



Всероссийская научно-практическая конференция
с международным участием

**МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД
В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ
ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ:
МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?**

Тезисы

14-17 МАЯ 2014
Санкт-Петербург

Российское общество психиатров
Всемирная ассоциация динамической психиатрии
Всемирная психиатрическая ассоциация
Санкт-Петербургский научно-исследовательский
психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Всероссийская научно-практическая конференция
с международным участием

**МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД
В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ
ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ:
МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?**

Тезисы

14-17 мая 2014
Санкт-Петербург

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

Выбор темы «Междисциплинарный подход к психическим расстройствам и их лечению: миф или реальность?» является неслучайным. Институт имени В.М. Бехтерева можно назвать одним из крупнейших научно-исследовательских и клинических учреждений в нашей стране в области психоневрологии, его структура и спектр подразделений позволяют оптимально организовать междисциплинарное взаимодействие в сфере научных исследований и лечебных моделей в области психиатрии, психотерапии, медицинской психологии и неврологии. Такой подход, заложенный более 100 лет назад его основателем видным отечественным ученым с мировым именем В.М. Бехтеревым, всегда отличался биопсихосоциальной направленностью, стремлением использовать все имеющиеся в арсенале лабораторные и инструментальные методы для проведения экспериментальных исследований в психоневрологии, интересом к интердисциплинарным научным работам, а также активной педагогической и организационной деятельностью для создания сообщества специалистов, работающих в системе единых взглядов. Активное международное сотрудничество на протяжении многих лет дает возможность институту быть в авангарде научной мысли, своевременно внедрять в практическую работу современные научные достижения. С 1993 года Институт – центр Всемирной Организации Здравоохранения по научным исследованиям и подготовке кадров в области психического здоровья.

Всемирная Ассоциация Динамической Психиатрии (ВАДП) с момента своего основания объединяет специалистов различных стран, Германии, России, США, Израиля, Индии, Китая, Аргентины и других, работающих в области психического здоровья, стоящих на позициях биопсихосоциальной парадигмы и холистического подхода в понимании, изучении и лечении психических расстройств, с уважением к личности пациента и организации системы лечения, направленной на полноценную реинтеграцию психически больных в общество. С момента своего основания ВАДП проводила активную работу по внедрению психотерапевтического лечения и созданию терапевтической среды в психиатрических учреждениях, что на сегодняшний день стало общепризнанным «золотым стандартом» лечения.

Тематика конгресса, а именно мультидисциплинарный подход является одной из наиболее дискутируемых тем среди ученых и специалистов в области психического здоровья.

Это вполне понятно, учитывая финансовые трудности, связанные с экономическим кризисом, затронувшим в той или иной степени весь мир и неизбежно повлиявшим на здравоохранение, в том числе на психиатрию. Неуклонно растет разница между затратами на создание новых поколений препаратов и их эффективностью на практике.

Одновременно с этим, национальные министерства здравоохранения, страховые компании, сами пациенты и их родственники выдвигают все более высокие требования к качеству проводимого лечения в области психиатрии. Все это определяет сложность задачи по созданию интегративных терапевтических программ, объединяющих наиболее эффективные подходы из разных сфер системы психиатрической помощи. Их эффективность должна быть подтверждена на основе принципов доказательной медицины. Совершенно очевидно, что разработка таких программ может быть успешной только как результат конструктивной дискуссии представителей всех основных направлений системы психиатрической помощи – психиатров, специалистов в области стационарной и амбулаторной помощи, психотерапевтов, клинических психологов, социальных работников, среднего медицинского персонала. Увеличивается количество сообщений о его успешном практическом применении. Тем не менее, на сегодняшний день это не стало эталоном оказания медицинской помощи, особенно в соответствующих руководствах по стандартам в области психиатрии. Имеются сложности в поиске взаимопонимания и выработке единого терминологического аппарата среди участников полипрофессиональных бригад. Таким образом, актуальная тематика конгресса, участие ведущих специалистов из различных стран создадут условия для плодотворных дискуссий, которые мы надеемся дадут нам возможность продвинуться вперед и достигнуть нового уровня междисциплинарной интеграции.

Н.Г. Незнанов

Директор ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Председатель правления Российского Общества Психиатров

Президент Всемирной Ассоциации Динамической Психиатрии

д.м.н., профессор



РАЗДЕЛ 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Абросимова Ю.С., Барыльник Ю.Б.,
Бородулин В.Б.

Саратов

*ГБОУ «Саратовский государственный медицинский
университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России*

Цель работы. Разработка и выявление оптимального набора молекулярно-генетических маркеров болезни Альцгеймера и исследование их полиморфизм.

Материалы и методы. Проведено исследование образцов ДНК 50 пациентов ДАТ (39 женщины и 11 мужчин) в возрасте от 52 до 78 лет, проходящих лечение в 20, 21 психиатрических отделениях 2 ГКБ и СОПБ Святой Софии. Диагностика болезни Альцгеймера проводилась на основании критериев МКБ-10 (1994), в соответствии с которыми определялись сенильный (рубрика F00.1) и пресенильный (рубрика F00.0) типы болезни Альцгеймера. Для решения поставленных задач было проведено клинко-психопатологическое, нейропсихологическое, сомато-неврологическое обследование пациентов, находившихся на

стационарном лечении во 2 ГКБ и СОПБ Святой Софии. Для стандартизации критериев включения в исследование были использованы следующие психометрические шкалы: мини-тест для оценки психического состояния – MSE (Folstein M.F. et al., 1975); шкала клинической оценки деменции – CDR (Morris J.C., 1993); шкала глобального ухудшения психических функций – GDS (Reisberg B. et al., 1982). Все обследуемые были обследованы методами компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии. Психические, поведенческие и аффективные расстройства оценивались с помощью психоневрологического опросника NPI. У 16% обследованных была диагностирована болезнь Альцгеймера с ранним началом, 84% страдали болезни Альцгеймера с поздним началом. При болезни Альцгеймера с ранним началом наблюдалось сочетанное или изолированное нарушение высших корковых функций у 88% пациентов на этапе легкой деменции, у 100% при умеренной и у 100% тяжелой деменции, а при болезни Альцгеймера с поздним началом соответственно у 27% больных, 73% пациентов и 2-х больных. У больных болезни Альцгеймера с поздним началом преобладали интеллектуально-мнестические расстройства над нарушениями высших корковых функций, а также сохранность моторного



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

компонента праксиса. Кроме того, в зависимости от тяжести клинических проявлений деменции по шкалам MMSE, CDR все обследованные были разделены на три группы: 1 группа – больные с легкими проявлениями деменции (13 человек), 2 группа – пациенты с умеренными проявлениями деменции (21 человек), 3 группа – больные с тяжелыми проявлениями деменции (16 человек).

В исследовании использовался биочип, позволяющий изучать полиморфизм генов: кодирующих аминокислотную последовательность белка аполипопротеина E (ApoE), альфа-2-макроглобулина (A2M), активаторов процессов апоптоза (BIN1, CR1, ApoJ).

Результаты. Представлен анализ распределения частот гомозигот по мутантному аллелю некоторых исследуемых полиморфизмов генов у больных болезнью Альцгеймера. Так, среди больных болезнью Альцгеймера по ряду генетических полиморфизмов достоверно чаще встречаются гомозиготы по мутантным аллелям, что может служить причиной признания этих мутаций генетическими маркерами болезни Альцгеймера.

В нашем исследовании из 50 изученных образцов ДНК по полиморфизму CR1, ApoJ и BIN1 (гены, ответственные за апоптоз) гомозиготы встречались в 8, 16 и 13 образцах соответственно, причем большинство принадлежало больным с тяжелыми проявлениями деменции.

Представлено 6 примеров разнообразия полиморфизмов изучаемых генов.

В проведенных исследованиях обнаружены следующие распределения полиморфизма генов BIN1, CR1, ApoJ. BIN1 – 70% (A/A полиморфизм, то есть «дикий» тип составил 30%, гетерозиготы A/G составили 68% и гомозиготы G/G были представлены 2% от всего количества исследованных образцов), ApoJ – 65% (G/G полиморфизм, то есть «дикий» тип составил 30%, гетерозиготы A/G составили 68% и гомозиготы A/A были представлены 2%), A2M – 60% (I/I, полиморфизм, то есть «дикий» тип составил 35%, гетерозиготы I/D составили 58% и гомозиготы D/D были представлены 7% от всего количества исследованных образцов), CR1 – 65% (G/G полиморфизм, то есть «дикий» тип составил 30%, гетерозиготы A/G составили 58% и гомозиготы A/A были представлены 12%).

Ген A2M кодирует высокомолекулярный белок крови – альфа-2-макроглобулин. Альфа-2-

макроглобулин является компонентом амилоидных бляшек, а также вместе с ApoE белком вовлечен в деградацию бета-пептида. Риск болезни ассоциируется с гомозиготным генотипом.

Пациентов с полиморфизмом гена ApoJ и CR1 по «дикому» типу можно отнести к группе риска по недостаточной нейропротекции и, следовательно, в проводимой терапии необходимо учитывать статус пациента и направлять лечение на использование препаратов обладающих антиапоптотическим действием. Дефицит белка этого гена связан с воспалением в головном мозге. Воспаление является еще одним потенциальным фактором, способствующим развитию болезни Альцгеймера.

Выводы. Проведенный анализ распределения частот некоторых исследуемых полиморфизмов генов у больных болезнью Альцгеймера свидетельствует о значимости указанных мутантных аллелей в определении патогенетических механизмов заболевания. Используемая методика исследования является высокоинформативной, удобной в работе. Дальнейший многофакторный молекулярно-генетический анализ болезни Альцгеймера позволит определить роль каждого из патогенетических факторов болезни Альцгеймера в формировании болезни и наметить выбор нейропротекторной терапии индивидуально для пациента.

ВЛИЯНИЕ СОВОКУПНОГО ЭФФЕКТА ГЕНОВ, ВОВЛЕЧЕННЫХ В МЕТАБОЛИЗМ ДОФАМИНА, НА ШИЗОТИПИЧЕСКИЕ ЧЕРТЫ ЛИЧНОСТИ

Алфимова М.В., Голимбет В.Е.,
Коровайцева Г.И., Бархатова А.Н.,
Омельченко М.А., Зимица И.А.

Москва

ФГБУ «Научный центр психического здоровья РАМН»;
ГКУЗ ПКБ № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ

Шизотипические черты используют в качестве эндотипа шизофрении при поиске молекулярно-генетических основ заболевания. Однако результаты исследований противоречивы, что может быть связано с недостаточностью анализа отдельных генов. Более перспективно рассмотрение совокупности генов, влияющих на



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

параметры определенной мозговой системы. В частности, интерес представляют гены, участвующие в метаболизме дофамина. Развивая дофаминергическую теорию шизофрении, Ф. Грант с коллегами (Grant et al. 2013) предположили, что в патогенезе заболевания важную роль может играть генетически обусловленный баланс ферментативной активности катехол-О-метилтрансферазы (COMT) и моноаминоксидазы (MAO) в лобной коре. Эти ферменты являются основными факторами разрушения дофамина, и от баланса их активности зависит величина нейротоксических эффектов метаболитов нейротрансмиттера. Роль этих нейротоксических эффектов в патогенезе шизофрении заключается в нарушении контроля подкорковых структур со стороны префронтальной коры. На активность фермента COMT влияет полиморфизм Val158Met кодирующего его гена COMT. Аллель Val обуславливает более высокую активность, чем аллель Met. В гене MAOA описан полиморфизм числа tandemных повторов u-VNTR, представленный аллелями с высокой (High) и низкой (Low) транскрипционной активностью. По мнению Ф. Гранта с соавторами, наиболее выраженный токсический эффект в лобной коре должен наблюдаться у лиц с высокой активностью COMT (гомозиготы ValVal) и высокой активностью MAOA (аллели MAOA High), а наиболее низкий у лиц с генотипом MetMet * MAOA High. Посредине находятся два других варианта, из которых менее благоприятен генотип MetMet * MAOA Low. Авторами гипотезы получено ее частичное подтверждение при использовании опросника шизотипических черт O-LIFE. Целью настоящей работы явилась проверка данной гипотезы на русской популяции с помощью опросника шизотипических черт SPQ.

Материал и методы. Опросник SPQ-74 заполнили 387 здоровых испытуемых в возрасте от 16 до 69 лет, не имеющих наследственной отягощенности по психическим заболеваниям. Из них генотипы по гену COMT были получены для 314 человек (66% женщин), а генотипы по гену MAOA для 368 (64% женщин). Генотипы по обоим полиморфизмам были получены для 295 человек. Женщины-гетерозиготы по гену MAOA были исключены из дальнейшего анализа, поскольку ген расположен на X-хромосоме. Мы также исключили всех гетерозигот по COMT, как это было сделано в работе Ф. Гранта с коллегами (2013). Окончательная

выборка из представителей гомозигот по обоим генотипам составила 116 человек (53% женщин). Они были разбиты на 4 группы в соответствии с предполагаемым нарастанием токсического эффекта: 1 – MetMet * MAOA High (n=44), 2 – ValVal * MAOA Low (n=14), 3 – MetMet * MAOA Low (n=15), 4 – ValVal * MAOA High (n=43).

Для оценки шизотипических черт использовали опросник SPQ-74 в апробации А.Г. Ефремова и С.Н. Ениколопова. Он состоит из 74 пунктов, которые объединены в 9 шкал и три фактора. Фактор «перцептивно-когнитивный дефицит» включает проявления позитивной шизотипии, фактор «межличностные отношения» негативной, а фактор «дезорганизация» – необычность речи и поведения.

Дополнительно мы провели аналогичный анализ влияния генов COMT и MAOA на оценку клинических синдромов по шкале PANSS у больных расстройствами шизофренического спектра. Генотипы по COMT были получены для 552 пациентов. Численность групп с низко- и высокоактивными аллелями MAOA была равна 105 и 188 человек соответственно. Выборка гомозигот по обоим полиморфизмам составила 97 человек (24% женщин).

С помощью программы Statistica 10 провели однофакторный дисперсионный анализ глобальной оценки SPQ и показателей PANSS и непараметрический анализ (тест Краскала-Уоллиса) факторов и отдельных шкал SPQ.

Результаты. Не было выявлено значимых различий между четырьмя группами здоровых с разными генетическими обусловленными особенностями метаболизма дофамина по каким-либо показателям SPQ. При сравнении между собой двух крайних групп (1 и 4) с помощью критерия Манна-Уитни выявлена тенденция в искомом направлении для фактора «когнитивно-перцептивный дефицит» ($p=0.08$) и входящей в него шкалы «идеи отношения» ($p=0.09$). Однако в целом соотношение оценок в четырех группах не соответствовало ожидаемому возрастанию от первой к четвертой группе. Так, для фактора «когнитивно-перцептивный дефицит» значения для группы 1, 2, 3 и 4 составили соответственно 6.5, 8.1, 6.7, 7.9. Такие результаты позволили предположить, что на данный признак влияет только ген COMT. В связи с этим мы провели анализ оценок шизотипии отдельно для каждого из генов. При этом мы включили в анализ группу гетеро-



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

зигот по COMT. Значимые различия в зависимости от генотипа по COMT получены для фактора «когнитивно-перцептивный дефицит» ($p < 0.05$), а также для входящих в этот фактор шкал «идеи отношения» ($p = 0.002$) и «подозрительность» ($p = 0.03$). В каждом случае наименьшие значения имели носители генотипа MetMet, несколько выше гомозиготы ValVal и наиболее высокие – гетерозиготы. Сравнение между собой гомозигот не выявило значимых различий по оценкам теста. При сравнении 71 носителя низкоактивных и 190 носителей высокоактивных аллелей MAOA также не было найдено значимых различий по показателям SPQ.

У больных не было обнаружено эффектов отдельных генов или их взаимодействия на оценки по шкалам позитивных, негативных и общих психопатологических синдромов PANSS.

Заключение. Полученные данные не подтверждают гипотезу о повышении выраженности шизотипических черт у носителей тех вариантов генов COMT и MAOA, которые могут вести к повышенному образованию токсических веществ при метаболизме дофамина в лобной коре. Однако результаты настоящего исследования перекликаются с данными других авторов, выявивших у здоровых лиц из европейской популяции повышение выраженности шизотипических черт и особенно позитивной шизотипии у гомозигот ValVal гена COMT относительно гомозигот MetMet (Avramopoulos et al. 2002; Schurhoff et al. 2007; Grant et al. 2013). Кроме того, гены COMT и MAO не были ассоциированы с выраженностью позитивных, негативных или общих психопатологических симптомов у больных шизофренией. Ранее при исследовании влияния гена COMT на оценки по шкале PANSS были получены либо отрицательные результаты, либо данные, указывающие на возможную связь гена с негативной симптоматикой (Nieratschker et al. 2010; Tybura et al. 2006; Strous et al. 2006; Wang et al. 2010). Таким образом, если даже ген COMT действительно связан с позитивной шизотипией у здоровых, он, похоже, не отвечает за выраженность позитивной симптоматики больных, что ставит под сомнение его прогностическую ценность как фактора риска развития позитивной симптоматики у лиц с соответствующими преморбидными особенностями.

ВОЗМОЖНОСТИ И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВОЕННО-ВРАЧЕБНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

Андрусенко А.А., Кудлаев С.В.,
Обросов И.Ф., Кузнецов И.А.

Пермь

ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера МЗ РФ

Значительная распространенность психических расстройств среди лиц призывного возраста и, как следствие – дезадаптация, снижение качества службы в армии, большая вероятность рецидивов и серьезные социальные последствия требуют углубленного обследования призывников. В настоящее время, метод ЭЭГ является неотъемлемой частью комплексного обследования пациентов в психиатрии, в том числе, при оценке состояния здоровья лиц, призываемых на военную службу. ЭЭГ не обладает нозологической специфичностью, так как на ней регистрируется только местная и общая реакция мозговой ткани на патологический процесс, изменения деятельности мозговых структур и общие функциональные перестройки, возникающие из-за нарушений регуляции механизмов мозга. Лишь сопоставление ЭЭГ-данных с результатами клиничко-психопатологического, неврологического и нейропсихологического исследования позволяет уточнить этиопатогенез нарушений психической деятельности. Наиболее информативна ЭЭГ в комплексной диагностике органических поражений головного мозга.

Материалы и методы. В ГБУЗ ПК ПККПБ за 2012 год проведено 256 стационарных военно-врачебных психиатрических экспертиз лицам, призываемым на военную службу в возрастном диапазоне от 18 до 26 лет (средний возраст $21 \pm 0,3$ г.). Всем обследуемым проводились стандартные исследования (клиничко-anamnestическое, патопсихологическое, неврологическое, общеклиническое), а также ЭЭГ с последующим количественным анализом. При необходимости использовались методы нейровизуализации (КТ, МРТ), ЭЭГ с депривацией сна и ультразвуковое исследование. ЭЭГ регистрировалась до консультации невролога. ЭЭГ-анализ проводился методом визуального, спектрального анализа фоновой ЭЭГ с последующим статистическим ана-



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

лизом по-лученных первичных ЭЭГ-данных. ЭЭГ регистрировали с помощью электроэнцеелографа «Нейрософт» (РФ) – Нейрон-Спектр 4 с. полосой пропускания до 35 Гц и постоянной времени 0,3 сек. Записи ЭЭГ покоя и ЭЭГ при проведении функциональных проб (ОГ – 3Г, ГВ 3 мин., после ГВ, ФТС 1 – 30 Гц) проводились от 19 электродов по международной системе «10-20», регистрация и обработка данных проводились с использованием пакета программ «Нейрософт».

Результаты и обсуждение. У 132 обследуемых (51,6%) выявлены изменения на ЭЭГ, которые позволили в совокупности с результатами других методов обследования, выделить три группы: с резидуальными явлениями перенесённых в прошлом экзогенно-органических вредностей без психопатологической симптоматики; расстройствами личности на фоне раннего церебрального поражения (дизонтогенетический вариант) и прогрессивными органическими поражениями головного мозга сложного генеза (энцефалопатический вариант).

Первую группу (15 чел.) составили лица с ЭЭГ близкой к «нормальной». ЭЭГ характеризовалась сохраненным симметричным альфа-ритмом при относительном увеличении медленных частот (тета, 4-6 Гц – спектральных характеристик максимальной мощности спектра (Smax), средней мощности спектра (Scp), средней амплитуды спектра (Acp), с нормальными ответными реакциями на функциональные пробы. Проведенный когерентный анализ не выявил существенных изменений. В анамнезе испытуемых имелись указания на перинатальные поражения головного мозга (травмы, нейроинфекции, интоксикации) и отдельные проявления невропатии. Органической симптоматики при неврологическом обследовании не выявлено. При экспериментально-психологическом исследовании отмечалась неравномерность умственной работоспособности и неустойчивость произвольного внимания. Состояние обследуемых расценивалось как предпатологическое, т.е. крайний вариант нормы, которое, при воздействии некоторых вредностей, могло обнаруживать тропизм к развитию определённых психических расстройств.

Вторую группу (64 чел.) составили обследуемые с ЭЭГ, характеризующейся негрубой асимметрией альфа-ритма, диффузным его распределением с нарушением зональности и снижением амплитуды, редкими вспышками тета- и

дельта-ритма умеренной амплитуды, при сохранении индекса нормальной реактивности ЭЭГ. Зафиксированы «мозаичные» изменения максимальной мощности спектра (MMS, Smax), максимальной и средней амплитуд альфа-спектра (Amax, 11 – 13 Гц), средней мощности спектра альфа-10, 11 Гц спектра (Scp), полной амплитуды альфа-спектра (Ap), увеличение спектральных характеристик тета-волн (Smax, и Scp, Acp, CAC). В анамнезе имелись указания на перенесённые ранние экзогенно-органические вредности с последующими нарушениями развития. Неврологом отмечена диффузная микросимптоматика. При экспериментально-психологическом исследовании выявлены легкие/умеренные изменения познавательной сферы органического характера. Для ЭЭГ обследуемых третьей группы (53 чел.) была характерна редукция и замедление альфа-ритма, снижение его индекса с замещением полиморфной медленной активностью (тета- и дельта-диапазон), частотно-пространственная инверсия альфа-ритма в виде преобладания спектральных характеристик (Amax, Smax, Ap, Sp) 8,9-Гц фракции в теменно-затылочных областях при одновременном увеличении активности альфа 11-12 Гц в лобных отведениях (Amax, Smax, Ap, Sp), доминирование низкочастотного бета-ритма средних амплитуд (Scp, CAC, Sp) при нарушенной реактивности. В 5 случаях на ЭЭГ зарегистрирована пароксизмальная активность (полиморфные комплексы, комплексы «пик – волна, генерализованные высокоамплитудные волны тета-диапазона»). При проведении нейровизуализации (КТ, МРТ) и неврологическом исследовании выявлены признаки текущего органического процесса. В заключении патопсихологического исследования были отмечены умеренные изменения познавательной деятельности по органическому типу.

Синдромальный анализ оценки состояния обследуемых 2 и 3 групп позволил выделить три ведущих синдрома: личностных расстройств (от эмоционально-волевой неустойчивости до сформированных психопатоподобных состояний); задержанного развития с интеллектуальной недостаточностью и малодифференцированных психоорганических (энцефалопатических) расстройств, в равной степени представленных когнитивными, личностными и аффективными нарушениями.



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

Выводы. Особенностью органического психического расстройства является наличие в его структуре чёткого морфологического субстрата, что даёт возможность применения нейрофизиологических методов обследования с целью объективизации диагноза при проведении военно-врачебной экспертизы. Выявленные показатели ЭЭГ в виде частотно-пространственной инверсии альфа-ритма, увеличения бета-активности, возрастания медленноволновой активности, изменения реактивных характеристик и наличия пароксизмальной активности позволяют подтвердить и объективизировать психопатологические проявления органического поражения головного мозга.

НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Ахапкин Р.В., Григорова О.В.,
Файзуллоев А.З., Гурина О.И.,
Александровский Ю.А.

Москва

ФГБУ «ГНЦССП им. В.П. Сербского» Минздрава России

Тревожные расстройства (ТР) характеризуются различными нейроэндокринными, нейромедиаторными и нейроанатомическими нарушениями. Определение наиболее функционально значимых из них осложняется высокой степенью взаимного влияния множественных транзиттерных систем в лимбической системе, стволе и корковых структурах мозга. Риск развития тревожной симптоматики существенно повышают первичные структурные и функциональные изменения мозга, возникающие в результате генетической предрасположенности или влияний среды.

Характерной особенностью ТР является неспособность ответственных участков исполнительной коры нормализовать чрезмерную активность отдельных областей лимбической системы, в частности миндалевидного тела (амигдалы), в ответ на стимулы. Как показали недавние нейробиологические исследования, дофамин играет важную роль в модуляции корковых влияний на анксиогенную активность амигдалы. Предполагается, что D1 и D2 дофаминовые рецепторы, по-разному локализованные в миндалевидном теле, играют дифференциальную роль в модуляции тревоги.

Как известно, тревога в ряде случаев может редуцироваться на фоне приема плацебо, что связано с ожиданиями положительного эффекта от терапии. При этом экспериментально подтверждено повышение активности мезолимбической дофаминергической системы. Плацебо-реактивность может быть подходящей моделью для изучения модулирующего влияния коры головного мозга при тревожных расстройствах.

Для определения взаимосвязи между плацебо-реактивностью, активностью моноаминовых систем и психофизиологическими показателями при тревожных расстройствах были проанализированы результаты обследований 90 пациентов с диагнозом генерализованного тревожного расстройства (ГТР), получавших плацебо в течение недели перед началом анксиолитической психофармакотерапии. Доля плацебо-респондеров (ПР – редукция общего балла шкалы тревоги Гамильтона (НАМ-А) >50%) в анализируемой выборке составила 43,3% (39 пациентов). При этом по своим клиническим и психологическим особенностям ПР существенно отличались от плацебо-нореспондеров (ПНР). В группе ПР преобладали пациенты с преимущественно соматическими проявлениями тревоги и истерическими чертами личности, в отличие от ПНР, у большинства которых отмечались идеаторные симптомы тревоги и личностные черты психастенического круга.

Анализ результатов нейрохимического исследования уровней норадреналина, серотонина и дофамина показал, что выраженные расхождения в показателях у пациентов, относимых к ПР и ПНР, наблюдались лишь в отношении одного из показателей – дофамина. Исходно уровень дофамина был несколько выше в группе ПР по сравнению с ПНР. На фоне приема плацебо уровень дофамина статистически значимо возрос у ПР и остался практически неизменным у ПНР. Результаты нейрохимического исследования соотносились с показателями тремометрии таким образом, что статический и динамический тремор был исходно менее выражен в группе ПР.

Таким образом, по всей видимости, имеет место взаимопроницающее влияние нейробиологических механизмов, участвующих в формировании тревоги, с одной стороны, и нейробиологических процессов, лежащих в основе индивидуально-психологических особенностей, – с другой.



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

Приоритет междисциплинарного подхода при изучении нейробиологических механизмов развития ТР и интерпретации результатов исследований позволяет проводить дифференцированный анализ многообразия клинических, функциональных и структурных изменений, выявляемых у пациентов с тревожными расстройствами.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПЕРВОМ ЭПИЗОДЕ ШИЗОФРЕНИИ

Ахмерова И.Ю., Валинуров Р.Г.,
Тулбаева Н.Р.

Уфа

ГБУЗ Республиканская клиническая психиатрическая
больница № 1 МЗ РБ

Несмотря на успехи нейробиологии и фармакологии, способствовавшие формированию новых концепций патогенеза, диагностики, лечения и профилактики шизофрении, данное заболевание по своим последствиям является одним из самых тяжелых и по-прежнему представляет серьезную социально-экономическую проблему, так как связано с хроническим течением болезни и четко выраженной тенденцией к углублению расстройств психики и инвалидизации больных.

В настоящее время показана многофакторная природа шизофрении, причем, особый интерес уделяется изучению генетических предпосылок заболевания. Благодаря достижениям молекулярной биологии и генетики, технологическим разработкам и открытиям, сделанным в ходе выполнения международных программ по изучению шизофрении, выявлены некоторые гены предрасположенности к шизофрении, исследованы их мутации и полиморфные локусы, изучена экспрессия некоторых генов, установлены причинно-следственные связи между вариантами повышенного риска и фенотипическими проявлениями.

Проблема повышения эффективности терапии психических заболеваний также является одной из наиболее актуальных в современной клинической психиатрии, поскольку в условиях применения значительного количества самых разнообразных препаратов выявляются выражен-

ные индивидуальные различия терапевтического эффекта.

В результате фармакогенетических исследований по изучению роли полиморфных участков генов в формировании ответа на антипсихотические препараты и развитии побочных эффектов, вызванных этими препаратами у больных шизофренией, рядом зарубежных ученых идентифицированы некоторые маркеры эффективности, переносимости и развития побочных эффектов при приеме нейролептиков. Однако требуется и дальнейшее изучение роли данных генов, а также поиск новых, что в перспективе даст возможность создания генетических предикторов ответа на нейролептики, а также повысить эффективность терапии и минимизировать побочные эффекты, что в конечном итоге улучшит качество жизни больных шизофренией. Кроме того, результаты успешной работы будут способствовать улучшению понимания механизмов действия нейролептиков, и, безусловно, приведут к созданию новых препаратов.

В 2006-2010 годах на базе Республиканской психиатрической больницы №1 Министерства здравоохранения Республики Башкортостан было проведено исследование с целью изучения эпидемиологии, генетических маркеров риска развития и эффективности терапии шизофрении.

В рамках исследования изучалась заболеваемость шизофренией в Республике Башкортостан за 2006–2010 гг., был проведен социодемографический и клинический анализ группы больных с первым эпизодом шизофрении из Республики Башкортостан. Проведен анализ по изучению роли полиморфных локусов rs1800497 и rs6275 в гене DRD2 (в гене D2 рецептора дофамина), rs4680 и rs4818 в гене катехол-О-метилтрансферазы (COMT), rs5443 в гене GNB3 (в3-субъединицы G-белка) в формировании ответа на типичные нейролептики и развитии побочных эффектов, вызванных этими препаратами у больных с первым эпизодом шизофрении. С целью выявления генетических маркеров риска развития шизофрении проведен анализ ассоциаций полиморфных локусов rs3918342 и rs2391191 в гене активатора оксидазы D-аминокислот (G72), rs1341402 в гене антисмысловой РНК 1 активатора оксидазы D-аминокислот (G30), rs3737597 в гене белка нарушенного при шизофрении 1 (DISC1), rs6710165 в гене нейрексина 1 (NRXN1), rs13219354



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

в гене протеазы серина 16 (PRSS16) с параноидной шизофренией.

В результате исследования было установлено, что:

1) Показатель заболеваемости шизофренией (на 100 тыс. населения) в Республике Башкортостан за 2006 – 2010 гг. снизился на 10,9% и составил в среднем 7,8 на 100 тыс. населения.

2) Больные с первым эпизодом шизофрении в Республике Башкортостан – лица среднего возраста, не состоящие в браке, не имеющие детей и постоянного места работы, с отягощенной наследственностью, с особенностями личности и социальной адаптации в преморбидном периоде.

3) Выявлен положительный клинический эффект у больных шизофренией при применении типичных нейролептиков с высоким риском возникновения экстрапирамидных явлений. Генетическим маркером повышенного риска развития экстрапирамидного синдрома у больных шизофренией при приеме типичных нейролептиков является генотип DRD2*A1/*A2 по полиморфному локусу rs1800497 гена DRD2.

4) Основным генетическим маркером эффективности терапии шизофрении типичными нейролептиками является генотип COMT*G/*G по полиморфному локусу rs4818 гена COMT

5) Показана эффективность терапии типичными нейролептиками в отношении позитивной симптоматики у больных шизофренией, несущих генотип DRD2*A1/*A1 по полиморфному локусу rs1800497 гена DRD2 и генотип COMT*N/*N по полиморфному локусу rs4680 гена COMT.

6) Генетическими маркерами низкой эффективности терапии шизофрении типичными нейролептиками являются генотип COMT*L/*L и аллель COMT*L по полиморфному локусу rs4680 гена COMT.

7) Установлено, что генетическими маркерами повышенного риска параноидной шизофрении являются аллель G72*C полиморфного локуса rs3918342 гена G72, генотип PRSS16*T/*T и аллель PRSS16*T полиморфного локуса rs13219354 гена PRSS16.

Результаты проводимого исследования подтверждают существующие данные о снижении регистрируемой заболеваемости шизофренией как в России в целом, так в Республике Башкортостан.

Оценка социального статуса больных шизофренией подтверждает пагубные последствия эндогенного заболевания, которые проявляются в нарушении семейной и социальной адаптации у данной категории, способствует возрастанию количества неработающих и инвалидизированных пациентов.

Подтверждена эффективность и способность типичных нейролептиков уменьшать выраженность психопатологической симптоматики при лечении шизофрении. При этом развивающиеся экстрапирамидные расстройства не представляли опасности для здоровья, но субъективно тяжело переносились больными, ухудшая комплаенс.

Таким образом, результаты настоящего исследования раскрывают некоторые патогенетические аспекты шизофрении и вносят вклад в общее представление о молекулярно-генетических основах развития данного заболевания, что в будущем будет иметь огромное значение для ранней диагностики шизофрении, разработки новых лекарственных средств для её лечения, улучшению долгосрочного прогноза, минимизации негативных социальных последствий, как для пациента, так и его окружения, а также для общества в целом. Перспектива индивидуализации терапии шизофрении, основанная на генетической информации, повысит интерес ученых и даст большой оптимизм относительно коммерческого использования результатов исследования этой проблемы. Обоснованный выбор клинически и экономически эффективной рациональной лекарственной терапии данного заболевания позволит не только снизить прямые затраты на лечение шизофрении, но и улучшить в конечном счете социальные показатели и показатели здравоохранения.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПОДРОСТКОВ С ПРОТИВОПРАВНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ

Бадмаева В.Д., Дроздов А.С.

Москва

ФГБУ «ГНЦССП им. В.П. Сербского» Минздрава России

Концепция о единстве биологического и социального в процессе пубертатного созревания была сформулирована Л.С.Выготским (1924). Это имеет важнейшее значение в понимании роли био-



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

логической детерминированности в становлении основных психических функций в подростковом возрасте (Смирнов Г.Д., 1972; Селецкий А.И., 1987; Bleuler M., 1964). Психозэндокринный синдром, так часто сопровождающий период пубертата, может быть выражением как преходящей эндокринопатии, так и проявлением стойких эндокринных или органических расстройств (Гурьева В.А., Гиндикин В.Я., Макушкин Е.В. и др., 2007). Другой особенностью подросткового периода является частота поведенческих нарушений, приводящих к совершению противоправных деяний. Вполне очевидно, что это может быть обусловлено в той или иной степени первичными нарушениями эндокринной регуляции. Эндокринная патология нередко выявляется у больных с психическими расстройствами. Расстройства шизофренического спектра, депрессивные состояния часто сопровождаются значительными эндокринными нарушениями. В первую очередь речь идет о патологическом состоянии гипофизарно-гипоталамо-надпочечниковой системы, об общей дисфункции системы гипоталамус-гипофиз (Wolkowitz O.M., 2009, Л.Н.Горобец, 2007).

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования явились изучение степени нейроэндокринных нарушений у подростков, совершивших уголовно-наказуемые правонарушения, и оценка возможности использования дополнительных биологических параметров в процессе судебно-психиатрической экспертизы (СПЭ) несовершеннолетних.

Было обследовано 74 подростка мужского пола в возрасте 15-18 лет, проходивших стационарную СПЭ. Средний возраст на момент обследования составил $16,6 \pm 1,2$ лет, на момент правонарушения $15,6 \pm 1,1$ лет.

В работе исследовали содержание свободных тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3); пролактина, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), общего тестостерона, эстрадиола, кортизола. Гормональные показатели определяли на автоматическом анализаторе Elecsys 2020 фирмы Roche (Швейцария) с помощью соответствующих наборов той же фирмы.

Результаты исследования показали, что основной интерес представляют данные о распределении показателей двух гормонов – пролактина и кортизола.

Пролактин является гормоном передней доли гипофиза, относящимся к группе регуляторных гормонов гипоталамо-гипофизарной системы. У 39 (52,7%) несовершеннолетних выявилось значительное увеличение среднего содержания данного гормона в крови.

Синдром гиперпролактинемии часто встречается у больных на фоне нейролептической терапии (Л.Н.Горобец, 2007, J.-C.Shim et al., 2007). В общей популяции лиц, не принимающих психотропные средства, данный синдром встречается с частотой примерно 0,5% у женщин и у 0,07% у мужчин (О.Н.Кушнир, 2007). У больных, принимающих антипсихотики, гиперпролактинемия обнаружена у 42-47% мужчин у 48-93% женщин (до наступления менопаузы) (Kinon et al., 2003, Jung et al., 2005).

В проводимом исследовании, как показали анамнестические данные, из 39 (52,7%) подэкспертных с повышенным уровнем пролактина лишь 13 (17,6%) человек в период пубертата госпитализировались в психиатрический стационар, где им с высокой долей вероятности могла быть назначена психотропная терапия. Однако остальные 26 (35,1%) подростков какую-либо терапию нейролептическими препаратами не получали.

Таким образом, столь выраженное увеличение уровня пролактина у более трети обследованных может быть связано именно с первичными нарушениями эндокринной регуляции.

Кортизол является гормоном коркового слоя надпочечников, его синтез регулируется гормоном аденогипофиза адренокортикотропным гормоном (АКТГ). Кортизол совместно с адреналином обеспечивает основные неспецифические стрессорные реакции организма. Кортизол является вторым (после адреналина) важнейшим гормоном стресса, уровень которого также увеличивается на фоне стресса, однако это повышение более плавное и растянутое по времени. Кортизол не только обеспечивает адекватную реакцию органов и тканей на хронический стресс, но также адаптирует ткани организма к действию катехоламинов и предохраняет органы и ткани от воздействия адреналина (Т.Б.Дмитриева с соавт., 2005).

Как показали результаты настоящего исследования, у 23 (31,1%) обследованных **больных** отмечался низкий уровень кортизола в сравнении с нормой. Интересно отметить, что практически



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

все эти подростки совершили тяжкие и особо тяжкие преступления (убийства, нанесение тяжких телесных повреждений, сексуальные правонарушения, разбой и грабежи). Исключение составили лишь 2 подростка, совершившие имущественные правонарушения (кражи, угон автотранспорта). Полученные данные подтверждают мнение исследователей о наличии взаимосвязи между повышенной агрессивностью и низким уровнем кортизола в крови. Так, в работах Terburg D et al, (2009), Yu, Shi (2009) у подростков с повышенной агрессивностью отмечаются низкие концентрации кортизола в биологических жидкостях. При сравнении заключенных (Cima M et al., 2008) у лиц с расстройствами личности уровень кортизола был ниже, чем у группы заключенных без данной патологии.

Таким образом, низкая концентрация кортизола может являться одной из биологических предпосылок противоправного поведения. Возможно, что этот биологический показатель может иметь также определенное экспертное значение.

Нами представлены предварительные данные в отношении показателей лишь двух гормонов. Вместе с тем, представляется важным дальнейший анализ состояния эндокринной сферы у подростков с противоправным поведением. Это может помочь не только оценить уровень нарушений гормональной сферы у несовершеннолетних, определяющих их поведенческие особенности, а также, возможно, гормональные параметры могут быть использованы как один из параклинических показателей, имеющих значение для формирования экспертного заключения.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ
КИНУРЕНИНА МЕТОДОМ ТАНДЕМНОЙ
ХРОМАТОМАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ
ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ
В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Баймеева Н.В., Шилов Ю.Е.,
Мирошниченко И.И., Ключник Т.П.

Москва

ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН

Незаменимая аминокислота триптофан метаболизируется по метоксииндолному пути до серотонина, мелатонина и 5-гидроксииндолуксус-

ной кислоты и по кинурениновому пути с образованием кинуренина (КИН) и его нейрорактивных метаболитов, таких как 3-гидроксикинуренин, кинуреновая, хинолиновая и ксантуреновая кислоты. Кинуренин и его метаболиты играют важную роль в патогенезе психических заболеваний, таких как эндогенные депрессивные расстройства и шизофрения [Myint A.M., 2012; Schwarcz R. Et al, 2012; Wonodi I. et al, 2010].

В ряде работ была показана высокая диагностическая и прогностическая значимость измерения уровня кинуренина при психических заболеваниях [Orlikov A.V. et al, 1994; Sublette M.E. et al, 2011; Maes M. Et al, 2012], однако описанные в литературе методы его определения имеют ряд методических ограничений, затрудняющих их использование в широкой клинической практике. Существующие методы либо включают сложную процедуру пробоподготовки с целью повышения чувствительности определения, либо не обладают достаточной чувствительностью для определения концентраций КИН в небольших объемах плазмы крови.

Целью исследования была разработка простого высокочувствительного метода определения кинуренина в плазме крови посредством тандемной хроматомасс-спектрометрии с ионизацией электроспреем, примененного для рутинных клинико-лабораторных анализов.

Материалы и методы. Анализ образцов проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1200 Series LC (США) с квадрупольным масс-спектрометром Agilent 6410-2K Triple Quad LC-MS(QQQ) (США) с использованием метода ионизации электроспреем (источник ESI). Для генерирования азота особой чистоты использовали установку NitroFlow®Lab фирмы Parker Filtration (Нидерланды). Хроматографическое разделение осуществляли на колонке «ZORBAX Eclipse XDB-C18» фирмы Agilent (США) (150×4,6 мм; 5 мкм) с предколонкой (12,5×4,6 мм). Сбор и обработку данных производили с использованием программного обеспечения Agilent MassHunter B.01.04.

Забор крови из вены производили натошак в вакутейнер Vacuette Premium КЗЭДТА (Greiner Bio-one, Австрия). Плазму получали центрифугированием крови при 1300g в течение 15 минут при +4°C.



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

Результаты. Разработка метода включала оптимизацию условий пробоподготовки, хроматографического разделения и масс-спектрометрического детектирования; построение калибровочного графика и определение концентраций КИН в крови пациентов (N=10) с депрессивными расстройствами.

Обработка проб заключалась в осаждении белков полученной плазмы крови раствором 0,2% муравьиной кислоты и 0,05% трифторуксусной кислоты в метаноле и центрифугированием образцов в течение 5 мин при 3000 g. Все работы по пробоподготовке велись на холоде (использовали лёд, $t=0^{\circ}\text{C}$). Полученный супернатант анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрической детекцией для количественного определения КИН.

Был произведен подбор условий хроматографического анализа (состав подвижной фазы, скорость элюирования, температура) для достижения максимального отклика КИН. Оптимальным составом подвижной фазы является смесь ацетонитрила и воды (80:20, v/v). Насос работал в изократическом режиме. Скорость подвижной фазы – 0,6 мл/мин, объем инжестируемой пробы – 5 мкл; температура термостата колонки – 300°C . Время удерживания кинуренина в данных условиях – $3,37\pm 0,02$ мин.

Также были оптимизированы условия масс-спектрометрического детектирования, позволяющие определять концентрацию КИН с высокой чувствительностью и специфичностью. Определение вещества проводили при положительной полярности работы источника в режиме мониторинга заданных масс (MRM – multi reaction monitoring), при скорости потока осушающего газа (азота) – 7 л/мин, температуре – 350°C , давлении на небулайзере – 30 psi. Детектор фиксировал MRM-переход ($209,0 \rightarrow 192,1$ m/z, $209,0 \rightarrow 146,1$ m/z) для кинуренина. Значения потенциала фрагментации составило 100 В, значения энергии столкновений (CE) составили 5В и 15В.

Для построения калибровочной кривой готовили модельные растворы КИН в плазме крови здорового добровольца. Дальнейшая процедура экстракции КИН с последующим анализом проводилась, как описано выше. Калибровочный график строили по результатам анализа на основе измерений площади хроматографических пиков с учетом вычета площади пиков базального уровня КИН, за-

ведомо содержащегося в плазме крови добровольца. Полученный график описывается уравнением $C=0,11*S-17,43$, где C – концентрация кинуренина в нг/мл, S – площадь хроматографического пика. Калибровочная кривая является линейной во всей области концентраций от 6,25 до 500 нг/мл, в которой производится определение КИН в плазме, с коэффициентом корреляции $r^2=0,99$. Предел определения кинуренина в плазме крови составил 0,02 мкмоль/л.

Апробация метода проведена на 10 образцах крови, полученных от пациентов с депрессивными расстройствами. Средняя концентрация кинуренина в плазме пациентов составила $3,1\pm 1,1$ мкмоль/л, что хорошо соотносится с литературными данными.

Заключение. Таким образом, нами был разработан метод количественного определения кинуренина в плазме крови, сочетающий простую и быструю стадию подготовки пробы с хроматомасс-спектрометрическим определением, обеспечивающим высокую чувствительность и специфичность определения кинуренина. Разработанный метод является экспрессным, что позволяет проводить десятки анализов в день, используя небольшие объемы плазмы крови (200 мкл), что делает возможным его использование для рутинных клинико-лабораторных анализов.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ
ТРОМБОЦИТАРНОГО СЕРОТОНИНА
МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ
ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ:
ПРИМЕНЕНИЕ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКЕ

Безруков М.В., Шилов Ю.Е.,
Бархатова А.Н., Ключник Т.П.

Москва

ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН

Серотонин играет роль нейромедиатора и нейромодулятора в центральной нервной системе. Нарушения в функционировании серотониновой системы головного мозга вовлечены в патогенез психических и неврологических заболеваний, среди которых депрессия [Maes M. et al, 2011], шизофрения [Eqqers A.E. et al, 2013], расстройства аутистического



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

спектра [Anderson G.M., 2002; Mulder E.J. et al, 2004] болезнь Альцгеймера [Rodríguez J.J. et al, 2012], болезнь Паркинсона [Rylander D., 2012], боковой амиотрофический склероз [Dupuis L., 2010] и другие.

Широко распространена «серотониновая» гипотеза патогенеза депрессивных расстройств. В основе этой гипотезы лежит факт снижения у больных с депрессивными расстройствами уровня серотонина в мозге и спинномозговой жидкости (СМЖ). При этом была отмечена связь между снижением уровня серотонина и тяжестью депрессивного состояния [Schildkraut J.J., 1965; Coppen A., 1976].

Тромбоциты рассматриваются в качестве экстрацеребральной модели серотонинергических нейронов в связи с тем, что были обнаружены сходные механизмы обратного захвата и запасания серотонина в нейронах мозга и в тромбоцитах [Pletscher A. et al, 1980]. Кроме того, практически весь серотонин крови содержится в электронно-плотных гранулах тромбоцитов. Было показано, что содержание серотонина в тромбоцитах в 25000 раз выше, чем в плазме крови [Da Prada M. et al, 1979]. Была выявлена высокодостоверная корреляция содержания серотонина в тромбоцитах и СМЖ. При этом содержание серотонина в плазме плохо коррелировало с его содержанием в СМЖ [Audhya T. et al, 2012].

В ряде работ была показана высокая диагностическая и прогностическая значимость измерения уровня тромбоцитарного серотонина при психических заболеваниях [Mulder E.J. et al, 2004; Kovacic Z. et al, 2008; Muck-Seler D. et al, 2004], однако описанные в литературе методы его определения имеют некоторые методические ограничения, не позволяющие использовать их в широкой клинической практике.

Целью исследования была разработка простого, точного и высокочувствительного метода определения тромбоцитарного серотонина на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с флуориметрической детекцией и с использованием гематологического анализатора для подсчета количества тромбоцитов.

Материалы и методы. Для определения тромбоцитарного серотонина использовали венозную кровь, забор которой осуществляли в вакуеттнер Vacuette Premium K3 ЭДТА (Greiner Bio-one, Австрия). Плазму, обогащенную тромбоцитами (ПОТ), получали центрифугированием крови при 200 g в течение 10 минут. Для подсчета тромбоци-

тов в ПОТ использовали гематологический анализатор КХ-21N (Sysmex, Япония).

Определение концентрации серотонина проводили на жидкостном хроматографе System GOLD (Beckman Coulter, США) с флуориметрическим детектором FP-2020+ (JASCO, Япония), аналитической колонкой с C18 обращенной фазой Ultrasphere XL 3мкм ODS (70 мм x 4,5 мм) (Beckman Coulter, США). Детектирование флуоресценции серотонина осуществляли при длине волны поглощения 300 нм и длине волны испускания 330 нм. Хроматограммы обсчитывали по площадям хроматографических пиков с использованием программы 32 KARAT (Beckman Coulter, США) на основе калибровочного графика.

Результаты. Разработка метода включала оптимизацию условий пробоподготовки и высокоэффективной жидкостной хроматографии, построение калибровочной кривой в физиологическом диапазоне концентраций и определение количества серотонина в нмоль/10 млрд тромбоцитов в группе здоровых добровольцев и пациентов с депрессивными расстройствами.

Пробоподготовка заключалась в получении ПОТ, последующем осаждении тромбоцитов центрифугированием при 6000g в течение 40 минут при и процедуре извлечения из них серотонина путем замораживания и оттаивания водной суспензии осажденных тромбоцитов при +4°C.

Калибровочную кривую строили для растворов гидрохлорида серотонина в 3% водном ацетонитриле с концентрациями, перекрывающими диапазон содержания серотонина в тромбоцитах человека в норме и при патологии.

Полученный график описывается уравнением $C=0,0001*S$, где C – концентрация серотонина в нг/мл, S – площадь хроматографического пика, определенная по функции A_{area} . Калибровочный график является линейным во всей области концентраций от 0,2 до 425 нг/мл, в которой производится определение серотонина в тромбоцитах. Предел детектирования серотонина в 3% ацетонитриле составляет 0,2 нг/мл, при отношении величин сигнала к шуму, равном 3 к 1. Время удерживания серотонина составило 1,65 – 2,15 мин.

Был произведен подбор условий (состав элюирующих буферов и скорость элюирования) хроматографического разделения, обеспечивающих выделение отдельного пика серотонина, не



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

пересекающегося с пиками примесей, что обеспечивает максимальную точность определения концентрации серотонина.

Апробация метода проведена на образцах крови, полученных от пациентов с депрессивными расстройствами, а также от здоровых добровольцев. Среднее содержание тромбоцитарного серотонина у пациентов составило $1,50 \pm 0,82$ нмоль/10 млрд тромбоцитов, а в группе здоровых добровольцев $3,84 \pm 1,04$ нмоль/10 млрд тромбоцитов; $t=4,63$; $p=0,0006$; что означает высокодостоверную разницу между группами, оцененную по Т-тесту для независимых переменных.

СВЯЗЬ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТАРНЫХ ФЕРМЕНТОВ У БОЛЬНЫХ С ЭНДОГЕННЫМИ ПРИСТУПООБРАЗНЫМИ ПСИХОЗАМИ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Бурбаева Г.Ш., Бокша И.С.,
Савушкина О.К., Каледа В.Г.,
Омельченко М.А., Терешкина Е.Б.,
Прохорова Т.А.

Москва
ФГБУ «НЦПЗ» РАМН

Цель работы – обнаружение предикторов эффективности антипсихотической терапии среди тромбоцитарных ферментов энергетического, глутаматного и глутатионового метаболических путей.

Материал и методы – обследовано 32 пациента с эндогенными психозами – приступообразная шизофрения (ШИЗ) и шизоаффективный психоз (ШАП) – из них диагнозы по МКБ-10: 20.01 ($n=11$), 20.02 ($n=3$), 20.09 ($n=8$), ШАП ($n=10$). Создана база данных, содержащая результаты клинко-психопатологического обследования по PANSS в баллах и количественные биохимические данные об активности ферментов цитохром с-оксидазы (ЦО), глутаматдегидрогеназы (ГДГ) и глутатионредуктазы (ГлР) в тромбоцитах больных до начала курса антипсихотического лечения и после проведенной терапии атипичными нейролептиками.

Результаты – при поиске достоверных связей между исходными биохимическими параметрами и суммой баллов по PANSS по окончании лечения обнаружены отрицательные корреляционные связи между исходной активностью ЦО и суммой баллов

по шкале PANSS (PANSS_{tot}) ($R = -0,4$, $p < 0,05$), т.е., чем выше активность ЦО до начала лечения, тем меньше выраженность психотических расстройств после курса терапии; обнаружены также отрицательные корреляционные связи между исходной активностью ГДГ и суммой баллов PANSS_{pos} ($R = -0,4$, $p < 0,04$), т.е., чем выше активность ГДГ до лечения, тем меньше выраженность позитивных психотических симптомов после лечения. Клиническую эффективность антипсихотической терапии больных оценивали также как разность PANSS_{tot}, а также PANSS_{pos}, PANSS_{neg}, PANSS_{psy}, определенных до начала и по окончании лечения (Δ PANSS_{tot}, Δ PANSS_{pos}, Δ PANSS_{neg}, Δ PANSS_{psy}). Оцененный таким образом результат лечения достоверно связан с исходным уровнем ГлР в тромбоцитах: чем ниже активность ГлР в тромбоцитах до лечения, тем больше изменение выраженности психотических расстройств в результате лечения Δ PANSS_{tot} ($R = -0,6$, $p < 0,05$), Δ PANSS_{psy} ($R = -0,6$, $p < 0,05$). Анализ полученных данных проводили также при разделении обследованных больных по диагнозам ШИЗ и ШАП (22 и 10 пациентов, соответственно). Как показал U-тест Манна-Уитни, эти подгруппы достоверно не различались ни по возрасту, ни по дозам назначенных препаратов, но оказалось, что до начала курса лечения активность ЦО достоверно выше в подгруппе ШАП (U-тест Манна-Уитни, $p < 0,05$). Оценку клинической эффективности антипсихотической терапии в подгруппах ШИЗ и ШАП проводили так же, как и в случае общей группы – по Δ PANSS_{tot}, Δ PANSS_{pos}, Δ PANSS_{neg} и Δ PANSS_{psy}. Оказалось, что оцененный таким образом результат лечения в подгруппе ШИЗ (как и в общей группе больных) достоверно связан с исходным уровнем ГлР в тромбоцитах: чем ниже активность ГлР до лечения, тем большее изменение баллов Δ PANSS_{tot} ($R = -0,6$, $p < 0,05$) и Δ PANSS_{psy} ($R = -0,6$, $p < 0,05$), тогда как в подгруппе ШАП чем ниже активность ГлР в тромбоцитах до лечения, тем больше изменение выраженности позитивных симптомов Δ PANSS_{pos} ($R = -0,9$, $p < 0,02$).

Выводы – достоверные корреляции, обнаруженные в результате статистической обработки базы данных, созданной по результатам обследования больных с эндогенными приступообразными психозами, показали, что выбранные биохимические параметры могут быть кандидатами на роль предикторов эффективности антипсихотической терапии.



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

БИОМАРКЕРЫ
ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ
С ЭНДОГЕННЫМИ ПСИХИЧЕСКИМИ
РАССТРОЙСТВАМИ И ЭПИЛЕПСИЕЙ

Бутома Б.Г., Липатова Л.В., Петров А.М.

Санкт-Петербург
СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева,
Институт мозга человека РАН им. Н.П. Бехтеревой

В настоящее время отмечается всё больший интерес исследователей к области персонализированной и предиктивной медицины. Одна из важнейших проблем использования медицинских препаратов в рамках персонализированной терапии связана с резистентностью к лекарственным препаратам. Данная проблема является одной из важнейших в современной психоневрологии. Поэтому выявление общих биологических маркеров резистентности при заболеваниях шизофренического и аффективного спектров, эпилепсии представляется весьма актуальным.

В настоящее время в поле зрения исследователей изучаются мультифакториальные нервно-психические заболевания, к которым относятся эндогенные психические расстройства и эпилепсия, оказались ключевые аспекты дисрегуляции иммунной системы подтверждающие существование общих закономерностей в развитии и динамике психических заболеваний [Сепиашвили Р.И., 2003; Щербакова И.В., 2006; Ветлугина Т.П., 2008; Незнанов Н.Г. и др., 2013; Костюкова А.Б., Мосолов С.Н., 2013; Fillman S.G. et al., 2012; Arolt V., Ambrey O., 2013]. Однако, несмотря на многочисленные данные, полученные к настоящему времени о вовлеченности иммунной системы в патогенез эндогенных психических расстройств, данная проблема далека от полного понимания. В настоящее время остается неясным, каким образом иммунная система, как специализированное морфофункциональное образование, влияет на другие морфофункциональные образования – нервные, эндокринные и другие [Судаков К.В., 2003, 2010] – и как эти структуры взаимодействуют в деятельности отдельных функциональных систем и в организме в целом. Недостаточность данных о влиянии иммунной системы в возникновении патологических систем [Крыжановский Г.Н., 2000] психических расстройств определила необходимость

поиска патогенетических механизмов нарушений психонейроиммунного взаимодействия у больных эндогенными психическими расстройствами и органическим поражением головного мозга.

В последние годы получены многочисленные свидетельства о том, что нейроиммунные нарушения являются общими патофизиологическими механизмами в развитии мозговой патологии вне зависимости от того, является ли заболевание эндогенным или экзогенным. Высокая степень нейросенсибилизации к нейроспецифическим антигенам (НАГ) в условиях фагоцитарной недостаточности является отражением дефицитарности элиминационных механизмов у больных с изучаемыми психическими расстройствами, что может быть причиной резистентности к проводимой терапии и прогрессивности заболевания. Определённую ясность в решение указанной проблемы могло бы внести изучение параметров врождённого иммунитета на примере фагоцитарной активности лейкоцитов (постановка НСТ-теста) в указанных категориях больных.

Для определения оксидантной активности использовали тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест). В основе реакции лежит восстановление в цитоплазме нейтрофила нитросинего тетразолия до диформаза под влиянием супероксидного аниона, образующегося при активации клетки в повышенных количествах [Петров Р.В. и др., 1992].

В наших исследованиях определялась сенсibilизации лимфоцитов в реакции торможения агглютинации лейкоцитов к четырем нейроантигенам (НАГ) – белку S-100, антигену нейрональных мембран, основному белку миелина, галактоцереброзидам С-1-типа), и состояние фагоцитарной функции лимфоцитов посредством НСТ-теста у 57 больных шизофренией, 19 больных эндогенной депрессией, 243 больных органической патологией головного мозга различной этиологии и 144 больных эпилепсией.

Определялись два варианта НСТ-теста (спонтанный и активированный), что позволяет рассчитать функциональный резерв клеток, который представляет собой разницу между числом (интенсивностью) индуцированных диформазапозитивных клеток и количеством (интенсивностью) спонтанных диформазапозитивных клеток. По мнению комитета экспертов ВОЗ, проба с нитросиним тетразолием (НСТ) является признанным



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

показателем бактерицидной функции фагоцитов (1973 г.). Значения индуцированного НСТ-теста характеризуют активность фагоцитирующих клеток в присутствии антигенного раздражителя и рассматриваются как критерий их готовности к завершённому фагоцитозу. Спонтанный НСТ-тест позволяет оценить степень активации кислородзависимых механизмов киллинга неактивированных фагоцитов. Он характеризует степень активации внутриклеточных микробоцидных систем. Рассчитывался резервный коэффициент НСТ-теста. Показатели НСТ-теста повышаются в начальный период острых бактериальных инфекций, при гнойно-воспалительных процессах, тогда как при подостром и хроническом течении инфекционного процесса они снижаются. Снижение этого показателя говорит о недостаточности фагоцитоза.

Исследование проводилось в лаборатории нейроиммунологии Института мозга человека РАН им. Н.П.Бехтеревой. Полученные результаты сравнивались как с данными, характерными для группы здоровых, так и с показателями нормы, приводимыми в соответствующих руководствах [Симбирцев А.С., 2002]. Достоверность полученных результатов обеспечивалась применением современных методов математической статистики, входящих в пакеты программ STATISTICA version 6.0 фирмы StatSoft, Inc.(USA).

В результате проведённых исследований были получены следующие данные: у 72,7-96,9% всех обследованных выявлены НАГ и снижение НСТ-теста. При расстройствах аффективного спектра НСТ-тест спонтанный был равен $21,69 \pm 4,44\%$ (при норме – $5,80 \pm 0,60\%$), НСТ-тест стимулированный – $4,69 \pm 6,19\%$ (при норме $8,10 \pm 2,40\%$), а РК-НСТ – $2,71 \pm 0,35$ (при норме $8,40 \pm 1,60$); при расстройствах шизофренического спектра эти показатели были равны $20,26 \pm 2,91\%$; $46,22 \pm 3,69\%$ и $4,99 \pm 1,26$; при эпилепсии – $26,58 \pm 19,06$, $42,41 \pm 22,35$ и $1,42 \pm 0,37$; при других органических заболеваниях головного мозга – патология головного мозга – $22,57 \pm 1,44$, $22,57 \pm 1,44$ и $3,58 \pm 0,27$, соответственно. Все полученные результаты являются статистически достоверными ($p < 0,001$).

Таким образом, во всех исследуемых группах было получено достоверное увеличение спонтанного НСТ-теста, свидетельствующее о степени активации кислород-зависимых механизмов киллинга неактивированных фагоцитов и характеризу-

ющее состояние внутриклеточных микробоцидных систем; снижение стимулированного НСТ-теста, отражающего активность фагоцитирующих клеток в присутствии антигенного раздражителя и их готовность к завершённому фагоцитозу, а также – снижение резервного коэффициента НСТ-теста. Полученные нами данные совпадают с результатами других исследований. Активация оксидантных систем нейтрофилов у больных рекуррентной депрессией проявляется повышением показателей восстановления нитросинего тетразолия под влиянием супероксидных радикалов только в спонтанном, но не в активированном варианте НСТ-теста. В отдельных публикациях сообщается о выраженной реактивности нейтрофилов, проявляющейся в усилении их кислородзависимого метаболизма и секреторной дегрануляции у больных шизофренией [Щербакова И.В, 2006]. Следует отметить, что подобные изменения врожденного иммунитета рассматриваются как проявления системного воспалительного ответа, что может свидетельствовать об общности патогенетических механизмов развития шизофрении и других психических расстройств, в частности – эндогенной депрессии и эпилепсии.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что нейроиммунные нарушения являются общими патофизиологическими механизмами в развитии мозговой патологии вне зависимости от того, оказывается ли заболевание эндогенным или экзогенным. Высокая степень нейросенсибилизации к НАГ в условиях фагоцитарной недостаточности является отражением дефицитарности элиминационных механизмов у больных с изучаемыми психическими расстройствами, что может быть причиной резистентности и прогрессивности заболевания. Эти данные могут служить дополнительными диагностическими критериями, а также открыть новые возможности для патогенетической терапии с использованием иммунокорректоров, в частности, стимуляторов фагоцитоза, в лечении этих труднокурабельных заболеваний.



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

АССОЦИАЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ТРАНСПОРТЕРА СЕРОТОНИНА И МОНОАМИНООКСИДАЗЫ А С ФЕНОТИПИЧЕСКИМИ ПРИЗНАКАМИ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Вазагаева Т.И., Павлов К.А., Ахапкин Р.В.

Москва

ФГБУ «ГНЦССП им. В.П. Сербского» Минздрава РФ

Цель исследования. Целью настоящего исследования являлось изучение связи однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов SLC6A4 (кодирующего белок транспортера серотонина) и MAOA (кодирующего фермент моноаминооксидазу А) с фенотипическими характеристиками пациентов, страдающих аффективными расстройствами (АР), проживающих в г. Москве и Московской области.

Материалы и методы. В исследование было включено 52 пациента с АР – биполярным аффективным расстройством (БАР) – 21 пациент, и рекуррентным депрессивным расстройством (РДР) – 31 пациент, с повторными аффективными эпизодами (2 и более эпизодов) и наличием аффективных расстройств в семейном анамнезе. Среди пациентов было 33 женщины и 19 мужчин. Средний возраст больных составил $40,5 \pm 14,6$ лет. У 20 пациентов регистрировалась семейная отягощенность с выявлением АР у родственников 1-ой степени родства, и у 32 в семейном анамнезе определялись АР по 2-ой степени либо иная психическая патология у родственников 1-ой степени (расстройства шизофренического спектра, аддиктивные расстройства).

Для выделения геномной ДНК использовались образцы замороженной крови пациентов, которые после размораживания обрабатывались с помощью набора Qiagen. Генотипирование ОНП осуществлялось путем проведения полимеразной цепной реакции с использованием высокоточной Pfu-полимеразы. Для постановки сиквенсовой реакции использовался набор BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit. Анализ результатов секвенирования осуществлялся с помощью программы Chromas.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы SPSS-18 с использованием критерия хи-квадрат.

Результаты. Число гомозиготных носителей аллелей А/А и С/С ОНП rs3813034 гена SLC6A4 в общей выборке пациентов было практически одинаковым и составило 40,4% (n=21) и 38,4% (n=20); число гетерозиготных носителей А/С было в 2 раза ниже – 21,2% (n=11). Соотношение гомозиготных лиц с аллелями С/С и Т/Т и гетерозиготных лиц с аллелями С/Т ОНП rs1137070 гена MAOA было приблизительно равным: 36,5% (n=19), 34,6% (n=18) и 28,9% (n=19) соответственно.

Исследование связи ОНП генов SLC6A4 и MAOA и клинических характеристик пациентов выявило наиболее значимые ассоциации между генотипом и диагностическими категориями аффективных расстройств – БАР или РДР и степенью наследственной отягощенности.

При анализе генотипа rs3813034 было установлено статистически незначимое преобладание гетерозиготных пациентов с генотипом А/С в группе БАР (n=7, 33,3%) по сравнению с РДР (n=4, 12,9%), и незначительная разница встречаемости монозиготных носителей аллелей А/А (n=9, 45,0% и n=12, 38,7% соответственно). В отношении генотипа С/С наблюдалась отчетливая статистическая тенденция к преобладанию числа носителей среди пациентов с РДР (n=15, 48,4%) по сравнению с пациентами с БАР (n=5, 25,0%) (p=0,07). Исследование генотипа rs1137070 выявило существенные различия среди монозиготных пациентов с аллелями С/С, с его более высокой распространенностью при диагнозе БАР (n=11, 52,4%), чем при РДР (n=8, 25,8%) (p=0,05). Число монозиготных носителей аллелей Т/Т и гетерозиготных носителей аллелей С/Т было выше у пациентов с РДР (n=13, 41,9% и n=10, 32,3% соответственно), чем у пациентов с БАР (по n=5, 23,8%).

Анализ связи генотипа rs3813034 и степени семейной отягощенности показал преобладание числа гомозиготных пациентов с аллелями А/А и гетерозиготных пациентов с аллелями А/С при наличии АР у родственников 1-ой степени родства (n=10, 50,0% и n=6, 30,0% соответственно) над числом больных с аналогичными аллелями при наличии АР у родственников 2-ой степени родства (n=11, 34,4% и n=5, 15,6% соответственно); число гомозиготных лиц с аллелями С/С было ниже в первой выборке (n=4, 20,0%), чем во второй (n=16, 50,0%) с достижением уровня статистической значимости (p=0,03). При изучении генотипа rs1137070



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

в выборках пациентов с различной степенью наследственной отягощенности не было выявлено значительных различий: число гомозиготных лиц с аллелями С/С и Т/Т было несколько меньше при наличии АР у родственников 1-ой степени (n=7, 35,0% и n=5, 25,0% соответственно), чем при наличии АР у родственников 2-ой степени (n=12, 37,5% и n=13, 40,6% соответственно), а число гетерозиготных (С/Т) лиц – напротив, больше в первой выборке (n=8, 40,0%), чем во второй (n=7, 21,9%).

Изучение связи исследуемых ОНП с другими фенотипическими (клиническими и социально-демографическими) характеристиками пациентов, такими как пол, возраст первого эпизода заболевания, общее число аффективных эпизодов, преобладающий аффективный синдром, личностные особенности пациентов, не выявило каких-либо существенных ассоциаций.

Выводы. Исследование выявило генетическую неоднородность основных нозологических форм аффективной патологии – БАР и РДР – в отношении функциональных полиморфизмов 2-х генов. Функциональный полиморфизм гена SLC6A4 рассматривается многими авторами как один из наиболее значимых кандидатов, связанных с патогенезом аффективных расстройств, прежде всего в связи с тем, что белок транспортера серотонина, кодируемый им, является мишенью воздействия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и трициклических антидепрессантов. Полиморфизм гена MAOA также является объектом исследования при разных формах психической патологии, поскольку определяет активность фермента, инактивирующего нейротрансмиттеры. В настоящем исследовании была определена связь аллели А ОНП rs3813034 гена SLC6A4 с фенотипом БАР и семейной отягощенностью аффективной патологией с 1-ой степенью родства и связь аллели С с фенотипом РДР и семейной отягощенностью 2-ой и более степенью родства. Кроме того, наблюдалась ассоциация между генотипом rs1137070 (ОНП MAOA) с аллелью С и фенотипом БАР и между аллелью Т и фенотипом РДР.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ
МОДЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ АФФЕКТИВНО-
КОГНИТИВНЫХ СООТНОШЕНИЙ ПРИ
ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

Вассерман Л.И., Ананьева Н.И.,
Иванов М.В., Горелик А.Л.

Санкт-Петербург

*Санкт-Петербургский научно-исследовательский
психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева*

Изучение взаимосвязи аффективных и когнитивных расстройств на основе общего биопсихосоциального подхода в современной психиатрии и клинической психологии имеет фундаментальное значение для решения проблем мозговых механизмов психической патологии различного генеза. Хорошо известно, что при расстройствах аффективного спектра (Краснов В.Н. 2011 г.) отмечаются и когнитивные нарушения: памяти, внимания, интеллектуальной продуктивности. Они являются синдромально коморбидными расстройствами настроения. Специфика патогенеза и клиники негативных психических расстройств при эндогенных депрессиях также основывается на оценке уровней и содержания нарушений познавательной деятельности. При этом отмечается относительная стойкость нейрокогнитивного дефицита и на стадиях ремиссии, что говорит о роли когнитивных расстройств в хронизации аффективной патологии и резистентности к лечению (Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2008 г.; Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., 2011 г.). Сказанное подчеркивает, что очевидная «содруженность» аффективных и когнитивных расстройств при различных клинических моделях исследования (эндогенные депрессии, депрессии на органической почве, в том числе при височной эпилепсии, и т.п.) является системно (структурно) обусловленной мозговыми механизмами, обеспечивающими эмоциональное познание, эмоциональное отражение и эмоциональную регуляцию поведения.

Исследования аффективно-когнитивных соотношений в настоящее время решаются на междисциплинарном уровне; наиболее адекватными клиническими моделями считаются: эндогенные депрессии, депрессии экзоморфного типа и депрессии при височной (амигдаларногиппокампальной или лимбической) эпилепсии. Депрессивные рас-



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

стройства в этом случае схожи по клинической структуре с депрессивными эпизодами экзогенной депрессии и отмечаются в интериктальном периоде (Руденко А.М., Котов А.С., 2009 г., Краснов В.М., 2011 г.). В настоящее время благодаря ЭЭГ-мониторингу и МРТ все чаще рассматривается сочетание темпоральной и фронтальной эпилепсии, а формирование эпилептической системы по данным нейровизуализации включает в себя, главным образом, деструкцию системы гиппокампа, амигдалы, префронтальной и орбитофронтальной коры. Активация префронтальной коры, связанной с лимбической системой, приводит, как известно, к аффективно-поведенческим расстройствам, реализации исполнительских функций, тогда как височно-базальные отделы лимбико-стриарного комплекса играют существенную роль в механизмах памяти, эмоциональной регуляции поведения, анализа и когнитивной переработки поступающей по реальным каналам связи информации.

С развитием и использованием в психиатрии современных неинвазивных технологий, прежде всего МРТ и фМРТ, становится реальной визуализация и количественная оценка ряда прижизненных структур мозга, локального кровотока и метаболизма в норме и при патологии (Медведев С.В., 2008 г.). Например, нейровизуализационные исследования при депрессиях эндоморфного спектра дают объективные основания также связывать их патогенез с изменениями в мозговых структурах, сопричастных к обеспечению когнитивной деятельности. В литературе указывается, что у больных с биполярной депрессией обнаруживается моно- или биполярная атрофия гиппокампа, изменения размеров миндалины, нарушения метаболизма в префронтальной и орбитофронтальной коре. Таким образом, патологические изменения в структурах лимбико-стриарной системы выявляются как при депрессиях эндогенного типа, так и при височной (височно-лобной) эпилепсии. При этом аффективные и когнитивные расстройства, расстройства метаболизма нейротрансмиттеров связаны функционально с определенными мозговыми структурами и, вероятно, имеют общий патогенетический радикал. С нейропсихологических позиций эта концепция также подтверждается экспериментальными исследованиями (Вассерман Л.И. с соавт., 2013 г.).

Отмеченные выше закономерности установлены в локально организованных исследованиях отдельных параметров и характеристик, тогда как задача клинко-психолого-инструментальных исследований аффективно-когнитивных соотношений должна решаться на комплексной, многомерной и сравнительной основе. Именно при таком подходе могут уточняться взаимосвязи клинических феноменов, патогенетических механизмов и структурной обоснованности формирования теоретических моделей сопряженных расстройств аффективной и когнитивной сфер в общей системе психического: моделей «нейродегенерации» (влияние болезни) и/или «нейродизонтогенеза» (например, аномального развития гиппокампальной системы). Иными словами, при разработке дизайна сравнительных, многомерных и комплексных исследований при депрессивных расстройствах необходимо использовать в качестве методологии структурно-функциональный подход, в котором бы системно сочетались клинический, нейропсихологический, нейровизуализационный, нейрофизиологический и биохимический методы диагностики. Структурно-функциональный подход в этом случае рассматривается как интеграция структурного метода (в их числе КТ, МРТ), характеризующегося определенным пространственным разрешением без возможности развертывания результатов исследования во времени и классического функционального метода (клиника, нейропсихология и др.) обеспечивающего временное, но чрезвычайно малое пространственное разрешение. Наиболее продуктивным является структурно-функциональный подход при использовании многомерных комплексных измерений. К ним относятся компьютерная ЭЭГ-полиграфия, одновременная запись ЭЭГ и функциональной МРТ, дуплексное ультразвуковое сканирование, сопоставление данных КТ/МРТ с данными ПЭТ, широкое сопоставление результатов инструментальных исследований с клиническими, нейропсихологическими и биохимическими характеристиками. Организация и дизайн таких многомерных исследований аффективно-когнитивных соотношений требует разработки и использования специального информационного носителя – «архивно-кодировочной карты» для применения современных компьютерных технологий.



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

Нами при сотрудничестве с кафедрой медицинской психологии и психофизиологии СПбГУ разработаны «карты» обследования больных с депрессивными расстройствами и эпилепсией, содержащие более 180 позиций каждая, объединенных в блоки: социально-демографический, клинический, нейрофизиологический, нейропсихологический и нейровизуализационный. Разработана также и оценочная система для ввода в ПК и создания «компьютерного» банка диагностической информации. Совокупность полученных результатов используется в виде последовательных «кодов» для математической обработки и создания «банка» диагностической информации в соответствии с конкретными задачами исследования, в том числе для оценки эффективности терапии, реабилитационных мероприятий и катамнеза. Предварительные результаты многочисленных исследований на основе методологии структурно-функционального подхода позволяют получить принципиально новую информацию о закономерностях аффективно-когнитивных соотношений при депрессивных расстройствах различного генеза с учетом патогенетической роли определенных мозговых структур.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕВРАСТЕНИИ И РЕЗИДУАЛЬНО- ОРГАНИЧЕСКИХ НЕВРОЗОПОДОБНЫХ РАССТРОЙСТВ ПО ДАННЫМ ВИЗУАЛЬНОГО И СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА ЭЭГ

Вахренева О.А., Шульц Е.В.

*Санкт-Петербург
ФГБУ НИПНИ им. В.М. Бехтерева*

В настоящее время одной из актуальных задач психиатрии, имеющей важное научно-практическое значение, является дифференциальная диагностика неврастений и резидуально-органических церебральных расстройств с неврозоподобными проявлениями. Сходство клинической картины часто требует применения лабораторно-инструментальных методов исследования.

Целью проведенного исследования являлось изучение биоэлектрической активности мозга с использованием визуального и спектрального ана-

лиза у больных с неврастением и резидуально-органическими неврозоподобными расстройствами.

В исследовании приняли участие 79 больных в возрасте от 18 до 69 лет, находившихся на стационарном лечении в отделении неврозов и психотерапии Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. Все обследованные больные были разделены на две группы.

Первую группу (35 человек, 6 мужчин и 29 женщин, средний возраст 38.84 года±12.65 лет) составили больные с неврастением (F48.0 по МКБ-10). В группу были включены больные с психогенным характером заболевания, которое возникает в результате нарушения особенно значимых отношений личности при несоответствии возможностей, средств индивида и требований действительности или при возникновении противоречий между возможностями человека и завышенными требованиями к себе. При этом из группы исключались больные с органическими изменениями головного мозга (резидуальными или текущими).

Вторую группу (44 человека, 31 мужчина и 13 женщин, средний возраст 35.86 года±13.18 лет) составили больные с неврозоподобными проявлениями резидуально-органических поражений головного мозга, включенными в раздел «Другие непсихотические расстройства, обусловленные повреждением или дисфункцией головного мозга» (F06.82 по МКБ-10). Принципиальным условием для включения в эту группу являлось окончание течения органического церебрального заболевания.

В контрольную группу вошли 24 здоровых лица (14 мужчин и 10 женщин в возрасте от 18 до 54 лет, средний возраст 30.7±10.6 лет).

ЭЭГ регистрировали на компьютерном электроэнцефалографе «Телепат 104-Д» монополярным методом с использованием стандартной международной схемы наложения электродов «10–20» (активные электроды налагали в точки Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3–T6; индифферентные – на мочках левого и правого уха). Частота оцифровки сигналов составляла 250 Гц. ЭЭГ регистрировали в состоянии пассивного бодрствования при закрытых глазах.

Визуальный анализ ЭЭГ. Большой процент больных обеих групп (62.9% и 70.5%) имел синхронизацию альфа-активности, преимущественно в передних отделах, причем у больных второй груп-



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

пы она выявлялась достоверно чаще, чем у больных первой группы (63.6% и 42.9%, $p < 0.05$).

Смена альфа-ритма наблюдалась у больных обеих групп в основном за счет кратковременных периодов десинхронизации, причем у больных с неврастенией они встречались достоверно чаще, чем у больных с неврозоподобными расстройствами (45.7% и 25.0%, $p < 0.05$).

Билатерально-синхронные вспышки медленных волн регистрировались достоверно чаще у больных с неврозоподобными расстройствами, преимущественно в передних отделах (70.5% и 48.6%, $p < 0.05$).

Локальные нарушения активности одинаково часто выявлялись у пациентов обеих групп (82.6% и 84.1%), при этом у больных с неврастенией достоверно чаще были изменения в левом полушарии (40.0% и 22.7%, $p < 0.05$), а у больных с неврозоподобными расстройствами – двусторонние изменения (50.0% и 31.4%, $p < 0.05$). Правополушарные нарушения регистрировались в небольшом проценте случаев примерно одинаково часто у больных обеих групп (17.1% и 11.4%). Локальные нарушения в центральных, теменных, затылочных, средневисочных и задневисочных областях (Ц, Т, З, СВ, ЗВ) чаще регистрировались у больных первой группы (64.5% и 11.1%, $p < 0.01$), в глубоких отделах полушарий (ГО) – достоверно чаще у больных второй группы (66.7% и 19.4%, $p < 0.01$). Локальные нарушения в височных областях с заинтересованностью медиобазальных отделов (В (+МБО) и в лобно-центральных областях (Л, Ц) регистрировались только у больных с неврастенией в 12.9% и 3.2% случаев. У больных с неврозоподобными расстройствами выявлялись локальные нарушения в лобно-передневисочных областях (Л, ПВ) в 22.2% случаев.

Пароксизмальные нарушения активности неспецифического характера встречались достоверно чаще у больных с неврозоподобными расстройствами (59.1% и 34.3%, $p < 0.05$).

Результаты проведенного исследования показали, что регистрируемые у больных обеих групп особенности организации электрической активности мозга обнаруживают наличие общих признаков: изменение визуальных характеристик альфа-ритма, вспышки медленных волн, повышение доминирующей частоты дельта-активности, снижение спектральной мощности и доминирующей частоты альфа-активности, повышение мощности

бета1- и бета2-активности, повышение мощности тета-активности в правой височной области.

В ходе спектрального анализа ЭЭГ у больных с неврастенией и, в меньшей степени, с неврозоподобными расстройствами было обнаружено повышение доминирующей частоты дельта-активности.

Выявленное в результате исследования снижение представленности альфа-ритма у больных обеих групп обусловлено вытеснением альфа-ритма другими видами активности – тета- и бета вплоть до практически полной замены альфа-активности регулярными тета- и бета-ритмами. Повышение мощности тета-активности отражает усиление влияния на кору как со стороны лимбических (в первую очередь септогиппокампальных), так и стороны диэнцефальных (преимущественно переднего гипоталамуса) структур, а большая выраженность изменений в правом полушарии объясняется более тесными его функциональными связями с лимбико-диэнцефальными образованиями.

Наряду с общими изменениями ЭЭГ у больных двух групп выявляется и ряд отличий. Особого внимания заслуживает факт частого выявления у больных с неврастенией локальных нарушений активности в задних отделах левого полушария с фокусированием вокруг теменной и височной областей, что может являться отражением изменения функциональной активности либо самой коры (левой теменно-височной области, функцией которой является восприятие и переработка вербальных стимулов), либо активированного гиппокампа, т.е. обнаруживается активация систем мозга, ответственных за эмоционально-мотивационное поведение.

У больных с резидуально-органическим поражением головного мозга, сопровождающимся неврозоподобной симптоматикой более часто обнаруживаются изменения (синхронизация альфа-ритма, в большей степени в передних отделах; появление билатерально-синхронных вспышек медленных волн; пароксизмальная активность), которые отражают дисфункцию структур головного мозга, в первую очередь его диэнцефально-стволовых образований.

Обнаруженные между группами больных различия свидетельствуют о наличии у больных с неврастенией активации систем мозга, ответственных за эмоционально-мотивационное пове-



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

дение, а у больных с резидуально-органическими неврозоподобными расстройствами — более выраженной дисфункции диэнцефально-стволовых образований.

Дальнейший поиск более тонких дополнительных дифференциально-диагностических электроэнцефалографических критериев для четкого отграничения невротических расстройств от неврозоподобных состояний является перспективным и имеет не только принципиально теоретическое, но и важное практическое значение, так как, в конечном счете, определяет всю тактику лечения и его успех.

ПОЛИМОРФИЗМ VAL66MET BDNF,
VAL158MET COMT И GLU713LYS ANKK1
У БОЛЬНЫХ С ПСИХИЧЕСКОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ

Вильянов В.Б., Сорокин А.С.,
Урняева С.И., Соколов Р.Е.

Москва
НДЦ клинической психиатрии

Под амбулаторным наблюдением находилось 112 больных в возрасте от 2,5 до 42 лет. В результате клинического обследования были выделены 3 группы пациентов. Первую (30 испытуемых) составили лица с шизофренией и шизотипическими расстройствами (F 20, F 21), вторую — дети в возрасте от 2,5 до 12 лет с диагнозами «умственная отсталость» (F 71, F 72) и нарушения психологического развития (F 84, F 89) — 36 человек. В третью группу (46 человек) были включены пациенты с погранично психической патологией, квалифицируемой в рубриках F 40, F 41, F 44, F 48, F 60 (МКБ — 10).

Молекулярно-генетическое исследование включало определение генотипа полиморфизмов Val66Met BDNF, Val158Met COMT и Glu713Lys ANKK1. Материалом для генетического исследования являлась кровь пациентов, взятая из кубитальной вены. Аллельный полиморфизм определялся с помощью метода полимеразной цепной реакции. Выделение ДНК производилось на магнитном сепараторе нуклеиновых кислот Chemagic Prepito (ABBIS, Германия), регистрация полимеразной цепной реакции — на амплификаторе ABI PRISM 7500. Распознавание аллелей осуществлялось с по-

мощью праймеров TaqMan производства Applied Biosystems. При определении полиморфизма Val66Met гена BDNF были выделены аллели Val и Met, соответственно, генотипы Met — (ValVal), Met + (ValMet и MetMet), при определении полиморфизма Val158Met COMT — аллели Val и Met, соответственно генотипы ValVal, ValMet, MetMet. Для полиморфизма Glu713Lys ANKK1 — GluGlu, GluLys и LysLys.

Соотношение генотипов Met — и Met+ полиморфизма гена BDNF составило:

1. В группе больных шизофренией: 22 и 8 испытуемых (73,3% и 26,7%);
2. Во второй группе пациентов: 24 и 12 человек, соответственно 66,7% и 33,3%.
3. В третьей группе: 26 и 20 больных, соответственно 56,5% и 43,5%.

Наибольшее количество носителей генотипа Met + было отмечено среди лиц с пограничными психическими расстройствами, наименьшее — среди больных шизофренией.

Генотипы полиморфизма Val158Met COMT в исследуемых группах больных распределялись следующим образом:

1. У больных шизофренией: ValVal — 7 (23,3%), ValMet — 12 (40,0%), MetMet — 11(36,7%). Соотношение количества аллелей Val/Met 26/34 (43,3%/56,7%).
2. Среди пациентов с умственной отсталостью: ValVal — 8 (22,2%), ValMet 20 (55,6%), MetMet — 8 (22,2%). Соотношение аллелей Val/Met 36/36 (50%/50%).
3. В третьей группе больных: ValVal — 12 (26,0%), ValMet — 12 (26,0%), MetMet 22 (47,8%). Соотношение аллелей Val/Met 36/56 (39,1%/60,9%).

Наибольшая частота встречаемости аллеля Met данного полиморфизма отмечена у больных с пограничными психическими расстройствами. Расчет по критерию сопряженности по критерию χ^2 выявил статистическую значимость различий в распределении генотипов в исследуемых группах больных ($\chi^2=8,2$; $p<0,05$).

Генотипы полиморфизма Glu713Lys ANKK1 в исследуемых группах распределялись следующим образом:

1. В группе пациентов страдающих шизофренией: GluGlu — 20 (66,7%); GluLys — 10 (33,3%); LysLys — 0. Соотношение аллелей Glu/Lys — 50/10 (83,3%/16,7%).



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

2. У пациентов с умственной отсталостью: GluGlu – 23 (63,9%); GluLys – 11 (30,6%); LysLys – 2 (5,5%). Соотношение аллелей – 57/15 (79,2%/20,8%).

3. В группе испытуемых с пограничными психическими расстройствами: GluGlu – 19 (41,3%); GluLys – 26 (56,5%); LysLys – 1 (2,2%). Соотношение аллелей Glu/Lys – 64/28 (69,6%/39,4%).

Наибольшая частота встречаемости аллеля Glu зафиксирована у больных шизофренией, наименьшая – у лиц с пограничной психической патологией. Расчет сопряженности показал статистически значимую связь распределения генотипов рассматриваемыми вариантами патологии ($\chi^2=8,6$; $p<0,05$).

Исследуемые молекулярно-генетические показатели ассоциированы с регуляцией обмена дофамина (Val158Met COMT), плотности дофаминовых рецепторов 2 типа (Glu713Lys ANKK1) и нейтрофической защиты (Val66MetBDNF). Полученные данные указывают на различия в молекулярно-генетической предрасположенности развития исследуемых вариантов психической патологии. Допустимо предположение, что у больных шизофренией отмеченная особенность распределения генотипов исследуемых полиморфизмов определяется более высоким риском летальности в перинатальном и неонатальном периодах, что и определяет «накопление» лиц с генотипами, наиболее устойчивых к неблагоприятным воздействиям как эндогенных, так и экзогенных факторов.

АССОЦИАЦИЯ ГЕНА CYP1A2 С РАЗВИТИЕМ ЛЕКАРСТВЕННО ИНДУЦИРОВАННЫХ ДВИГАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Вялова Н.М., Тоцакова В.А.,
Федоренко О.Ю., Семке А.В.,
Говорин Н.В., Сорокина В.А.,
Иванова С.А.

Томск
ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН

Тардивная дискинезия (ТД) является серьезным побочным эффектом длительной антипсихотической терапии у больных шизофренией и развивается у 20-30% больных, получающих тра-

диционные антипсихотики. Двигательные лекарственно-индуцированные расстройства существенно ухудшают качество жизни пациентов и зачастую являются причиной отказа приема нейролептиков. Патогенез двигательных нейролептических осложнений до настоящего времени не ясен. Особая роль принадлежит генетическим факторам, которые могут быть основой чувствительности к развитию ТД у многих пациентов. Наибольшее клиническое значение имеет полиморфизм генов, контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации лекарственных средств. Идентификация у больных соответствующего аллельного варианта, приводящего к изменениям фармакокинетики и фармакодинамики лекарственного препарата, позволяет прогнозировать фармакологический ответ на данный препарат и корректировать схему лечения, значительно повышая его эффективность и безопасность.

Задачей настоящего исследования являлось выявление ассоциации полиморфного варианта гена CYP1A2 с шизофренией в популяции неевропейского происхождения и с развитием ТД у пациентов, получающих антипсихотическую терапию.

Обследовано 319 больных эндогенными расстройствами, проходившими курс стационарного лечения в отделении эндогенных расстройств Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт психического здоровья» СО РАМН, Читинской областной клинической психиатрической больницы и государственном учреждении здравоохранения Кемеровской областной клинической психиатрической больницы. Состояние пациентов на момент обследования соответствовало диагностическим критериям шизофрении, шизотипического, шизоаффективного и острого полиморфного психотического расстройства с симптомами шизофрении по Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10. Разделы F20, F21, F25 и F23.1). Средний возраст больных составил $43\pm 15,8$ лет (от 18 до 70 лет), среди них 196 мужчин и 123 женщины. Средняя продолжительность заболевания к моменту исследования составила 17 ± 14 лет. Все пациенты были на долговременном лечении антипсихотическими препаратами, в основном традиционными антипсихотиками первого поколения (аминазин, галоперидол, хлорпротексин и др.) и некоторыми атипичными препаратами (рисперидон, оланзапин, кветиопин, клозапин) в виде монотерапии или ком-



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

бинаций. Дневные дозы нейролептиков были переведены в соответствующие хлорпромазиновые эквиваленты (для адекватного сопоставления получаемых дозировок). Средняя дневная доза составила $733,6 \pm 40$ мг в хлорпромазиновом эквиваленте. Около 80% пациентов получали антихолинергические препараты (циклодол) для коррекции ТД.

Для оценки двигательных расстройств использовали шкалу патологических непреднамеренных движений AIMS. Для постановки диагноза ТД использовался международный критерий Schooler and Kane (Schooler N.R., Kane J.M., 1982. Особенностью настоящего исследования является разделение тардивной дискинезии на два варианта, которые фенотипически отличаются друг от друга и возможно будут иметь различные патофизиологические механизмы и генетические особенности. Сумма первых четырех показателей по шкале AIMS использована для оценки орофациолингвальной ТД, сумма 5-7 шкал соответствует выраженности лимбтранкальной ТД.

Группу контроля составили 117 психически и соматически здоровых лиц, этнически русских жителей Сибирского региона, без наследственной отягощенности по шизофрении или другим психическим расстройствам, сопоставимых по половозрастному составу с группой больных шизофренией.

Материалом для исследования служила венозная кровь обследуемых лиц, взятая утром натощак из локтевой вены, в пробирки, содержащие ЭДТА. Выделение геномной ДНК проводилось из ядродержащих клеток венозной крови сорбентным методом. Генотипирование полиморфного варианта гена CYP1A2 проводилось методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе StepOnePlus TM Real-Time PCR System с использованием наборов TaqMan Validated SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, США).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ SPSS для Windows, версия 17.0.

Распределение генотипов Cyp1a2*1F (C-163A, rs762551) находилось в соответствии с законом Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 1.09$, $p = 0.7$). 44.8% были гомозиготами по А-аллелю, 44.2% представлены гетерозиготами, и 10% были гомозиготами по С-аллелю. Частоты генотипов в общей группе больных не отличались от распределения частот

в группе здоровых лиц. Для исследования взаимосвязи полиморфизма Cyp1a2*1F (C-163A, rs762551) с ТД, было проведено сравнение частот встречаемости различных генотипов и аллелей этого полиморфизма в группах больных с ТД и без ТД. Подобное сравнение было проведено также относительно орофациолингвального и лимбтранкального подтипов ТД. Проведенный анализ не выявил различий во встречаемости различных аллелей и генотипов полиморфизма Cyp1a2*1F (C-163A, rs762551) среди групп пациентов с и без ТД.

На следующем этапе была оценена степень выраженности различных типов ТД, оцененной по сумме баллов шкал AIMS у носителей различных генотипов Cyp1a2*1F (C-163A, rs762551). Анализ результатов исследования показал, что выраженность ТД в целом и орофациолингвального типа ТД не зависит от носительства изучаемого полиморфизма, в то время как лимбтранкальная ТД ассоциирована с Cyp1a2*1F (C-163A, rs762551) полиморфизмом. Пациенты с генотипом СС имели более высокую сумму баллов по шкалам 5-7 AIMS (2.32 ± 2.7) по сравнению с носителями генотипов АС (1.71 ± 2.2) и АА (1.33 ± 2.08).

Результаты ковариационного анализа (ANCOVA) не выявили влияния таких факторов, как пол ($p = 0,321$), возраст ($p = 0,09$), продолжительность заболевания ($p = 0,213$), дневная доза антипсихотика ($p = 0,738$) на значение параметра суммы баллов по шкалам AIMS 5-7 (тораколюмбальная ТД), в то время как значение генотипа по полиморфизму rs762551 гена Cyp1a2 вносило статистически значимый вклад ($p = 0,039$).

Найденная нами статистически значимо высокая выраженность симптомов ТД у больных шизофренией, носителей генотипа СС полиморфизма Cyp1a2*1F (C-163A, rs762551) в целом соответствует данным литературы, однако в отношении лимбтранкальной ТД эти результаты были продемонстрированы впервые. Механизм этого явления остается неясным. Согласно данным многочисленных исследований, CYP1A2 напрямую вовлечен в метаболизм небольшой группы антипсихотиков, таких как клозапин и оланзапин. Однако, также известно, что CYP1A2 является ферментом с низкой аффинностью и высокой емкостью, и таким образом он включается в метаболизм антипсихотиков при нарастании их концентрации в крови, которое возможно лишь



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

при длительной терапии. Таким образом, при длительном приеме антипсихотиков создаются такие условия, при котором CYP1A2 включается в метаболизм всех групп антипсихотиков, и таким образом может влиять на развитие ТД. Необходимо также отметить, что, согласно результатам предыдущих исследований, фермент CYP1A2 в значительной степени индуцируется при курении. Можно предположить, что снижение плазменного уровня антипсихотиков может быть следствием данного эффекта и характерно для курильщиков. В нашем исследовании 79% пациентов были курильщиками и вследствие этого могли иметь более активный CYP1A2-опосредованный путь метаболизма антипсихотиков.

Таким образом, наши данные свидетельствуют о том, что гомозиготность по rs762551 полиморфизму гена CYP1A2 может быть ассоциирована с лимботранкальной, но не с орофациолингвальной тардивной дискинезией.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ №12-04-33072 «Патогенез двигательных нарушений у больных эндогенными психическими расстройствами на фоне антипсихотической терапии: роль фармакогенетических факторов» (2013-2014).

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ «КИНУРЕНОВОЙ» ГИПОТЕЗЫ
ПРОИСХОЖДЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ

Голимбет В.Е., Коровайцева Г.И.,
Лежейко Т.В., Габаева М.В.,
Абрамова Л.И., Крикова Е.В.

Москва
ФГБУ «НЦПЗ» РАМН

В последние годы при изучении функциональной роли структурных вариаций генов, связанных с ключевыми для организма человека биохимическими процессами, основное внимание направлено на исследование совокупностей генов, формирующих тот или иной биохимический путь. Поиск функциональных полиморфизмов в этих генах и выявление межгенных взаимодействий имеют большое значение для обнаружения фенотипических проявлений, которые являются результатом нарушений в функционировании исследуемого биохимического пути.

Триптофан является одной из незаменимых аминокислот, поступающих в организм человека преимущественно с белковыми компонентами пищи. Как сама аминокислота, так и ее метаболиты участвуют в различных процессах, регулирующих функции большинства клеток, при этом характер регуляции во многом зависит от особенностей обмена триптофана, определяемых конкуренцией между разными путями его деградации. Метаболизм триптофана в организме может проходить по метоксииндольному пути и по кинурениновому пути. В последнем случае образуются метаболиты, обладающие токсическим действием, повышенные концентрации в крови и спинномозговой жидкости которых обнаружены при шизофрении. Несколько лет назад была сформулирована «кинуренин-кинуреновая», или «кинуреновая», гипотеза происхождения шизофрении, которая рассматривает это заболевание как результат дисрегуляции метаболизма триптофана. Гены, которые могут представлять интерес для исследования, связаны с основными этапами превращения триптофана: запуск процесса катаболизма, процесс катаболизма, взаимодействие его продуктов с рецепторами других нейротрансмиттеров. Первые два этапа осуществляются с помощью разных путей. Один из них – превращение триптофана в кинуренин с помощью фермента индоламин-2,3 –диоксигеназы (IDO). Его индукция активируется с помощью воспалительных медиаторов (свободные радикалы и цитокины), которые повышают активность фермента IDO1. Кинуренин превращается в 3-гидроксикинуренин с помощью фермента кинуренин -3- монооксигеназы (КМО), а затем в 3-гидроксиантраниловую кислоту с помощью фермента кинурениназы (KYNU) и далее в конечный продукт – хинолиновую кислоту, которая обладает нейротоксическими свойствами. Также кинуренин под действием фермента кинуренинаминотрансфераз I может быть метаболизирован до кинуреновой кислоты. Второй путь – это трансаминирование триптофана с помощью фермента триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO), который продуцируется астроцитами головного мозга. Этот фермент образуется под действием факторов гуморального иммунитета (интерлейкины IL-4, IL-10, IL-13, антихемотрипсин, комплемент, С-реактивный белок), количество которых существенно возрастает при шизофрении. Таким образом, в кинурениновом пути принимают участие многие гены, кодирующие различные ферменты и цитокины. Взаимодействия



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

между ними и их совместный вклад в развитие болезни до сих пор до конца не изучены.

Целью предлагаемой работы является поиск полиморфизмов генов, связанных с метаболизмом триптофана по кинурениновому пути у больных шизофренией.

Материал и методы. В исследование было включено 101 больных (38.5%) женщин), средний возраст 40.6 (14.0) лет, средний возраст к началу заболевания 25.1 (9.7) лет, с диагнозом параноидная шизофрения (рубрика F20.0 по МКБ-10). Контрольная группа включала в себя 202 человека без психических заболеваний (56,1% женщин), средний возраст 33.5 (13.0) лет. Все участники исследования были этнически русские. Все из них дали информированное согласие на участие в нем. Молекулярно-генетическое исследование включало выделение ДНК из венозной крови больных и проведение генотипирования с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим разделением полученных фрагментов с помощью электрофореза. Статистическая обработка включала в себя построение таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 для оценки значимости различий. Для расчета риска использовали показатель отношение шансов (ОШ) с приведением доверительного интервала при вероятности 95% (95% ДИ).

Результаты. Проведенные нами эмпирические исследования показали, что с риском шизофрении оказались связаны три гена. Это ген интерлейкина-1В, который индуцирует секрецию нескольких воспалительных факторов с помощью различных типов клеток, связывается на их поверхности с соответствующими рецепторами, и инициирует каскад событий, в результате чего происходит мобилизация и активация макрофагов и нейтрофилов. Ген IL-1В расположен на хромосоме 2q14, в его промоторе обнаружены полиморфные локусы -511Т>С (rs16944) и С3954Т (rs1143634). Оба полиморфизма являются функциональными, т.е. при замене нуклеотидов имеет место изменение экспрессии соответствующего белка. Минорные аллели, т.е. аллели с более низкой популяционной частотой, связывают с более высокой продукцией белка, т.е. высокая активность характерна для аллелей Т. Ранее обнаружена ассоциация полиморфизма rs16944 с шизофренией, с риском шизофрении был связан аллель С (Shirts et al. 2006). IDO является ферментом, с помощью которого триптофан

превращается в кинуренин. Ген находится на хромосомном участке 8p12-p11. Полиморфные локусы VNTR и rs9657182 расположены в области промотора гена. Полиморфизм VNTR обусловлен разным числом повторов, состоящих из 24 п.о., а полиморфизм rs9657182 – заменой тимина (Т) на цитозин (С). Ранее ген IDO у больных шизофренией не изучали. КМО превращает KYNU в токсический продукт 3-гидроксикинуренин. На возможную роль КМО в патогенезе шизофрении указывают данные о том, что активность этого фермента в значительной степени снижена в префронтальной коре больных шизофренией по сравнению с контролем. Ген КМО находится на хромосомном участке 1q42-44. Полиморфный локус rs1053230, локализованный в экзоне 15, является несинонимичным и ведет к замещению аминокислот Arg452Cys в соответствующем белке, полиморфный локус rs2275163 расположен в интронной области. Ранее было обнаружено, что полиморфизмы генетических вариантов rs2275163 и rs1053230 ассоциированы с шизофренией (Aoyama et al. 2006).

В результате генотипирования и сравнения всех возможных комбинаций генетических вариантов по 6-ти полиморфизмам в группе больных и контрольной группе был установлен комплексный генотип, содержащий аллель С (rs16944), аллель Т (rs1143634), аллель V1 (VNTR), аллель С (rs9657182), аллель Т (rs2275163) и два аллеля G (rs1053230). Этот генотип был выявлен у 6 (2.9%) человек из контрольной группы и у 12 (11.7%) больных. Различия между частотой этого генотипа в указанных группах были статистически значимы ($\chi^2=9.6$; $p=0.002$; ОШ 4.4 95% ДИ 1.6-12.1).

Заключение. Таким образом, риск развития шизофрении у носителей указанного комплексного генотипа возрастал по сравнению с носителями любой другой комбинации вариантов более, чем в 4 раза. По сравнению с носителями генотипа, содержащего 0-2 вариантов из состава комплексного генотипа, ОШ составил 5.1 (95% ДИ 1.6-15.9). Нужно отметить, что высокий риск развития шизофрении отмечен только для носителей предложенного комплексного генотипа. Другие комбинации, включающие в себя, например, 4 или 5 вариантов из этого генотипа, не представляли риска – ОШ составляло величину, близкую к 1.

Работа выполнена при частичной поддержке грантом РФФИ № 12-04-00108-а.



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД
К ИССЛЕДОВАНИЮ РАССТРОЙСТВ
АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Горбачевская Н.Л., Козловская Г.В.,
Пороховник Л.Н., Голубева Н.И.,
Калинина М.А., Прус Ю.А.,
Сорокин С.Б., Ляпунова Н.А.

Москва
НЦПЗ РАМН,
МГНЦ РАМН,
МГППУ

Расстройства аутистического спектра (РАС) – это пожизненные нарушения социального функционирования, присутствующие на ранних стадиях развития и влияющие на важнейшие аспекты человеческого поведения, такие как социальное взаимодействие, коммуникация, выражение сложных идей и эмоций, формирование и поддержание межличностных отношений. Трудности коррекции этих расстройств обусловлены тем, что они нарушают основные врожденные программы человека – речевые и социальные. Показано, что генетические нарушения и средовые факторы могут нарушить запрограммированный курс развития мозга человека при этих расстройствах. Можно предположить, что в определенных условиях небольшие изменения в геномной ДНК (однонуклеотидные замены или изменение числа копий определенных нуклеотидных последовательностей) могут оказаться критически важными, и генетически предопределенное развитие пойдет по иному, аномальному пути. Такими факторами могут являться разнообразные изменения окружающей среды и образа жизни, с которыми человечество ранее не сталкивалось: изменение пищевого рациона, неконтролируемое количество антибиотиков и пестицидов в продуктах питания, вакцины, различные заболевания и препараты, используемые при терапии этих заболеваний. Все перечисленные факторы могут провоцировать в организме ребенка окислительный стресс (ОС), который, в свою очередь, может повлиять на основные процессы, которые происходят в центральной нервной системе (ЦНС) в период от 10 до 30 месяца жизни, и нарушить нормальный ход онтогенеза. В исследованиях, проведенных в МГНЦ РАМН, было показано, что одни и те же внешние воздействия на культуру клеток *in vitro* могут оказывать разное

влияние в зависимости от их способности преодолевать последствия ОС, и что стрессоустойчивость клеток в значительной степени определяется количеством копий активных рибосомных генов (РГ) в геноме клеток [Вейко и др., 2005]. Этот факт имеет глубинную биологическую подоплеку. РГ кодируют рибосомную РНК (рРНК), основной компонент рибосом. На рибосомах протекает синтез всех белков. Показано, что количество рибосом, зависящее от числа копий РГ в геноме – это лимитирующий фактор максимально возможного уровня белковых синтезов в условиях стресса. Клетки и индивиды с небольшим количеством активных РГ в геноме нормально функционируют в стабильных условиях, но проявляют сниженные адаптивные способности, поскольку не успевают за ограниченное время нарастить интенсивность белковых синтезов до необходимого протективного уровня в условиях стресса любой природы, включая ОС. В работах, проведенных в НЦПЗ РАМН по исследованию количественных параметров ЭЭГ в норме и при расстройствах психического развития было обнаружено, что существуют определенные возрастные закономерности формирования мозга, которые отражаются в параметрах ЭЭГ и что показатели ЭЭГ могут быть маркерами нарушения развития мозга [Горбачевская, 2011].

Целью настоящего исследования было выявление биологических маркеров нарушения развития у детей с РАС. В задачи исследования входило: определение количества активных рибосомных генов в геномах детей с РАС, исследование их корреляции с выраженностью аутистических нарушений, особенностями развития детей и данными количественного ЭЭГ картирования.

Материалы и методы исследования. В основную группу наблюдения вошли 20 пациентов в возрасте от 2,5 до 7 лет с РАС. У трех детей было установлено шизотипическое расстройство личности (F21.8), у восьми детей – рано начавшаяся шизофрения (F20.8), у девяти детей был диагностирован детский аутизм (F84.02). Оценка выраженности аутистических нарушений проводилась с помощью детской рейтинговой шкалы детского аутизма (Childhood Autism Rating Scale – CARS) (Schopler et al., 1980). Сравнительное ЭЭГ-картирование использовалось для оценки особенностей функционирования мозга у детей с РАС, путем сравнения с нормативной базой данных. У всех па-



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

циентов определяли количество копий активных рибосомных генов в геноме путем суммирования усредненных ранговых оценок размера преципитата металлического серебра над каждым из десяти ядрышкообразующих районов лимфоцитов, выделенных из крови пациентов, на препаратах метафазных хромосом, окрашенных нитратом серебра.

Результаты и обсуждение. Развитие всех детей этой группы на первом году жизни сопровождалось специфическими особенностями по типу шизотипического диатеза. На этом фоне у большинства детей было выявлено воздействие провоцирующих факторов – биологических и психологических, реакция на которые зависела от периода онтогенеза, в котором факторы воздействовали. Наибольшее патогенное влияние было выявлено в критические периоды онтогенеза и зависело от количества копий активных рибосомных генов. В нашем исследовании этот показатель был ниже нормативного (среднего в здоровой популяции) во всех подгруппах РАС. Полученные данные можно интерпретировать как наличие у детей с РАС тенденции к повышенной чувствительности к окислительному стрессу. Также была выявлена зависимость показателя активных рибосомных генов (генов рРНК) от выраженности аутистических проявлений. Так, количество копий активных генов рРНК было ниже у пациентов с более тяжелыми аутистическими расстройствами. Сравнение ЭЭГ особенностей с количеством копий активных генов рРНК обнаружило, что для детей с РАС низкое количество копий активных генов рРНК ассоциируется с наличием в ЭЭГ выраженной бета- активности. Таким образом, данные ЭЭГ указывают на нарушение у подавляющего числа исследованных нами пациентов соотношения тормозных и возбуждающих процессов в ЦНС с преобладанием последних. Поскольку РАС являются мультифакториальными заболеваниями, дальнейшие исследования должны базироваться как на определении влияния средовых воздействий, устойчивость к которым в немалой степени зависит от количества активных генов рРНК (рибосомных генов), так и на выявлении генов, нарушение функционирования которых является основной патогенетической причиной этих заболеваний. Исследование диагностированных клиницистами детей с РАС должно включать психологические количественные методы оценки выраженности аутистических нарушений, уровня дезадаптации, ментального возраста ребен-

ка; нейрофизиологическое обследование; генетическое тестирование и определение чувствительности к окислительному стрессу. Необходимо объединить усилия специалистов разного профиля и инициировать создание общероссийских баз генетических и клинико-биологических данных пациентов с РАС. Это позволит проводить первичную профилактику, определять прогноз заболевания и искать пути патогенетической терапии.

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ
БИОПОТЕНЦИАЛОВ МОЗГА НА ЗВУКОВОЕ
ВОЗДЕЙСТВИЕ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ СПЕКТРА ФОНОВОЙ ЭЭГ
У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ
И БОЛЬНЫХ С ДЕПРЕССИВНЫМИ
РАССТРОЙСТВАМИ

Григорьева Е.А., Дьяконов А.Л.

Ярославль

Ярославская государственная медицинская академия

Цель работы. Изучить реакцию биоэлектрической активности мозга на гармоническое звуковое воздействие в соответствии с экстремумами максимум и минимум спектрального состава фоновой ЭЭГ у практически здоровых людей и у больных депрессиями с учетом изменений в клинической картине заболевания.

Методика исследования. Обследовано 86 человек в возрасте от 18 до 50 лет без серьезной психической и соматической патологии и 30 больных с депрессивными расстройствами (17-затяжное и хроническое рекуррентное депрессивное расстройство, 13- первый депрессивный эпизод, 2-4 недельной давности, не леченный) в том же возрасте. Пациенты с затяжными и хроническими депрессиями безрезультатно принимали различные антидепрессанты из группы СИОЗС в сочетании с бензодиазепинами или небольшими дозами атипичных нейролептиков. На время настоящего исследования препараты не отменялись. Клиническая оценка дополнялась оценкой по шкале HAM-D. Регистрировалась фоновая ЭЭГ с последующим спектральным анализом. На спектрограммах были выделены экстремальные значения гармоник спектральной функции. Гармоники с максимальными амплитудами среди ближайших



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

гармоник – экстремумы максимумы и гармоники с минимальными амплитудами среди ближайших – экстремумы минимумы. Затем подавалось звуковое воздействие гармоническим, изменяющимся по частоте звуком от начальной заданной частоты по линейному закону, как с повышением частоты, так и с понижением.

Для каждого обследуемого характерен свой спектр фоновой ЭЭГ, свои экстремумы в данный период времени. Следовательно, гармонический звук был индивидуальным. Кратность гармонического звука (с коэффициентом кратности $2n$) использовалась в диапазоне от 200 до 1500 Гц. Количество звучаний за один сеанс от 4 до 6. Фоновая ЭЭГ, ЭЭГ в момент подачи звука и после него записывались при каждом звучании. Экстремумы после каждого звучания менялись, в результате менялся и звук. У здоровых пациентов проводился один сеанс, у больных от 3 до 15 (в зависимости от продолжительности и качества терапевтического эффекта). Как правило, повторные сеансы были на следующий день после возврата депрессии.

Результаты исследования. При анализе ЭЭГ, полученных при звуковом воздействии было обнаружено, что у практически здоровых людей синхронизация биоэлектрической активности мозга наступала при частоте звука равной или кратной $2n$ частоте экстремумов максимума спектральной функции, а при частоте звука равной или кратной $2n$ частоте экстремумов минимум спектральной функции возникает десинхронизация. При воздействии гармоническим звуком на пациентов с депрессивными расстройствами, также происходила существенная перестройка биоэлектрической активности мозга, которая влияла на клиническую картину депрессии вне зависимости от количества депрессивных эпизодов, от проводимой терапии. Ослабление депрессии после каждого сеанса у больных наступало сроком от 10-30 минут до недели или наблюдался полный продолжительный выход. Улучшение отмечали и сами пациенты, и оно подтверждалось опросом по шкале НАМ-D. В основном это происходило за счет ослабления самого депрессивного настроения, чувства вины, суицидальных мыслей. Другие симптомы шкалы от сеанса к сеансу изменялись более мозаично. В группе больных с затяжными эпизодами в структуре рекуррентного депрессивного расстройства количество сеансов в среднем 10. У 3 (17,65% пациентов)

после кратковременного улучшения депрессия возвращалась на прежний уровень. Возврат воспринимался тяжело и после 15 сеанса работа с ними была прекращена. У больных с первым депрессивным эпизодом количество сеансов в среднем было 8. В 1 случае (7,69%) больной женщине практически безрезультатно были проведены все 15 запланированных сеансов гармонического звукового воздействия. Некоторое ослабление депрессии (с 24 до 17 и 18 баллов) наблюдалось после 4 и 10 сеансов на 4 и 7 суток. После других сеансов – ослабление на минуты.

Вывод. На основании установленной, ранее неизвестной закономерности реакции мозга человека в ответ на гармоническое звучание в соответствии с экстремумами максимум и минимум осуществляется перестройка биоэлектрической активности мозга, способная ослаблять, а в ряде случаев, и устранять депрессивное расстройство.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ТРЕВОЖНО- ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Дмитриев А.С., Винникова И.Н.,
Гузенко О.В.

Москва

ФГБУ «ГНЦССП им. В.П.Сербского»
Минздравсоцразвития РФ

Большой интерес отечественных и зарубежных психиатров к проблемам депрессий обусловлен ростом числа больных с аффективной патологией на протяжении последних десятилетий, появлением большого числа скрытых стертых, атипичных форм (А.Б.Смулевич, 1997; А.С.Тиганов, 1997; Ю.А.Александровский, 2001; С.Н.Мосолов, 2001). Данное обстоятельство обуславливает необходимость уточнения дифференциально-диагностических (клинических и нейрохимических) критериев депрессивных расстройств различной нозологической принадлежности.

Цель: разработка на основании данных нейрохимических исследований дифференцированных подходов к терапии депрессивных состояний в рамках шизотипического расстройства и неврозов.



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

Методы: клинико-психопатологический, нейрохимический (определение дофамина, норадреналина, адреналина, ДОФА (3,4-диоксифенил-аланин), ДОФУК (3,4-диоксифенилуксусная кислота) в крови и моче, серотонина в плазме крови и тромбоцитах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектором), клинико-терапевтический.

Результаты: Было обследовано 64 больных с тревожно-депрессивными расстройствами в рамках шизотипического расстройства по МКБ 10 – F 21 (неврозоподобной вялотекущей шизофрении) – 37 пациентов и невротических состояний по МКБ 10 – F 41.2 – 27 пациентов. В исследование включались пациенты с тревожно-депрессивными состояниями, длительность которых не превышала 2-4 месяцев; возраст больных составлял от 25 до 45 лет (средний возраст – $27 \pm 2,6$ года. Тревожно-депрессивный синдром при шизофрении характеризовался крайним полиморфизмом и диссоциированностью психопатологических проявлений, аффективные расстройства сочетались с жалобами больных на «пустоту в голове», «обрывы», замедленность мыслей, в ряде случаев, «наплывы» мыслей депрессивного содержания. Как правило, переживания больных включали тревожные и ипохондрические опасения, порой носили сенестопатический характер. При невротических состояниях тревожно-депрессивные проявления были более мономорфны, не сопровождалась выраженными нарушениями ассоциативных процессов, аффект тревоги чаще всего был связан с конкретной психотравмирующей ситуацией.

При определении свободных форм катехоламинов в плазме крови у пациентов с невротическими состояниями было выявлено статистически достоверное повышение содержания ДОФА, дофамина, адреналина и ДОФУК по сравнению с группой больных, страдающих шизотипическим расстройством. В то же время уровень, как свободного, так и сульфоконъюгированного норадреналина в плазме крови практически не отличался у больных исследуемых нозологий. При анализе содержания свободных форм катехоламинов в моче больных, страдающих шизотипическим расстройством, было выявлено значительное повышение уровня дофамина и адреналина по сравнению с группой невротических состояний. Интересно отметить, что при расстройствах шизофренического

спектра отмечалось резкое усиление экскреции с мочой конъюгатов всех катехоламинов, а уровень сульфоконъюгированных форм дофамина, норадреналина и адреналина при невротических состояниях существенно превышал количество этих метаболитов. Содержание серотонина в тромбоцитах было достоверно выше у больных с невротическими проявлениями, в то время как уровень этого нейромедиатора в плазме крови практически не отличался в обеих группах. Полученные данные свидетельствуют о существенных отличиях функциональной активности катехоламиновой и индоламиновой систем при депрессиях в рамках шизотипического расстройства и невротических состояний и позволяют предположить, что при шизотипическом расстройстве снижена активность процесса окислительного дезаминирования.

На современном этапе биологической психиатрии наиболее оптимальным и эффективным подходом к выбору индивидуально-ориентированной патогенетической фармакотерапии следует считать сочетание клинического метода с оценкой состояния основных звеньев тех нейромедиаторных систем, на которые предстоит воздействовать с помощью психотропных препаратов, что может быть произведено на основе результатов исследования максимального количества параметров, характеризующих функциональную активность нейромедиаторных систем. По результатам нашего исследования, учитывая, что у больных с невротическими состояниями физиологическая инактивация серотонина по пути удаления активных молекул из зоны взаимодействия с рецепторами значительно усилена по сравнению с пациентами, страдающими шизотипическим расстройством, это может быть основанием для назначения, прежде всего, препаратов селективно ингибирующих обратный захват серотонина. Выяснение индивидуальных особенностей состояния моноаминовых систем при психических расстройствах дает возможность разработать показания для применения в каждом конкретном случае патогенетической фармакотерапии, направленно действующей на «слабые» звенья нейромедиаторных систем (Т.Б.Дмитриева, А.З.Дроздов, Б.М.Коган, 2001).

Таким образом, лечение больных с депрессивными состояниями в рамках шизотипического расстройства и невротических расстройств предполагает использование комплексного (кли-



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

нико-нейрохимического) диагностического подхода, направленного на выбор дифференцированной психофармакотерапии.

ПРИМЕНЕНИЕ МУЛЬТИФАКТОРНОГО
ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО УСТРОЙСТВА
«АЛЬФА ОКСИ СПА» ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ОСНОВНЫХ СИНДРОМОВ
В КЛИНИКЕ ПОГРАНИЧНЫХ
ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Елфимов М.А.

Москва

ФГБУ «ГНЦССП им. В.П. Сербского»

Цель исследования. Изучить эффективность, безопасность и определить предикторы эффективного использования комплекса типа «Альфа Окси СПА» при лечении основных синдромов в клинике пограничных психических расстройств.

Материал и методы. Исследование проводилось по унифицированной схеме. Все больные были рандомизированы на 2 группы: основную и группу контроля. В основную группу вошли 142 стационарных пациента обоего пола в возрасте от 25 до 65 лет. Пациентам этой группы базовая терапия дополнялась полисенсорным физиотерапевтическим воздействием. Численность группы контроля составила 140 человек, им проводился только базовый курс лечения. Средний возраст больных на момент начала обследования составил $49,9 \pm 7,4$ лет (женщин- $49,0 \pm 13,8$, мужчин- $52,7 \pm 7,6$). Продолжительность наблюдения составила 45 дней. Среди исследованных больных основной группы было 58 мужчин (40,8%) и 84 (59,2%) женщины, контрольной группы – 51 (36,4%) мужчин и 89 (63,6%) женщины.

Критерием включения пациентов в исследование явился установленный диагноз в соответствии с критериями МКБ-10: расстройства настроения (F 32-34); невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (F 40-48); органические, включая симптоматические, психические расстройства сосудистого и травматического генеза (F 06).

У всех больных имеющиеся психические расстройства имели полисиндромальную структу-

ру и в зависимости от ведущего психопатологического синдрома были сгруппированы следующим образом:

- Депрессивный синдром (депрессивный эпизод; рекуррентное депрессивное расстройство, дистимия, депрессивная реакция, вызванная нарушением адаптации, органическое непсихотическое депрессивное расстройство) имели 80 больных.

- Тревожный синдром (фобические и тревожные расстройства, паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, тревожно-депрессивное расстройство, тревожная и тревожно-депрессивная реакции, вызванные нарушением адаптации, органическое тревожное расстройство, тревожный синдром структуре других психопатологических синдромов) регистрировался у 81 больного.

- Астенический синдром (неврастения, органическое астеническое (эмоционально лабильное) расстройство, астенический синдром в структуре других психопатологических синдромов) был диагностирован у 104 больных.

- Синдром вегетативной дисфункции (соматоформные расстройства и вегетативные расстройства в структуре других психопатологических синдромов) был установлен у 97 больных.

- Инсомнический синдром – нарушения сна в структуре других психопатологических синдромов был зарегистрирован у 97 пациентов.

Все больные, включенные в исследование, получали лечение в соответствии с Московскими городскими стандартами. Наиболее часто использовались следующие психофармакологические препараты в среднетерапевтических дозах: бензодиазепиновые транквилизаторы – алпразолам, феназепам, диазепам и др.; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина – пароксетин, сертралин, флуоксетин и др.; трициклические антидепрессанты – amitриптилин, мелипрамин; «малые» нейролептики – сульпирид, тиоридазин, перициазин и др.; препараты гипнотического действия – зопиклон, золпидем.

Методология назначения процедур «Альфа Окси СПА» и контроль за их проведением.

Лечение проводилось на «Комплексной реабилитационной установке Alfa Led Oxy Light-Spa» (Сибаритик, ИНК, США, зарегистрировано в Минздраве РФ 21 февраля 1995 года. Регистрационное удостоверение МЗРФ №94/95).



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

Для каждого конкретного пациента программа составлялась врачом-психиатром совместно с врачом-физиотерапевтом. Курс состоял из 10 комплексных полимодальных процедур длительностью 45 мин. отпускаемых через день, использовалась типовая программа «Релаксация» с индивидуальным подбором характеристик отдельных воздействий.

Структура процедур и продолжительность лечебно-реабилитационных программ определялась индивидуально. В структуре процедур использовались следующие воздействия:

Гипертермия воздухом окружающей среды, локальная гипертермия, подогрев ложа капсулы до 52 С, релаксационная музыка, оксигенация капсульного пространства, ароматерапия, вибрационный массаж.

Методы оценки и контроль за ходом лечения. У каждого больного оценивались наличие и степень выраженности 30 клинических признаков, сгруппированных в 5 блоков: 1. Болевые ощущения; 2. Вегетативные расстройства; 3. Нарушения сна; 4. Психопатологические расстройства; 5. Психогенные расстройства физиологических функций.

Оценка клинических признаков осуществлялась с помощью психодиагностических тестов и рейтинговых шкал: «Самочувствие» «Активность» «Настроение» (САН), тревоги Спилберга, депрессии Бека, опросников «Вегетативный баланс», «Качество сна».

Все вышеперечисленные измерения производились у каждого больного 3 раза: 1 – до начала лечения; 2 – на 20-й день (сразу после окончания курса процедур «Альфа Окси СПА»); 3 – на 40-й день (в конце курса лечения в стационаре). Цифровой материал подвергался статистической обработке (достоверность различий при $p < 0,05$)

Результаты и их обсуждение. На примере обследования 142 стационарных пациентов обоего пола в возрасте от 25 до 65 лет с невротическими и органическими непсихотическими расстройствами показана эффективность полимодальных физиопроцедур, реализуемых с использованием аппаратного комплекса «Альфа Окси СПА». К числу наиболее выраженных терапевтических эффектов относятся нормализация вегетативного тонуса, редукция тревожного и астенического синдромов, а также восстановление ночного сна.

При этом динамика ведущих психопатологических синдромов была неоднозначной. К числу наиболее выраженных, быстро наступающих и стабильных терапевтических эффектов препарата относятся нормализация структуры «сон-бодрствование» и стабилизация вегетативного тонуса у больных с невротическими расстройствами. По сравнению с контрольной группой сокращаются сроки редукции тревоги и астении различной этиологии. У больных с депрессивным синдромом повышается качество жизни и удовлетворенность лечением.

Сравнение выраженности клинических признаков (по сумме баллов) до начала и в конце курса лечения показало существенную редукцию психопатологической симптоматики невротического уровня. Степень редукции по разным синдромам составила от 40% до 79%.

Выводы.

1. Комплексные мультимодальные физиопроцедуры с заданными параметрами и учётом ведущего психопатологического синдрома пациента способствуют сокращению наступления сроков ремиссии, положительной динамике психопатологической симптоматики, нормализации структуры «сон-бодрствование» а также стабилизации вегетативной регуляции.

2. Анализ результатов применения «Комплексной реабилитационной установки Alfa Led Oxy Light Spa» показал её высокую эффективность при лечении широкого спектра пограничных психических расстройств невротического регистра с и лёгкой/средней степенью выраженности симптоматики. Подтверждены безопасность и хорошая переносимость процедур, что позволяет рекомендовать этот метод к широкому использованию.

4. Полученные результаты дают основание рекомендовать «Комплексную реабилитационную установку Alfa Led Oxy Light Spa» к использованию при лечении пациентов с пограничными психическими расстройствами.



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

ДЕМЕНЦИИ

АЛЬЦГЕЙМЕРОВСКОГО ТИПА:
ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

Залуцкая Н.М., Незнанов Н.Г.,
Дубинина Е.Е., Захарченко Д.В.,
Щедрина Л.В., Ананьева Н.И.

Санкт-Петербург

Санкт-Петербургский научно-исследовательский
психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Болезнь Альцгеймера как одна из основных причин развития тяжелых когнитивных нарушений у лиц старших возрастных групп во многом детерминирует возрастание социально-экономического бремени нейродегенеративных заболеваний в большинстве стран мира. Подобного рода тенденция характерна и для Российской Федерации, где, согласно статистическим прогнозам, численность больных этой формой деменции к 2015 составит 1 214 330 человек, 40,4% из которых будут находиться на стадии умеренной и тяжелой деменции.

Интенсивные исследования, проводимые с целью разработки эффективных методов терапии и профилактики болезни Альцгеймера, остаются во многом безуспешными вследствие, прежде всего, недостатка надежных клинических диагностических критериев, позволяющих идентифицировать ранние стадии заболевания. Международная классификация болезней 10 пересмотра (1994) и Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR (2000) не ориентированы на идентификацию специфического для данного расстройства клинического профиля и требуют для постановки диагноза лишь выполнения общих критериев деменции и отсутствия других возможных причин ее возникновения. Подобного рода нечеткость диагностических подходов приводит к несовпадениям прижизненного диагноза «Болезнь Альцгеймера» и данных аутопсии в 40-50% случаев. Широко используемые в клинической и исследовательской практике критерии NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, 1984) имеют достаточно высокую диагностическую чувствительность, однако обладают низкой специфичностью, не позволяя, к примеру, разграничить возможную болезнь Альцгеймера и фронто-темпоральную деменцию.

Поскольку образование в головном мозге бляшек с β -амилоидным ядром считается одним из основных патогенетических механизмов болезни Альцгеймера, специфические субстраты, связанные с метаболизмом β -амилоида и его белка-предшественника, рассматривались в качестве возможных кандидатов на роль биомаркеров заболевания. Кроме того, интенсификация свободно-радикальных процессов признается основной причиной гибели нейронов. Нами проведен сравнительный анализ отдельных показателей окислительного стресса в крови пожилых пациентов, страдающих начальными стадиями болезни Альцгеймера, сосудистой деменцией и депрессией позднего возраста. При анализе показателей прооксидантной системы в крови обследованных больных нами не было выявлено статистически достоверных различий. Основные различия были связаны с ферментативной антиоксидантной системой. Мы не наблюдали никаких достоверных различий в активности каталазы эритроцитов у больных с депрессией, БА и сосудистой деменцией. В то же время, у больных с болезнью Альцгеймера активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы (ГПО) эритроцитов была статистически достоверно выше по сравнению с пациентами, страдающими сосудистой деменцией, а активность глутатионредуктазы (ГР) – по сравнению с больными, страдающими депрессией. Общий тиоловый статус с помощью которого определяется уровень SH-групп, связанных с белками и свободных SH-групп, был ниже предельных допустимых колебаний для данного теста в сыворотке исследованных больных всех трех групп. Это свидетельствует о снижении антиоксидантной активности тиоловой системы и дополнительной генерации тиоловых радикалов, обладающих высокой реакционной способностью. Выявленное нами повышение активности СОД и ферментов глутатионового цикла (ГПО и ГР) на ранних стадиях заболевания следует рассматривать как компенсаторную реакцию компонентов АОЗ при состоянии ОС. Однако отсутствие на начальных стадиях заболевания повышения активности каталазы, направленной на снижение уровня перекиси водорода – продукта ферментативной реакции СОД, и снижение тиолового статуса по сравнению с нормативными показателями, свидетельствует о нарушении сбалансированности между компонентами АОС в условиях интенсивной генерации АФК.



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА
ФОСФОЛИПИДОВ:
БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОЦЕНКИ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ПСИХОСОЦИАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ В АМБУЛАТОРНОЙ
ЛЕЧЕБНО-КОНСУЛЬТАТИВНОЙ
ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Зиньковский А.К., Моросеева Е.А.

Тверь

ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России

В рамках биопсихосоциальной модели психических и поведенческих расстройств с позиций системного подхода подчеркивается влияние биологических факторов на реакции личности на болезнь. Современная нейрпсихосоциальная реабилитация базируется на необходимом применении результатов фундаментальных исследований в клинической практике с целью повышения ее превентивного сберегающего потенциала (Гурович И.Я., 2014). Учитывая более чем 20-летний опыт изучения изменения обмена фосфолипидов как биологических маркеров повреждения клеточных мембран при широком спектре психических нарушений (Зиньковский А.К., 1990-2014), в данном исследовании использован указанный подход с целью повышения эффективности психосоциальной терапии в амбулаторной, лечебно-консультативной психиатрической практике.

На базе Тверского ОКПНД была глубоко обследована когорта психически больных (290 человек) лечебно-консультационного приема одного из районных участков за 2010 год. Из общей группы в группу исследования были включены 32 пациента, у которых в течение пятилетнего наблюдения отмечалось затяжное течение заболеваний и частые их обострения, требующие госпитализации. В исследуемой группе было 14 мужчин (43,8%) и 18 женщин (56,2%) в возрасте от 20 до 58 лет (средний возраст $38,6 \pm 5,2$ лет). Основными диагнозами были: расстройство личности у 21 больного (65,6%), органическое заболевание головного мозга у 6 пациентов (18,8%), расстройство настроения у 5 больных (15,6%). В клинической картине вышеуказанных больных преобладали тревога, повышенная утомляемость, ослабление памяти, нарушение сна.

Для оценки изменения обмена фосфолипидов применялся метод инфракрасной спектроскопии (ИКС) сыворотки крови с использованием аппаратного комплекса «ИКАР». Исследование изменения обмена фосфолипидов с помощью ИКС проводилось до и после терапии в течение двух недель унифицированным психотропно-метаболическим комплексом, который включал следующие препараты: 1) антиоксиданты: мексиприм (мексидол) 2,0 мл в/м № 10; 2) церебропротекторы: энцефабол сусп. 1 ст.л. – 3 раза в день; 3) витаминотерапия: мильгама 2,0 мл в/м через день № 10; 4) транквилизаторы: мезапам 0,01 мг 2 раза в сутки, нитрозепам 5 мг на ночь. Контролем служили данные ИКС у 32 практически здоровых лиц. При проведении исследования были соблюдены принципы информированного согласия. Для статистического анализа использовался t-критерий Стьюдента.

Как показал анализ полученных данных, до назначения лечения у обследованных лиц выявлены достоверные отличия по всем каналам спектра между пациентами группы ЛКП (лечебно-консультативного приема) и здоровыми лицами. Особое внимание обращает на себя показатели спектров 7-го, 8-го и 9-го каналов, по которым отличия были наиболее существенны. Так, по 7-му каналу, отвечающему за обмен сфингомиелина, показатели спектра у пациентов группы ЛКП в 3,2 раза выше, чем у здоровых лиц ($p \leq 0,01$), по 8-му каналу – в 2,7 раза ($p \leq 0,01$), а по 9-му – в 2,5 раза ($p \leq 0,01$).

После проведения курса психотропно-метаболической терапии в течение двух недель у большинства пациентов (28 человек, 87,5%) отмечено улучшение клинического состояния (уменьшилось количество жалоб, наладился сон, аппетит, повысился фон настроения), у 4-х (12,5%) видимой клинической динамики не наблюдалось (все эти пациенты имели более длительное течение заболевания и выраженное астеническое состояние до начала терапии).

После лечения инфракрасный спектр крови изменился практически по всем каналам, за исключением 1 и 2 каналов, не связанных с оценкой обмена фосфолипидов. Наиболее статистически достоверные изменения (от $p \leq 0,01$ до $p \leq 0,05$, в порядке убывания) отмечены по следующим каналам: 9 канал (5,5 раза), 7 канал (4,8 раза), 8 канал (4,2 раза), 3 канал (3,6 раза), 5 канал (3,1 раза), 6 канал (2,8 раза), 4 канал (2,5 раза). При сравне-



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

нии показателей ИКС после лечения с группой контроля достоверные изменения отмечены лишь по трем каналам (от $p \leq 0,01$ до $p \leq 0,05$, в порядке убывания): 7 канал (4,7 раза), 8 канал (3,3 раза), 6 канал (2,3 раза), которые в целом отражают существенные изменения в метаболизме фосфолипидов. Можно полагать, что применение указанного терапевтического подхода приводит к уменьшению процессов анаэробного фосфолирования, наращиванию пула фосфолипидов, что свидетельствует о нейропротекторном действии использованных лекарственных веществ.

Необходимо подчеркнуть, что полученные результаты объективной оценки биологического потенциала психического здоровья пациентов обсуждались с ними до и после терапии, что способствует повышению доверия к проводимой терапии, росту уровня комплаентности и «... позволяет сделать самого пациента активным участником реабилитационного процесса» (Гурович И.Я., 2014).

В целом, полученные данные могут использоваться как прогностические критерии течения непсихотических психических расстройств, а также с целью оценки эффективности психосоциальной терапии и реабилитации психически больных в условиях амбулаторного лечебно-консультационного приема.

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ
ГЛИОФИБРИЛЛЯРНОГО КИСЛОГО
БЕЛКА (GFAP) У МУЖЧИН
И ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ
ПРОГРЕДИЕНТНОСТИ ЭПИЛЕПСИИ

Зиньковский К.А., Мусина Л.О.

Тверь

ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России

Цель исследования: изучение диагностической значимости и патогенетической роли изменения уровня глиофибриллярного кислого белка (GFAP) у мужчин и женщин с различной степенью прогрессивности эпилепсии. Материалы и методы исследования. Проведено клинко-неврологическое (120 мужчин и 114 лиц женского пола) и иммунологическое исследование (36 мужчин и 36 женщин, методом случайной выборки), больных различной формой эпилепсии с диагнозом, установленным в

соответствии с Международной классификацией эпилепсии (1989), эпилептических припадков (1981, Киото, Япония) и критериев МКБ-10 на базе Тверской областной клинической больницы №1 им. М.П.Литвинова. В зависимости от степени прогрессивности эпилептического процесса, с учетом данных литературы, обследованные пациенты были распределены на 3 группы. В первую группу (медленнопрогрессивный тип течения эпилепсии-МП) было включено 36 больных мужчин (30%) и 33 женщины (28,9%) с преимущественно мономорфными припадками, длительными (не менее 6 месяцев) и стойкими ремиссиями, отсутствием выраженных когнитивных и личностных расстройств на протяжении 10 лет течения болезни. Вторую группу составили 51 мужчина (42,5%) и 54 женщины (47,4%) со среднепрогрессивным типом течения (СП), который характеризовался полиморфизмом припадков (уже в первые 5 лет заболевания), быстрым темпом формирования когнитивных расстройств, более короткими (менее 6 месяцев) терапевтическими ремиссиями. В этой группе больных прослеживалась тенденция к серийности пароксизмов и обнаруживались клинически выраженные личностные нарушения. В третью группу (прогрессивный тип течения заболевания – ПР) вошло 33 (27,5%) и 27 (23,7%) больных соответственно, которые характеризовались полиморфизмом пароксизмальных расстройств, проявившимся уже в первые 2-3 года болезни, более отчетливой тенденцией к серийному течению припадков (у ряда больных со статусными эпизодами), нарастанием тяжести постиктального периода, а также межприступных расстройств с наличием выраженных когнитивных, личностных нарушений. Аутоантитела к GFAP, а также соответствующие АИАТ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (фотометр «Dynateck», Швейцария) с использованием тест-системы ELI – N (Морозов С.Г. с соавт., 2000). Уровни исследуемых аАТ и АИАТ выражали в процентах от иммунореактивности эталонной сыворотки клинически здоровых лиц (в условных единицах). Ранее при скрининге более 500 здоровых лиц было установлено, что «нормальная иммунореактивность» для нейроспецифических белков находилась в пределах от -15 до + 40% оптической плотности от эталонных значений. Эти значения принимались за нулевые (Морозов С.Г. и соавт., 2003). Реакции, превышающие нормальные значе-



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

ния, считались завышенными; реакции, когда оптическая плотность превышала эталонные значения на 70% – значительно завышенными. Значительно заниженными считались значения менее 40% от эталонных значений. Реакции эталонной и анализируемой сывороток на каждой планшете ставили параллельно. Группу сравнения составили 50 клинически здоровых лиц (по 25 мужчин и женщин) в возрасте от 18 до 49 лет, не страдающих пароксизмами эпилептического или неэпилептического генеза.

Результаты исследования и их обсуждения. Как следует из полученных данных, частота встречаемости изменений уровней аАТ к данному нейроспецифическому антигену у больных эпилепсией статистически значимо ($p < 0,001$) превышала частоту отклонений, наблюдаемых у здоровых лиц. Значительное увеличение содержания аАТ к GFAP наблюдалось у 30 (83,3%) мужчин и 24 (66,7%) обследованных женщин. Сопоставительные данные уровней антиидиотипических «противовесов» (АИАТ) к GFAP сыворотки крови больных эпилепсией мужчин по сравнению со лицами женского пола выявили статистически значимые различия в 1,42 раза ($p < 0,01$) в сторону снижения.

Отмечалось статистически значимое увеличение уровня аАТ между ПР и МП типами течения у мужчин в 2,3 раза, у женщин в 2,9 раза ($p < 0,05$), между ПР и СП – в 1,2 и 1,66 раза ($p < 0,05$) соответственно, между СП и МП – в 1,94 раза у мужчин и 1,8 раза ($p < 0,05$) у женщин. Данные исследования показали статистически значимое ($p < 0,05$) изменение уровней АИАТ к GFAP. Так, у мужчин зафиксировано увеличение уровня АИАТ между ПР и МП типами течения в 2,4 раза у женщин в 1,7 раза ($p < 0,05$); между СП и МП – в 1,24 раза и в 1,71 раза соответственно ($p < 0,05$). У данной группы пациентов (у обоих полов) повышение уровня идиотипических аАТ к GFAP не сопровождалось адекватным увеличением содержания их функциональных противовесов – АИАТ, что указывало на развитие иммунологического дисбаланса, что способствует аутоиммунной агрессии по отношению к ткани мозга. Заслуживает внимания наибольшее повышение титра аАТ к GFAP при ПР и СП типе течения у женщин в отличие от лиц мужского пола, что ассоциируется с повреждением астроцитарной нейроглии, приводящее к активации глутаматергических и гипофункции ГАМК-ергических нейро-

нов, избыточному накоплению глутамата и другим патохимическим процессам, способствующим формированию эпилептического очага и генерации эпилептических разрядов. Выводы. Таким образом, повышение содержания аутоантител к GFAP в сыворотке крови отличает показатели больного эпилепсией от здоровых лиц, что может быть использовано в качестве лабораторного маркера заболевания. Характер и выраженность иммунологических нарушений определяется особенностями клинического течения эпилепсии, а факт увеличения продукции антител к антигену, преимущественно глиального происхождения, более выраженного у исследуемых женщин, может указывать на участие астроцитарной глии в эпилептогенезе и формировании прогрессивности эпилептического процесса. Кроме того, можно предположить, что вышеуказанные изменения возможно свидетельствуют и о патологической инверсии нейропластичности мозга, приводящей к поддержанию дистрофических процессов в кортикальных нейронах и нейроглии у женщин с прогрессирующим типом течения эпилепсии.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОБОЧНЫХ
ЭФФЕКТОВ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ
(ПФТ) У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИИ

Иванов М.В., Иванова С.А.

Санкт-Петербург, Томск
ФГБУ СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева,
ФГБУ НИИПЗ СО РАМН

Сообщение содержит предварительные результаты работы, которая проводится в рамках трехстороннего международного договора о научном сотрудничестве между Санкт-Петербургским НИПНИ им. В.М. Бехтерева, НИИПЗ СО РАМН (г. Томск) и Отделом Фармакологии Гронингенского государственного университета (Голландия).

Актуальность предпринятого исследования объясняется тем фактом, что антипсихотическая терапия улучшая долгосрочный прогноз шизофрении, одновременно может вызывать серьезные побочные эффекты: метаболические, сердечно-сосудистые, двигательные и др. За последние годы показано, что данные фармакогенетических исследований, ориентированные на установление прогностических оценок безопасности примене-



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

ния препаратов этого класса имеют убедительный характер. В качестве генов-кандидатов на роль ответственных за особенности антипсихотического эффекта нейролептиков рассматриваются гены системы цитохромов, серотонина и дофамина. Это связано, например, с тем, что наиболее важным в фармакокинетике психотропных агентов является цитохром P450 2D6, известный как CYP2D6, который конститутивно экспрессируется во многих тканях, особенно в печени, и осуществляет биотрансформацию приблизительно 25% известных лекарств, в том числе нейролептиков.

Цель исследования состояла в изучении полиморфизма генов CYP2D6, DRD2 и HTR2C у больных шизофренией с гиперпролактинемией на фоне антипсихотической терапии.

Материал исследования. Характеристика выборки больных шизофренией: количество обследуемых больных – 94 чел., из них 42 мужчины и 52 женщины. Все пациенты соответствовали общим критериям включения. В качестве контрольной выборки была использована группа здоровых индивидов. Количество обследуемых составило 93 чел., из них 30 мужчин и 63 женщины. Из числа больных шизофренией по дополнительным критериям была сформирована группа случаев с отчетливо неблагоприятным характером течения, осложнявшимся выраженными фармакогенными расстройствами нейроэндокринного характера: уровень пролактина не менее 2000 мкМЕ/мл; наличие стойких нарушений нейроэндокринного спектра (нарушения менструального цикла (НМЦ), половые дисфункции, прибавка массы тела (ИМТ > 27), галакторея, гинекомастия); наличие в анамнезе и (или) при текущем обострении явлений отрицательной терапевтической резистентности; отсутствие полноценных ремиссий на всем протяжении периода наблюдения. В работе проводилось количественное определение концентрации пролактина в сыворотке и плазме крови человека методом твердофазного иммуноферментного анализа. Материалом для исследования служила ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной периферической крови индивидов. Для получения ДНК использовался стандартный фенол-хлороформный микрометод. Определение аллельных вариантов гена CYP2D6 проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени со специфическими праймерами. Результаты реакции детектировали с помощью флуоресцентных Taq-man

зондов, комплиментарных полиморфному участку ДНК. ПЦР проводили с помощью Real-Time ДНК амплификатора. Статистическая обработка проводилась с использованием Microsoft Excel, а также доступный on-line ресурс, расположенный на сайте Мюнхенского института генетики человека <http://ihg2.helmholtz-muenchen.de>.

Согласно полученным результатам особое внимание привлекал вариант: rs3892097 (1846G>A) гена CYP2D6. В ходе генотипирования контрольной выборки по маркеру CYP2D6 (rs3892097) высокая частота гомозиготного генотипа GG (75,2%), а далее по убыванию идут генотипы AG (23,6%) и AA (1,2%). Мажорный аллель G был представлен в контрольной группе с частотой 92,6%, а минорный A с частотой 7,4%, соответственно. Далее проведено сравнение частот генотипов между группами больных и здоровых индивидов для изученных вариантов генов. Согласно этому блоку данных распределение генотипов между группами больных и здоровых индивидов для аллельного варианта CYP2D6 (rs3892097) статистически не отличалось, таким образом можно сделать вывод, что изученный полиморфный вариант гена не ассоциирован с развитием шизофрении. ($\chi^2=7,2$, $p<0,05$). Это, возможно, связано с тем, что цитохром P-450 не является структурным звеном ни в одной из теорий патогенеза шизофрении. При сравнении группы больных с пролактинемией и группы с нормальной концентрацией пролактина выявлена ассоциация полиморфизма (1846G>A) гена CYP2D6 (rs3892097) с развитием пролактинемии у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии ($\chi^2=2,1$, $p>0,005$). Как в первой, так и во второй группе частоты генотипов распределились следующим образом (по убыванию): GG, AG и AA, соответственно. Так же можно, сделать вывод о протективной значимости генотипа AA в отношении развития пролактинемии у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии (OR=0,75; 95% CI: 0,634-0,887; $p=0,0008$). Гетерозиготность по нулевым аллелям и гомозиготность по аллелям с низким уровнем активности проявляются в наиболее клинически важном фенотипе слабого метаболизатора, лишённого ферментативной активности CYP2D6. Ультраметаболизаторы несут в своем генотипе три или более нормальных копии гена [28], хотя описаны ультраметаболизаторы без дупликации.



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

Таким образом, полученные данные позволят объективизировать критерии оценки возможности возникновения нежелательных метаболических нарушений при применении антипсихотиков. Это в свою очередь, может явиться основанием для назначения дифференцированных терапевтических программ, выработать рекомендации по отбору оптимальной терапии на основании индивидуальных особенностей системы цитохрома P450, задействованного в биотрансформации психотропных препаратов. Установленные показатели могут лечь в основу персонализированной терапии данной категории больных. Совершенствование прогностического процесса персонализированной оценки безопасности антипсихотиков различных поколений позволит в свою очередь, повысить эффективность терапевтических мероприятий, улучшить качество жизни и социальную адаптацию больных шизофренией с уменьшением финансовых затрат на дорогостоящую нейролептическую терапию.

ПОИСК БИОМАРКЕРОВ ДЕПРЕССИВНЫХ
РАССТРОЙСТВ

Иванова С.А., Бохан Н.А., Афтанас Л.И.

Томск, Новосибирск

ФГБУ НИИ психического здоровья СО РАМН,

*ФГБУ НИИ физиологии и фундаментальной медицины
СО РАМН*

Депрессия представляет группу расстройств, этиология и точные патофизиологические механизмы, реакция на лечение и исход которых до настоящего времени не известны. Существующая классическая моноаминовая гипотеза депрессии не объясняет в полной мере патогенез аффективных расстройств, на терапию современными антидепрессантами дают ответ лишь 60% пациентов, что говорит о задействовании других механизмов в патогенезе и необходимости поиска новых подходов к изучению депрессивных расстройств и биполярного аффективного расстройства. В настоящее время разрабатываются новые биологические модели изучения аффективных расстройств, которые придают ключевое значение нарушениям гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и поиску биологических маркеров в рамках существования различных гипотез (моноаминовой, эндокринной, биоритмологической, иммуно-вос-

палительной и гипотезы нарушения нейропластичности и нейрогенеза).

Целью настоящей работы явилось изучение содержания стероидов и нейротрофических факторов в сыворотке крови пациентов с аффективными расстройствами и психически здоровых людей и их оценка в зависимости от нозологической формы расстройства.

Материалы и методы. Проведено комплексное клиничко-биологическое исследование 94 пациентов с текущим депрессивным эпизодом (ДЭ) в рамках F31-F33 МКБ-10 (биполярное аффективное расстройство, депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство), проходивших курс лечения в отделении аффективных расстройств клиник ФГБУ НИИПЗ СО РАМН. В качестве контрольной группы для лабораторных исследований обследовано 134 психически и соматически здоровых лиц, соответствующих по полу и возрасту обследуемой группе больных. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2000 г.). Концентрацию кортизола, нейростероидов дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭАС), мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов ЗАО «Алкор Био», «Chemicon International», «Diagnostics Biochem» и автоматического микропланшетного спектрофотометра Epoch BioTek Instruments (США). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS, версия 15,0. В связи с тем, что данные не соответствовали нормальному распределению, результаты представлены в виде медианы и квартилей.

Результаты и их обсуждение. У пациентов с текущим ДЭ при поступлении в клинику наблюдался статистически значимый повышенный уровень концентрации кортизола по сравнению с данным показателем в группе психически здоровых лиц (570 (421-700) нмоль/л, 439 (382-486) нмоль/л, $p=0,018$). При исследовании содержания дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерона-сульфата в сыворотке крови у мужчин с текущим ДЭ была отмечена тенденция к снижению ДГЭАС



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

($p=0,056$), а у женщин уровень ДГЭАС был статистически значимо снижен по сравнению с контролем ($p=0,036$). Концентрация ДГЭА в сыворотке крови как у мужчин, так и у женщин в группе лиц с текущим депрессивным эпизодом понижена по сравнению с контрольными значениями, причем, у пациенток с депрессивными расстройствами снижение выражено в большей степени.

При дальнейшем анализе в зависимости от нозологической формы расстройства было выявлено, что спектр изменений нейрогуморальных факторов связан с вариантом аффективной патологии. Так, для рекуррентного депрессивного расстройства характерны изменения в содержании сывороточных метаболитов, что проявляется в высоких значениях кортизола на фоне сниженного содержания ДГЭАС и BDNF. Отличительной особенностью нейрогуморального спектра у пациентов с биполярным аффективным расстройством является повышение концентрации кортизола ($p=0,08$) на фоне статистически значимого повышения содержания ДГЭА и BDNF ($p=0,03$).

Выводы. Таким образом, для общей группы пациентов с текущим депрессивным эпизодом на фоне выраженной клинической симптоматики характерно повышение концентрации кортизола, снижение концентраций нейростероидов дегидроэпиандростерона-сульфата и дегидроэпиандростерона и тенденция к повышению концентрации мозгового нейротрофического фактора. Полученные результаты подтверждают гипотезу об активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и нарушении нейрогенеза и нейропластичности при депрессии; свидетельствуют о вовлечении нейростероидных и нейротрофических факторов в патогенез депрессии и возможности рассматривать исследуемые показатели в качестве биомаркеров.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №14-04-01157а (2014-2016) «Поиск биомаркеров депрессивных и аффективных расстройств».

КЛИНИКО-НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ В ДИНАМИКЕ ТЕРАПИИ АФФЕКТИВНО-БРЕДОВЫХ СОСТОЯНИЙ

Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Ключник Т.П.,
Пантелеева Г.П., Абрамова Л.И.,
Олейчик И.В., Столяров С.А.

Москва

ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН

Проблема оптимизации терапии эндогенных аффективных расстройств (особенно, депрессивных) имеет высокую медико-социальную актуальность вследствие значительной тяжести этих заболеваний, тенденции к затяжному хроническому течению с многократными рецидивами, широкой распространенности во всех возрастных группах, в том числе, среди трудоспособных лиц молодого и среднего возраста. Будучи системным заболеванием, аффективные расстройства сопровождаются нарушениями не только эмоциональных, но и вегетативных, двигательных и ряда когнитивных функций, что создает серьезные проблемы снижения работоспособности, учебной, социальной и семейной адаптации пациентов. Актуальность проблемы лечения аффективных расстройств обуславливает необходимость клиничко-биологических исследований мозговых механизмов (в том числе, нейрофизиологических и нейроиммунологических) этих заболеваний с целью выявления и уточнения разных аспектов их патогенеза, оптимизации на этой основе имеющихся и разработки новых перспективных патогенетически обоснованных комплексных методов лечения, а также прогноза эффективности терапии.

Цель настоящего исследования – выявление клиничко-нейробиологических коррелятов в динамике терапии аффективно-бредовых состояний.

Материал: В мультидисциплинарное клиничко-нейробиологическое исследование, проведенное с соблюдением современных норм биоэтической этики, были включены две группы пациентов (все женщины, праворукие) с аффективно-бредовыми состояниями в рамках приступообразной шизофрении (F25 по МКБ-10). В первую группу вошло 25 человек (22-48 лет, средний возраст $33,8 \pm 10,7$ лет) с депрессивно-бредовым состоянием. Во вторую группу вошло 17 человек (22-46 лет, средний возраст $32,9 \pm 11,4$ лет) с маниакаль-



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

но-бредовым состоянием. Все пациенты получали адекватную, синдромально обусловленную психофармакотерапию.

Методы: У всех больных дважды (до начала терапии и на этапе становления ремиссии) регистрировали количественные клинические, нейрофизиологические и иммунологические показатели. Клиническое состояние всех пациентов количественно оценивали с использованием шкалы позитивных и негативных симптомов (PANSS), выраженность аффективных расстройств количественно оценивали по шкале Гамильтона для депрессии (HDRS-17) и шкалы Янга для мании (YMRS) у пациентов второй группы. Фоновую ЭЭГ (16 каналов по системе 10-20) записывали в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами с последующим спектральным анализом ЭЭГ и топографическим картированием спектральной мощности ЭЭГ в узких частотных поддиапазонах (дельта 2-4 Гц, тета-1 4-6 Гц, тета-2 6-8 Гц, альфа-1 8-9 Гц, альфа-2 9-11 Гц, альфа-3 11-13 Гц, бета-1 13-20 Гц и бета-2 20-30 Гц). В эти же дни также проводили забор крови с последующим измерением в плазме ряда иммунологических параметров – активности лейкоцитарной эластазы и альфа-1 протеиназного ингибитора, а также уровня аутоантител к фактору роста нервов и к основному белку миелина.

Комплекс количественных клинических, нейрофизиологических и нейроиммунологических показателей подвергали статистической обработке с использованием пакета статистических программ «Statistica для Windows, v.6.0».

Результаты: При выраженном улучшении клинического состояния на этапе становления ремиссии у пациентов с исходным (до начала курса терапии) депрессивно-бредовым состоянием отмечено уменьшение спектральной мощности медленноволновой тета-дельта активности в лобно-центрально-теменных отведениях и низкочастотного альфа-1 ритма в теменно-затылочных отведениях, что отражает улучшение функционального состояния этих отделов мозга. При этом акцент дельта-активности в лобных отделах смещался из левого в правое полушарие. У больных с исходным маниакально-бредовым состоянием спектральная мощность медленноволновой дельта, тета-1 и тета-2 активности в лобно-центрально-теменных областях, напротив, увеличивалась, а

спектральная мощность высокочастотного альфа-3 ритма в затылочных отведениях – уменьшалась, отражая усиление в этих зонах процессов торможения, нормализующих и организующих интегративную деятельность головного мозга. В то же время спектральная мощность быстрой ЭЭГ-активности (особенно, бета-1 диапазона) снижалась в обеих группах пациентов, что, по-видимому, отражает уменьшение остроты психического состояния.

Действительно, корреляционный анализ комплекса количественных клинических, нейрофизиологических и нейроиммунологических показателей выявил между ними ряд статистически достоверных связей. Так, в группе пациентов с исходным (до начала курса терапии) депрессивно-бредовым состоянием значения спектральной мощности дельта, тета-1, тета-2, альфа-1, бета-1 и бета-2 поддиапазонов в большинстве ЭЭГ-отведений, зарегистрированные до начала курса лечения, достоверно положительно ($p < 0.05$) коррелировали со значениями количественных клинических оценок (по шкалам PANSS и HDRS). Кроме того, исходные значения спектральной мощности дельта-поддиапазона в левой лобно-височной области, низкочастотного альфа-1 поддиапазона по всем отведениям и бета-1 и бета-2 поддиапазонов в лобно-височных областях с правополушарным акцентом достоверно положительно ($p < 0.05$) коррелировали со значениями количественных клинических оценок (по шкале HDRS) на этапе становления ремиссии. Таким образом, в этой группе пациентов чем значительнее было снижено функциональное состояние головного мозга (особенно, передних отделов левого полушария) и чем более были активированы передние отделы правого полушария, тем в большей степени сохранялись остаточные симптомы депрессии после курса терапии.

В группе больных с исходным маниакально-бредовым состоянием значения спектральной мощности большинства проанализированных узких поддиапазонов ЭЭГ (кроме высокочастотного альфа-3 поддиапазона) практически во всех ЭЭГ-отведениях, зарегистрированные до начала курса лечения, достоверно отрицательно ($p < 0.05$) коррелировали со значениями количественных клинических оценок (по шкалам PANSS и YMRS) до начала курса лечения, а также со значениями суммы баллов по шкале YMRS и с величиной изменений (улучшения) клинических оценок по шкале PANSS



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

на этапе становления ремиссии. Таким образом, в этой группе пациентов чем более десинхронизированной была исходная ЭЭГ (что соответствует большей остроте психического расстройства), тем значительно улучшалось клиническое состояние после курса терапии.

В обеих группах пациентов также отмечены достоверные корреляции количественных клинических оценок до начала курса терапии и на этапе становления ремиссии со значениями активности лейкоцитарной эластазы и с уровнем аутоантител к фактору роста нервов и к основному белку миелина.

Заключение: Полученные данные подчеркивают значение сниженного функционального состояния лобно-височных отделов коры левого полушария и гиперактивации передних отделов правого полушария в патогенезе депрессивных расстройств, роль дефицита процессов торможения в патогенезе маниакально-бредовых состояний, а также участие нейроиммунологических и нейропластических механизмов головного мозга в аффективной патологии. Кроме того, показано, что некоторые нейрофизиологические и иммунологические показатели могут рассматриваться в качестве предикторов эффективности терапии аффективно-бредовых состояний.

Работа поддержана грантом Российского гуманитарного научного фонда (РГНФ) № 12-06-00019а.

ОТ ВЫЖИВАНИЯ ОСОБИ К ПРОЦВЕТАНИЮ ПОПУЛЯЦИИ: СМЕНА ПАРАДИГМ АДАПТАЦИИ В НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ ПОГРАНИЧНЫХ СОСТОЯНИЙ

Казakov В.Н., Чайка А.В., Бусурин М.Ю.,
Воробьева В.Г., Айкашев С.А.

*Донецк
Донецкий национальный медицинский университет
им. Максима Горького*

Понимание сути такого фундаментального общебиологического и социально-психологического феномена как «адаптация» определяет в итоге содержание концепций здоровья, целей и направлений в разработке средств диагностики, те-

рапии, профилактики заболеваний и реабилитации пациентов.

Процветание популяции вида *homo sapiens* включает, как минимум, повышение выживаемости и, соответственно, увеличение средней продолжительности жизни человека, увеличение популяции, повышение качества жизни большинства людей, со-творение и освоение культуры, в т.ч. улучшение экологии ареала обитания популяции в результате её взаимодействия с внешней средой, прогресс цивилизации.

Адаптация человека, в нашем понимании, обеспечивает процветание популяции посредством взаимодействия в числе прочих двух различных механизмов/стратегий:

а) стресс (общий адаптационный синдром), как известно, обеспечивает приспособление и выживание особи,

б) собственно процветание человека и человеческой популяции происходит при условии преодоления дискомфорта, достижения и поддержания состояния устойчивого психофизического комфорта, которое – в отличие от стресса – является стратегией реализации репродуктивной доминанты (на всех этапах её формирования) и рекреационной функции семьи.

Подобная трактовка адаптации применительно к задачам нейрофизиологии и медицины пограничных состояний позволяет избежать принципиального методологического заблуждения, которое заключается в неадекватном использовании животных моделей стресса для разработки биологических средств коррекции пограничных состояний и профилактической терапии соответствующих заболеваний в психиатрии, неврологии, эндокринологии, иммунологии, гинекологии и других медицинских дисциплинах.

Экспликация и сравнительная характеристика отдельных ключевых положений альтернативных парадигм в зависимости от доминирующей стратегии адаптации (дискомфорт/комфорт vs стресс) представлена следующим образом.

Стратегия адаптации – стресс

Пограничные состояния:

- трактуются исключительно в связи с имеющимся или прогнозируемым заболеванием, обычно хроническим, как его смягчённый вариант, как предвестники обострения или остаточная симптоматика после купирования обострения за-



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

болевания, как симптомы и симптомокомплексы различных этапов ремиссии, как «донозологические» расстройства здоровья, «предболезнь», особые состояния, «промежуточные» между здоровьем и болезнью, в т.ч. конституционально обусловленные нарушения адаптации (диатезы);

- не представляют угрозу для жизни и «не существенно», по сравнению с заболеванием, ухудшают качество жизни пациента;

- по причине их статуса как «ненозологической категории» отсутствуют в международных и национальных классификациях и, соответственно, не подлежат выделению и учёту в медицинской и статистической документации, следовательно, не доступны для эпидемиологических исследований и «невидимы» для органов здравоохранения;

- по причине их статуса как «ненозологической категории» не рассматриваются при обсуждении коморбидной патологии, в т.ч. синтропий;

- исследуются без учёта как содержательной, так и категориальной специфики методами, предназначенными для: а) диагностики соответствующих заболеваний, б) мониторинга показателей физиологических систем организма.

Психофизический дискомфорт:

- не разделяют со стрессом, включая в число психологических и психопатологических характеристик стресса обычно в качестве ординарной фоновой симптоматики, с другой стороны, стресс считают причиной возникновения состояния психофизического дискомфорта;

- расценивают как одно из психосоматических проявлений тревоги и напряжения;

- приводят в качестве симптома множества заболеваний из различных разделов международных и национальных классификаций, уточняя исключительно телесную проекцию этого ощущения;

- в характерных для данного заболевания проекциях расценивают как предвестник или остаточные явления соответствующего болевого ощущения на определённых этапах течения заболевания;

- в поведенческих и физиогномических аналогах как у человека, так и у животных видят переживание редуцированной боли (стресса);

- так же, как и состояние психофизического комфорта, в медицине обычно исследуют в контексте качества жизни и нежелательных эффектов

терапии в ходе клинической беседы и посредством самооценочных опросников.

Стратегия адаптации – преодоление дискомфорта, достижение и поддержание состояния устойчивого психофизического комфорта

Пограничные состояния:

- являются предметом исследования нейрофизиологии и медицины пограничных состояний;

- определяют как «ненозологическую» категорию, где «синдром уступает место аморфным изменчивым флуктуирующим симптомокомплексам с различной мозаикой из слабовыраженных психических, нейровегетовисцеральных, нейроэндокринных и нейроиммунных расстройств, а осевое расстройство и базовое переживание проявляются психофизическим дискомфортом» (Казаков В.Н. и соавт., 2004, 2008; Бусурин М.Ю. и соавт., 2012, 2013);

- объемяют также соответствующие данному определению диатезы, психосоматические и коморбидные заболевания, в т.ч. синтропии, представляют междисциплинарную проблему для практического здравоохранения;

- зачастую протекают неопределённо долго, приводя к снижению резистентности организма и хронификации заболеваний;

- могут ухудшать качество жизни пациента в большей степени, чем та или иная болезнь;

- могут являться причиной бесплодия преимущественно центрального или неясного генеза.

Психофизический дискомфорт:

- наряду с состоянием психофизического комфорта – один из основных предметов исследования в медицине и нейрофизиологии пограничных состояний;

- как осевое расстройство и базовое переживание при пограничных состояниях первичен в соотношении со стрессом и зачастую имеет место при отсутствии последнего;

- поведенческие и физиогномические аналогии у человека представлены стойкими и нередко навязчивыми аверсивными реакциями к объектам самовосприятия, как это мы часто видим, например, при дисморфофобии, предменструальном синдроме, дистимии и других депрессиях, некоторых вариантах женского бесплодия центрального генеза без стресса и «без депрессии» (в последнем случае состояние пациенток никогда в достаточной мере не соответствует диагностическим критериям дистимии);



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

- состояния психофизического комфорта и дискомфорта могут быть изучены объективно посредством измерения пространственных и временных параметров незрительных ретинорефлекторных реакций комфорта/дискомфорта, которые возникают при воздействии стабилизированными или квазистабильными оптическими стимулами на ретинорефлексогенные зоны в парамакулярных и периферических отделах сетчатки; эти реакции относятся также и к разряду аверсивных (методика исследования рецептивного оптического пространства: Бусурин М.Ю. и соавт., 2005; Чайка А.В. и соавт. 2007; хронотоп рецептивного оптического пространства: Казаков В.Н. и соавт., 2008).

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД
К ДИАГНОСТИКЕ РАССТРОЙСТВ
ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО И АФФЕКТИВНОГО
СПЕКТРА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Кевере Л., Пурвиня С., Баузе Д.,
Зейбарт М., Пурвиньш И.,
Пиекусе Л., Драбович А.

Рига

Рижский университет им. Павла Страдыня

Введение. Гомоцистеин (далее – НСУ) впервые описали Butz и du Vigneud в 1932 году. Повышенный уровень НСУ связан с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, инсульт), расстройств развития нервной трубки, осложнений во время беременности, а также психическими заболеваниями. Первоначально в психиатрии НСУ изучали в связи с процессом развития деменции. Тем не менее, в последние годы, появляются данные о возможной роли повышенного уровня НСУ в развитии шизофрении и аффективных расстройств.

Цель. Цель исследования состояла в том, чтобы получить информацию о концентрации НСУ в плазме крови и её изменений в динамике, а также о возможной связи между концентрацией НСУ и полиморфизмом метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR) гена С677Т. Целью исследования также было найти связь между концентрацией НСУ, и особенностями клинического течения шизофрении и аффективных расстройств у детей и подростков. Полученные данные сравнить с контрольной группой.

Материалы и методы. В исследование были включены 118 пациентов (20 больных с непрерывно текущей параноидной шизофренией, 40 пациентов с эпизодически текущей параноидной шизофренией и шизоаффективными расстройствами, 30 пациентов с простой шизофренией и шизотипическими расстройствами и 28 пациентов с аффективными расстройствами). В контрольную группу вошли 94 детей и подростков.

Результаты. Результаты исследования показали, что средний уровень НСУ у больных шизофренией – 11,94 +/- 5,6 мкмоль/л, у пациентов с аффективными расстройствами – 11,26 +/- 3,3 мкмоль/л, а у пациентов в контрольной группе – 7,47 +/- 2,9 мкмоль/л. Полученные данные позволяют предположить, что более высокая концентрация НСУ наблюдаются у пациентов с более тяжелым течением шизофрении (непрерывно текущая параноидная шизофрения – 13,9 +/- 5,2 мкмоль/л, эпизодически текущая параноидная шизофрения и шизоаффективные расстройства – 13,29 +/- 6,5 мкмоль/л) ($r=0,56$; $p<0,01$). В этих двух группах пациентов статистически верны были более высокие уровни НСУ у пациентов, которые были носители мутации С677Т гена МТНFR в гетерозиготной форме ($r=0,58$; $p<0,01$). В остальных исследуемых группах не наблюдалось изменений уровня НСУ в зависимости от генотипа. Было также установлено, что уровни НСУ значительно выше у пациентов с более тяжелым течением расстройств шизофренического и аффективного спектра (более сильная аффективная насыщенность, высокий уровень тревоги).

Выводы. Полученные данные показывают связь, которая существует между полиморфизмом гена МТНFR и уровнем НСУ, а также связь с видом течения расстройств шизофренического спектра. Результаты исследования помогут более точно прогнозировать клиническую форму и вид течения расстройств шизофренического спектра с начала заболевания. Пациентам, которые являются носителями «Т» аллелей гена МТНFR в гомозиготной или гетерозиготной форме, прогнозируется тяжелое течение заболевания. Также таким пациентам необходимо тщательно отбирать лекарства и проводить регулярный мониторинг возможных побочных реакций. У этих пациентов имеется повышенный риск развития проблем со здоровьем, связанных с увеличением уровня НСУ.



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

НЕЙРОКОГНИТИВНЫЙ ДЕФИЦИТ
ПРИ ШИЗОФРЕНИИ КОМОРБИДНОЙ
КАННАБИНОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Климова И.Ю.

Новосибирск
НГМУ

Актуальность проблемы: Шизофренией страдает приблизительно 0,85-1% популяции (Эфроимсон В. Л., 1978; Яничак Ф. Дж. и др., 1999; Смулевич А. Б. 2002; Коцюбинский А. П., Скорик А. И., Аксенова И.О. и др. 2004).

Ряд авторов высказывают мнение о том, что шизофрения и расстройства шизофренического спектра относятся к «нейрокогнитивным заболеваниям», поскольку расстройства когнитивной сферы у больных шизофренией являются «сердцевинной» болезни (М.Магомедова, 2006; M. Nuechterlein 2007; E. Dawson 2008; J.J. Green 2010), поскольку 94% больных шизофренией в той или иной степени обнаруживают нейрокогнитивный дефицит (Р.Я. Вовин 2006; Ю.Ф. Поляков 2009; T. Sharma 2010; G.D. Tollefson 2010; Шмуклер А.Б, 2010; Eack S.M., et al, 2011).

A.Breier (1999) называет нейрокогнитивный дефицит «третьей ключевой группой симптомов» шизофрении, он определяется как недостаточность познавательных функций и развивается вследствие структурно-функциональных нарушений головного мозга. Исследования, проведенные на больших выборках больных шизофренией с различными формами и типами течения болезни, выявили нарушение когнитивных функций почти у 94% больных шизофренией в сравнении с 7% в здоровой популяции (A.J.Saykin et al., 1994; S.Park et al., 1995; T. Sharma, 2003; Ph. Harvey, 2004). Негативные симптомы в большей степени коррелируют с когнитивным функционированием, также установлена связь между рабочей памятью и позитивными симптомами (М.В. Алфимова и соавт., 2004; Савельев А.П., 2011; D. Braff et al., 2005; J.J. Green, 2006).

Согласно данным исследований зарубежных авторов количество пациентов, с так называемым «двойным диагнозом», неуклонно растет и по некоторым оценкам достигает 50% (Cohen S.T, Weiss R., 1996; Rдch B.J., et al., 1999; Moos R.H. et al., 2003). В связи с этим в последние годы увеличил-

ся интерес как отечественных (Кондратьев Ф.В. с соавт., 1987-1998; Клименко Т.В., 1990-2006; Чирко В.В., 2002; Субханбердина А.С., 2004), так и зарубежных исследователей (Zimberg S. 1999; Swofford C., Scheller G., et al., 2000; Grella C., 2003; Sueur C., 2003; Дудин И.И., 2009) к проблеме формирования наркоманий на фоне иной психической патологии. Отмечено широкое распространение употребления препаратов из группы каннабиноидов (Циммер JL, Морган Д.П., 1997; Кошкина Е.А.,2008.; Дмитриева Т.Б., Игонин А.Л., Шевцова Ю.Б., 2010).

Клинические и социальные последствия коморбидности шизофрении и каннабиноидной зависимости изучены недостаточно. Работ, касающихся зависимости от каннабиноидов, немного (Кондратьев Ф.В., Расулов А.Р., 1992; Асанов Т.К., 1997; Фусу Л.И. 2003). Имеющиеся исследования не отражают всей полноты проблемы, многие ее аспекты трактуются противоречиво, отсутствуют эффективные терапевтические программы (Дудин И.И., 2009).

Медико-социальная значимость проблемы заключается в том, что, среди больных шизофренией коморбидной каннабиноидной зависимостью, большой удельный вес составляют лица трудоспособного возраста (S. Frith, 2005; R. Wyatt, 2009, Савельев А.П., 2011).

Непрерывный поиск методов восстановления когнитивных функций приводит к активному изучению не только медикаментозных, но и других, не менее важных психосоциальных путей. Одним из перспективных направлений терапии когнитивного дефицита представляется включение в реабилитационные программы нейрокогнитивных тренингов, являющихся достаточно эффективным, низкочувствительным, но малоизученным методом (Гурович И. Я., 2007; Mc Gurck S. R.; 2002, Roder V.,2003; Kurtz M. M., 2003).

Цель исследования: Оценка степени выраженности когнитивного дефицита среди пациентов с установленным диагнозом «параноидная шизофрения» (F 20.0 по МКБ-10), «психические расстройства и расстройства поведения связанные с употреблением каннабиноидов» (F12.0 по МКБ-10) с использованием нейрокогнитивных тренингов. Разработка коррекционных программ.

Материалы и методы: В исследовании участвовали 56 пациентов (1 группа) (28 женщин, 28 мужчин) с клинически установленным диагно-



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

зом «параноидная шизофрения» (F 20.0 по МКБ-10); 56 пациентов (2 группа) (28 женщин, 28 мужчин) с клинически установленным двойным диагнозом: «параноидная шизофрения» (F 20.0 по МКБ-10) и «психические расстройства и расстройства поведения связанные с употреблением каннабиноидов» (F12.0 по МКБ-10). Были сформированы подгруппы: 1- (совмещение фармакотерапии и тренингов когнитивного дефицита (28 пациентов); 2- (получающие только фармакотерапию (28 пациентов). Возраст пациентов составил от 21 до 25 лет. Использовалось информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось на этапе отсутствия острой психотической симптоматики, отсутствия интоксикации, вызванные употреблением каннабиноидов, отсутствия выраженного интеллектуально-мнестического снижения. Использовались следующие методы: заучивание 10 слов (тест А.Р. Лаурия, 1969), тест на зрительную и моторную координацию, тест «Лабиринты» (D.Wechsler, 1955).

Дизайн исследования: первичное обследование пациентов, проводилось при первом обращении, до начала проведения нейрокогнитивных тренингов; повторное – через 4 месяца, после завершения тренинговых программ.

Результаты исследования: При первичном тестировании испытуемых обеих групп и подгрупп выявлены когнитивные нарушения разной степени выраженности. При повторном тестировании (по истечении четырех месяцев): среди пациентов 1 группы (1 подгруппы) были получены показатели: в 76% улучшение концентрации внимания, в 37% повышение объема долговременной памяти. В 84% отмечается улучшение общеклинической картины, снижение негативной симптоматики. Во 2 группе – ухудшение концентрации внимания в 15%; снижение объема долговременной памяти в 23%; отмечалось прогрессирование общеклинической картины и нарастание негативной симптоматики.

Среди пациентов 2 группы (1 подгруппы) были получены показатели: в 12% улучшение концентрации внимания, в 7% повышение объема долговременной памяти. В 34% отмечается улучшение общеклинической картины, снижение негативной симптоматики. Во 2 группе- ухудшение концентрации внимания в 23%; снижение объема долговременной памяти в 32%; отмечалось прогрессирование общеклинической картины и нарастание негативной симптоматики.

Выводы: Когнитивные нарушения, разной степени выраженности отмечены среди респондентов с клинически установленным диагнозом «параноидная шизофрения» (F 20.0 по МКБ-10) в равной степени выраженности среди респондентов (имеющим «двойной диагноз») с установленным диагнозом «параноидная шизофрения» (F 20.0 по МКБ-10) и «психические расстройства и расстройства поведения связанные с употреблением каннабиноидов» (F12.0 по МКБ-10).

В результате тренировок когнитивных процессов, среди пациентов, страдающих шизофренией, неотягощенной каннабиноидной зависимостью, в 76% отмечено улучшение концентрации внимания, в 37% повышение объема долговременной памяти. В 84% отмечается улучшение общеклинической картины, снижение негативной симптоматики. В результате тренировок когнитивных процессов среди пациентов, страдающих шизофренией, отягощенной каннабиноидной зависимостью в 12% улучшение концентрации внимания, в 7% повышение объема долговременной памяти. В 34% отмечается улучшение общеклинической картины, снижение негативной симптоматики.

Отмечено ухудшение концентрации внимания, снижение объема долговременной памяти, прогрессирование общеклинической картины и нарастание негативной симптоматики, в обеих группах, получающих только фармакотерапию.

Таким образом, отмечена эффективность применения нейрокогнитивных тренингов. Среди лиц страдающих шизофренией коморбидной каннабиноидной зависимостью процент улучшения когнитивных функций значительно ниже, по сравнению с испытуемыми не имеющими коморбидной патологии.

НЕЙРОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Клюшник Т.П., Омельченко М.А., Сарманова З.В., Зозуля С.А., Андросова Л.В., Отман И.Н., Дупин А.М., Каледа В.Г.

Москва

ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН

В настоящее время в рамках проблемы профилактики шизофрении большое внимание исследователей привлечено к доманифестным этапам



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

и поиску клинических и биологических маркеров риска развития психотических состояний.

Целью настоящей работы явилось исследование вовлеченности иммунных реакций (воспалительных и аутоиммунных) в патофизиологию психических расстройств непсихотического уровня, а также анализ возможности использования ряда иммунных параметров в оценке риска манифестации эндогенных психозов.

Материалы и методы. Обследовано 49 пациентов мужского пола юношеского возраста с непсихотическими психическими расстройствами: 1-ая подгруппа (n=19) – расстройства настроения (F31.3, F31.4, F32 (кроме F32.2), F33 (кроме F33.3), F34.); 2-ая подгруппа (n=17) – расстройства личности (F60), 3-ая подгруппа – шизотипическое расстройство (n=13) (F21). В качестве группы сравнения обследованы 124 пациента мужского пола юношеского возраста с острым манифестным приступом. Контрольную группу составили 30 психически и соматически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту с группами пациентов.

Психопатологическая оценка пациентов с непсихотическими психическими расстройствами проводилась с использованием шкал SOPS и HDRS, а манифестных больных – по шкале PANSS. В плазме крови пациентов определяли энзиматическую активность лейкоцитарной эластазы, функциональную активность альфа1-ПИ и уровень аутоантител к нейроантгенам – фактору роста нервов (ФРН) и основному белку миелина (ОБМ). Пациенты обследовались дважды: до (1-ая точка) и после курса терапии (2-ая точка).

Результаты и обсуждение. В обеих группах пациентов (манифестные психозы и расстройства непсихотического уровня) выявлена активация воспалительных реакций (по активности ЛЭ, альфа1-ПИ) по сравнению с контролем ($p < 0,001$), однако активность ЛЭ в группе пациентов с манифестными психозами была достоверно выше, по сравнению с группой пациентов с расстройствами непсихотического уровня ($p < 0,001$). Между подгруппами пациентов с непсихотическими расстройствами достоверных отличий в активности иммунологических показателей выявлено не было. Повышение уровня сывороточных аутоантител к нейроантгенам выявлено только в группе пациентов с манифестными психозами. Это подтверждает наши предыдущие результаты, что аутоиммунный компонент характеризует

наиболее тяжелые и высокопрогредиентные формы психических заболеваний. Дальнейший анализ показал, что в выделенных подгруппах пациентов с расстройствами непсихотического уровня наблюдается значительный разброс иммунологических показателей, в связи с чем, эти пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от величины иммунологических показателей: 1-я подгруппа (n=8) – с активностью ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ, лежащих в диапазоне контрольных значений 2-я подгруппа (n=17) – с умеренным повышением иммунологических показателей, 3-я подгруппа (n=24) – со значительным повышением иммунологических показателей. При исследовании клинико-биологических корреляций были выявлены значимые взаимосвязи: между активностью ЛЭ и оценкой пациентов по шкале HDRS ($r=0,64$, $p=0,0098$) – для пациентов 2-й подгруппы; между активностью ЛЭ и оценкой пациентов по шкале SOPSобщ. ($r=0,47$, $p=0,02$), функциональной активностью $\alpha 1$ -ПИ и оценкой пациентов по шкале SOPSпоз. ($r=-0,61$, $p=0,002$) и SOPSсумм. ($r=-0,43$, $p=0,04$) – для пациентов 3-й подгруппы.

В связи с тем, что активность ЛЭ и уровень аутоантител являются отражением активности и тяжести патологического процесса в мозге, закономерно предположить, что пациенты, имеющие высокие значения этих иммунологических показателей, составляют группу риска по развитию психотического приступа (41 из 49 пациентов).

Повторное обследование, проведенное после лечения (2-я точка), выявило в общей группе пациентов с непсихотическими расстройствами статистически значимое уменьшение баллов по клиническим шкалам, что указывало на улучшение их психического состояния ($p < 0,05$). У этих пациентов наблюдалось также достоверное снижение средних показателей активности ЛЭ по сравнению с 1-й точкой ($p < 0,01$). При анализе динамики иммунологических показателей до и после лечения оказалось, что у большинства пациентов (80%) наблюдалось снижение активности/уровня этих показателей и приближение их к нормальным значениям. У остальных (20%) было выявлено повышение активности/уровня этих показателей. В этих случаях, вероятно, речь может идти лишь о терапевтической ремиссии низкого качества, а не о затухании патологического процесса в мозге, в связи с чем, эти пациенты остаются в группе риска по развитию манифестного психотического приступа и должны находиться под наблюдением специалистов.



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА
В МОНИТОРИНГЕ ПАЦИЕНТОВ
С ЭНДОГЕННЫМИ ПСИХОЗАМИ
(ТЕХНОЛОГИЯ «НЕЙРО-ИММУНО-ТЕСТ»)

Клюшник Т.П., Пантелеева Г.П.,
Олейчик И.В.

Москва
ФГБУ НЦПЗ РАМН

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние годы в области фармакотерапии эндогенных психозов, вопрос изучения ремиссий и их качества по-прежнему сохраняет свою актуальность. По многочисленным данным при формировании ремиссии у большинства больных сохраняются остаточные симптомы, свидетельствующие о высокой вероятности рецидива заболевания и способствующие более низкому уровню социальной адаптации. В связи с вышесказанным, перспективным направлением является поиск дополнительных критериев, в том числе биологических, для мониторинга состояния пациентов, оценки качества и степени полноты ремиссий с целью предотвращения возможности рецидива психоза.

Многочисленные исследования, проведенные в ФГБУ «НЦПЗ» РАМН, а также данные литературы, свидетельствуют о вовлеченности врожденного (воспалительные реакции) и приобретенного (повышение уровня аутоантител к нейроантигенам) иммунитета в патогенез эндогенных психических заболеваний. При исследовании клинико-биологических корреляций среди широкого спектра молекул, принимающих участие в воспалении, были выявлены молекулы, измененный уровень которых в сыворотке крови оказался тесно взаимосвязанным с клиническими особенностями психического состояния пациента, такими как стадия, острота и тяжесть.

Выявленные закономерности послужили основой для создания новой лабораторной технологии «Нейро-иммуно-тест», объективно дополняющей клиническое обследование пациентов с эндогенными психозами в ходе динамики состояния и способствующей оценке остроты психического состояния, а также качества и степени полноты ремиссии.

Технология включает комплексное количественное определение ряда иммунологичес-

ких показателей сыворотки крови, вовлеченных в процесс функционирования нервной системы, и анализ их изменения в динамике заболевания. Анализируются следующие иммунные показатели: энзиматическая активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) – протеаза, локализуемая в азурофильных гранулах нейтрофилов, принимающая участие в разрывании воспаления и нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера; $\alpha 1$ -протеиназный ингибитор ($\alpha 1$ -ПИ) – синтезирующийся печенью белок острой фазы воспаления, который связывается с ЛЭ и снижает ее деструктивный потенциал, что способствует ограничению и разрешению воспалительного процесса; аутоантитела к нейроантигенам – основному белку миелина (ОБМ) и белку S100B.

Характер изменения этих показателей по сравнению с контрольными значениями позволяет предполагать наличие или отсутствие текущего патологического процесса в мозге пациента, оценивать степень его остроты и тяжести. Анализ изменения этих показателей в динамике позволяет вероятно предсказывать закономерный ход траектории дальнейшего развития заболевания.

По совокупности полученных значений иммунологических показателей может быть выделено 6 основных групп диагностических решений: группа 1 – отсутствие текущего патологического процесса в головном мозге (полная ремиссия или состояние выздоровления), группа 2 – текущий патологический процесс в мозге легкой степени тяжести (неполная ремиссия), группа 3 – текущий патологический процесс в мозге средней степени тяжести с выраженным или истощенным компенсаторным потенциалом (подострое состояние, острое психотическое состояние), группа 4 – текущий патологический процесс в мозге средней степени тяжести с наличием аутоиммунного компонента (подострое состояние, выход из психоза), группа 5 – текущий патологический процесс в мозге средней/тяжелой степени с аутоиммунным компонентом (острое психотическое состояние), группа 6 – тяжелый текущий патологический процесс в мозге с выраженным аутоиммунным компонентом (острое психотическое состояние).

Таким образом, иммунологический статус пациента, определяемый с помощью описанных иммунологических показателей, контролирует активность эндогенного психотического процесса и



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

объективно отражает патогенетически заданный стереотип его поэтапного развития.

В ФГБУ «НЦПЗ» РАМН технология «Нейро-иммуно-тест» используется для: 1 – объективизации оценки психического состояния больных с эндогенными приступообразными психозами с целью определения степени активности патологического процесса на разных его этапах и степени выраженности компенсаторного потенциала; 2- мониторинга психического состояния пациентов в ходе патогенетически обусловленной редукции его проявлений, 3 – предикции степени редукции подспудных признаков остроты психических проявлений и их динамики, внешне завуалированных в условиях психотропной терапии, 4 – оценки качества и степени полноты клинически диагностированной ремиссии, 5 – предикции эксацербации заболевания при длительном динамическом наблюдении пациентов в состоянии ремиссии разной степени качества и длительности.

В создании технологии принимали участие сотрудники лаборатории нейроиммунологии и отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБУ НЦПЗ РАМН.

ТЕМПЕРАМЕНТ В СТРЕСС-УЯЗВИМОЙ
МОДЕЛИ ФОРМИРОВАНИЯ
ЭНДОГЕНОМОРФНОЙ ДЕПРЕССИИ

Ковалева А.В., Рожкова Н.Ю.

Иркутск
ГБОУ ДПО ИГМАПО

Со времени выделения эндогенной депрессии (Klein D.F., 1974) в отечественной литературе принято выделять два вида депрессий в зависимости от аутохтонного (эндогенная депрессия) и стресспровоцированного возникновения (эндогенноморфная депрессия) (Краснов В.Н., 2011; Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., 2011). Преципитирующим фактором в формировании эндогенноморфной депрессии выступает стрессовое событие (психическая травма, нозогения и другие неблагоприятные воздействия) при соучастии конституционального предрасположения. Современный биопсихосоциальный подход к генезу депрессии (диатез-стрессовая модель) подразумевает многофакторную модель, по которой биологическая уязвимость

проявляется при условии воздействия стрессоров – неблагоприятных психологических и социально-психологических факторов (Холмогорова А.Б., Горянн Н.Б., 1998).

В структуре личности выделяются: темперамент (от лат. temperamentum – надлежащее соотношение частей), черты характера, а также способности и направленность интересов/мотиваций (Овчинников Б.В. и др., 2005). Темперамент выступает в качестве наследственного биологически детерминированного ядра личности, которое остается стабильным на протяжении всей жизни и устанавливает базовый уровень реактивности настроения и энергии человека (Azorin J.M. et al., 2012). В последние годы зарубежные исследования в основном касались связи темперамента с циклотимией, биполярными расстройствами, суицидальным поведением, в то же время редкими являются исследования связи между темпераментом и депрессивными расстройствами (Gois C. et al., 2012). В отечественной литературе имеются лишь единичные публикации на тему «темперамент и депрессия» (Бобров А.С., 1992; Бобров А.С., Ворсина О.П., 1994; Бобров А.С., Магонова Е.Г., 2010).

Целью настоящего исследования являлось определение взаимосвязи формально-динамического уровня индивидуальности (темперамент) с личностным значением стрессового фактора у больных с эндогенноморфной депрессией.

Материалы и методы. Изучена группа пациентов с непсихотическим единичным и рекуррентным депрессивным эпизодом (ДЭ) в рамках диагностической рубрики МКБ-10 (F 3) «Расстройства настроения (аффективные расстройства)». В течение 2011-2012 гг. осуществлялся безвыборочный набор пациентов, поступивших на обследование и лечение в отделения пограничных состояний, дневного стационара ОКУЗ «Иркутской областной клинической психиатрической больницы №1» и ОГУЗ «Иркутского областного психоневрологического диспансера». Количество пациентов 40 человек, из них 34 женщины (85%), 6 мужчин (15%), средний возраст на момент обследования был равен $48,3 \pm 1,95$ лет (M+s). В 21 наблюдении (52,5%) возникновению депрессии (эндогенноморфная депрессия) предшествовал психогенно спровоцированный фактор, близко к этому числу (n=19, 47,5%) депрессия манифестировала аутохтонно (эндогенная депрессия).



РАЗДЕЛ 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

Исследование формально-динамических свойств индивидуальности (темперамент) проведено после адекватной состоянию пациентов (с учетом тяжести ДЭ, типа течения) психофармакотерапии антидепрессантами I-го и II-го поколения, у ряда пациентов в сочетании с атипичными нейрорептиками. Исследование темперамента у пациентов с монополярной депрессией выполнено с соблюдением всех стандартных предписаний в отношении информирования пациента и согласованно с Комиссией по этике. Оценка темперамента осуществлялась с помощью отечественного опросника формально-динамических свойств индивидуальности (ОФДСИ) и его варианта, предусмотренного для взрослых и основанного на самоотчете испытуемых (ОФДСИ-В) (Русалов В.М., 2004). Статистически значимых различий в частоте типов темперамента среди пациентов с эндогенной и аутохтонной депрессией не выявлено.

В группе пациентов с эндогенной депрессией женщин было 17 (80,9%), мужчин – 4 (19,1%), средний возраст возникновения депрессии составил $43,9 \pm 9,9$ лет. Большая половина изученного контингента с эндогенной депрессией ($n=12$, 57,1%) впервые обратилась за специализированной помощью. Рекуррентное течение выявлено в 42,9% наблюдений ($n=9$), из них у подавляющего большинства ($n=8$) возникновению повторного депрессивного эпизода предшествовала новая актуальная психотравмирующая ситуация, в единичном случае отмечен «перекрестный» механизм рецидивирования депрессии (Бобров А.С., 2013) с аутохтонным возникновением 3-й, 4-ой фаз.

В целях исследования связи типов темперамента с личностной значимостью стрессового фактора применялся метод четырехпольной корреляции (коэффициент j), используемый при сравнении двух переменных, измеренных в дихотомической шкале (Трухачева Н.В., 2012; Шишлянникова Л.М., 2009).

Результаты и обсуждение. Выявлены шесть типов темперамента, свойственных пациентам со стресспровоцированным возникновением депрессии (эндогенная депрессия). В соответствии с систематикой В.М. Русалова (2004) тип и частота темперамента среди изученной группы распределились следующим образом: более половины (52,4%) отвечало критериям «сангино-холерического» типа темперамента, реже это были «холерик»

(19%), «сангвиник» (9,5%), «меланхолик» (9,5%); в единичных случаях пациентам был свойственен «неопределенный, общесмешанный тип» и «меланхо-холерический или смешанный высоко эмоциональный тип» (соответственно по 4,8%).

В определении личностного значения стресс-фактора, предшествующего формированию депрессии, использована систематика с выделением «Утраты», «Угрозы» и «Вызова» (Головизнина О.Л., 2004). Получены положительные корреляционные связи между определенным типом темперамента и личной значимостью стресс-фактора у больных с эндогенной депрессией. Так, лица с «сангино-холерическим» типом темперамента оказались наиболее уязвимыми в отношении стресс-фактора в виде «Утраты» близкого человека, объекта «привязанности и любви» ($j=0,527$, $p=0,01$). К примеру, это была трагическая гибель партнера по браку, единственной взрослой дочери в дорожно-транспортном происшествии, единственного малолетнего сына в результате несчастного случая, скоропостижная смерть взрослого сына от острой сердечно-сосудистой недостаточности. У лиц с «меланхолическим» типом темперамента отмечены положительные корреляционные связи со стресс-фактором в виде «Утраты» прежнего материального благополучия женщиной в ситуации расторжения брака ($j=0,447$, $p=0,025$), у лиц обоих полов был значимым стресс-фактор в виде «Угрозы» материальному благополучию семьи в результате банкротства индивидуального предприятия или невозможности своевременного погашения кредита ($j=0,447$, $p=0,025$), либо «Угрозы» здоровью близкого человека в семье ($j=0,447$, $p=0,025$). При этом у лиц с «меланхолическим» типом темперамента выявлено наличие до трех стресс-факторов предшествующих возникновению депрессии ($j=0,580$, $p=0,005$). Для больных с «неопределенным или общесмешанным» типом темперамента и невысокой профессиональной компетентностью определена возможная корреляционная связь между возникновением депрессии и стрессовым событием с личностной значимостью в виде «Угрозы» потери социального положения ($j=0,689$, $p=0,0005$).

Заключение. В рамках «диатез-стрессовой» модели можно предположить, что тип темперамента выступает в качестве предиспозиционной характеристики, которая при взаимодействии с психотравмирующими средовыми обстоятельства-



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

ми способствует возникновению эндогенной депрессии. Следовательно, биологическая организация человека, в частности его, формально-динамические особенности (темперамент), оказывает существенное влияние на различное восприятие личностно значимого содержания стрессового фактора, предшествующего формированию депрессии. Таким образом, изучение одной из фундаментальных основ организации психики человека (темперамент) позволяет прогнозировать возникновение эндогенной депрессии в зависимости от личностной значимости психогенного стрессового фактора.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА
РЕЦЕПТОРА СЕРОТОНИНА 2A (5-HT_{2A})
У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Колесниченко Е.В., Барыльник Ю.Б.

Саратов

*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России*

Многочисленные клинико-генетические исследования шизофрении свидетельствуют о наследственных основах заболевания. Изучен ряд генов-кандидатов, ответственных за развитие шизофренического процесса, в их числе ген рецептора серотонина 5HT_{2A} (Голимбет В.Е., 2000). Изучение биологических основ шизофрении в контексте молекулярно-генетических механизмов остаётся одним из перспективных научных направлений психиатрии, что определяет актуальность данного исследования в теоретическом и практическом плане.

Целью настоящей работы явилось определение частоты встречаемости аллелей и генотипов гена рецептора серотонина 5HT_{2A} у больных шизофренией, проживающих в Саратовской области.

Материалы и методы: В соответствии с поставленной целью обследовано 207 больных шизофренией, не состоящих в родстве (97 женщин и 110 мужчин; возрастной диапазон – от 18 до 56 лет), с различной продолжительностью заболевания, поступивших для лечения в психиатрические стационары г. Саратова и Саратовской области по поводу обострения шизофренического процесса. Основными критериями отбора являлись: ве-

рифицированный стационарным обследованием диагноз шизофрении «F20» (в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10), соматическое благополучие. Группу контроля составили 96 соматически и психически здоровых лиц без семейной отягощенности по шизофрении (53 женщины и 43 мужчины; возрастной диапазон – от 21 до 63 лет) из числа жителей Саратова и Саратовской области.

Все больные и лица контрольной группы дали информированное согласие на участие в исследовании.

Материалом исследования являлась периферическая венозная кровь пациентов, взятая из кубитальной вены. Материалы для генотипирования отправлялись в лабораторию клинической генетики НЦПЗ РАМН (зав. лабораторией – д.б.н. В.Е. Голимбет), где из образцов крови выделяли ДНК с помощью фенол-хлороформного метода (Grimberg, 1989). Для анализа ассоциации между шизофренией и геном в качестве маркера использовали полиморфизм T102C (аллели T и C) для гена 5-HT_{2A}. Генотипирование проводили путем амплификации ДНК в полимеразной цепной реакции с использованием термоциклера Терцик (ДНК технологии). Для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости интересующего исследователя признака использовали статистический критерий углового преобразования Фишера (ϕ^2 эмп).

Результаты: В результате анализа аллельных частот полиморфизма T102C гена 5-HT_{2A} у больных шизофренией по сравнению с психически здоровыми людьми существенных различий встречаемости аллелей не отмечалось. Распределение генотипов не отличалось от ожидаемого в соответствии с законом Харди-Вейнберга. Не было также найдено ассоциации между изучаемыми генетическими вариантами и шизофренией. Отсутствие связи не всегда указывает на то, что ген не ассоциирован с психическим заболеванием. Ранее проведённые молекулярно-генетические исследования шизофрении показывают, что каждый из генов в целом оказывает небольшое влияние на её развитие. Это влияние трудно выявить, учитывая клиническую гетерогенность шизофрении, которая может в значительной степени зависеть от отдельных клинических особенностей исследуемой группы больных.

Некоторые исследователи указывают на то, что связь соответствующих генов с шизофренией и с некоторыми ее патогенетическими параметрами



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

(нейрофизиологическими, нейропсихологическими или морфометрическими) обнаруживается только в мужских выборках. Поэтому на следующем этапе нашего исследования была предпринята попытка выявить связь полиморфизма T102C гена 5-HTT с параноидной шизофренией в однородных по полу выборках больных и здоровых лиц.

При сопоставлении женских выборок больных шизофренией и здоровых для полиморфизма T102C гена 5-HTT была обнаружена слабая ассоциация с наличием шизофрении, обусловленная более высокой частотой встречаемости гомозигот TT у больных по сравнению со здоровыми женщинами ($\phi^*_{эмп}=2.1$; $p < 0,05$).

При сравнении частоты аллелей и генотипов для полиморфизма T102C гена 5-HTT у страдающих шизофренией мужчин по сравнению с психически здоровыми мужчинами каких-либо значимых различий встречаемости аллелей и генотипов выявлено не было.

Полученные результаты подтверждают мнения о том, что генетическое влияние в развитии шизофрении полигенно и имеет вероятностный характер, а не определяется эффектом одного гена, при этом связь генов-кандидатов с характеристиками психоза обнаруживается только в однородных по полу выборках.

Выводы: В ходе проведенного исследования в женской выборке больных шизофренией была выявлена более частая встречаемость генотипа TT для полиморфизма T102C гена рецептора серотонина 2A (5-HTT) в сравнении со здоровыми женщинами. Вероятно, полиморфизм T102C гена 5-HTT связан с клиническими проявлениями шизофрении у женщин.

ФРАКТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭЭГ
В ДИАГНОСТИКЕ ПСИХИЧЕСКИХ
РАССТРОЙСТВ

Корсакова Е.А., Шульц Е.В., Слезин В.Б.

Санкт-Петербург

*Научно-исследовательский психоневрологический
институт им. В.М. Бехтерева*

Эффективным подходом в области функциональной диагностики психических заболеваний может стать применение методов нелинейной динамики для анализа флуктуаций параметров элек-

тронцефалограммы (ЭЭГ). Известно, что многие биологические сигналы демонстрируют фрактальную, статистически самоподобную темпоральную структуру. Зависимость спектральной плотности мощности таких процессов от частоты имеет вид $1/f^\beta$, где f – частота, β – численный параметр. Фрактальные флуктуации со спектром вида $1/f^\beta$ являются характерным атрибутом сигналов ЭЭГ. **Целью данного исследования** явилась демонстрация возможностей применения метода фрактального анализа ЭЭГ в области дифференциальной диагностики различных психических расстройств.

Обследовано 88 пациентов в возрасте от 17 до 56 лет со следующими диагнозами: 1) шизотипическое расстройство – 10 человек; 2) шизофрения параноидная – 11 больных; 3) шизоаффективное расстройство – 12 пациентов; 4) невротическое расстройство – 37 человек; 5) резидуально-органическое невроподобное расстройство – 18 пациентов. Контрольная группа состояла из 53 здоровых волонтеров в возрасте от 18 до 50 лет. ЭЭГ регистрировалась многополярным методом по системе «10-20» в состоянии пассивного бодрствования. Длительность эпохи анализа составляла 3 мин. Материалом для исследования служили сигналы отведений F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5 и T6. Проводился фрактальный анализ, численными характеристиками которого служили фрактальные индексы низкочастотных (β_1) и среднечастотных (β_2) флуктуаций амплитудных значений (мощности) альфа- и тета-ритмов.

Обнаружено, что фрактальные индексы флуктуаций мощности альфа- и тета-ритмов у больных с различными психическими заболеваниями имеют свои особенности. В диапазоне альфа-ритма во всех рассматриваемых случаях происходит умеренное, но достоверное снижение β_1 во многих областях коры, но при параноидной шизофрении – лишь в правом полушарии, уменьшение же средних значений β_2 отмечается только при шизофрении, шизоаффективном и шизотипическом расстройствах ($p < 0,05$). Параноидная шизофрения характеризуется повышением β_1 и β_2 тета-активности, преимущественно лобных долей, а шизоаффективное расстройство – еще более выраженным ростом фрактальных показателей большинства областей ($p < 0,05$). Уровень фрактального хаоса тета-ритма при шизотипическом расстройстве качественно иной – в одних областях возрастает, а в других – снижается. Так происходит



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

в лобных долях, где слева β_2 , как и у больных с вышеописанными формами шизофрении, достоверно выше, а справа – достоверно ниже, чем в контрольной группе здоровых обследуемых ($p < 0.05$). Основным функциональным критерием дифференциальной диагностики невротических и резидуально-органических невротоподобных расстройств служит совокупность изменений фрактальных характеристик альфа- и тета-ритмов. При невротоподобных расстройствах отмечается большее, чем у больных с невротическими расстройствами, уменьшение величины β_1 альфа-активности в центральных, теменных, затылочных, средневисочных и задневисочных областях обоих полушарий ($p < 0.05$). А у пациентов с невротическими расстройствами происходит более сильное повышение значений β_1 тета-активности, чем у больных с невротоподобными расстройствами, в левых затылочной ($p < 0.01$), средневисочной и задневисочной областях ($p < 0.05$).

Уменьшение β_1 и β_2 альфа-ритма при психических расстройствах свидетельствует об увеличении степени хаотичности и уровня сложности процесса, что в свою очередь отражает нарушение взаимодействия коры со множеством мозговых структур, которые принимают участие в генезе и регуляции альфа-активности — таламусом, ретикулярной формацией продолговатого и среднего мозга. Повышение фрактальных индексов в тета-диапазоне определяется снижением сложности и возрастанием регулярности электрической активности, что предполагает усиление согласованности взаимодействия коры и нижележащих структур, принимающих участие в генезе и регуляции тета-активности – лимбической системы мозга, в частности гиппокампа, гипоталамуса, а также ретикулярной формации ствола мозга. Разнонаправленная фрактальная динамика тета-активности в лобных долях может определяться рассогласованностью механизмов регуляции активности правого и левого полушарий. Изменения фрактальных характеристик при психических расстройствах, по-видимому, являются результатом нарушений функциональной организации взаимодействий различных отделов головного мозга и могут служить для повышения диагностической значимости ЭЭГ при рассматриваемых заболеваниях.

Таким образом, различные формы психических расстройств обладают характерной для каждой из них фрактальной динамикой альфа- и

тета-ритмов, что дает возможность выработать новые количественные критерии объективной оценки патологических изменений электрической активности головного мозга и существенно расширить диагностические возможности применения электроэнцефалографии в области психиатрии. По нарушениям фрактального уровня флуктуаций мощности альфа- и тета-активности можно не только выявлять болезнь, но и более успешно дифференцировать заболевания с близкой клинической картиной. В целом, использование фрактального анализа ЭЭГ имеет большое практическое значение для улучшения диагностики психических расстройств, способствуя тем самым подбору наиболее эффективной терапии.

ФОТОПЕРИОДИЧНАЯ СЕЗОННОСТЬ
ОБОСТРЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЭКЗОГЕННОЙ
И ЭНДОГЕННОЙ ДЕПРЕССИЕЙ,
ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕВЕРНОМ РЕГИОНЕ

Кот Т.Л., Никифорова Е.И.

Ханты-Мансийск

Ханты-Мансийская государственная медицинская академия

Роль депрессии как нозологии или синдрома в современной медицине переоценить крайне трудно. Ситуация с распространённостью депрессии близка к эпидемии – на сегодняшний день депрессивные расстройства различного генеза и уровня зафиксированы у 4–5% населения в мире, а повторные эпизоды и рецидивы происходят в 60% случаев. Для депрессии характерно нарушение сна и суточных колебаний настроения: 90% больных предъявляют жалобы на расстройство сна и 20% больных с нарушениями сна страдают аффективными расстройствами [Мосолов С.Н., 2008]. Одной из наиболее часто обсуждаемых патогенетических теорий аффективных расстройств является идея десинхроноза, выдвинутая еще в 1978 году исследовательской группой под руководством Kripke D.F. Первоначальная сущность теории заключалась о том, что сезонно зависимое течение депрессии может быть связано с ранними эволюционно-биологическими формами выражения сезонно связанных ритмов поведения, которые объясняются фотопериодическими механизмами [Н.А. Корнетов, Г.Г. Симуткин, 2001].



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

В условиях северного региона с характерным паттерном сезонов года и измененным фотопериодом представляется актуальным изучить динамику обострений депрессий и влияние данной патологии на индикаторы показателя качества жизни.

Ретроспективно проанализированы 275 историй болезни пациентов с диагнозом «Депрессивное расстройство»; из них 140 человек – экзогенная форма; 135 – эндогенная форма. Глубина поиска – 13 лет.

При анализе сезонности обострений использовались результаты многолетних метеонаблюдений, в которых выделена характерная для ХМАО-Югры продолжительность сезонов, отличающаяся от других регионов. Осень: с 05 сентября по 11 октября (36 дней); зима: с 12 октября по 27 апреля (203 дня); весна: с 28 апреля по 09 июня (42 дня); лето: с 10 июня по 04 сентября (87 дней).

При сравнении периодов обострения экзогенных депрессий наблюдается следующая картина. Если проводить анализ по общепринятой продолжительности сезонов (что и делается в отчетах лечебно-профилактических учреждений), то оказывается, что действительно максимальное число обострений наблюдается осенью и весной – 33,5% / 27,1%, а летний и зимний периоды характеризуются меньшим числом обострений 19,3% / 20,13%. Если же анализировать число обострений по фактической продолжительности сезонов, то оказывается, что максимальное количество обострений приходится на зиму 53,5% и лето 21,4%, тогда как осенью и весной их количество незначительно 17,1% / 8,0%). Сезонный рисунок обострений при эндогенной депрессии практически такой же: осень – 12,7%; зима – 56,6%; весна – 10,3%; лето – 19,6%.

Исходя из полученных результатов можно говорить о влиянии «полярных» и «белых» ночей на сезонность обострений, которую в северном регионе можно назвать зимне-летней, в отличие от общепринятой (весенне-осенней). Учитывая данные биоритмологических исследований, проведенных в ХМАО-Югре (О.Н. Рагозин, М.В. Бочкарев, 2004-2012) в которых в качестве одного из важных факторов нарушения психофизиологических функций позиционируется фотодесинхронизация, подтверждается теория о существенной роли биоритмологического компонента при нарушении эмоционально-поведенческих реакций.

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ
И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ
ШИЗОФРЕНИИ – ПОИСК ОРИЕНТИРОВ
В ПОТОКЕ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫХ
ДАННЫХ

Лебедева И.С., Каледа В.Г.,
Бархатова А.Н., Семенова Н.А.,
Ахадов Т.А.

Москва

ФГБУ «НЦПЗ» РАМН, НИИИДХиТ ДЗ г. Москвы

Введение. Поиск структурно-функциональных особенностей головного мозга при шизофрении методами нейровизуализации и нейрофизиологии является одним из наиболее разрабатываемых направлений в современной биологической психиатрии. Развитие нейробиологических исследований привело ученых к большему учету клинических показателей – так, в последние десятилетия широкое распространение получил анализ с акцентом на этапе заболевания, в том числе, начальном («первый эпизод») и доманифестном (группы высокого риска). Тем не менее, подобного деления оказалось явно недостаточно, полученные данные об аномалиях структуры и функций головного мозга у разных авторов часто не совпадают между собой.

Анализируя проблему, было высказано предположение о перспективности подхода, при котором выделяются не только отклонения, но и неизменные структурно-морфологических параметры, а также стабильно сохранные структурно-функциональные сети (т.е., ведется поиск минимально допустимого «ущерба» головного мозга, тем не менее, оказывающегося критическим для развития заболевания). В этом контексте большую значимость приобретает персонализированный анализ, когда сопоставление показателей с нормативными данными позволяет определить границы континуума в диапазоне от показателей, не пораженных ни у одного больного, – до группы характеристик, измененных у всех пациентов.

В настоящем сообщении представлены результаты использования данного подхода при анализе данных мультидисциплинарного исследования больных юношеской приступообразной шизофренией.



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

Материал и методы: Общая выборка испытуемых составила 40 больных с диагнозом юношеской приступообразной шизофрении (18-27 лет), которые были обследованы на начальных этапах течения эндогенного процесса (первые 5 лет болезни) в период становления ремиссии после первого или второго психотического эпизода заболевания. Контрольная группа включала 35 подобранных по возрасту и полу психически здоровых мужчин.

Нейровизуализационное обследование проводили на 3Т Phillips Achieva томографе (Phillips, Голландия), оснащенном градиентной системой Dual Quasar, 8-канальной приемной радиочастотной катушкой для головы. Протоколы обследования включали т.н. структурную МРТ (T1W_3D_TFE, TR 8.2 мс, TE 3.7 мс, FA 8 град (средний), FOV 240) с последующей морфометрией – определением объемов серого и белого вещества головного мозга (SPM8, Friston et al., 2007; www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) и диффузионно-тензорную МРТ (протокол DTI high iso, TE 70 ms, TR – 6589 ms, FOV 240), результатом которой являлись характеристики проводящих путей головного мозга. Также проводили обследование методом локализационной протонной МР-спектроскопии (PRESS, TE=35 мс, TR=2000 мс), воксель (20x15x10 мм³) помещали в области средней лобной и надкраевой извилин левого и правого полушарий, колена и валика мозолистого тела (анализировали концентрацию N-ацетиласпартата – вещества, отражающего структурно-функциональную полноценность нейронов).

Регистрацию биоэлектрической активности в 16 отведениях ЭЭГ с полосой пропускания 0.3-70 Гц проводили на 21-канальном аппаратно-программном комплексе топографического картирования биопотенциалов мозга (NeuroKM, НМФ «Статокин», Россия) в комплекте с аудиогенератором (МБН, Россия), обработку проводили с помощью программы Brainsys («Нейрометрикс», Россия). Стандартная парадигма oddball включала вероятность предъявления значимого, целевого стимула (тон, частота 2 кГц, интенсивность 60 дБ) – 0.2 и незначимого, нецелевого (тон, частота 1 кГц, интенсивность 60 дБ) – 0.8. Анализировали пиковые латентности и амплитуды волн N100 (ВП на нецелевой стимул), P300 (ВП на целевой стимул). Регистрация слуховых ВП в парадигме sensory gating проводилась при предъявлении пар звуков (тона, длительность 30 мс, крутизна фронтов 1 мс, громкость 60 дБ) с интервалом внутри

пары – 500 мс и интервалом между парами – 8 с (с вариацией в пределах 20%). Анализировали соотношение амплитуды волны N100 в ВП, зарегистрированных на первый и второй стимул в паре (сходное построение метода см Boutrus et al., 2010).

Результаты и обсуждение: При анализе межгрупповых различий у больных были обнаружены статистически значимые ($p < 0.05$) меньшие показатели фракционной анизотропии в колене мозолистого тела и задней ножке внутренней капсулы слева, меньшие объемы серого вещества в областях верхней височной извилины и островка, а также меньшие амплитуды волн P300, N100, больший латентный период волны P300. Напротив, отличия больных от группы нормы по концентрации N-ацетиласпартата в средней лобной извилине (дорсолатеральная префронтальная кора), колене мозолистого тела, надкраевой извилине, а также по показателям «сенсорного фильтра» (модификация с N100) не достигали уровня статистической значимости.

Полученные данные могут рассматриваться как отражение структурного поражения коры головного мозга в височных долях, аномалий проводящих путей (в том числе, связывающих префронтальную кору левого и правого полушария), нарушений процессов обработки слуховой информации в условиях избирательного внимания. Однако при индивидуальном анализе отклонений у больных были определены испытуемые с «нормальными» структурными и функциональными показателями. И, наоборот, параметры, по которым отсутствовали межгрупповые различия, у отдельных больных могли статистически значимо отличаться от показателей у нормы.

Таким образом, судя по результатам анализа, все выявленные аномалии не являются «обязательными» для развития заболевания. В этой связи, следующим этапом должно стать расширение спектра тестируемых характеристик (в первую очередь сюда будут включены характеристики проводящих путей головного мозга).

Выводы: Проведенный анализ выявил ряд отклонений, как структуры, так и функции головного мозга при шизофрении, однако, все выявленные аномалии не являются «обязательными» для развития заболевания. Дальнейший анализ требует расширения спектра тестируемых параметров (в первую очередь, характеристик проводящих путей головного мозга).

Исследование было частично поддержано грантом РФФИ 12-06-00284а



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

СЕРОТОНИН СЫВОРОТКИ КРОВИ
И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА РЕЦЕПТОРА
СЕРОТОНИНА 2С (HTR2C)
В МОДУЛЯЦИИ ДЕПРЕССИВНОГО
ПОВЕДЕНИЯ

Левчук Л.А., Симуткин Г.Г.,
Лебедева Е.В., Иванова С.А.

Томск
ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН

Результаты современных исследований, посвященных аффективной патологии, весьма неоднозначны, имеется множество гипотез формирования депрессивных расстройств с участием психологических, социальных, генетических, биохимических, иммунологических, эндокринных факторов. Однако, до сих пор нет ясных представлений о причинах и механизмах развития аффективных расстройств. Большинство исследователей полагают, что ключевые патогенетические механизмы депрессивных расстройств связаны с нарушениями нейрохимических процессов (обмена нейромедиаторов, таких как серотонин, норадреналин, ацетилхолин и др.). Депрессивные расстройства сопровождаются снижением активности серотонинергической системы, а также взаимодействиями полиморфных локусов генов серотонинового обмена, определяющими предрасположенность к развитию аффективных расстройств. Полагают, что изменения серотонинергической системы могут представлять собой биологическую основу компонента черт личности, предрасполагающего к депрессивным расстройствам, и депрессивное поведение является процессом, разворачивающимся при взаимодействии факторов, влияющих на черты личности, и факторов, влияющих на состояние личности.

Целью исследования явилась оценка участия серотонинергической системы в модуляции депрессивного поведения.

Материал и методы. Исследование проводили в группе пациентов с аффективными расстройствами (F31-F34, МКБ-10, n=94) и психически и соматически здоровых человека (n=134), соответствующих по полу и возрасту обследуемой группе больных. Концентрацию серотонина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов «Серотонин

ELISA» («IBL HAMBURG», ФРГ) и автоматического микропланшетного спектрофотометра Epoch BioTek Instruments (США). Генотипирование по локусу rs6318 (Cys23Ser) гена рецептора 2С серотонина (HTR2C) проводили с применением набора реагентов TaqMan® SNP Genotyping Assay и Real-Time ДНК амплификатора «StepOnePlus» фирмы Applied Biosystems (США). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS, версия 15,0.

Результаты и их обсуждение. Статистический анализ содержания сывороточного серотонина у лиц с депрессивными расстройствами выявил значимые различия в концентрации изучаемого нейромедиатора между основной группой и группой контроля (153 (81,3-242) нг/мл и 195 (141-215) нг/мл, p=0,00023). Исследование динамики содержания серотонина в процессе фармакотерапии показало тенденцию к повышению концентрации серотонина на 28 день фармакотерапии до 174 (90-224) нг/мл. Изучение нейрогуморального признака в сыворотке крови лиц с текущим депрессивным эпизодом в зависимости от варианта аффективного расстройства не выявило статистических различий, однако, уровень сывороточного серотонина выше в группе лиц с биполярным аффективным расстройством по сравнению с группой лиц с депрессивным эпизодом и рекуррентным депрессивным расстройством (157 (81,3-242) нг/мл; 135 (95,4-225,3) нг/мл и 143 (87,6-216) нг/мл, соответственно).

Исследование содержания гуморального серотонина у пациентов с текущим депрессивным эпизодом в зависимости от наличия типичных и атипичных депрессивных симптомов показало, что для лиц с атипичной депрессивной симптоматикой характерна тенденция к более высокой концентрации серотонина в сыворотке крови по сравнению с группой пациентов с типичной депрессивной симптоматикой (139 (89,4-251) нг/мл и 157 (94,5-196) нг/мл).

Дальнейшим этапом нашей работы было исследование полиморфного варианта Cys23Ser гена рецептора 2С серотонина (HTR2C). Ген HTR2C локализован на X хромосоме в регионе Xq24, в связи с чем анализ распределения частот генотипов проводили с учетом полового признака. Исследование распределения частот генотипов 5-HTR2C в обследованных группах показало преобладание гомозиготного генотипа GG как в группе



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

женщин, так и в группе мужчин; частота данного генотипа в группе женщин с текущим депрессивным эпизодом составила 73,3%, в группе здоровых женщин – 85,7%. В группе мужчин с текущим депрессивным эпизодом частота GG равна 78,9%, в группе контроля – 82,1%. Вторым по частоте встречаемости в группе больных и здоровых женщин был гетерозиготный генотип CG, частота его составила 14,7% и 14,3%, соответственно. Наиболее редким генотипом в группе женщин был гомозиготный генотип CC, этот генотип обнаружен у 12% пациенток, в группе здоровых лиц его обнаружено не было. Обращает на себя внимание различие в распределении генотипов в группах мужчин, так, в группе мужчин с текущим депрессивным эпизодом вторым по частоте встречаемости был генотип GC (15,8% пациентов), менее всего представлен гомозиготный генотип CC (5,3% больных мужчин), в то время как в группе здоровых мужчин вторым по частоте встречаемости был генотип CC (14,9% здоровых мужчин), реже всего встречался генотип GC (3,5% мужчин из группы контроля).

По частоте встречаемости аллелей в исследуемых группах преобладал аллель G, так, в группе женщин с текущим депрессивным эпизодом частота этого аллеля составила 81%, в выборке здоровых женщин – 93%. Минорный аллель С в группе пациенток составил 19%, в группе психически здоровых женщин – 7%. В группе мужчин с текущим депрессивным эпизодом частота аллеля G составила 87%, в группе здоровых мужчин – 76%. Частота минорного аллеля С у мужчин из основной группы составила 13%, у мужчин из группы контроля – 24%.

Генотипирование по локусу Cys23Ser гена HTR2C выявило статистические различия между распределением генотипа CC у женщин с текущим депрессивным эпизодом по сравнению с психически и соматически здоровыми женщинами ($\chi^2=8,2$; $p=0,016$). Анализ распределения аллелей показал, что частота аллеля С статистически выше у пациенток с текущим депрессивным эпизодом, чем у женщин контрольной группы ($\chi^2=7,57$; $p=0,006$). В ходе проведенной статистической обработки полученных данных было выявлено, что самая низкая концентрация сывороточного серотонина наблюдалась у пациенток с генотипом CC гена HTR2C и составила 71 (58-85) нг/мл, а самая высокая концен-

трация серотонина отмечена при генотипе GG гена 5-HTR2C и составила 174 (92-232) нг/мл.

Известно, что экспрессия гена HTR2C с аллелем С в локусе Cys23Ser приводит к образованию белка, имеющего в 2 раза более низкую аффинность к серотонину, белок, кодируемый аллелем С, связывается с молекулами модулятора с силой в два раза меньшей, чем вариант молекулы, получаемый от аллеля G. Это подтверждает показанное нами сниженное содержание сывороточного серотонина у носителей генотипа CC по сравнению с носителями генотипа GG.

Выводы. Таким образом, нами показано, что для пациентов с текущим депрессивным эпизодом характерно статистически значимое снижение содержания сывороточного серотонина, изменение содержания нейрогуморального фактора связано с вариантом аффективной патологии, тяжестью текущего депрессивного эпизода и наличием атипичной депрессивной симптоматики. Для женщин с текущим депрессивным эпизодом характерно значимое повышение частоты встречаемости гомозиготного генотипа CC и аллеля С гена рецептора 2C серотонина (HTR2C) по сравнению с психически здоровыми женщинами. Полученные результаты согласуются с данными исследований, проведенных в последние годы, и подтверждают участие серотонинергической системы в патогенезе депрессивных расстройств. Таким образом, аффективные расстройства представляют собой результат сложного взаимодействия связанных друг с другом нейрогуморальных и генетических факторов, благодаря совместному функционированию которых и строится база для прогрессирования психического заболевания с депрессивной симптоматикой.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ №14.120.14.3854-МК и РФФИ №14-04-01157.



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА
ГЕНА РЕЦЕПТОРА СЕРОТОНИНА
HTR2C (CYS23SER) С ЛИЧНОСТНОЙ
ТРЕВОЖНОСТЬЮ У БОЛЬНЫХ
ШИЗОФРЕНИЕЙ И ПСИХИЧЕСКИ
ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Лежейко Т.В., Коровайцева Г.И.,
Аксенова Е.В., Столяров С.А.,
Болгов М.И.

Москва
ФГБУ «НЦПЗ» РАМН

В литературе накапливаются данные о том, что межиндивидуальные различия по особенностям личности, связанными с чертами тревожного ряда (тревожность, невротизм, избегание ущерба) могут быть обусловлены различиями в структурной последовательности генов, участвующими в обмене серотонина. Это гены переносчика серотонина, рецептора серотонина типа 2A. В то же время практически нет работ, в которых бы исследовали ассоциацию черт тревожного ряда с геном, кодирующим рецептор серотонина типа 2C (5-HTR2C). Эти рецепторы участвуют в регуляции настроения, тревоги, сна, аппетита, сексуальных функций (Heisler et al 2007). 5-HTR2C преимущественно распространены в среднем мозге, гипоталамусе, стриатуме, предполагается их участие в опосредовании связей между этими подкорковыми образованиями и структурами коры головного мозга. Ген 5-HTR2C локализован на участке хромосомы Xq24. В нем обнаружен полиморфизм, который обозначают Cys23Ser (rs6318). Он обусловлен заменой тринуклеотида гуанин (G) на цитозин (C). Это однонуклеотидный полиморфизм имеет функциональный характер с более высокой экспрессией аллеля Ser (C). Сообщалось об ассоциации полиморфизма Cys23Ser с депрессией и биполярными аффективными расстройствами (Lerer et al.2001), при этом частота аллеля Ser была выше в группе больных, по сравнению с контролем.

Цель настоящего исследования состояла в поиске ассоциации полиморфизма Cys23Ser 5-HTR2C с личностной тревожностью у больных шизофренией и психически здоровых лиц.

Материал и методы. В исследовании приняли участие больные с расстройствами ши-

зофренического спектра и контрольная группа психически здоровых испытуемых. Выборка больных состояла из 502 человек (320 женщины и 182 мужчины, средний возраст $33,3 \pm 15,0$ лет, возраст к началу заболевания $26,0 \pm 13,0$ лет), с диагнозом шизофрения (рубрика F20 по МКБ-10).

Группа психически здоровых людей включала в себя 507 (315 женщин и 192 мужчины, средний возраст $30,8 \pm 13,0$ лет). Все участники дали информированное согласие на исследование.

Определение аллельных вариантов гена HTR2C проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для оценки черт тревожно-депрессивного ряда использовали Шкалу личностной тревожности Спилбергера – Ханина (STAI), шкалу Личностного опросника Айзенка (EPI). Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica 6.0. Использовали однофакторный дисперсионный анализ.

Результаты и их обсуждение. Поскольку полиморфизм Cys23Ser локализован на хромосоме X, результаты генотипирования анализировали отдельно для мужчин и женщин. В группе здоровых испытуемых оказалось 178 мужчин с генотипом Cys и 16 мужчин с генотипом Ser. У женщин распределение генотипов было следующим: генотип CysCys (234 человека), генотип CysSer (70 человек), генотип Ser Ser (9 человек). Уровень личностной тревожности в группе мужчин был практически одинаков: 40.8 (6.5) баллов для носителей генотипа Cys и 40.8 (8.4) для носителей генотипа Ser. У женщин с генотипом SerSer уровень личностной тревожности был наиболее низким по сравнению с носителями генотипов CysSer и CysCys.: 41.0 (9.7) балла против 46.3 (9.2) и 44.3 (8.7) баллов, соответственно. Однако значимость различий была отмечена лишь на уровне тенденции ($p=0.08$). Уровень невротизма у мужчин с генотипом Cys составил 10.8 (4.7) балла, а у носителей генотипа Ser – 9.9 (5.0) балла. У женщин с генотипом SerSer уровень невротизма был 13.0 (2.3) балла, с генотипом CysSer – 13.0 (5.2) балла, с генотипом CysCys – 12.8(4.9). Все различия не достигали статистической значимости. В то же время оценка личностной тревожности и невротизма в группах мужчин и женщин без учета генотипа показала, что у женщин эти показатели значимо выше, чем у мужчин: 44.6 (8.9) по сравнению с 40.8 (8.2) баллами ($p=0.00002$) для тревожности и 12.8 (4.9) по



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

сравнению с 10.87 (4.7) баллами ($p=0.00002$) для невротизма.

В группе больных шизофренией оказалось 152 мужчины с генотипом Cys и 30 мужчин с генотипом Ser. У женщин распределение генотипом было следующим: генотип CysCys (229 человек), генотип CysSer (79 человек), генотип Ser Ser (12 человек). Уровень личностной тревожности в группе мужчин составил 46,0(9,8) баллов для носителей генотипа Cys и 47,5 (8,4) для носителей генотипа Ser. У женщин с генотипом SerSer уровень личностной тревожности был 48,5 (9,6), с генотипом CysSer – 50,4 (9,9) и с генотипом CysCys – 50,3(9,7) балла. Уровень невротизма у мужчин с генотипом Cys был ниже, чем у носителей генотипа Ser 11,3 (5,2) и 13,0(4,9) баллов, соответственно. Однако различия наблюдались на уровне тенденции ($p=0.08$). У женщин с генотипом SerSer уровень невротизма был 13.4 (4,4) балла, с генотипом CysSer – 14,6 (5.2) балла, с генотипом CysCys – 14,1(4.8). Значимых различий не обнаружено. В то же время оценка личностной тревожности и невротизма в группах мужчин и женщин без учета генотипа показала, что у женщин эти показатели значимо выше, чем у мужчин: 50,7 (9,7) по сравнению с 46,3 (9,6) баллами ($p=0.00001$) для тревожности и 14,2 (4.9) по сравнению с 11,6 (5,9) баллами ($p=0.00001$) для невротизма.

Таким образом, мы не получили однозначных данных о связи между полиморфизмом Cys23Ser и выраженностью черт личности тревожного ряда. Данные о различиях получены на уровне тенденции, поэтому можно только предполагать, что эта связь зависит от пола и от того, является ли испытуемый психически здоровым человеком или имеет диагноз шизофрении. У психически здоровых женщин-носителей аллеля Cys были выше показатели личностной тревожности. Напротив, в группе мужчин, больных шизофренией, с более высоким уровнем невротизма, который коррелировал с личностной тревожностью в обеих группах, был ассоциирован аллель Ser. Связь между полиморфизмом Cys23Ser и показателями тревожного ряда ранее не изучалась, поэтому трудно сравнить полученные нами результаты с данными литературы. В литературе имеются работы, в которых изучали ассоциацию этого полиморфизма с биполярным аффективным психозом (Leger et al.2010; Mazza et al.2010) и депрессией (Левчук с соавт. 2013). Однако

полученные данные противоречивы: в одной из работ ассоциация с аффективными расстройствами была выявлена для аллеля Cys (Mazza et al. 2010), в других – для аллеля Ser (Leger et al.2010, Левчук с соавт. 2013). Ни в одном из этих исследований не изучали опосредующую роль пола на ассоциацию. Полученные нами результаты можно рассматривать как предварительные.

РАЗРАБОТКА СПОСОБА
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ОЖИРЕНИЯ
ПОСЛЕ ПРИЕМА НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В.,
Фаттахов Н.С., Василенко М.А.

Калининград

Балтийский федеральный университет им. И. Канта

Метаболический синдром представляет собой комплекс гормональных, метаболических и клинических нарушений, которые в совокупности обостряют развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, особенно атеросклероза. Распространенность данного симптомокомплекса в общей популяции довольно высока и колеблется от 14 до 24%, среди лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе – составляет 50%, а при сахарном диабете – 80% [2]. В основе его развития лежат абдоминальное ожирение и инсулинрезистентность.

Для больных шизофренией проблема метаболических расстройств особенно актуальна, так как для них характерны высокие показатели распространенности метаболического синдрома. Так, по данным зарубежных исследований в Северной Америке и Западной Европе распространенность метаболического синдрома среди страдающих шизофренией в 2 раза выше, чем среди прочего населения [3]. Более того, метаболический синдром является одним из проявлений нейроэндокринных дисфункций, развивающимся у больных шизофренией при терапии атипичными нейролептиками является серьезной проблемой психофармакотерапии. Данные исследований, проведенных в течение последнего десятилетия, показали, что увеличение массы тела более чем на 20% у больных шизофренией на фоне приема атипичных нейролептиков наблюдается в 40–80% случаев [1]. Проведенные D.B. Allison и другими авторами исследования по оцен-



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

ке влияния классических и атипичных нейролептиков на массу тела выявили, что среднее увеличение веса при применении атипичных нейролептиков было выше, чем у классических нейролептиков.

Самая большая сложность, с которой сталкиваются исследователи при изучении механизмов развития метаболических нарушений после нейролептической терапии, – это мультифакторность. В настоящее время идентифицировано порядка 30 факторов, помимо рецепторного, так или иначе обуславливающих развитие метаболического синдрома и нейроэндокринных дисфункций в целом у психически больных при нейролептической терапии. Условно эти факторы можно подразделить на биологические, клинично-демографические и социально-поведенческие. К биологическим и клинично-демографическим факторам относятся: антропометрические (тип морфоконституции, начальный вес, возраст и половая принадлежность больного); фармакологические (дозировка препарата, длительность терапии, наличие предшествующей терапии и метаболических расстройств в анамнезе); нозологические (диагностическая категория, длительность заболевания, сопутствующие соматические заболевания, инертность, негативная симптоматика, госпитализм); генетические (различия по гену серотониновых рецепторов HTR2C, адренергических рецепторов ADRB3, ADRA1A и фактора некроза опухоли TNF- α), наследственная отягощенность, снижение чувствительности тканей головного мозга к воздействию гормонов, а также биохимические и гормональные (гиперинсулинемия, дислипидемия, гипергликемия, гиперпролактинемия, изменения уровня лептина, кортизола, СТГ, С-пептида) показатели. Социально-поведенческие факторы включают нарушения пищевого поведения, малоподвижный образ жизни, малую способность к обучению и социально-экономические проблемы у больных.

Исходя из вышесказанного, не остается сомнений в том, что изучение всех аспектов проблемы является задачей крайне сложной и требующей поиска путей ее решения. Проблема адекватных методов профилактики, коррекции и ранней диагностики ожирения и метаболического синдрома у больных шизофренией, развивающихся в процессе нейролептической терапии, остается крайне актуальной.

Алгоритм назначения и проведения нейролептической терапии в современных условиях требует учета не только особенностей психопатологического процесса, но и оценки риска развития компонентов метаболического синдрома, характерных для каждого из атипичных антипсихотиков. Стоит отметить, что в настоящее время не существует специфических и чувствительных диагностических тестов для определения относительного риска развития метаболического синдрома на уровне индивидуума.

Нами был проведен анализ источников литературы и выбраны генетические полиморфизмы, которые потенциально могут быть ассоциированы с компонентами метаболического синдрома в российской популяции. Проведение комплексного молекулярно-биологического исследования больных с метаболическим синдромом, развившимся на фоне терапии атипичными нейролептиками, Важным критерием отбора полиморфизмов были относительно высокие частоты встречаемости в популяциях европеоидного происхождения. Позволит сформировать диагностическую панель функционально значимых однонуклеотидных генных полиморфизмов. На данном этапе получены данные об ассоциации полиморфизмов эндотелиальной NO-синтазы с риском развития метаболического синдрома в российской популяции, далее нами планируется определить ассоциации полиморфизмов данного гена с риском развития метаболического синдрома, развивающегося у больных шизофренией на фоне нейролептической терапии.

Таким образом, проведение генетического тестирования до терапии нейролептиками у больных с шизофренией с помощью разрабатываемой диагностической панели генных полиморфизмов для оценки риска развития развивающегося на ее фоне метаболического синдрома позволит обеспечить патогенетически обоснованный выбор оптимальной терапевтической тактики (снижение дозы препарата, замена антипсихотика) и улучшить качество жизни пациентов.



РОДОВОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ
ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Молодецких А.В.

Москва
МГМСУ

В последние годы, с развитием новейших инструментальных методов исследования мозга, ведётся активный поиск тонкого органического субстрата, нейробиохимических изменений, лежащих в основе различных психических расстройств. Обсуждается роль негенетических факторов, запускающих шизофренический процесс и сопутствующие ему патофизиологические механизмы, ответственные за структурные изменения в мозге больных (Щербакова И. В., Барденштейн Л. М., 2010). В качестве одного из таких факторов рассматривается повреждение центральной нервной системы вследствие натальной травмы шейного отдела позвоночника. Частота натальной травмы кранио-verteбральной области даже в процессе физиологических родов по разным оценкам варьирует от 20 до 80% (Ратнер, А. Ю., 1985, Шоломов И. И., 1995). Высокая частота натальной травмы шеи обусловлена антропологическими особенностями (К. Оуэн Лавджой, 1989, Neumarker, 1977, Вершубская Г. Г., Козлов А. И., 2009).

Нередко последствия натальной травмы носят субклинический характер и выявляются только при специальном обследовании. Однако даже минимальные, не диагностируемые в повседневной практике, родовые повреждения шейного отдела позвоночника и спинного мозга имеют важное клиническое значение как для неонатального периода, так и в плане отдалённых последствий. В силу анатомо-физиологических особенностей вертебробазилярного сосудистого бассейна и многочисленных транснейронных связей шейного отдела спинного мозга, при натальной травме шейного отдела страдает не только спинной, но и головной мозг, а клинические проявления таких повреждений отличаются крайним полиморфизмом (А. Ю. Ратнер, 2008).

Родовая травма ШОП коварна тем, что и после рождения неопределённо долго продолжает оказывать негативное воздействие на спинной и головной мозг, так как оставляет после себя пато-

логические изменения в позвоночнике. За рубежом, прежде всего в США, проблеме нарушений в верхнешейном отделе позвоночника, в силу специфичности его строения и анатомической близости к стволовым отделам мозга, большое внимание, начиная примерно с 40-х годов прошлого века, уделяется специалистами в области верхнешейной кайропрактики – Upper Cervical Chiropractic. Выделен так называемый The Atlas Subluxation Complex – синдром подвывиха атланта, разработаны методы диагностики и коррекции этих нарушений у детей и взрослых (www.ucrf.org, www.nucca.com, www.sheya.ru). Подвывих атланта представляет собой хроническое структурное нарушение в области кранио-verteбрального перехода, сопровождающееся изменениями гемо- и ликвородинамики и дистрофическими процессами в нервной ткани. По сути, речь идёт о хроническом нарушении нейротрансмиссии в области перекрёста (*decussatio*), а также прилегающих сегментах спинного мозга и стволовых отделах головного мозга. В функциональном аспекте важно подчеркнуть, что в этих отделах центральной нервной системы находится ретикулярная формация, через восходящие пути оказывающая регулирующее влияние на активность высших отделов мозга, главным образом, коры больших полушарий, и играющая важную роль в сознании, мышлении, памяти, восприятии, эмоциях.

По данным американских исследователей, распространённость подвывиха атланта достигает 90% во всех возрастных группах. Собственное обследование 62 детей в возрасте от полугода до 14 лет, обращавшихся к педиатру или неврологу по поводу различной сомато-неврологической патологии, показало, что рентгенологические признаки подвывиха выявляются в 98%. При этом анамнестические указания на постнатальные клинически значимые травмы головы и позвоночника встречались лишь у 6% обследованных детей. Это позволяет предположить, что основной причиной подвывиха атланта является родовая травма шейного отдела позвоночника, учитывая, как уже говорилось ранее, её крайне высокую распространённость.

Подвывих атланта, создаёт препятствие естественному потоку нервных импульсов в переходной части между спинным и головным мозгом. Искажение афферентных сигналов можно обозначить термином «афферентная дезинтеграция».



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

Головной мозг генетически запрограммирован на обработку афферентных сигналов с определёнными, биологически обусловленными параметрами и поэтому не может «понять» и правильно обработать дезинтегрированный поток информации. Это, в свою очередь, приводит к дезинтеграции внутримозговых процессов, своего рода функциональному срыву, что, собственно, является основой для формирования патологии психической деятельности. Подвывих атланта – результат родовой травмы. А это значит, что развитие центральной нервной системы, формирование головного мозга с первых дней жизни происходит в условиях дезорганизованных, дезинтегрированных афферентных потоков. Можно предположить, что натальное образование подвывиха, при определённых условиях, предопределяет мозговой дизонтогенез и появление продромальной симптоматики некоторых психических расстройств уже в детском и подростковом возрасте. Таким представляется возможное функциональное звено в патогенезе психических расстройств.

Вероятность появления и развития психической патологии в результате афферентной дезинтеграции связана как с особенностями структурных нарушений в позвоночнике, степенью их влияния на нервную ткань и сосуды, так и с наследственной предрасположенностью и возможным влиянием дополнительных патогенных факторов.

Если в вопросах профилактики психических расстройств исходить из предложенной гипотезы, становится очевидной задача как можно более раннего, в течение первых месяцев жизни, выявления последствий родовой травмы шейного отдела позвоночника и проведение лечения, направленного на устранение структурных нарушений в краниовертебральном переходе, в том числе подвывиха атланта, используя опыт и наработанные методики зарубежных коллег.

ВЛИЯНИЕ ДЕПРЕССИИ
ПРИ ШИЗОФРЕНИИ НА УРОВЕНЬ BDNF

Никифорова Ю.С., Мазо Г.Э.,
Крижановский А.С.

Санкт-Петербург

*Санкт-Петербургский научно-исследовательский
психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева*

С современных позиций депрессию рассматривают как неблагоприятный фактор течения шизофрении. В большей степени это определяется увеличением риска суицида и ухудшением терапевтической чувствительности (Hunt et al., 2006). Интерес к этому вопросу определяется и недостаточным количеством данных о вероятностном влиянии депрессии на прогрессивность шизофренического процесса. С этой точки зрения интерес представляет современный подход, предполагающий рассмотрение шизофрении и аффективного расстройства с позиции нейродегенерации, а уровень BDNF может выступать в качестве маркера этого процесса. BDNF имеет важное значение для выживания нейронов, снижение его уровня может способствовать клеточной атрофии, а в некоторых случаях может даже привести к гибели клеток (Kozisek et al., 2008).

Большинство исследований показали значительное снижение в сыворотке крови уровня BDNF у получающих лечение пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми добровольцами (Favalli et al., 2012). Заметное снижение сывороточного уровня BDNF было найдено у пациентов с первым эпизодом шизофрении, не получавших лечение (Rizos et al., 2001, Green et al., 2011).

Имеются данные, свидетельствующие о снижении в сыворотке уровня BDNF у пациентов с аффективным расстройством при обострении депрессивной симптоматики (Shimizu et al., 2003). При этом лечение антидепрессантами может обратить этот эффект (Aydemir et al., 2005). Исследования показали, что у пациентов с депрессией сокращается объем гиппокампа и префронтальной коры (Sheline et al., 2003, Duman et al., 2004). Снижение объема лимбических областей мозга, участвующих в аффективных расстройствах, в частности депрессии, может быть вызвано снижением трофической поддержки. Таким образом, депрессия может оказывать влияние на процесс нейродегенерации, что



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

проявляется снижением уровня BDNF и уменьшением объема гиппокампа.

Цель исследования: Определение влияния депрессии при шизофрении на процессы нейродегенерации.

Материалы и методы: Было обследовано 25 пациентов с шизофренией (F20) и 25 пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством (F33). Пациенты обследовались дважды, при поступлении и через 4-6 недель терапии.

Обследование носило комплексный характер и включало клинико-психопатологический, клинико-лабораторный и психометрический методы. У пациентов с шизофренией для оценки депрессивной симптоматики использовали шкалу депрессии Калгари (CDSS), согласно которой депрессия определялась при сумме баллов от 5 и выше. Шкала Монтгомери-Асберга применялась как у пациентов с шизофренией, так и с рекуррентным депрессивным расстройством.

У всех пациентов определяли натошак уровни BDNF и кортизола.

Результаты и их обсуждение: Среди 25 обследованных пациентов с шизофренией 12 женщин и 13 мужчин. Средний возраст пациентов $29,44 \pm 10,08$ лет. Уровень BDNF на момент первого обследования ($21,3 \pm 7,9$ нг/мл) значимо не отличался от уровня через 6 недель терапии ($23,2 \pm 8,8$ нг/мл). Уровни кортизола сыворотки так же значимо не различались.

15 пациентов на момент первого обследования имели депрессивную симптоматику. Значимые различия выявлены при сравнении группы пациентов с наличием депрессивной симптоматики в клинической картине и с ее отсутствием при первом обследовании. Уровень BDNF у пациентов с депрессивной симптоматикой значимо ниже, чем у пациентов без депрессии ($p=0,031118$). Уровень кортизола у пациентов с депрессией значимо выше ($p=0,002301$).

В группе 25 обследованных пациентов с рекуррентной депрессией 9 мужчин и 16 женщин. Средний возраст $46,96 \pm 13,57$ лет.

Уровни кортизола и BDNF до и после лечения значимо не отличались.

Проведено сравнение уровней BDNF пациентов с шизофренией и пациентов с депрессией до и после лечения. Уровень BDNF у пациентов с шизофренией значимо ниже, как до ($p=0,047954$), так и после ($p=0,025986$) лечения.

Уровни кортизола при шизофрении и депрессии не различались.

При сравнении уровня BDNF в группе с шизофренией с наличием депрессивной симптоматики и группе пациентов с рекуррентной депрессией, было обнаружено, что он значимо ниже, у пациентов с шизофренией ($p=0,006484$).

Выводы: Наличие депрессии при шизофрении способствует большей нейродегенерации, что может быть связано так же с нейротоксическим действием кортизола, который значимо выше у пациентов с депрессией в структуре шизофрении.

Пациенты с шизофренией имеют значимо более низкий уровень BDNF в сыворотке, что так же свидетельствует о выраженности нейродегенеративных процессов при данной нозологии.

ГЕНЕТИКА ШИЗОФРЕНИИ И АСИММЕТРИЯ МОЗГА

Петрова Н.Н., Давтян С.Э.

Санкт-Петербург

Санкт-Петербургский государственный университет

Особенности асимметрии головного мозга обнаружены не только у больных шизофренией, но и их родственников (Crow et al., 1989). С помощью секвенирования изучались гены-кандидаты, предположительно ассоциированные с асимметрией головного мозга и патогенезом шизофрении (Crow et al., 2009). Считается, что среди генов-маркеров предрасположенности к развитию шизофрении преобладают задействованные в развитии нервной системы, нейротрансмиссии и функционировании иммунной системы. Поиск генов-кандидатов, связанных одновременно с асимметрией мозга и шизофренией, является актуальным в настоящее время и недавно расширился за счет CCKAR (Cholecystokinin A Receptor) (Ocklenburg et al., 2013). С другой стороны, оценка патогенетических особенностей взаимодействия полушарий головного мозга представляет интерес как одно из иерархически наиболее высоких звеньев в патологической нейрофизиологии при шизофрении. В задачи исследования входило изучение взаимосвязи функциональных особенностей полушарий головного мозга, в частности, исследование доминирования правого или левого полушария при осуществлении речевой и мыслительной деятельности, и клини-



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

ко-феноменологических характеристик шизофрении, а также исследование роли некоторых генов в определении особенностей асимметрии мозга у этих больных. Материал и методы. Обследовано 95 больных шизофренией в возрасте 42 лет. Давность заболевания составила 15 лет. В контрольную группу вошли 32 здоровых испытуемых (18 женщин и 14 мужчин), сопоставимых с основной группой по полу и возрасту. В исследовании использованы метод клинико-шкальной оценки, экспериментально – психологический метод: краткая психиатрическая оценочная шкала (BPRS), классификация цифр (тест Деглина-Николаенко), классификация сконструированных букв (модификация Егорова, Зислина), классификация слов (прилагательных) (Деглин, Черниговская), Узнавание идиом и метафор (Черниговская, Деглин, модификация Егорова, Зислина), классификация сложных грамматических конструкций (Деглин, Черниговская), решение силлогизмов (Деглин, Черниговская). ДНК извлекали из лейкоцитов. В список исследованных генов вошли: LRRTM1 (Leucine Rich Repeat Transmembrane Neuronal 1), который является трансмембранным белком, содержащим множество обогащённых лейцином цепочек, присутствующих в нейронах и имеет значение для формирования речи и эмоций, а один из его полиморфизмов связан с повышенным риском шизофрении (Francks et al., 2007); FOXP2 (Forkhead Box P2) – ген FOX-семейства транскрипционных факторов, мутации в котором приводят к расстройствам речи, связанный с функциональной асимметрией головного мозга (Lai et al., 2001; Ocklenburg et al., 2013); LMO4 (Lim Domain Only 4) – кодирующий белок-регулятор транскрипции, асимметрично экспрессируемый в околосолиевовой коре головного мозга, и, вероятно, участвующий в формировании асимметрии (Sun et al., 2005; Li et al., 2013); PCDH11X/Y (protocadherin 11 X-linked and protocadherin 11 Y-linked) – гены, экспрессируемые в развивающемся мозге человека и участвующие в молекулярных путях, задействованных в патогенезе шизофрении и развитии асимметрии тела, в том числе, предположительно, и мозга, а также различных аномалий полового развития (Priddle and Crow, 2013); SRY (sex-determining region Y), детерминирующий пол и определяющий особенности функционирования ДА-нейронов в мужском мозге и отличия его морфологии от женского (Czech et al., 2012). Результаты. Нейропсихологическое обследо-

вание продемонстрировало, что и в основной, и в контрольной группе преобладают «левополушарные» ответы, однако доля «правополушарных» ответов в группе больных шизофренией достоверно больше. Имеется отчетливая тенденция к сдвигу межполушарного баланса вправо. Анализ данных указывает на наличие взаимосвязи между тяжестью состояния больных и преобладающим модусом: в группе больных с относительно тяжелым (по шкале BPRS) общим состоянием преобладает правополушарный модус, а в группе с относительно легким – левополушарный. Преобладание правополушарного модуса ассоциируется с большей выраженностью нарушения когнитивного функционирования в виде снижения способности к концентрации внимания (отвлекаемости) у больных шизофренией. В ходе исследования не получено достоверных различий в группах больных с различной давностью, возрастом начала, формой и типом течения болезни. Большинство исследователей отводит ведущую роль в патогенезе шизофрении левому полушарию. Однако в работах ряда авторов [Берус и др., 1996; Etevenon et al., 1979; Magaro, Camrad, 1983; Cazzullo et al., 1984; Scarone et al., 1987] есть результаты, говорящие, что при шизофрении с преимущественно негативной симптоматикой преобладает правое полушарие, а преимущественно продуктивной – левое. По нашим данным, при преобладании в клинической картине продуктивной симптоматики более активировано правое полушарие. Не найдены новые вариации в участках генов, кодирующих белок. Обнаружены 17 новых (не упомянутых в базах данных вариаций человеческого генома – «однонуклеотидных полиморфизмов» dbSNP и «1000 геномов») вариаций генов. Большая часть из них встретилась в LMO4 и PCDH11X (6 и 8, соответственно). Гены LRRTM1 и FOXP2 оказались более защищенными от изменчивости (1 и 2 вариации найдены, соответственно); в гене SRY не встретилось ни одного нового варианта. Всего 20 пациентов имели мутации в исследованных генах, трое – по 2 вариации. В три раза менее восприимчивыми к изменчивости, чем гены LMO4 и PCDH11X, оказались гены LRRTM1 и FOXP2, что, возможно, связано с их жизненно важными функциями, не выполняемыми с помощью других генов. Означенные четыре гена не могут быть исключены из списка генов, мутации в которых ассоциированы с развитием шизофрении. Возможно, они могут повышать риск



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

шизофрении через микроРНК, модифицируя регуляцию функции матричных РНК. Не найдено подтверждения, что ген SRY связан с шизофренией.

Выводы. Полученные данные соответствуют представлению о шизофрении как генетически высоко гетерогенном, полиморфном заболевании. Мутации в LRRTM1 и FOXP2, вероятно, могут оказывать большее влияние на патогенез шизофрении, чем в LMO4 и PCDH11X. Подтверждена связь между преобладающим полушарием и клинико-феноменологическими особенностями шизофрении. Результаты свидетельствуют в пользу роли правого полушария в развитии когнитивных нарушений у больных шизофренией.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ
ТЕСТИРОВАНИЕ КАК ИНСТРУМЕНТ
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ
(НА ПРИМЕРЕ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ
ФАРМАКОТЕРАПИИ ДЕПРЕССИЙ)

Псарева Н.А., Сычев Д.А., Казаков Р.Е.,
Иванец Н.Н., Кукес В.Г.

Москва

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова,
Центр клинической фармакологии
ФГБУ Научный центр экспертизы средств
медицинского применения

Цель исследования: оценить ассоциации генетических полиморфизмов CYP2D6 и MDR1 с параметрами эффективности и безопасности антидепрессантов у пациентов с депрессивными расстройствами в условиях психиатрического стационара.

Материалы и методы. В работе использованы данные, полученные при лечении больных, госпитализированных в 2012 г. в клинику психиатрии им. С.С. Корсакова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова по поводу депрессивных расстройств. Выборка включает 34 пациента: 7 мужчин (20,6%) и 27 женщин (79,4%), средний возраст составил $39,5 \pm 21,5$ лет. При отборе больных использовали диагностические критерии МКБ-10 под рубриками F 31. Биполярное расстройство – 5 пациентов (14,7%), F 32. Депрессивный эпизод – 3 пациента (8,8%), F 33 Рекуррентное депрессивное расстройство – 24 пациента (70,59%), F 43 Реакции на тяжелый стресс и нарушение адаптации – 2 па-

циента (5,9%). Критериями включения пациентов в исследование были: возраст – от 18 до 65 лет; соответствие клинической картины наблюдаемого расстройства депрессии тяжелой и средней тяжести; подписание информированное согласие на участие в исследовании. В качестве критериев исключения рассматривали: состояния, не позволяющие выполнить психопатологическое обследование в необходимом объеме: манифестные психозы (органические/эндогенные); деменцию; зависимость от психоактивных веществ, хронические заболевания печени, другие тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации. В исследуемой группе пациентов применялись следующие антидепрессанты: amitриптилин (12 пациентов, 35,29%); кломипрамин (1 пациент, 2,94%); имипрамин (2 пациента, 5,88%); флувоксамин (8 пациентов, 23,54%); миртазапин (6 пациентов, 17,65%); венлафаксин (2 пациента, 5,88%); пароксетин (3 пациента, 8,82%). Наряду с клиническим методом для оценки выраженности депрессивного состояния и его динамики в процессе терапии использовали объективный психометрический инструментальный: шкалу Монтомгери-Асберг (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) для оценки тяжести депрессии и ее динамики в результате проводимой терапии. Для оценки переносимости лекарств использовали шкалу Udvald for Kliniske Undersogelser Scale (UKU). Для настоящего исследования шкала была модифицирована, были удалены графы, не значимые для исследования антидепрессантов. Наличие и выраженность симптомов оценивалась в баллах от 0 до 3. Исследование проводили на 0, 7, 14, 21, 28, 35, 42 и 49 сутки пребывания пациентов в клинике по шкале MADRS и по шкале UKU в те же сроки, начиная с 7 суток. Сравнивали изменения показателей шкалы MADRS в начале и в конце исследования и абсолютные показатели шкалы UKU каждые 7 дней, начиная с 7-го дня терапии. Взятие крови для фармакогенетического исследования осуществляли из кубитальной вены в количестве 5 мл в пробирки с EDTA. ДНК выделяли из цельной крови с помощью наборов Fermentas. Праймеры были подобраны с помощью компьютерной программы «PrimerSelect» версия 4.05 © DNASTar Inc. Подбор проводился на матрице из банка данных NCBI, содержащей полную последовательность гена MDR1, CYP2D6, включая все экзоны и интроны, референтный номер NT_007933.



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

Результаты. Оценка распределения пациентов по частоте встречаемости исследуемых аллелей продемонстрировала, что три четверти пациентов (76,5%) имели генотип CYP2D6*1/*1, у 20,6% обследуемых больных с депрессией был выявлен генотип CYP2D6*1/*4, только у одного пациента (2,9%) был выявлен генотип CYP2D6*4/4. Изучение распределения больных по частоте встречаемости генотипов по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1 дало следующие результаты: генотип CC обнаружен у 10 (29,4%) пациентов, генотип CT – у 19 (55,9%) пациентов, генотип TT обнаружен в 5 случаях (14,7%). Сравнение показателей шкалы UKU в различные сроки исследования показало различия этого показателя во все сроки исследования у больных депрессией в зависимости от генотипа по CYP2D6. Так, значения этого показателя на 1-3 неделях терапии у пациентов с генотипами CYP2D6*1/*4 и CYP2D6*4/*4 колебалось в диапазоне 9,1-9,6 балла, что во все сроки исследования было достоверно ($p < 0,05$) выше соответствующих значения в группе больных с генотипом CYP2D6*1/*1, у которых значения шкалы UKU колебались в диапазоне 3,8-4,4 балла. Аналогичными были различия этого показателя в зависимости от генотипа по CYP2D6 и в последующие сроки (4-7 недели), $10,3 \pm 5,1$ балла и $3,7 \pm 3,1$ балла соответственно. Сравнение динамики показателя шкалы UKU в зависимости от распределения больных депрессией по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1 показало, что во все сроки исследования (от 0 до 6 недели) его значения были в 1,5-1,9 раза ниже в группе больных с генотипом CC по сравнению с пациентами с генотипами CT и TT. Однако, значимых межгрупповых отличий выявлено не было, что обусловлено, на наш взгляд, малым размером выборки.

Обсуждение. Несмотря на достижения фармакогенетики как науки на сегодняшний день имеются лишь единичные попытки использования этих знаний в регламентах, стандартах и рекомендациях по оказанию медицинской помощи больным с психическими расстройствами. Отсутствие должного понимания функциональной variability ферментных систем метаболизма лекарственных средств и подход «одна доза для всех» остаются недостатками оказания психиатрической помощи. В ряде исследований было показано, что «медленные» метаболизаторы по CYP2D6 являются носителями функционально дефектных аллельных

вариантов гена CYP2D6 – это пациенты с генотипами CYP2D6*1/*4 и CYP2D6*4/*4 [5, 8-10, 15]. Rau и et al. (2004) выявили, что частота аллельного варианта CYP2D6*4 среди пациентов, у которых наблюдались нежелательные лекарственные реакции при приеме трициклических антидепрессантов (гипотензия, седативный эффект, тремор, кардиотоксичность), была почти в 3 раза выше (20%) по сравнению с пациентами, у которых терапия этими препаратами протекала без осложнений (7%). Эти данные согласуются с полученными нами результатами: у больных с генотипом CYP2D6*1/*1 уровни показателя шкалы UKU были значимо ниже в течение всего курса терапии (это значит, что фармакотерапия была более безопасна), чем у пациентов с генотипами CYP2D6*1/*4 и CYP2D6*4/*4. При сравнении динамики показателя шкалы MARDS в зависимости от генотипа по полиморфному маркеру C3425T гена MDR1, более выраженные изменения были установлены у пациентов с аллелем CC, но это было лишь тенденцией, статистически значимых различий между пациентами с различными генотипами по MDR1 не отмечалось. Вероятно, отсутствие значимых различий между значениями в группах больных может быть объяснено малым размером выборки.

Выводы. Полученные результаты согласуются с вышеприведенными данными ряда авторов и свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований в этом направлении с включением большего количества пациентов и использованием широкого набора методов и показателей, включая «расширение линейки» генов-кандидатов (например, в нашей работе мы не проводили генотипирования по CYP2C19). Можно предполагать, что в перспективе полученные данные будут способствовать снижению длительности индивидуального подбора антидепрессанта, что в свою очередь снизит частоту нежелательных лекарственных реакций, сократит количество койко-дней и соответственно повысит экономическую эффективность лечения больных с депрессией.



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИСПЕРСИОННОГО КАРТИРОВАНИЯ АЛЬФА-РИТМА ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ

Росман С.В.

Тверь
ГКУЗ ОКПБ № 1

Длительное время клиническое применение электроэнцефалографии (ЭЭГ) ограничивалось рамками диагностики эпилепсии. Для психиатрической практики роль этого метода была невысокой. С внедрением в нейрофизиологию компьютерных технологий, появление адаптированных под практических врачей методов спектрального, когерентного анализа наметился заметный прогресс в области верификации измененной картины биоэлектрической активности головного мозга и расстройств психических функций при ряде заболеваний у больных людей. Одним из направлений является исследование особенностей дисперсионного распределения биопотенциалов мозга в рамках альфа-диапазона. Методические основы этого метода нами были ранее освещены в наших публикациях, а авторские права защищены патентом.

Было установлено, что некоторые амплитудно-частотные характеристики альфа-ритма могут быть маркерами органических и функциональных изменений при психических заболеваниях, поскольку есть мнение, что альфа-ритм отражает некие основополагающие процессы обработки информации в головном мозге.

Диагностическая значимость дисперсионного анализа ЭЭГ была проверена у 2235 больных с различными клиническими формами психопатологии. Регистрация ЭЭГ осуществлялась на компьютерном электроэнцефалографе «Телепат». Анализ включал визуальную оценку нативной ЭЭГ, спектра мощности. Диапазон 7-14 Гц из спектра мощности экспортировался нашу программу дисперсионного анализа на базе стандартного пакета Excel 2010 с последующим построением карт дисперсионного распределения по левому и правому полушарию с вычислением коэффициентов дисперсии – КДа1 и КДа2 (патент № 2506044 от 10.02.2014 г.).

Предварительно нормативная база показателей дисперсионного анализа была отработана на группе 120 призывников на военную

службу, признанных комиссией экспертов-психиатров здоровыми.

Было установлено, что конфигурация пространственного распределения колебаний альфа-диапазона на дисперсионных картах и соответствующие коэффициенты у больных людей с заболеваниями существенно отличались от таковых у здоровых. Более того, выявлены статистически достоверные отличия по формам заболевания. Используя данные аномального распределения дисперсионных значений в лобных отделах, представилась возможность дифференцировать степень выраженности гипофронтальности, которая статистически коррелировала с формой заболевания. Количественными показателями степени гипофронтальности являются коэффициенты КДа1 и КДа2. Было установлено, что в норме средняя величина КДа1 составляет не менее 0,25 (25%), а КДа2 – не менее 0,7 (70%), а при патологии в психической сфере их величины снижаются.

Корреляционные соотношения подтвердили тесную связь величины указанных коэффициентов со степенью тяжести изменений ЭЭГ и выраженностью клинических проявлений в динамике лечения психически больных.

Таким образом, метод дисперсионного картографирования альфа-ритма ЭЭГ выявляет объективные и достаточно надёжные ЭЭГ-критерии при различной психопатологии. Он может быть использован в диагностике разных форм психических заболеваний. С помощью данного метода можно дифференцировать такие группы психических заболеваний, как ОЗГМ (сосудистого и посттравматического генеза), шизофрения (вместе с шизотипическими и бредовыми расстройствами), расстройства личности, умственная отсталость различных степеней тяжести.

КОГНИТИВНЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ Р300 ПРИ КЛИНИЧЕСКИ ВЫСОКОМ РИСКЕ РАЗВИТИЯ ПСИХОЗА

Скугаревская М.М., Минзер М.Ф.

Минск
ГУ «Республиканский научно-практический центр
психического здоровья»

Синдром риска первого психоза (син. синдром ослабленного психоза) представляет собой состо-



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

яние клинически высокого риска развития психозов шизофренического спектра и, по сути, является отражением продрома шизофрении. Продромальный этап шизофрении обычно длится от нескольких месяцев до нескольких лет и характеризуется ослабленными продуктивными, негативными, базисными и другими симптомами. Именно в этот период активно протекают лежащие в основе заболевания нейробиологические процессы, которые в дальнейшем приводят к развитию шизофренического психоза и социальной дезадаптации. На продромальном этапе возможны профилактические вмешательства (фармакологические, психотерапевтические) по предупреждению развития психоза и прогрессирования заболевания. Для диагностики «состояний риска» развития психоза с высокой предикторной значимостью необходимы надежные критерии. В качестве одного из таких маркеров могут рассматриваться показатели нейрокогнитивного функционирования.

Когнитивные вызванные потенциалы (КВП) представляют собой биоэлектрическую реакцию мозга на выполнение когнитивной задачи. Одним из наиболее значимых для психиатрии является потенциал P300. В его названии «P» отражает позитивную направленность волны, «300» – примерное время в миллисекундах от предъявления раздражителя до появления компонента у здоровых людей. В основе выполнения методики КВП лежит парадигма случайно возникающего события («oddball paradigm»), подразумевающая распознавание в серии стимулов более редких, отличающихся по определенным параметрам сигналов. КВП P300 анализируются по двум основным показателям: амплитуде и латентному периоду когнитивного пика P300. Амплитуда P300 отражает функцию оперативной памяти и внимания, тогда как латентность отражает скорость обработки информации.

Цель настоящего исследования состояла в оценке КВП P300 у лиц с клинически высоким риском развития психоза в сопоставлении с контрольной группой здоровых лиц.

Материал и методы. Нами было проведено клиническое обсервационно-аналитическое исследование с использованием метода направленного формирования исследовательской группы. Все обследуемые были мужского пола. В группу риска развития психоза ($n=49$, средний возраст $21,04 \pm 0,19$ лет) вошли лица с наличием одной из групп критериев: (1) ослабленных психотических симпто-

мов, отражающих высокую вероятность развития психоза в ближайшем будущем (1-2 года) (согласно критериям крайне высокого риска, UHR, для оценки использовалась шкала «Всесторонняя оценка состояний риска развития психических расстройств» (CAARMS)), (2) базисных симптомов, характерных для более ранней продромальной фазы заболевания (согласно критериям когнитивно-перцептивных нарушений COPER, оценка которых производилась с использованием Инструмента по оценке риска развития шизофрении (The Schizophrenia Proneness Instrument, SPI-A)) или (3) негативных симптомов в сочетании с проявлениями шизофренического патопсихологического симптомокомплекса (оценка проводилась с помощью методов патопсихологической диагностики). Лица в эту группу набирались из числа проходивших обследование в Республиканском научно-практическом центре психического здоровья перед призывом на срочную военную службу. Исследуемые лица не принимали никаких лекарственных средств в период нахождения в стационаре и проведения обследования.

В контрольную группу вошли психически здоровые лица без психотических эпизодов в анамнезе, не имеющие родственников первой линии больных шизофренией из общей популяции ($n=20$, средний возраст $20,3 \pm 0,21$ лет).

Исследование когнитивных вызванных потенциалов выполнялось на оборудовании «Нейро-МВП-4». Принцип методики P300 заключался в подаче серии слуховых стимулов двух видов, отличающихся между собой по параметрам. Стимуляция проводилась бинаурально, длительность звукового стимула – 50мс, интенсивность – 80дБ, частота стимуляции – 1Гц (1 стимул в секунду). Параметры значимого стимула – 2000Гц, вероятность 30%, параметры незначимого стимула – 1000Гц, вероятность – 70%. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS 17.0. Использовались методы параметрической и непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение. Учитывая нормальное распределение в основной и контрольной группах для анализа различий между группами использовался t критерий Стьюдента. В группе риска развития психоза по сравнению с контрольной группой достоверно выше были показатели средней латентности ($333,9 \pm 3,2$ мс и $303,9 \pm 4,6$ мс соответственно, $p < 0,01$). В группе риска развития психоза



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

значимо меньше была амплитуда P300 ($10,7 \pm 0,7$ мкВ в группе риска и $12,5 \pm 0,6$ в группе контроля, $p < 0,01$). Также в группе риска в 8 случаях (16, 3%) отмечалась парадоксальная реакция вработывания (отрицательная габитуация), когда при повторной стимуляции удлинялся латентный период P300. У здоровых испытуемых при повторном исследовании и латентный период, и амплитуда P300 уменьшается. Обусловлено это тем, что повторное выполнение задания как правило не вызывает трудностей, происходит более быстро в плане скорости обработки информации, что приводит к уменьшению показателей латентности. Однако меньшая настороженность и сконцентрированность приводит к снижению и амплитудных показателей P300, определяющих уровень направленного внимания. Парадоксальное увеличение латентного периода P300 описано у пациентов, страдающих шизофренией. Вероятно, данная реакция свидетельствует о повышенной истощаемости скорости когнитивных процессов (опознание, дифференциация, принятие решения, запоминание). В группе контроля отрицательной габитуации выявлено не было.

Выводы. Выявлено снижение амплитуды и увеличение латентности когнитивных вызванных потенциалов P300 при синдроме риска первого психоза по сравнению со здоровыми лицами соответствующего возраста, что свидетельствует о нарушении направленного внимания, оперативной памяти и скорости обработки информации при данном синдроме. Результаты исследования свидетельствуют о возможности применения КВП P300 в качестве дополнительного диагностического маркера в оценке состояний клинически высокого риска развития психоза.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ ШИЗОТИПИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПОДРОСТКОВ МЕТОДОМ БИОУПРАВЛЕНИЯ

Слезин В.Б., Яковлев Н.М.

Санкт-Петербург

*ФГБУ «Санкт-Петербургский Психоневрологический
Институт им В.М. Бехтерева»,
ФБГУ «НИИ Экспериментальной медицины» СЗО РАМН*

Ведущим звеном в комплексной терапии пациентов страдающих шизофренией оста-

ется социальная реабилитация, восстановление личности и социального статуса больного. Нами применялась функциональная коррекция состояния этих больных с помощью метода биоправления с обратной связью (БОС). Для индивидуальной коррекции состояния использовалась комплексная диагностика с применением метода фрактального анализа ЭЭГ. На возможность немедикаментозной коррекции нами исследовались различные формы шизофрении, в том числе и шизотипическое расстройство личности (ШТР). На первом этапе лечения проводилась редукция депрессивной симптоматики, в частности тревожного состояния, с помощью обучения диафрагмальному дыханию по показателям кардиореспираторной системы-респираторной синусовой аритмии (РСА-БОС). Устойчивость выработанного навыка психологической защиты определялась по сохранению комфортного состояния в условиях стресса при моделировании эмоциональных и когнитивных нагрузок. На втором этапе лечения использовалось обучение пациентов навыкам формальной коммуникации в социуме. Для этого, в условиях индивидуального и группового психотренинга, перед зеркалом, с помощью портативных приборов с ЭМГ-БОС, проводилась выработка различных поведенческих стереотипов – «масок» поведения. Такую форму обучения многие психотерапевты называют доверительным обучением моделям здорового поведения с «утаиванием» от посторонних своих патологических стереотипов. С помощью различных «масок» постепенно формируется способность к самоконтролю, которая позволяет пациенту находиться в рамках общепринятых требований, установок, социальных и моральных правил, людей не страдающих психическими расстройствами. Находясь в группах, и обучаясь, пациенты могут свободно выражать свои чувства и устремления на поиск открытости с окружающими. Программа реализуется через позитивное отношение к своей личности, своему психическому и физическому здоровью, умения активно участвовать в своем излечении. Таким образом, пациент из объекта лечения становится активной личностью, вырабатывая умение конструктивно разрешать конфликтную ситуацию, противостоять психологическому давлению.



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ
КОГНИТИВНЫХ ВЫЗВАННЫХ
ПОТЕНЦИАЛОВ И СЕНСОМОТОРНЫХ
РЕАКЦИЙ ПРИ ТЕРАПИИ АПАТИЧЕСКОЙ
ДЕПРЕССИИ

Сорокин С.А., Изнак А.Ф., Изнак Е.В.,
Бархатова А.Н.

Москва
ФГБУ НЦПЗ РАМН

Актуальность проблемы депрессий определяет широту исследований их патогенеза, которые интенсивно ведутся во всех странах с использованием комплексных мультидисциплинарных подходов, при которых наряду с психопатологической оценкой состояния используются различные нейробиологические, в том числе, нейрофизиологические и психофизиологические методы. Особую значимость эти методы приобретают при оценке функционального состояния головного мозга на разных этапах терапевтической динамики эндогенных депрессий.

В отличие от стандартного электроэнцефалографического исследования анализ параметров когнитивных вызванных потенциалов позволяет оценить функционирование головного мозга не только в покое, но и в активном состоянии на упрощенной модели деятельности. Для объективной оценки динамических характеристик двигательных расстройств и мозговых механизмов принятия решения, а также состояния внимания, может быть адекватно использован такой относительно простой неинвазивный инструментальный психофизиологический метод как анализ латентных периодов сенсомоторных реакций

Целью настоящего исследования было уточнение нейрофизиологических основ нарушений моторных и ряда когнитивных функций при апатической депрессии путем комплексного использования нейрофизиологических и психофизиологических методов в совокупности с клинической оценкой состояния пациентов в динамике терапии.

Материал и методы исследования: В исследование было включено 22 пациента (10 женщин, 12 мужчин, все праворукие) в возрасте от 20 лет до 51 года (средний возраст 36.4 ± 2.5 лет) с эндогенной апатической депрессией, соответствующей крите-

риям рубрик F31.3, F32.1 и F33.1 Международной Классификации Болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Количественная оценка тяжести депрессивного состояния в динамике терапии производилась индивидуально для каждого больного с использованием шкалы Гамильтона для депрессии (HDRS-21).

Все пациенты проходили двукратное нейрорепсихологическое обследование: в первый раз непосредственно перед началом курса терапии, во второй раз – при отчетливом улучшении клинического состояния.

Нейрорепсихологическое обследование включало многоканальную регистрацию слуховых когнитивных вызванных потенциалов в ситуации избирательного внимания (парадигма odd ball), а также измерение латентных периодов (ЛП) простой сенсомоторной реакции и сенсомоторной реакции двухальтернативного выбора. Регистрация слуховых когнитивных вызванных потенциалов осуществлялась с помощью аппаратно-программного комплекса «Нейро-КМ» (фирмы «Статокин», Россия) и компьютерной программы «BrainSys» (автор А.А.Митрофанов). Пациент при этом сидел с закрытыми глазами в удобном кресле. Биоэлектрическая активность головного мозга записывалась по Международной системе 10-20 в отведениях: F3, F4, C3, C4, T3, T4, P3 и P4 относительно ипсилатеральных ушных референтов A1 и A2 с частотой дискретизации (оцифровки) 500 Гц. Анализ слуховых когнитивных вызванных потенциалов включал измерение пиковых ЛП их основных среднелатентных и длиннolatентных компонентов N1, P2, N2 и P3.

Результаты исследования и их обсуждение: Показатели тяжести депрессии по шкале HDRS-21 у исследованных пациентов до начала лечения варьировали от 20 до 37 баллов (в среднем по группе 25.0 ± 1.0 баллов). Под влиянием адекватной терапии у всех больных существенно улучшилось клиническое состояние, что отразилось в уменьшении суммы баллов HDRS-21 в среднем на 19.0 баллов (средний по группе балл HDRS-21 после курса терапии равен 6.0 ± 0.7).

Улучшение функционального состояния головного мозга при улучшении клинического состояния больных объективно подтверждалось существенным уменьшением значений пиковых ЛП компонента P3 слуховых когнитивных вызванных потенциалов во всех использованных отведениях, как у каждого из 22 пациентов, так и высоко до-



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

стоверно в среднем по группе (на 40.4 мс, $p < 0.01$). Значения пиковых ЛП компонентов N1, P2 и N2 в динамике терапии у разных пациентов изменялись незначительно и разнонаправлено, так что средние значения этих изменений не достигли уровня достоверности ($p > 0.05$).

Полученные данные подтверждают, что при апатической депрессии общее функциональное состояние головного мозга также несколько снижено, а под влиянием адекватной терапии улучшается. Это находит отражение в сокращении пикового ЛП компонента P3 когнитивных вызванных потенциалов у пациентов с апатической депрессией при выраженном клиническом улучшении по сравнению с исходным (до начала терапии) состоянием. Вместе с тем, степень снижения функционального состояния головного мозга при апатической депрессии, по-видимому, относительно невелика по сравнению с органическими (травматическими, атрофическими, церебро-васкулярными) поражениями ЦНС, так как среднегрупповые значения ЛП более коротколатентных компонентов когнитивных вызванных потенциалов (N1, P2 и N2) в динамике терапии изменяются незначительно, и эти изменения не достигают уровня достоверности.

Результаты корреляционного анализа клинических показателей и ЛП компонентов слуховых когнитивных вызванных потенциалов показали, что связь тяжести депрессии с механизмом генерации «позднего» компонента P3, по-видимому, является нелинейной, поскольку, несмотря на, казалось бы, параллельное снижение общей суммы баллов по шкале HDRS-21 и значений ЛП компонента P3 в динамике терапии, между этими показателями не было выявлено достоверно ($p < 0.05$) отличавшихся от нуля коэффициентов ранговой корреляции. При этом, хотя среднегрупповые значения ЛП более коротколатентных компонентов (N1, P2 и N2) в процессе изменяются незначительно и недостоверно, индивидуальная динамика значений ЛП этих компонентов также играет роль в модуляции функционального состояния головного мозга.

Эти данные указывают на связь тяжести депрессии с ухудшением состояния левого и повышением активности правого полушария, что хорошо согласуется с результатами многих исследований, в которых подчеркивается важная роль угнетения левого и активации правого полушария в регуляции негативных эмоций и в патогенезе де-

прессии. Значения суммы баллов по пунктам 9, 10 и 11 шкалы HDRS-21 (кластер тревоги) достоверно отрицательно ($p < 0.05$) коррелировали со значениями ЛП более коротколатентных компонентов (N1 и P2) когнитивных вызванных потенциалов в центральной (C3), в височной (T3) и в теменной (P3) зонах левого полушария.

Значения суммы баллов по пунктам 4, 5 и 6 шкалы HDRS-21 (кластер нарушений сна) достоверно положительно ($p < 0.05$) коррелировали со значениями ЛП компонентов N1, P2, N2 и P3 в центральных (C3, C4), височных (T3, T4) и теменных (P3, P4) областях обоих полушарий.

Динамика латентных периодов сенсомоторных реакций.

Улучшение клинического состояния пациентов ассоциировалось также с ускорением сенсомоторных реакций.

До начала терапии средние значения ЛП простой сенсомоторной реакции у разных пациентов варьировали от 175 мс до 417 мс (в среднем по группе 260 ± 12.9 мс), средние значения ЛП сенсомоторной реакции двухальтернативного выбора варьировали от 284 мс до 444 мс (в среднем по группе 373 ± 9.8 мс).

На этапе выраженного улучшения клинического состояния у всех пациентов отмечалось достоверное уменьшение средних значений ЛП простой сенсомоторной реакции (диапазон значений от 157 мс до 308 мс, в среднем по группе 214 ± 9.0 мс, уменьшение относительно исходного уровня на 46 мс, $p < 0.05$) и ЛП сенсомоторной реакции двухальтернативного выбора (диапазон значений от 224 мс до 415 мс, в среднем по группе 332 ± 10.3 мс, уменьшение относительно исходного уровня на 41 мс, $p < 0.05$). Несколько уменьшилась также величина стандартного отклонения значений ЛП реакции выбора (с 18.2 мс до 14.4 мс), что отражает повышение стабильности внимания.

Работа поддержана грантом Российского гуманитарного научного фонда (РГНФ) № 12-06-00019а.



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

НАРУШЕНИЕ ИНТЕГРАТИВНОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МОЗГА ПРИ ОБРАБОТКЕ
ВЕРБАЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ
У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Стрелец В.Б., Новотоцкий-Власов В.Ю.,
Гарах Ж.В.

Москва
Институт высшей нервной деятельности
и нейрофизиологии РАН

Нарушения мышления и речи являются фундаментальными для шизофрении. Дефицит переработки языковой информации является одной из характерных черт этого заболевания (Minzenberg et al., 2002). Кроу (2007) считает, что платой за эволюционное развитие языка является тот факт, что определённый процент населения (около 1%) имеет риск заболевания шизофренией, поскольку эволюционно наиболее позднее развитие языка не успело достигнуть совершенства. Исследованию связи когнитивных и перцептивных нарушений при шизофрении в настоящее время посвящается все больше работ. Дефицит ранних стадий зрительной обработки связан с недостаточностью процессов внимания (Laurens et al., 2005), обучения и памяти (Nuechterlein K. H. et al., 2004, Skelley S. L. et al., 2008). Однако работ по изучению соотношения ранних и поздних этапов зрительного восприятия вербальной информации у больных шизофренией практически нет. Большинство исследований, как в норме, так и при шизофрении, касающиеся психофизиологических различий в ответах на вербальные стимулы, посвящено поздним компонентам вызванного потенциала (Sitnikova T. et al., 2010, Dale C. L. et al., 2010), тогда как ранние этапы обработки вербальной информации освещены лишь в отдельных работах (Hauk O. et al., 2009, Debruille J. V. et al., 2010, Стрелец с соавт. 2012). До настоящего времени остается неясным, на каком этапе происходит «сбой» нейрональных процессов при зрительном восприятии такой социально значимой информации, как вербальная.

Цель данного исследования – анализ общих черт и различий характера взаимосвязи латентности и амплитуды ранних (P100, N170) и поздних (P200, P300) компонентов вызванного потенциала у больных шизофренией и здоровых испытуемых при зрительном распознавании слов в имплицитной ситуации.

Методика. В исследовании принимали участие 107 человек больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (58 мужчин и 49 женщин), в возрасте от 17 до 54 лет (средний возраст – 27.5 ± 8.4) в подостром состоянии. Общая сумма баллов выраженности психопатологической симптоматики по шкале PANSS у пациентов составляла 74.6 ± 13.3 . Все пациенты получали терапию атипичными антипсихотиками в течение 3-х – 20-ти дней.

В качестве контрольной группы исследовано 99 здоровых испытуемых (53 мужчины, 46 женщин) в возрасте от 17 до 57 лет (средний возраст – 27.3 ± 7.6 года).

Испытуемым предъявляли вербальные стимулы (слова и псевдослова) на экране 14-дюймового монитора на расстоянии 0.75 м от испытуемого, сидящего в кресле перед компьютером в затемненной комнате. Стимулы белого цвета предъявлялись на черном экране. Испытуемым предлагалось читать стимульный материал, не проговаривая вслух. Анализировали потенциалы, полученные при чтении реальных слов. Предстимульный интервал составлял 300 мс, после стимула – 500 мс. Анализировали латентность и амплитуду компонентов P100 и N170 в задневисочных (T5, T6), теменных (P3, P4) и затылочных (O1, O2) корковых областях. Для компонентов P200 и P300 анализировали латентность и амплитуду для всех 19-ти отведений. Далее сравнивали латентность и амплитуду компонентов ВП P100, N170, P200 и P300 при пассивном чтении слов между группами испытуемых (здоровые и больные шизофренией).

Для исследования влияния характеристик ранних компонентов ВП на поздние отдельно для каждой группы испытуемых проводили корреляционный анализ значений латентности и амплитуды компонентов P100 и N170 с одной стороны, и латентности и амплитуды компонентов P200 и P300 с другой стороны. В корреляционном анализе использовали показатели ВП в задневисочных (T5, T6), теменных (P3, P4), и затылочных (O1, O2) корковых областях. Дополнительно анализировали корреляционные связи областей ТРО ранних компонентов и теменной зоны по средней линии (Pz) компонентов P200 и P300, так как именно в этой области вызванный потенциал наиболее выражен в поздних компонентах.



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

Результаты. Латентность P100 при чтении слов без инструкции различалась между здоровыми испытуемыми и больными шизофренией по фактору «группа» ($F(1,196)=5.88, p<0.05$). Апостериорный анализ показал, что латентность P100 у больных шизофренией меньше, чем у здоровых испытуемых в правой теменной области (P4), $p<0.01$.

Латентность N170 при чтении слов имела различия у испытуемых двух групп по фактору «группа» ($F(1,192)=9.40, p<0.01$) и по взаимодействию факторов «группа» \times «область» ($F(1,192)=8.44, p<0.01$). У больных шизофренией она была значимо меньше, чем у здоровых испытуемых в отведениях P3 ($p<0.0001$) и P4 ($p<0.001$). Латентность этого компонента в левой затылочной области (O1) у больных по сравнению со здоровыми испытуемыми была меньше на уровне тенденции ($p=0.07$).

Амплитуда компонента P100 при восприятии слов у здоровых испытуемых была больше, чем у больных шизофренией в теменных областях ($p<0.05$), по амплитуде компонента N170 межгрупповых различий не выявлено.

Латентность компонента P200 во всех 19-ти областях была больше у больных шизофренией, чем у здоровых испытуемых. Амплитуда этого компонента в левой теменной области (P3) была больше у здоровых испытуемых, чем у больных шизофренией. Дисперсионный анализ не выявил межгрупповых достоверных различий латентности и амплитуды компонента P300 при пассивном чтении слов.

Корреляционный анализ латентности ранних компонентов ВП и P200 выявил у здоровых испытуемых отрицательные корреляционные связи латентности ранних (P100 и N170) компонентов ВП в теменных областях и P200, тогда как у больных шизофренией – положительные как в теменных, так и в затылочных, и задне-височных корковых зонах.

Обсуждение. Анализ характеристик компонентов P100, N170 и P200 в имплицитной ситуации показал, что у больных шизофренией латентность компонентов P100 и N170 в теменных корковых областях меньше, чем в норме, тогда как латентность потенциала «узнавания» P200 – больше. Чтение связано со сложной координацией и интеграцией орфографических, фонологических, лексических и семантических особенностей слов. В исследованиях, проводимых на психически здоровых испытуемых, показано, что уже в первые 200 мс после

стимула наблюдается каскад специфических ответов мозга при распознавании зрительной вербальной информации различных категорий (Sereno S. C., 2003). Скорость и эффективность этого процесса зависят как от характеристик вербального стимула, так и от индивидуальных свойств испытуемых (Hauk O. et al., 2006). У больных шизофренией нарушены процессы перцептивной организации, когда зрительная информация структурируется в паттерны (Silverstein S. M., 2010). Следовательно, при шизофрении наблюдается укорочение по сравнению с нормой процесса автоматизированной сенсорной обработки вербальных стимулов, свидетельствующее об их неполном сенсорном анализе и о снижении ресурсов произвольного внимания. При этом при шизофрении, связанной с дефицитом ранней зрительно-вербальной переработки информации, через окципито-фронтально-гиппокампальную мозговую нейросеть (Sehatpou R. 2010), по-видимому, происходит увеличение латентности компонента потенциала узнавания (P2).

Работа поддержана грантом Российского Гуманитарного Научного Фонда № 14-06-00305а.

ЗАДАЧИ ЭТАПОВ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ РАССТРОЙСТВ АФФЕКТИВНОГО СПЕКТРА С ПОЗИЦИЙ ЭКОЛОГО-ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА

Стрельник С.Н.

Самара

Самарский государственный медицинский университет

Среди актуальных проблем терапии расстройств аффективного спектра существуют две, взаимосвязь и дополняющее значение которых недооцениваются. Первая из них – плановость и этапность терапии рецидивирующих аффективных расстройств. Вторая – особенности биоритмов, в более широком понимании – временная организация заболевания и любые другие хронобиологические аспекты. Объединяющим и перспективным для решения данных вопросов является изучение закономерностей рецидивирования хронических психических заболеваний с позиций эколого-хронобиологического подхода с описанием многоуровневой иерархической временной организацией



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

процесса рецидивирования (Стрельник С.Н., 2006, 2013 и др.).

В рамках данного подхода нами описаны хромотипы течения основных психических заболеваний, проявляющих себя рецидивирующими аффективными фазами. Хромотип циклотимии представлен такими хронобиологическими особенностями, как: дискретные депрессивные фазы с продолжительностью до 3 месяцев, либо с тенденцией к длительности, кратной 3 месяцам (6, 9 месяцев); стабильная и выраженная сезонность с 6-месячным ритмом депрессивных фаз с максимумами в марте-апреле и сентябре-октябре; образование «серий» фаз, их удлинение и утяжеление (периоды 7-8; 11 лет); существенная индивидуальность и устойчивость (стереотипность) спектра ритмов (включая сезонные ритмы); выраженный десинхроноз в системе мезоритмов (в частности, циркадианных ритмов). Хромотип БАР включает: преобладание периодов, кратных 3 месяцам для депрессивных и периодов 4,5-5 месяцев для маниакальных фаз (различная хронобиологическая организация депрессивных и маниакальных фаз); индивидуальный годовой сезонный цикл с максимумами для депрессивных фаз: в сентябре-октябре, апреле-мае, июле, декабре-январе и для маниакальных фаз – в январе, ноябре, июле; ритмы с периодами 15-16 и 27-29 лет с максимумами в онтогенезе: дата рождения, 14-16 лет, 27-32 года, 45-49 лет, 59-66 лет; тенденция к учащению («серии» фаз), затяжному течению фаз, «континуальное» течение заболевания в периоды максимумов названных макроритмов, особенно при их совпадении (возрастные периоды около 30 и 60 лет); десинхроноз в системе мезоритмов (в частности, циркадианных ритмов). Хромотип шизоаффективного психоза включает: сложный характер макроритмогенеза, сочетающий ритмические и аритмические явления; относительная стабильность сезонного ритма с максимумами в марте-апреле, декабре-январе, октябре и июле (депрессивные рецидивы) и декабре-январе, марте, июле, сентябре (маниакальные и смешанные рецидивы); ритм для маниакальных приступов с периодом 5 месяцев, для депрессивных приступов – кратные 3 месяцам, для любого аффекта – периодов, близких 2 месяцам, с отсутствием устойчивого годового цикла; не кратные целому году ритмы близкие 4,5; 5,5 и 3,5 годам; среди них период 5,5 лет тесно сопряжен с колебаниями градиента солнечной активности.

В системе лечебных мероприятий при терапии рецидивирующих расстройств аффективного спектра общепринято выделение 4 относительно самостоятельных этапов: 1) ориентировочно-диагностического; 2) купирующего; 3) стабилизирующего; 4) профилактического (противорецидивного).

Каждый из названных этапов с позиций хронобиологического подхода имеет свои особенности. На ориентировочно-диагностическом этапе существенными являются диагностические уточнения хронобиологических особенностей: наличия сезонности фаз; вариантов течения БАР (Г.П. Пантелеева, 1999): 1) с медленными циклами (периодичность циклов не более 2 в год); 2) с быстрыми циклами (БЦ, до 4 циклов в год и более); 3) умноженными (сдвоенными, строенными) фазами; 4) континуальное или альтернирующее течение без светлых промежутков и другие варианты, имеющие хронобиологический смысл.

Купирующая и стабилизирующая терапия с позиций хронобиологического подхода имеет основной задачей нормализацию циркадианной системы, включая согласованность ультрадианных ритмов и цикла «сон-бодрствование» как основного клинического показателя. Сопутствующая задача: профилактика нарушений в циркадианной системе, провоцирующих БЦ. Длительность купирующей (1-3 месяца) и стабилизирующей (6-12 месяцев) терапии обусловлена вышеупомянутыми особенностями хромотипа конкретного расстройства. Прогнозирование длительности обострения помогает оптимизировать длительность и схему купирующей и стабилизирующей терапии.

К хронобиологическим критериям окончания аффективной фазы можно отнести: нормализацию ночного сна и цикла «сон-бодрствование», достижение длительности и качества сна, соответствующей индивидуальной норме. Данный критерий иногда сложен в оценке при массивном применении седатирующих препаратов. В период начала стабилизации состояния обычно наблюдаются самопроизвольные колебания степени глубины симптоматики. Данные колебания протекают на фоне стабильных доз и сами по себе, как правило, не требуют смены схемы лечения, так как имеют общую тенденцию к редукции симптоматики. Это колебания с периодом, например, около 2 недель, 10 дней, 1 месяца.



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ПОНИМАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

РАЗДЕЛ 1.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

Возможные решения задач профилактической (противорецидивной) терапии сводятся к двум основным стратегиям, обзор которых представлен С.Ю. Масловским (2007). Первый вариант связан с непрерывной терапией после очередного рецидива: 6-12 мес. после наступления ремиссии (J.Davis, D.Garver, 1978); от 3 мес. до 1 года (S. Tang, 1984); не менее 12 мес. после первого приступа и не менее 5 лет для хронического контингента больных (D. Johnson, 1990); неопределенно долго, пожизненно (Вовин Р.Я., 1986; Мосолов С.Н., 2001; Capstick N., 1980); с дифференцированной длительностью в зависимости от типа терапевтической ремиссии (Зак Н.Н., 1961); дифференцированный подход в зависимости от типа течения (Еникеев Д.Г., 1975). Наиболее распространенной схемой остается назначение терапии от 3 до 5 лет после рецидива с индивидуальным уменьшением либо увеличением этого срока. Второй вариант стратегии – «прицельная» или «прерывистая» терапия: раннее распознавание рецидива с назначением терапии (Александровский А.Б., 1958; Herz M., Melville C., 1980; Dixon L.B. et al., 1995); выделение периодов (дней в неделю), свободных от приема лекарств; прием препаратов короткими циклами; перерывы на несколько месяцев (Соколов Ю.Е., 1980); постепенное увеличение интервалов между инъекциями депопрепаратов (Capstick N., 1980); однократный (вместо 2-3 кратного) прием пероральных препаратов с учетом их влияния на циркадианные ритмы (седативный/стимулирующий эффекты) (Царицинский В.И., 1984; Lewis D.M. et al., 1983). В этой связи остается актуальным тезис Г.В. Зеневича (1966) о том, что «Разнобой мнений... отражает действительную необходимость безусловной индивидуализации сроков терапии». Решение основных вопросов противорецидивной терапии при этом возможно с учетом хронобиологических закономерностей течения заболевания, включая биологические ритмы различного периода и происхождения. Прогностическая модель рецидивирования, построенная на основе хронотипов течения заболевания и с учетом индивидуальных особенностей макроритмов, позволяет определять вероятные периоды наибольшего риска рецидива и оптимизировать сроки и методики профилактического воздействия. При выборе длительности противорецидивной терапии необходимо учитывать прогноз частоты рецидивов (в частности, многолетние «циклы заболевания», сезонность, риск образования серии рецидивов) и индивидуальных

хронобиологических факторов («индивидуальный год», возраст больного). Прогнозирование «зоны риска» очередного рецидива является дополнительным основанием для назначения купирующей терапии, а также возможной нефармакогенной хронотерапии (фототерапия, депривация ночного сна) при минимальных признаках пререцидива.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ АМБУЛАТОРНОГО КОНТИНГЕНТА ДЕТЕЙ С ПСИХИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, СОПРОВОЖДАЮЩИМИСЯ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Шмакова О.П., Андросова Л.В.,
Шмакова А.А., Отман И.Н.

Москва
ФГБУ «НЦПЗ» РАМН

Существует целый ряд начинающих в детстве психических заболеваний, которые сопровождаются интеллектуальной недостаточностью: умственная отсталость различного генеза, расстройства аутистического спектра, органические психические расстройства. Известно, что у детей с аутистическими расстройствами повышается уровень маркеров воспаления, а в тяжёлых случаях возрастает уровень аутоантител к нейроспецифическим антигенам (Т.П. Ключник, Л.В. Андросова, Н.В. Симашкова, С.А. Зозуля, И.Н. Отман, А.А. Коваль-Зайцев, 2011). Также в предыдущих исследованиях сообщалось, что при иных психических расстройствах (умственной отсталости с нарушениями поведения, аффективных расстройствах, органических психических расстройствах, психогениях, раннем алкоголизме) у подростков выявляются повышенная активность факторов, ассоциированных с воспалительными и аутоиммунными реакциями (Т.П. Ключник, Т.М. Сиряченко, З.В. Сарманова, И.Н. Отман, А.М. Дупин, 2009). Однако состояние параметров иммунной системы при детских психических заболеваниях, сопровождающихся интеллектуальной недостаточностью, изучено недостаточно. Данные об активности маркеров воспаления могут улучшить диагностику столь гетерогенных расстройств, послужить предикции возможных ухудшений, участвовать в мониторинге эффективности терапии.



РАЗДЕЛ 1.
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

Цель исследования – определение энзиматической активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональной активности $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ), как маркёров воспаления, а также уровня аутоантител к нейроспецифическим антигенам (S-100 и основному белку миелина (ОБМ)) в сыворотке крови детей школьного возраста с гетерогенными психическими заболеваниями.

Материал и методы. Группа обследованных состояла из 85 детей (66 мальчиков и 19 девочек) школьного возраста от 7 до 17 лет ($13,4 \pm 2,5$ года), с умственной отсталостью (далее – УО) различного генеза и различной степени выраженности. Все посещали коррекционную – VIII-вида (вспомогательную) школу № 532 г. Москвы. Родители (опекуны) школьников дали информированное согласие на данное исследование. Исключались пациенты с инфекционными, воспалительными и аутоиммунными заболеваниями, в поствакцинальном периоде (менее 1,5 месяцев после вакцинации).

По нозологическому принципу обследованные были разделены на 7 подгрупп: 1) с умственной отсталостью – 55 чел. (из них 41 чел. наблюдались с лёгкой, 14 чел. с умеренной УО); 2) с когнитивными расстройствами вследствие органического поражения ЦНС (4 человека); 3) с УО, обусловленной уточнёнными генетическими и хромосомными заболеваниями (синдромом Дауна, Вильямса, ломкой X-хромосомы и др.) – 12 чел.; 4) с шизофренией – 2 человека.; 5) с эпилепсией – 7 чел.; 6) с УО, отягощенной токсикоманией (1 человек); 7) с расстройствами аутистического спектра – 4 чел.

Контрольную группу составили 31 (18 мальчиков и 13 девочек) соматически и психически здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами основной группы.

Энзиматическую активность ЛЭ определяли ферментативным спектрофотометрическим методом и оценивали в нмоль / мин · мл (Доценко В.Л., с соавт. 1994), функциональную активность $\alpha 1$ -ПИ определяли спектрофотометрическим методом и оценивали в ИЕ/мл (ингибиторные единицы/мл) (Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. 1979). Для определения уровня аАТ к S-100 и аАТ к ОБМ использовали иммуноферментный анализ (Клюшник Т.П., Сергиенко Н.С., Даниловская Е.В., Горюнова А.В., Маслова О.И. 1999). Титр антител оценивали в единицах оптической плотности (ед.опт.пл.).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью непараметрического статистического программного обеспечения Statistica-7 (для Windows, StatSoft., Inc, США), Использовали уровень достоверности: $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В общей группе школьников с психическими заболеваниями, сопровождающимися интеллектуальной недостаточностью различных степеней, выявлялось значительное увеличение активности ЛЭ, $\alpha 1$ -ПИ и уровня аутоантител к S-100 ($p < 0,0002$, $p < 0,0001$, $p < 0,003$, соответственно). Изменение данных показателей может свидетельствовать о значительной активации иммунитета у амбулаторного контингента детей, наблюдающихся психиатром.

Самой многочисленной подгруппой являлась первая. Изменения иммунологических показателей этих пациентов рассмотрим ниже. У всех детей 1-й подгруппы отмечено увеличение активности ЛЭ, $\alpha 1$ -ПИ и уровня аутоантител к S-100 ($p < 0,001$, $p < 0,0001$, $p < 0,001$, соответственно).

У детей из первой подгруппы как с лёгкой, так и с умеренной степенью выраженности УО выявлено достоверное увеличение активности ЛЭ, $\alpha 1$ -ПИ и уровня аутоантител к S-100 ($p < 0,001$, $p < 0,002$, $p < 0,001$ соответственно) по сравнению с контрольной группой. При этом у детей с умеренной степенью выраженности УО активность $\alpha 1$ -ПИ была выше, чем у больных с лёгкой степенью УО ($p < 0,02$). Уровень аутоантител к ОБМ в 1-й подгруппе статистически не отличался от контроля.

Из-за малочисленности остальных подгрупп, в них невозможно было провести сравнительный анализ полученных иммунологических показателей.

Выводы. У детей с хроническими психическими заболеваниями вне обострения психопатологической симптоматики, в том числе у пациентов с лёгкой и умеренной умственной отсталостью, (при условии исключения наличия инфекционных, воспалительных и аутоиммунных заболеваний, поствакцинального периода) наблюдается повышение активности ЛЭ и уровня $\alpha 1$ - ПИ, что связано с активацией врождённого иммунитета. В то же время увеличение уровня аутоантител к нейроспецифическому белку S-100 свидетельствует об аутоиммунном компоненте патологических процессов, лежащих в основе психических расстройств, их тяжести.

