)=23
Всего	(a+c)=27	(b+d)=21	(a+b+c+d)=48
	Se – 81,5%	Sp – 85,7%	
Общая выборка (n=150)			
Y≤1,76	a=72	b=12	(a+b)=84
Y>1,76	c=12	d=54	(c+d)=66
Всего	(a+c)=84	(b+d)=66	(a+b+c+d)=150
Точность модели (Ac) – 84,0%			

Этиологическим фактором развития расстройства адаптации является психоэмоциональный стресс. Основу стресс-реагирующей системы составляет активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которая секретирует главные гормоны стресса – адреналин, норадреналин и кортизол, взаимодействующие с рецепторами нервных, эндокринных и иммунных клеток [25, 26, 27]. В литературе описано множество эффектов гормонов стресса на состояние иммунокомпетентной системы и сопутствующих ответов различного характера по мере развития стресса [28, 29, 30].

Также важную роль играет и стрессоустойчивость индивидуума, которая зависит от психологического профиля личности – комплекса врожденных качеств и особенностей человека, сформировавшихся в процессе жизнедеятельности. Психологический портрет личности определяет тот спектр стрессоров, который при воздействии на психологически «слабые» места может приводить к дезадаптации индивида: физической – с развитием соматической патологии, психической, которая у большинства людей проявляется в виде тревожности и депрессии.

По результатам исследования запатентован способ разграничения синдромальной составляющей расстройства адаптации [31]. Данный способ может быть широко использован в медицине и здравоохранении для повышения точности дифференциальной диагностики ведущего синдрома при расстройствах адаптации у женщин.

Предлагаемую тактику приводим в клинических примерах.

Клинический пример № 1. Больная М., 53 года. Диагноз: Другие специфические преобладающие

симптомы, обусловленные расстройством адаптации (F43.28).

По Шкале Спилберга-Ханина уровень реактивной тревожности 42 балла, уровень личностной тревожности 40 баллов.

Лабораторное обследование: лейкоциты 5,0 Г/л, лимфоциты 25%, Т-лимфоциты 81%, Т-хелперы-индукторы 47%, Т-цитотоксические лимфоциты 34%, В-лимфоциты 14%, NK-клетки 9%, лимфоциты CD95 26%, кортизол 790 нмоль/л.

При решении предлагаемого уравнения получаем:

$$Y = -1,388 + 0,012 \cdot 81 + 0,029 \cdot 26 + 0,001 \cdot 790 + 0,022 \cdot 40 = 2,008. \text{ Значение } Y > 1,76.$$

При поступлении пациентка предъявляла жалобы на тревожные переживания и осиплость голоса, возникающие во время стрессовой ситуации, а также на расстройства астенического регистра. В соответствии с данными анамнеза (симптомы спровоцированы длительно текущей психотравмирующей ситуацией), при наличии индивидуальной предрасположенности (преобладание истерических, тревожных, застревающих черт в характере) и значении критериальной переменной предлагаемого способа дифференциальной диагностики синдромов расстройства адаптации ($Y > 1,76$) выставлен заключительный диагноз: Другие специфические преобладающие симптомы, обусловленные расстройством адаптации с ведущим тревожным синдромом.

Клинический пример № 2. Больная Т., 48 лет. Диагноз: Смешанная тревожная и депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации (F43.22).

По Шкале Спилберга-Ханина уровень реактивной тревожности 37 баллов, уровень личностной тревожности 56 баллов.

Лабораторное обследование: лейкоциты 7,3 Г/л, лимфоциты 40%, Т-лимфоциты 76%, Т-хелперы-индукторы 56%, Т-цитотоксические лимфоциты 20%, В-лимфоциты 7%, НК-клетки 13%, лимфоциты CD95 8%, кортизол 772 нмоль/л.

При решении предлагаемого уравнения получаем:

$$Y = -1,388 + 0,012 \cdot 76 + 0,029 \cdot 8 + 0,001 \cdot 772 + 0,022 \cdot 56 = 1,76. \text{ Значение } Y = 1,76.$$

При поступлении в отделение пациентка предъявляла жалобы на повышенную тревожность, а также на симптомы, соответствующие кластерам астенических и депрессивных расстройств. Однако депрессивные проявления выражены не настолько, чтобы подозревать аффективную патологию. В жизни пациентки на момент поступления актуальна ситуация напряженных отношений с мужем, к которым ей трудно адаптироваться, продолжительностью 9 месяцев, пациентка считает её основным триггером настоящего состояния. Определено значение критериальной переменной предлагаемого способа дифференциальной диагностики синдромов расстройства адаптации ($Y = 1,76$), заключительный диагноз: смешанная тревожная и депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации с ведущим тревожным синдромом.

Клинический пример № 3. Больная И., 52 года. Диагноз: Расстройство адаптации с преобладанием нарушения других эмоций (F43.23).

По Шкале Спилберга-Ханина уровень реактивной тревожности 50 баллов, уровень личностной тревожности 46 баллов.

Лабораторное обследование: лейкоциты 4,6 Г/л, лимфоциты 47%, Т-лимфоциты 62%, Т-хелперы-индукторы 40%, Т-цитотоксические лимфоциты 22%, В-лимфоциты 12%, НК-клетки 25%, лимфоциты CD95 8%, кортизол 485 нмоль/л.

При решении предлагаемого уравнения получаем:

$$Y = -1,388 + 0,012 \cdot 62 + 0,029 \cdot 8 + 0,001 \cdot 485 + 0,022 \cdot 46 = 1,085. \text{ Значение } Y < 1,76.$$

Текущее психическое состояние определяется жалобами как астенического спектра (усталость, упадок сил, снижение работоспособности, недостаточно обоснованные резкие колебания настроения, эмоциональная лабильность), так и тревожными проявлениями (беспокойство, напряженность, нервозность). Повышенная раздражительность, гневливость, сопровождающиеся ростом напряжения, миалгиями, общей астенизацией (по типу раздраженной слабости). Указанная симптоматика связана с актуальной психотравмирующей ситуацией на работе (банкротство фирмы), длительным периодом отсутствия полноценного отдыха и ненормированным рабочим днем. Учитывая отсутствие глубины аффективных переживаний,

а также значение критериальной переменной предлагаемого способа дифференциальной диагностики синдромальной принадлежности расстройства адаптации ($Y < 1,76$), заключительный диагноз: Расстройство адаптации с преобладанием нарушения других эмоций с ведущим астеническим синдромом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе иммунобиологических показателей и оценки уровня тревожности предложена математическая модель дифференциальной диагностики течения расстройства адаптации у женщин с преобладанием тревожного или астенического синдрома. В математическую модель вошли уровень личностной тревожности по шкале личностной и реактивной тревожности Спилберга-Ханина, количество Т-лимфоцитов и лимфоцитов с рецепторами готовности к апоптозу, уровень кортизола в сыворотке крови. Предлагаемая модель расширяет арсенал методов диагностики особенностей течения невротических расстройств у женщин и предоставляет возможность повысить точность дифференциальной диагностики расстройства адаптации по основному синдрому.

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 075-00490-25-00 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 выполнено в соответствии с «Этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации». Одобрено Локальным комитетом по этике при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 147 от 22.11.2021 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Александровский Ю.А. Состояния психической адаптации и невротические расстройства. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 52 с. Aleksandrovsky YuA. States of mental adaptation and neurotic disorders. Moscow: GEOTAR-Media Publishing House, 2012:52 (in Russian).
2. Carta MG, Balestrieri M, Murru A, Hardoy MC. Adjustment Disorder: epidemiology, diagnosis and treatment. Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2009 Jun 26;5:15. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-5-15>. PMID: 19558652; PMCID: PMC2710332.

3. Yaseen YA. Adjustment disorder: Prevalence, socio-demographic risk factors, and its subtypes in outpatient psychiatric clinic. *Asian J Psychiatr*. 2017 Aug;28:82-85. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.03.012>. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28784404.
4. Малинина Е.В., Колмогорова В.В., Забозлаева И.В., Пилявская О.И. Механизмы психической дезадаптации и пограничные психические расстройства. Челябинск, 2015. 78 с. Malinina EV, Kolmogorova VV, Zabozaeva IV, Pilyavskaya OI. Mechanisms of mental maladaptation and borderline mental disorders. Chelyabinsk, 2015:78 (in Russian).
5. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А., Анисимова Т.И., Сергеев А.В., Крюкова Е.М., Антохин Е.Ю., Маджидова Е.Н., Дидур М.Д., Чередниченко Д.В. Клинические особенности астении в рамках расстройств адаптации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. Т. 121, № 7. С. 55-63. Chutko LS, Surushkina SYu, Yakovenko EA, Anisimova TI, Sergeev AV, Kryukova EM, Antokhin EYu, Madzhidova EN, Didur MD, Cherednichenko DV. Clinical features of asthenia in the context of adjustment disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(7):55-63. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112107155> (in Russian).
6. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Сергеев А.В. Нарушение сна при расстройстве адаптации. Эффективная фармакотерапия. 2023. Т. 19, № 41. С. 56-60. Chutko LS, Surushkina SYu, Sergeev AV. Sleep disorder in adjustment disorder. *Effective Pharmacotherapy*. 2023;19(41):56-60. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-41-56-60> (in Russian).
7. Попкова Н.А. Посттравматическое стрессовое расстройство и расстройства адаптации. Молодой ученый. 2023. № 47 (494). С. 501-505. Popkova NA. Posttraumatic stress disorder and adjustment disorders. *Young Scientist*. 2023;47(494):501-505 (in Russian).
8. Тарасова А.В., Куприянова И.Е., Карауш И.С. Клинико-нозологическая структура непсихотических психических расстройств в семьях пациентов с онкологическими заболеваниями. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2020. № 4 (109). С. 21-26. Tarasova AV, Kupriyanova IE, Aksenov MM. Clinical-nosological structure of nonpsychotic mental disorders in families of patients with oncological diseases. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2020;4(109):21-26. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4\(109\)-21-26](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4(109)-21-26) (in Russian).
9. Шишкова В.Н. Эмоциональные нарушения, связанные со стрессом, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Медицинский совет. 2023. Т. 17, № 21. С. 70-78. Shishkova VN. Stress-related emotional disturbances in patients with cardiovascular diseases. *Medical Council*. 2023;17(21):70-78. <https://doi.org/10.21518/ms2023-322> (in Russian).
10. Есин Р.Г., Есин О.Р., Хакимова А.Р. Стресс-индуцированные расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120, № 5. С. 131-137. Esin RG, Esin OR, Khakimova AR. Stress-induced disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(5):131-137 <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051131> (in Russian).
11. 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 Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2000;1:31-37 (in Russian).
12. Зайцева Н.С., Сизякина Л.П. Характеристика цитокинового дисбаланса при хронических коморбидных стресс-индуцированных расстройствах у комбатантов в отдаленном периоде наблюдения. Иммунология. 2023. Т. 44, № 3. С. 326-332. Zaitseva NS, Sizyakina LP. Characteristics of cytokine imbalance in chronic comorbid stress-induced disorders in combatants in the long-term follow-up period. *Immunology*. 2023;44(3):326-332. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2023-44-3-326-332> (in Russian).
13. Koo JW, Wohleb ES. How stress shapes neuroimmune function: implications for the neurobiology of psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2021 Jul 15;90(2):74-84. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.11.007>. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33485589; PMCID: PMC8126571.
14. Doney E, Cadoret A, Dion-Albert L, Lebel M, Menard C. Inflammation-driven brain and gut barrier dysfunction in stress and mood disorders. *Eur J Neurosci*. 2022 May; 55(9-10):2851-2894. <https://doi.org/10.1111/ejn.15239>. Epub 2021 May 17. PMID: 33876886; PMCID: PMC9290537.
15. 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 normal conditions and in mental maladaptation. *Siberian Medical Review*. 2007; 3(44): 23-27 (in Russian).
16. McGregor BA, Murphy KM, Albano DL, Ceballos RM. Stress, cortisol, and B lymphocytes: a novel approach to understanding academic stress and immune function. *Stress*. 2016;19(2):185-91. <https://doi.org/10.3109/10253890.2015.1127913>. PMID: 26644211
17. Патракеева В.П., Контиевская Е.В. Взаимосвязь вариантов иммунного реагирования с уровнем кортизола и адреналина при охлаждении. Медицина экстремальных ситуаций. 2023. № 2 (25). С. 58-62. Patrakeeva VP, Kontievskaya EV. The relationship between the variants of immune response and the cortisol and adrenaline levels associated with cooling. *Extreme Medicine*. 2023;2(25):58-62. <https://doi.org/10.47183/mes.2023.020> (in Russian).
18. Патент (ru) 2170056. Способ диагностики аффективных психозов / Вовин Р.Я., Иванов М.В., Акименко М.А., Мазо Г.Э., Разоренов Г.И., Разоренова Т.С. № 2000113164/14, заявлен 29.05.2000, опубл. 10.07.2001, Бюл № 19. Patent (ru) 2170056. Method for diagnosing affective psychoses / Vovin RYa, Ivanov MV, Akimenko MA, Mazo GE, Razorenov GI, Razorenova TS. No. 2000113164/14, applied 29.05.2000, published 10.07.2001, Bulletin no. 19 (in Russian).

19. Рогозина М.А. Моделирование и алгоритмизация ранней диагностики и терапии пограничных психических расстройств у студентов медицинского вуза. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2010. № 5. С. 42-50. Rogozina MA. Modeling and algorithmizing of early diagnostics and therapy of borderline mental disorders in medical students. Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. 2010;5:42-50 (in Russian).
20. 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](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-4(121)-5-14) (in Russian).
21. Патент (ru) 2830402. Способ дифференциальной диагностики биполярного аффективного расстройства и униполярной депрессии по данным электроэнцефалографического исследования / Галкин С.А., Рязанцева У.В., Рощина О.В., Симуткин Г.Г., Иванова С.А., Бохан Н.А. № 2024111061; заявлен 17.05.2024; опубл. 18.11.2024, Бюл. № 32. Patent (ru) 2830402. Method for differential diagnostics of bipolar disorder and unipolar depression based on electroencephalographic data / Galkin SA, Ryazantseva UV, Roshchina OV, Simutkin GG, Ivanova SA, Bokhan NA. No. 2024111061, applied 17.05.2024, published 18.11.2024, Bulletin no. 32 (in Russian).
22. Спилбергер Ч. Концептуальные и методологические проблемы исследования тревоги. Тревога и тревожность: хрестоматия: [учебное пособие] / сост. В.М. Астапов. СПб.: Пер Сэ, 2008. С. 85-99. Spielberger Ch. Conceptual and methodological problems of anxiety research. Anxiety and anxiousness: anthology: [study guide] / compiled by VM Astapov. St. Petersburg: Per Se Publishing House, 2008:85-99 (in Russian).
23. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с. Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Use of the STATISTICA software package. Moscow: MediaSfera Publishing House, 2002:312 (in Russian).
24. Farrar JD. Neuro-immune interactions. Semin Immunopathol. 2020 Dec;42(6):667-668. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00825-w>. PMID: 33252709.
25. Bevans MF, Ross A, Wehrle L, Klagholz SD, Yang Li, Childs R, Flynn SL, Remaley AT, Krumlauf M, Reger RN, Wallen GR, Shamburek R, Pacak K. Documenting stress in caregivers of transplantation patients: initial evidence of HPA dysregulation. Stress. 2016; 19(2):175-84. <https://doi.org/10.3109/10253890.2016.1146670>. PMID: 26949170.
26. Leistner C, Menke A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress. Handb Clin Neurol. 2020;175:55-64. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64123-6.00004-7>. PMID: 33008543.
27. Vinkers CH, Kuzminskaite E, Lamers F, Giltay EJ, Penninx BWJH. An integrated approach to understand biological stress system dysregulation across depressive and anxiety disorders. J Affect Disord. 2021 Mar 15;283:139-146. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.01.051>. PMID: 33549878.
28. 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: Типография «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 maladaptation (using neurotic disorders as an example): methodological recommendations. Tomsk: Ivan Fedorov Printing House, 2006:33 (in Russian).
29. Исмаилов Ю.Б., Салимли Т.А., Алекперова М.Г. Изменение иммунного и нейроэндокринного статуса организма в условиях эмоционального хронического стресса. Медицинские новости. 2023. № 12. С. 70-73. Ismayilov YuB, Salimli TA, Alekperova MG. Changes in the immune and neuro-endocrine status of the organism under conditions of emotional chronic stress. Medical News. 2023;12:70-73 (in Russian).
30. Stanton LM, Price AJ, Manning EE. Hypothalamic corticotropin releasing hormone neurons in stress-induced psychopathology: Revaluation of synaptic contributions. J Neuroendocrinol. 2023 Apr;35(4):e13268. <https://doi.org/10.1111/jne.13268>. PMID: 37078436.
31. Патент (ru) № 2831893. Способ дифференциальной диагностики течения расстройства адаптации у женщин / Никитина В.Б., Белокрылова М.Ф., Рудницкий В.А., Бохан Н.А. № 2024115082; заявлен 03.06.2024; опубл. 16.12.2024, Бюл. № 35. Patent (ru) No. 2831893. Method for differential diagnostics of the course of adjustment disorder in women / Nikitina VB, Belokrylova MF, Rudnitsky VA, Bokhan NA. No. 2024115082, applied 03.06.2024, published 16.12.2024, Bulletin no. 35 (in Russian).

Поступила в редакцию 11.11.2024
Утверждена к печати 03.03.2025

Никитина Валентина Борисовна, д.м.н., заведующий 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.

Рудницкий Владислав Александрович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения пограничных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. ResearcherID 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., заведующий 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. ResearcherID C-2144-2012. Author ID Scopus 6603120359. ORCID iD 0000-0003-2068-0931. Author ID РИНЦ 137410. SPIN-код РИНЦ 4237-1873.

Бохан Николай Александрович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделением аддитивных 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 616.891:612.017.2:616.8-07-055.2:616-089.17

For citation: Nikitina V.B., Belokrylova M.F., Rudnitsky V.A., Perchatkina O.E., Vetlugina T.P., Bokhan N.A. Immunobiological model for diagnosing the course of adjustment disorder in women. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2025; 1 (126): 5-14. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-1\(126\)-5-14](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-1(126)-5-14)

Immunobiological model for diagnosing the course of adjustment disorder in women

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

Background. Adjustment disorders are extremely variable and polymorphic in their clinical manifestations. Certain difficulties are presented by differential diagnostics of the leading syndromic component of this disorder, characterized by the predominance of anxiety or asthenic symptoms. The presence of mixed complaints that can relate to both syndromes, to a certain extent complicates the qualification of adjustment disorder by the main syndrome and creates difficulties in choosing the adequate therapy. Nowadays, mathematical modeling methods are actively used in the diagnostics of many diseases, including mental disorders. This approach allows formalizing the process of mental health assessment, integrating the results of clinical-psychopathological, psychological and immunobiological examination of patients into certain algorithms. **Objective:** to construct a mathematical model for diagnosing the course of adjustment disorder based

on immunobiological parameters and anxiety levels in women. **Material and Methods.** A comprehensive (clinical-psychopathological, psychological and immunobiological) examination was conducted among 102 women aged 35-60 years with the diagnosis: Reaction to severe stress and adjustment disorders (ICD-10 code F43). Two groups were formed from the total sample depending on the prevalence of anxiety or asthenic syndrome: Group 1 (n=57) – Mixed anxiety and depressive reaction due to adjustment disorder (F43.22), adjustment disorder (adaptive reactions) (F43.25, F43.28); Group 2 (n=45) – adjustment disorder with predominant disturbance of other emotions (F43.23), adjustment disorder with predominant disturbance of conduct (F43.24). The anxiety level was assessed using the Spielberger-Khanin scale. The laboratory study included phenotyping of immunocompetent cells by differentiation clusters using flow cytometry and determination of cortisol concentration using enzyme immunoassay. The obtained data were statistically processed. **Results.** To build a diagnostic model of adjustment disorder by the leading syndrome, linear regression analysis was used, which allowed predicting the value of the dependent variable based on the known values of the predictor variables. The model included the level of personal anxiety, the number of T-lymphocytes, the number of lymphocytes with apoptosis readiness receptors, and the level of cortisol in the blood serum. A criterion variable was calculated; when its value was ≥ 1.76 , adjustment disorder with the leading anxiety syndrome was diagnosed, and when the value was < 1.76 , adjustment disorder with a predominance of asthenic syndrome was diagnosed. The sensitivity of the mathematical model for diagnosing the course of adjustment disorder was 87.7%, and the specificity was 80.0%. **Conclusion.** A mathematical model has been proposed that provides the possibility of increasing the accuracy of differential diagnosis of adjustment disorder in women based on the underlying syndrome. Timely adequate diagnosis is aimed at the optimal choice of complex therapy tactics.

Keywords: adjustment disorder, anxiety, asthenia, immunity, lymphocytes, apoptosis, cortisol, regression analysis, women.

Received November 11, 2024

Accepted March 03, 2025

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.

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.

Bokhan Nikolay A., academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of Addictive States Department, director of the Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Psychiatry, Addictology 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