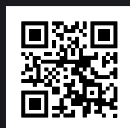




СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ГЕНЕТИКИ В ПСИХИАТРИИ



www.psyogen.ru

СБОРНИК ТЕЗИСОВ

Персонализированная психиатрия

2-3 ноября 2015, Москва

**Сборник тезисов научно-практической конференции
«Персонализированная психиатрия: современные возможности генетики
в психиатрии» (2-3 ноября 2015 года. Москва)**

Под редакцией д.м.н., проф. Н.Н.Петровой

Оглавление

Б	5
Бойко А.С.....	5
Бурашникова И.С.	5
В	6
Вильянов В.Б.	6
Вялова Н.М.....	7
Г	7
Голоенко И.М.	7
Ж	8
Жиляева Т.В.....	8
З	8
Зайцева О. Г.....	8
Застрожин М.С.....	9
И	10
Иванова С.А.....	10
Изник А.Ф.....	10
К	11
Киреева И. П.	11
Киренская А.В.....	11
Колесова Ю.П.....	12
Л	13

Лосенков И.С.....	13
Лукошкина Е.П.	13
М	14
Малыгин В.Л	14
Мизинова Е.Б.	15
Н	15
Назыров Р.К.	15
О	16
Османова Д.З.	16
П	17
Петрова Н.Н.....	17
Псарева Н. А.	17
Р	18
Рожнова Т.М.....	18
С	19
Селезнева Н.Д.	19
Сперанская О.И.....	19
Т	20
Тоцакова В.А.....	20
Ф	20
Фаттахов Н.С.....	20
Федоренко О.Ю.....	21
Ш	22
Шмилович А.А.....	22
Chuprikov A.P.	22



Бойко А.С.

Название тезиса:

ВКЛАД ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА ДОФАМИНОВОГО ТРАНСПОРТЁРА SLC6A3 В РАЗВИТИЕ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Соавторы:

Федоренко О.Ю., Боярко Е.Г., Семке А.В., Иванова С.А.

Место работы: Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томск

ЦЕЛЬ. Нейролептическая гиперпролактинемия осложняет течение шизофрении, усиливая выраженность негативных, когнитивных и аффективных расстройств, приводит к дополнительной социальной стигматизации пациентов и является причиной отказа пациентов от проводимой терапии. Основным ингибитором секреции пролактина является дофамин. Целью данного исследования стало выявление ассоциации полиморфных вариантов гена дофаминаминового транспортёра SLC6A3 с развитием лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией.

МЕТОДЫ. Обследовано 445 больных параноидной шизофренией (224 женщины и 221 мужчина) в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст 42,1±1,4 лет). Концентрацию пролактина в сыворотке крови определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов PRL Test System (Monobind Inc., США). Генотипирование полиморфизмов гена SLC6A3 (Rs3756450, Rs2550956, Rs6347, Rs2617605, Rs3863145, Rs250686, Rs464049, Rs4975646, Rs1048953, Rs11133767, Rs27048, Rs40184) проводили с помощью The MassARRAY® Analyzer 4 by Agena Bioscience™, набором SEQUENOM Consumables iPLEX Gold 384.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В зависимости от наличия побочных эффектов пациенты были разделены на две группы: 226 больных с гиперпролактинемией и 219 пациентов без побочных эффектов. Анализ полиморфизмов гена SLC6A3 показал, что наблюдаемое распределение генотипов соответствует ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга. При сравнении распределений частот генотипов полиморфного варианта rs2550956 выявлены статистически значимые ($p=0,007$, $\chi^2=9,99$) различия: соотношение частот генотипов ТТ:ТС:СС у больных с гиперпролактинемией составляет 49,8%:39,2%:11%, что отличается от распределения частот генотипов пациентов без побочных эффектов 56,9%:25,9%:17,1%. Выявлено достоверное преобладание генотипа СС полиморфного варианта rs2550956 гена SLC6A3 у пациентов с нормальным содержанием пролактина, а также снижение частоты его встречаемости у больных с гиперпролактинемией.

ВЫВОДЫ. Полученные результаты свидетельствуют о протективном эффекте генотипа СС полиморфного варианта rs2550956 гена SLC6A3, снижающем вероятность развития

лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии при шизофрении.

Работа выполнена при поддержке гранта РФ № 14-35-00023 «Лаборатория фармакогенетических исследований персонализированной терапии психических и нейродегенеративных расстройств».

Бурашникова И.С.

Название тезиса:

НОСИТЕЛЬСТВО АЛЛЕЛЯ 1846А ГЕНА CYP2D6 И ЭКСТРАПИРАМИДНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

Соавторы:

Сычев Д.А., Казаков Р.Е., Зиганшин Ф.Г., Гурьянова Т.В.

Место работы: ГБОУ ДПО Казанская ГМА Минздрава России, ГАУЗ РКПБ им.акад.В.М.Бехтерева Министерства здравоохранения Республики Татарстан

В связи с высокой частотой отказов от лечения среди психически больных, безопасность и переносимость психотропной терапии имеет большое значение. Актуальным является поиск методов прогнозирования риска развития экстрапирамидных побочных эффектов (ЭПР). Изофермент цитохрома P-450 2D6 метаболизирует большинство психотропных средств, включая антидепрессанты, типичные и атипичные нейролептики. При сниженной активности фермента повышается концентрация нейролептика в крови и увеличивается риск ЭПР. Наибольшую значимость в связи с высокой распространенностью среди европеоидов имеет аллель 1846А (CYP2D6*4), кодирующий продукт с отсутствием ферментативной активности. **ЦЕЛЬ:** оценить наличие ассоциации между носительством аллеля 1846А гена CYP2D6 у пациентов, страдающих шизофренией, и частотой развития ЭПР на фоне терапии обычными дозами нейролептиков – субстратов изофермента цитохрома P-450 2D6 (галоперидол, рисперидон).

МЕТОДЫ: к настоящему моменту набрано 13 человек, соответствующих критериям включения: возраст от 18 лет, диагноз F20-29 по МКБ-10 («Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства»), монотерапия галоперидолом или рисперидоном в средних дозах, наличие ЭПР различной выраженности по шкале оценки экстрапирамидных симптомов ESRS. Критерии исключения: возраст до 18 лет, беременность, невозможность забора крови по психическому состоянию, одновременный прием препаратов, влияющих на активность изофермента цитохрома P-450 2D6 (СИОЗС, карбамазепин), наличие клинических и лабораторных признаков заболеваний печени и/или почек. Группа контроля — 12 пациентов без ЭПР. После получения добровольного информированного согласия был произведен забор образцов венозной крови для выявления носительства аллельных вариантов CYP2D6*4 методом ПЦР-ПДРФ с предварительным выделением ДНК из лейкоцитов периферической крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Распространенность в группах с ЭПР и без

ЭПР составила соответственно 81% vs 75% (ns) для аллеля 1846G и 19% vs 25% для аллеля 1846A (ns). Однако, в группе пациентов с ЭПР генотип 1846GA встречался чаще (38% vs 17%), не достигая при этом статистической значимости. Представляет интерес, что пациенты с генотипом 1846AA не имели ЭПР на фоне терапии галоперидолом в дозе 15-25 мг/сут. **Выводы:** с учетом предварительности результатов, не исключена ассоциация между гетерозиготным генотипом 1846GA и развитием ЭПР при увеличении числа наблюдений. Отсутствие ЭПР у пациентов с генотипом 1846AA может предполагать наличие у них других генетически детерминированных защитных механизмов, в частности участие в метаболизме галоперидола других изоферментов цитохрома P-450. Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований по выявлению возможных ассоциаций между полиморфизмами гена CYP2D6 и развитием ЭПР.



Вильянов В.Б.

Название тезиса:

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ SNAP-25, VAL158MET COMT И GLU713LYS ANKK1 НА КОГНИТИВНЫЙ РЕСУРС БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ИНСУЛЬТА

Соавтор: Кобзев Г.Н.

Место работы: Научный центр Персонализированной психиатрии (Москва) ГБУ ФМИЦПН им. В.П.Сербского (Москва)

Синапсомный белок с молекулярной массой 25 кД (synaptosomal-associated protein, SNAP-25) является частью комплекса SNARE, обеспечивающего соединение везикулы с мембраной клетки и выброс нейромедиатора в синаптическое пространство. Выявлена связь между полиморфизмами rs363039, расположенного в первом интроне гена SNAP-25, с интеллектом в общей популяции, рабочей памятью. Среди молекулярно-генетических факторов регуляции когнитивных возможностей индивида представляют интерес полиморфизмы Val158Met COMT и Glu713Lys ANKK1, влияющие на скорость метаболизма дофамина и плотность дофаминергических рецепторов 2 типа в лобных отделах коры головного мозга. Среди молекулярно-генетических факторов регуляции этой представляют интерес полиморфизмы Val158Met COMT и Glu713Lys ANKK1, влияющие на скорость метаболизма дофамина и плотность дофаминергических рецепторов 2 типа в лобных отделах коры головного мозга. Аллель Lys полиморфизма Glu713Lys ANKK1 связан со снижением плотности дофаминовых рецепторов 2 типа в лобных отделах головного мозга. Следствием этого является нарушение когнитивных функций (память, внимание, мотивация) и снижение стрессоустойчивости, повышение риска развития гипертонии, склонность к аддиктивному поведению, к числу которых относят курение, злоупотребление алкоголем и передание.

Целью настоящего исследования являлось изучение

влияния указанных полиморфизмов на показатели когнитивного функционирования больных с последствиями инсульта.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 189 больных последствиями ишемического и геморрагического инсультов, получавших лечение в Центре патологии речи и нейрореабилитации (Москва). Длительность заболевания (с момента инсульта) варьировала в интервале от полугода до 1,5 лет. У всех испытуемых был диагностирован инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии, сопровождавшийся типичными для данной патологии двигательными и психическими нарушениями, а также различными видами афазий.

Были изучены полиморфизмы rs 363039 SNAP-25, 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. Распознавание аллелей осуществлялось с помощью праймеров TaqMan производства Applied Biosystems. Рассматривались соотношения частоты встречаемости аллелей А и G, соответственно, генотипов AA, AG и GG для полиморфизма rs 363039, ValVal, ValMet, MetMet – для полиморфизма Val158Met COMT, GluGlu, GluLys, LysLys – для полиморфизма Glu 713Lys ANKK1.

Когнитивные возможности больных оценивались по результативности выполнения сокращенного варианта теста Равена (30 матриц).

Результаты исследования. У больных с последствиями ишемического инсульта. Наиболее высокие значения средних показателей результативности выполнения тестового задания были получены в группе носителей генотипа AA полиморфизма rs 363039 (83,0 балла), у лиц с генотипом AG – 73,9 балла, с генотипом GG – 67,5 баллов ($p < 0,05$). У лиц с последствиями геморрагического инсульта различия в результативности не зависели от генотипа данного полиморфизма.

По результатам генотипирования полиморфизмов генов COMT и ANKK1 были выделены группы больных с благоприятным сочетанием генотипов, относительно благоприятным и неблагоприятным. Результаты тестирования в указанных группах показали, что пациенты с низкой плотностью дофаминовых рецепторов и низкой активностью COMT обнаруживают высокую возрастозависимость когнитивного ресурса, тогда как лица с нормальной плотностью дофаминовых рецепторов и высокой активностью COMT демонстрировали высокие показатели выполнения тестового задания даже в группах с возрастом старше 70 лет.

Полученные данные свидетельствуют о влиянии исследуемых полиморфизмов на состояние когнитивных функций больных с последствиями инсульта и результаты их генотипирования могут быть использованы для разработки персонализированных программ нейрореабилитации.

Вялова Н.М.

Название тезиса:

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ PIP5K2A, HTR2C И DRD2 С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ТЕРАПИИ ТЕКУЩЕГО ДЕПРЕССИВНОГО ЭПИЗОДА

Соавторы:

Лосенков И.С., Пожидаев И.В.,
Османова Д.З., Симуткин Г.Г., Иванова С.А.

Место работы: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт психического здоровья», Томск

Оценка эффективности терапии выступает на первый план при антидепрессивной терапии. Фармакогенетические исследования в этом направлении имеют наиболее убедительные результаты.

Целью настоящего исследования явилось выявление ассоциации полиморфизмов генов основных нейротрансмиттерных систем: DRD2, кодирующего дофаминовый рецептор D2 и HTR2C, кодирующего серотониновый рецептор 2C, а также гена PIP5K2A киназы, связанной с функционированием нейротрансмиттерных систем, с эффективностью терапии текущего депрессивного эпизода (ДЭ).

Материал и методы. Исследованы 163 пациента с текущим ДЭ (МКБ-10: F32-F33). Тяжесть депрессивных симптомов оценивалась по шкале Гамильтона (HDRS-17) и шкале CGI-S на 14-й и 28-й дни терапии. Ответ на антидепрессивную терапию оценивался по CGI-I на 14-й и 28-й дни терапии. Проведено генотипирование SNP гена PIP5K2A rs10828317 и rs10430590, гена HTR2C: rs6318, rs5946189, rs569959, rs17326429, rs4911871, rs3813929, rs1801412, rs12858300, гена DRD2: rs6275, rs6277, rs6279, rs134655, rs179997, rs1076560, rs1076562, rs1801028, rs2283265, rs2734842, rs4245147. Статистический анализ был проведен с использованием программы SPSS 20.0.

Результаты. Выявлена ассоциация SNP rs10828317 гена PIP5K2A со средней суммой баллов по шкале CGI-S на 28 день терапии, а по rs10430590 гена PIP5K2A показана статистически значимая ассоциация со средней суммой баллов по шкале CGI-S на 28 день терапии. Показана ассоциация полиморфных вариантов rs3813929, rs173266429 и rs4911871 гена HTR2C с клиническим улучшением пациентов с текущим ДЭ, оцененным по шкале CGI-I на 28-й день терапии. Полиморфные варианты rs6318, rs1801412, rs12858300, rs5946189 и rs569959 ассоциированы с клиническим улучшением, оцененным по шкале CGI-I, на 14-й день терапии. Полиморфные варианты rs1801412 и rs6318 ассоциированы с уменьшением суммы баллов по шкале HDRS-17 на 14-й день терапии, а rs4911871 и rs3813929 ассоциированы с уменьшением суммы баллов по шкале HDRS-17 на 28-й день терапии. С ответом на антидепрессивную терапию, оцененным по шкале CGI-I на 14-й день терапии ассоциированы полиморфные варианты rs6318 и rs5946189. Носители аллеля С и генотипов СС (для rs6318) и СТ (для rs5946189) являются респондерами в отношении получаемой антидепрессивной терапии.

Полиморфизм rs134655 гена DRD2 был ассоциирован с баллом по шкале CGI-S на 14-й день терапии. Достоверное различие в баллах по шкале CGI-I на 28-ой день терапии наблюдалось среди генотипов SNP rs6275. Ассоциации других SNP гена DRD2 с баллами по шкалам Гамильтона, CGI-S и CGI-I выявлено не было. Полученные нами результаты указывают на участие полиморфизмов исследуемых генов в механизмах, лежащих в основе терапевтического эффекта антидепрессантов.

Исследование выполнено при поддержке Стипендии Президента РФ №СП-1786.2015.4 (PIP5K2A) и гранта РФФИ № 14-35-00023 (HTR2C и DRD2).



Голоенко И.М.

Название тезиса:

РИСК ШИЗОФРЕНИИ И МАТЕРИНСКИЕ ГЕНЫ

Соавторы:

Объедков В.Г.², Левданский О.Д.¹, Кондратенко А.С.¹,
Дробот Н.И.¹, Даниленко Н.Г.¹, Синяевская М.Г.¹,
Аксенова Е.А.¹

Место работы: Институт Генетики и Цитологии Национальной Академии Наук Беларуси¹, Белорусский Государственный Медицинский Университет²

ЦЕЛЬ Гипотезы нейроразвития шизофрении утверждают, что причины патологии кроются в ранних нарушениях формирования мозга задолго до манифестации заболевания в подростковом или раннем зрелом возрасте. Существование генетической предрасположенности матери к формированию значимых последствий у плода от различных осложнений беременности, таких, например, как материнская инфекция, материнский стресс, гипоксия, гестационный диабет и др., может объяснить их связь с развитием шизофрении у потомства. Целью исследований являлось сравнительное изучение полиморфизма ряда генов, вовлеченных в процессы воспаления (TNF α (-308 G/A; rs1800629), IL-6 (-174G/C; rs1800795), детоксикации (GSTM1 (del), GSTT1(del), CYP1A1 (6235 T/C; rs4646903), CYP2E1 (-1019C/T; rs2031920) и метилирования (MTHFR (677 C/T; rs1801133), COMT (Val158Met; rs4680), DNMT3b (-149C/T; rs2424913) у матерей здоровых и больных шизофренией индивидуумов.

МЕТОДЫ Исследовалось 158 матерей пациентов больных шизофренией, проходящих лечение в Республиканском научно-практическом центре психического здоровья и 82 матери здоровых лиц. Генотипирование выполнялось методами ПЦР-ПДРФ анализа. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS 17.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ Обнаружены достоверные различия в распределении частот полиморфных локусов генов COMT ($p=0,003$), IL-6 ($p=0,001$) между выборками матерей больных и здоровых людей. Генотипами риска матерей для больных

шизофренией пациентов являются valval (OR=3,82) гена COMT и gc (OR=3,13; CI:1.5829 - 6.1825) гена IL-6; аллелями риска: val (OR=2,31; CI:1.4275 to 3,7552) гена COMT; w1 (OR=2,27; CI: 1.1515 to 4.4586) гена CYP1A1. Кроме того, достоверно различались частоты комбинаций генотипов из разных групп исследованных генов: IL-6/GSTM1(p=0,002) IL-6/ GSTT1 (p=0,0001) и др. Обнаружено, что val аллель гена COMT может являться аллелем риска (OR=7,6588; CI: 2.4478 - 23.9637) в гомозиготной комбинации с генотипом cc гена ДНК-метилтрансферазы DNMT3b. Важно отметить, что в отдельных комбинациях, например MTHFR/CYP1A1, протективным может выступать как гетерозиготный по мутантному аллелю генотип cc/w1m1 (OR=0,2051; CI: 0.0656 - 0.6412), так и сам m1 аллель (OR=0,1952; CI: 0.0706 - 0.5402), ассоциированный с риском по ряду других заболеваний.

Выводы Полученные результаты подтверждают общую гипотезу, связывающую предрасположенность к шизофрении с нарушениями нейроразвития в пренатальный период. Возможно процессы воспаления, детоксикации и метилирования, связанные между собой и генетически детерминированные в геноме матери могут обуславливать особенности нейроразвития плода, влекущие впоследствии к риску психического расстройства.



Жиляева Т.В.

Название тезиса:

СИНДРОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ КАК МАРКЕР НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ФОЛАТОВ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Соавторы:

Касимова Л.Н., Благодирова А.С., Сергеева А.В.

Место работы: ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия

Синдром дисплазии соединительной ткани (СДСТ) – состояние, связь которого с рядом соматических и психических расстройств активно изучается. СДСТ включает такие явления как гипермобильный синдром, малые аномалии развития, и другие симптомы, отражающие нарушения формирования соединительной ткани. Согласно зарубежным источникам, малые аномалии развития и гипермобильный синдром достоверно чаще встречаются среди больных шизофренией, чем в общей популяции, что может говорить о наличии соответствующего эндотипа и общих этиопатогенетических факторов развития шизофрении и СДСТ. Известно, что нарушения обмена фолатов (носительство дефектного аллеля полиморфизма фолатного обмена MTHFR677C>T, генотипа MTHFR677TT, гипергомоцистеинемия, дефицит фолатов и цианокобаламина) могут иметь отношение к развитию СДСТ, а также шизофрении. В таком случае, нарушения обмена фолатов должны чаще встречаться у больных шизофренией с СДСТ, что до сих пор остается не изученным.

Целью настоящего исследования было изучить взаимосвязь нарушений обмена фолатов и наличия СДСТ у больных шизофренией.

Материал и методы. 118 пациентов с диагнозом шизофрения были обследованы на наличие полиморфизма гена фолатного обмена MTHFR677C>T (методом ПЦР с аллель-специфичными праймерами, последующей детекцией в режиме реального времени), на наличие СДСТ (с помощью стандартизированного опросника, включающего 52 симптома), у 7 пациентов обследован уровень гомоцистеина плазмы крови.

Результаты. СДСТ различной степени выраженности выявлен у 78,8% обследованных пациентов (n=93), что соотносится с данными литературы. Частота носительства дефектного аллеля T была достоверно выше у пациентов со средней (60,4%) и выраженной степенью СДСТ (79,9%) и практически не отличалась у пациентов без дисплазии (36,0%) и с легкой степенью СДСТ (33,3%) ($\chi^2=29,7$, $p<0,000002$). В объединенной группе пациентов с СДСТ средней и выраженной степени носительство дефектного аллеля T полиморфизма MTHFR677C>T наблюдалось в 63,6% случаев (42/66), тогда как у остальных пациентов носительство дефектного аллеля T выявляется лишь в 34,6% случаев (18/54) (χ^2 с поправкой Йетса: $p=0,0032$). У пациентов с СДСТ средней и выраженной степени генотип MTHFR677TT встречался более чем в 3 раза чаще, а гетерозиготное носительство дефектного аллеля MTHFR677CT – в 1,7 раз чаще, чем у пациентов без СДСТ и легкой степенью СДСТ ($p<0,000001$, $\chi^2=41,2$). У 7 пациентов проведен анализ гомоцистеина плазмы: выявлена положительная корреляция уровня гомоцистеина и выраженности СДСТ ($r=0,896$, $p=0,0063$).

Заключение. Нарушения обмена фолатов достоверно чаще встречаются у больных шизофренией со средней и выраженной степенью СДСТ. В связи с этим наличие СДСТ может рассматриваться как маркер вероятных нарушений обмена фолатов при шизофрении и использоваться как показание для определения уровня гомоцистеина плазмы с целью дальнейшей коррекции имеющихся нарушений.



Зайцева О. Г.

Название тезиса:

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СЕМЕЙНОЙ ШИЗОФРЕНИИ

Соавторы:

Мауланбердинова С.С., Рубина Э.Р.

Место работы: ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава РФ

Шизофрения - эндогенный психоз, для которого характерно тяжелое клиническое течение и неблагоприятный прогноз. В этиологии шизофрении существенную роль играет наследственная компонента. Показатель наследуемости шизофрении составляет по

данным разных авторов от 82 до 85%. Психиатры при сборе анамнестических сведений уделяют большое внимание наследственной отягощенности, но часто не могут предоставить родственникам информацию о степени риска развития заболевания у потомства.

ЦЕЛЬЮ исследования явилось изучение роли генетической компоненты в развитии семейной шизофрении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Исследование проведено на базе ГБУЗ «Специализированная клиническая психиатрическая больница № 1» министерства здравоохранения Краснодарского края. В качестве пробандов выступили больные с диагнозом шизофрении (F 20) с учетом диагностических критериев МКБ-10, находившиеся на стационарном лечении. Проведен клинико-генеалогический анализ 28 пар сибсов больных шизофренией.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. По данным анализа длительность заболевания составила от 3 до 25 лет (в среднем -17,7 лет у старших и 13,5 лет у младших сибсов). У большинства сибсов 43 (76,8 %) не отмечено совпадение по полу. У 13 пар (46,4 %) отмечалась отягощенность по алкоголизму, у 7 пар (25 %) по суицидам у родственников первой линии родства. У всех обследуемых диагностировалась параноидная форма шизофрении, непрерывный тип течения был характерен для 32 больных (57,1 %), эпизодический для 24 (42,9 %). У большинства старших сибсов 17 (60,7 %) дебют заболевания приходился на возраст 26-30 лет, у младших сибсов (64,3 %) – от 17 до 21 года. Кроме того, у младших сибсов отмечалось более тяжелое течение с преобладанием негативной симптоматики. Инвалидность 2 группы характерна для 24 пациентов (85,7 %) среди старших сибсов и 14 (50 %) - среди младших. Отягощенность по шизофрении по другим линиям родства отмечалась у 18 пар (64,3 %), что свидетельствует о наличии генов предрасположенности в семьях.

ВЫВОДЫ. С целью проведения профилактических мероприятий для родственников больных шизофренией рекомендовано определение генов предрасположенности. Дальнейшее совершенствование знаний о генетической основе и других эпигенетических факторах развития шизофрении будет способствовать уточнению прогнозов риска развития шизофрении у родственников и повышению эффективности профилактических мероприятий.

Застрожин М.С.

Название тезиса:

**СВЯЗЬ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТА CYP2D6 С
ПРОФИЛЕМ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ
ГАЛОПЕРИДОЛА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ
АЛКОГОЛИЗМОМ**

Соавторы:

*В.В. Смирнов, Д.А. Сычев, Л.М. Савченко, Е.А. Брюн, Ю.Ш.
Гущина, А.В. Иванюк, А.П. Есакова*

Место работы: Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы

Галоперидол используется в наркологической практике с целью купирования актуализации патологического влечения у больных, страдающих патологическим влечением к алкоголю. Но терапевтическое окно данного лекарственного средства имеет высокий уровень вариабельности у каждого конкретного пациента. На сегодняшний день имеются данные, что в элиминации галоперидола принимают участие изоферменты микросомальной цепи окисления цитохрома P-450 (CYP2D6, CYP3A4). Активность данных изоферментов имеет высокую вариабельность и зависит от эндогенных (полиморфизм генов, кодирующих синтез изоферментов) и экзогенных (сопутствующая терапия, характер пищи).

Цель. Оценить связь активности изофермента CYP2D6 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим алкоголизмом, в период обострения патологического влечения.

Материал и методы. Галоперидол в таблетированной и инъекционной формах. 20 мужчин, страдающих патологическим влечением к алкоголю. Эффективность галоперидола оценивали с помощью международных психометрических шкал (7 шкал). Безопасность галоперидола оценивали с помощью международных шкал для оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций (2 шкалы). Активность CYP2D6 оценивали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ВЭЖХ с МС/МС) по содержанию в моче эндогенного субстрата данного изофермента и его метаболита – отношение 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболин (6-НО-ТНВС) / пинолин.

Результаты. Среднее значение коэффициента корреляции Спирмена между активностью CYP2D6 и динамикой изменения количества баллов по психометрическим шкалам составило $-0,32 \pm 0,44$; при анализе связи активности CYP2D6 и динамикой изменения количества баллов по шкалам оценки выраженности НЛР - $0,42 \pm 0,01$.

Выводы. Данные, полученные в ходе исследования, подтверждают результаты зарубежных исследований на больных шизофренией. Были получены регрессионные модели зависимости эффективности и безопасности галоперидола от активности CYP2D6, что позволит врачу-специалисту использовать не только грубую оценку возможности включения или не включения галоперидола в терапию, но и коррекции применяемой дозы в зависимости от активности CYP2D6. В исследовании статистически показано наличие взаимосвязи между активностью изофермента CYP2D6 и профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю, в период обострения патологического влечения.



Иванова С.А.

Название тезиса:

ФАРМАКОГЕНЕТИКА ТАРДИВНОЙ ДИСКИНЕЗИИ

Соавторы:

Бохан Н.А., Семке А.В., Лунен А.Дж.М

Место работы: ФГБНУ «НИИ психического здоровья», Томск

Проблема побочных эффектов применения длительной фармакотерапии у больных с психическими заболеваниями является социально значимой. Патогенез развития двигательных лекарственно-индуцированных побочных расстройств до настоящего времени не известен.

Целью работы явилось исследование ассоциаций полиморфных вариантов генов рецепторов нейромедиаторных систем, окислительного стресса и генов систем метаболизма ксенобиотиков с развитием лекарственно-индуцированной тардивной дискинезией у больных шизофренией.

Материал и методы. Обследовано 491 больных шизофренией. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия (ТД) у больных шизофренией оценивалась с использованием шкалы непреднамеренных двигательных расстройств (AIMS). Фенотипически, ТД подразделяется на 2 подтипа: орофациолингвальную и лимбтранкальную, которые возможно имеют различную генетическую предрасположенность. Генотипирование проведено по 23 полиморфным вариантам генов DRD2, DRD3, DRD4, HTR2C, 24 полиморфным вариантам генов NMDA-рецепторов, 6 полиморфным вариантам генов антиоксидантных ферментов, 8 полиморфным вариантам генов цитохромов P450 (CYP 1A2, CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*6) и полиморфному варианту гена второй фазы метаболизма лекарств глутатион – S – трансферазы GSTP1.

Результаты. У больных шизофренией с орофациальной тардивной дискинезией наблюдалось повышение частоты встречаемости генотипа AA полиморфного варианта rs7633291 гена DRD3. Изучение ассоциации полиморфизмов гена HTR2C с развитием ТД показало протективное значение аллеля А локуса rs1801412. Выявлены ассоциации полиморфизма C-163A CYP1A2*1F гена CYP1A2 с тардивной дискинезией и 1846G>A CYP2D6*4 и генотипа A/A гена CYP2D6, ответственного за синтез дебрисохин-4-гидроксилазы с лимбтранкальной тардивной дискинезией у больных шизофренией, длительно принимающих нейролептическую терапию. Аллель G гена GSTP1 обладает протективным эффектом в отношении развития тардивной дискинезии. Была выявлена предрасполюющая роль аллеля А гена MnSOD, связанная с проявлениями орофациолингвальной симптоматики.

Выводы. Выявлены полиморфизмы генов, обладающих протективными или предрасполюющими

эффектами в развитии тардивной дискинезии у больных шизофренией на фоне длительной терапии, что позволит в перспективе разработать диагностическую панель для прогноза риска развития двигательных расстройств.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ № 14-35-00023 «Лаборатория фармакогенетических исследований персонализированной терапии психических и нейродегенеративных расстройств»(2014-2016) и РФФИ 12-04-33072 «Патогенез двигательных нарушений у больных эндогенными психическими расстройствами на фоне антипсихотической терапии: роль фармакогенетических факторов» (2013-2014).

Изнак А.Ф.

Название тезиса:

РЕГРЕССИОННЫЕ МОДЕЛИ ПРОГНОЗА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОТВЕТА ПРИ МАНИАКАЛЬНО-БРЕДОВЫХ СОСТОЯНИЯХ НА ОСНОВЕ НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И ЭЭГ ДАННЫХ

Соавторы:

Изнак Е.В., Ключник Т.П., Кобельков Г.М., Олейчик И.В., Абрамова Л.И., Столяров С.А., Ложников М.А

Место работы: ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

Современные представления о роли процессов нейровоспаления и нейропластичности в патогенезе эндогенных психических расстройств обуславливают необходимость комплексных исследований их мозговых механизмов с целью выявления и уточнения разных аспектов патогенеза, а также прогноза эффективности терапии этих тяжелых социально-значимых заболеваний.

Цель работы – выявление взаимосвязей клинических, нейроиммунологических и ЭЭГ показателей в плане прогноза терапевтического ответа при лечении аффективно-бредовых состояний.

Методы. В исследование, проведенное с соблюдением современных норм биомедицинской этики, были включены 17 пациентов (женщины, 22-46 лет, средний возраст 32,9 ± 11,4 лет) с маниакально-бредовыми состояниями в рамках приступообразной шизофрении (F25.0 по МКБ-10). Все пациенты получали синдромально обусловленную психофармакотерапию. У всех больных дважды – до начала курса терапии (визит 1) и на этапе становления ремиссии (визит 2) регистрировали количественные клинические, нейрофизиологические (ЭЭГ) и иммунологические показатели. Клиническое состояние пациентов оценивали по шкале позитивных и негативных симптомов (PANSS). Фоновую ЭЭГ (16 каналов по системе 10-20) записывали в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами с последующим спектральным анализом ЭЭГ в узких частотных поддиапазонах (дельта 2-4 Гц, тета1 4-6 Гц, тета2 6-8 Гц, альфа1 8-9 Гц, альфа2 9-11 Гц, альфа3 11-13 Гц, бета1 13-20 Гц и бета2 20-30 Гц). В эти же дни в плазме крови измеряли активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) как маркера воспаления, а

также уровень аутоантител к основному белку миелина (ААТ_ОБМ) как маркера нейропластических процессов. При математической обработке данных вначале вычисляли коэффициенты корреляции между клиническими и нейробиологическими показателями. Затем составляли уравнения множественной регрессии вида: $y = ax_1 + bx_2 + \dots + nx_i + c$, где в качестве зависимых переменных (у) использовались клинические оценки 2-го визита, а в качестве независимых переменных ($x_{1,2,\dots,i}$) – те из нейробиологических показателей 1-го визита, которые достоверно ($p < 0.05 \div 0.01$) коррелировали с соответствующим клиническим показателем 2-го визита.

Результаты: Полученные регрессионные модели, включающие всего 3-4 параметра ЭЭГ и один из нейроиммунологических показателей (ЛЭ или ААТ-ОБМ), полученных на 1-м визите, позволяют достоверно ($p < 0.02 \div 0.002$) прогнозировать индивидуальные значения общей суммы баллов шкалы PANSS и сумм баллов подшкал позитивных, негативных и общепсихопатологических симптомов, отражающие улучшение состояния пациентов после курса адекватной терапии на этапе становления ремиссии (на 2-м визите).

Выводы. Полученные данные подтверждают участие нейроиммунологических и нейропластических механизмов головного мозга в аффективной патологии. Показано, что комплекс нейрофизиологических и нейроиммунологических показателей информативен для прогноза эффективности терапии маниакально-бредовых расстройств.

Работа поддержана грантом РФФИ №15-01-00496а.



Киреева И. П.

Название тезиса:

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ БОЛЬНЫХ С ДЕТСКИМ АУТИЗМОМ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Соавтор: Угаров И. В.

Место работы: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России¹, ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России²

Актуальность. Детский аутизм (ДА) широко распространен в клинической практике (4 - 56 на 10000 детской популяции), что подтверждается и многими исследованиями. Распространенность геномных аномалий у детей с ДА очень высока, особенно при ДА, ассоциированном с умственной отсталостью (более 80 %) и включает различные аномалии и вариации генома, не выявляемые обычными методами анализа хромосом..

Целью настоящей работы являлось оценка эффективности нейролептической терапии и структуры психопатологических расстройств в зависимости от сопутствующих неврологических и генетических диагнозов.

Результаты. Клинико-психопатологическое исследование 100 детей 2-7 лет с диагнозом детский аутизм (по критериям МКБ-10) с последующим проспективным прослеживанием динамики на протяжении 5-15 лет показало, что во всех исследованных случаях психическое расстройство не исчерпывалось ДА, который оказывался лишь симптомокомплексом, сложного полиморфного психопатологического синдрома с хроническим течением. Задержка речевого развития, носила диссоциированный характер с преобладанием нарушений экспрессивной речи (вплоть до полного её отсутствия) над импрессивной речи. В ряде случаев имела место интеллектуальная недостаточность по типу олигофреноподобного дефекта. У всех больных выявлялись кататонические расстройства. Аффективные расстройства у большинства пациентов носили смешанный характер (80%), с «типичным» суточным ритмом, сопровождались нарушениями сна, аппетита, ауто- и гетероагрессией, разнообразными страхами. Развитие на 1-ом году у большинства детей (90 %) было неравномерным, но без грубой задержки развития. Появление отчетливых кататонических и аффективных расстройств в большинстве случаев пришлось на 2-ой год жизни (60%), их возникновению нередко предшествовали стрессовые ситуации. Опыт ведения больных показал, что раннее, до 5 лет, начало нейролептической терапии в индивидуально подобранных дозировках ведет не только к отчетливой редукции психических расстройств, прежде всего кататонических, но и способствует существенному прогрессу в психическом развитии, нередко с возможностью преодоления интеллектуальной задержки. При формировании детского аутизма у детей с неврологической патологией или с разнообразной генетической патологией структура психопатологических расстройств носила тот же характер, укладывающийся в картину психопатологического диатеза. В большинстве случаев наблюдался и регресс психического развития, однако, глубина формирующейся интеллектуальной недостаточности зависела от сопутствующих неврологических и генетических диагнозов.

Выводы. Клинико-генетическая гетерогенность больных с ДА делает необходимым их генетическое тестирование с помощью современных цитогенетических методов для повышения эффективности медико-генетического консультирования и нейролептической терапии.

Киренская А.В

Название тезиса:

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭНДОФЕНОТИПЫ ШИЗОФРЕНИИ: ПЕРСПЕКТИВЫ КОМПЛЕКСНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ

Соавторы:

Сторожева З.И., Солнцева С.В.

Место работы: ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им.В.П.Сербского МЗ РФ.

Концепция эндофенотипов, предполагающая, что эффект

генов, определяющих риск заболевания, будет более заметным на конкретных биологических уровнях (в частности, нейрокогнитивном), является перспективным инструментом диагностики шизофрении. Имеются сведения, что сходные особенности нейрофизиологических процессов могут быть детерминированы различными генетическими факторами у здоровых и больных шизофренией лиц (Barnett et al., 2007, Quednow et al., 2010, Киренская и др., 2015). Сравнительный анализ нейрофизиологических эндофенотипов шизофрении у здоровых и больных носителей определенных генетических полиморфизмов является перспективным для изучения механизмов развития патологии, а также создания диагностических тест-систем. Однако исследования такого плана немногочисленны.

Цель - сравнительный анализ эндофенотипов шизофрении: предстимульного торможения (ПСТ) акустической стартл-реакции (АСР) и особенностей выполнения теста с антисаккадами у здоровых и больных шизофренией носителей различных вариантов Val158Met полиморфизма гена катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ).

Методы. В исследовании участвовали здоровые и больные шизофренией лица мужского пола возрастом 18-55 лет. Определение Val158Met полиморфизма гена КОМТ проводили при помощи наборов фирмы ЛИТЕХ (Россия). Величину ПСТ определяли по методике, рекомендованной Консорциумом по изучению генетики шизофрении. В тесте с антисаккадами фиксировали количество ошибок, латентный период реакций и его вариабельность. Для оценки валидности параметров выполнения теста как предикторов риска заболевания использовали бинарную логистическую регрессию.

Результаты. По данным, полученным с участием 31 здорового испытуемого (9Met/Met:13Val/Met:9Val/Val) и 34 больных шизофренией (9Met/Met:12Val/Met:13Val/Val) в качестве наиболее валидных диагностических предикторов выделены вариабельность латентного периода антисаккад (ВЛП), величина ПСТ и латентный период АСР. Для ВЛП зависимость от генотипа КОМТ обнаружена в обеих группах, в то время как для ПСТ – только в группе нормы (нарушения у носителей Val/Val генотипа), а для латентного периода АСР – только у больных (нарушения у носителей Met/Met генотипа). Использование этих показателей в качестве предикторов риска заболевания без учета генотипа не обеспечивает высоких показателей чувствительности (<75%) и специфичности (<66%). Избирательная оценка комплекса выбранных предикторов у носителей Met/Met генотипа обеспечила в данной выборке по 100% чувствительности и специфичности.

Выводы. Выявленная избирательность влияния Val158Met полиморфизма на различные эндофенотипы шизофрении может быть использована для создания комплексной диагностической тест-системы.

Колесова Ю.П.

Название тезиса: ПЕРсонализованный подход к диагностике и терапии головной боли напряжения

Место работы: СПб ФГБУ НИПНИ им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург

На фоне актуальной тенденции к накоплению стертых, соматизированных форм аффективных расстройств с одной стороны, и стандартизированной, нозоцентрированной оценки пациента в медицине с другой стороны, персонализированный компонент подхода к терапии учитывается недостаточно, что значительно снижает эффективность лечения. Разработка дифференциально-диагностических алгоритмов и алгоритмов терапии позволит выйти из сложившейся ситуации.

Цель: выявление клинических форм головной боли напряжения (ГБН), основанное на выделении базового аффективного расстройства, разработка алгоритма дифференциальной диагностики и дифференцированного подхода к терапии. Изучался феномен головной боли напряжения, как яркий пример процесса соматизации, отражающий существующие проблемы дифференциальной диагностики и терапии.

Методы. В соответствии с поставленной целью, было обследовано 175 респондентов с головной болью, которая у 169 человек отвечала диагностическим критериям головной боли напряжения. Пациенты отбирались по осевому признаку – наличию головной боли, длительностью от 3-х месяцев, независимо от пола. Для верификации диагноза использовались диагностические критерии ГБН и психических расстройств и расстройств поведения (МКБ–10), данные инструментальных исследований, клинико–квантификационные методы исследования, алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики ГБН. Были использованы традиционные клинические оценочные шкалы для изучения типологии и степени выраженности аффективного и болевого компонентов.

Результаты. Полиморфные аффективные расстройства были диагностированы у всех пациентов исследуемой группы, что подтвердило необходимость их систематизации. Были выделены: тревожный, депрессивный, смешанный тревожно-депрессивный и соматоформный варианты ГБН и определены их осевые клинико-психологические характеристики. Группы пациентов с различными аффективными вариантами ГБН достоверно различались по уровню тревоги и депрессивного аффекта, что подтверждало правильность гипотезы и целесообразность дифференцированного и, соответственно, персонализированного подхода к диагностике и терапии. Эффективность терапии в группах с дифференцированным и персонализированным подходом была достоверно выше, чем в контрольной группе.

Выводы. Головная боль напряжения является формой соматизации аффективных расстройств и включает в себя тревожный, депрессивный, смешанный тревожно-депрессивный и соматоформный варианты. Базовые аффективные расстройства и функционирующий интрапсихический конфликт обуславливают наличие характерной клинической картины для каждого варианта ГБН. Алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики головной боли напряжения и модель дифференцированной терапии для пациентов с ГБН достоверно улучшают качество медицинской помощи и

позволяют интегрировать персонализированный подход к диагностике и терапии в стандартизированную модель медицины.



Лосенков И.С.

Название тезиса: ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА АКТ1 С ТЯЖЕСТЬЮ ДЕПРЕССИВНЫХ СИМПТОМОВ И ОТВЕТОМ НА АНТИДЕПРЕССИВНУЮ ТЕРАПИЮ У БОЛЬНЫХ С ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Соавторы:

Вялова Н.М., Симуткин Г.Г., Иванова С.А.

Место работы: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт психического здоровья», Томск

Последние десять лет активно изучается роль внутриклеточных белка и протеинкиназы Akt1, принимающего участие в процессах синаптической пластичности, формирования нейрональной полярности, синаптической передачи, роста и гибели нейронов в патогенезе аффективных расстройств.

Цель исследования. Целью исследования явилось выявление ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) гена АКТ1 с тяжестью депрессивных симптомов и ответом на антидепрессивную терапию у больных депрессивными расстройствами.

Материал и методы. В исследование были включены 106 пациентов с депрессивными расстройствами: 60 пациентов с депрессивными эпизодом (МКБ-10: F32), 46 пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством (МКБ-10: F33). Тяжесть депрессивных симптомов оценивалась по шкале Гамильтона (HDRS-17) (до начала, на 14-ый и 28-ой дни терапии) и шкале Clinical Global Impression - Severity (CGI-S) (на 14-ый и 28-ой дни терапии). Ответ на антидепрессивную терапию оценивался по шкале Clinical Global Impression - Improvement (CGI-I) (на 14-ый и 28-ой дни терапии). Были генотипированы два SNP гена АКТ1: rs1130214 и rs3730358. Статистический анализ был проведен с использованием программы SPSS 20.0, различия считали значимыми при $p < 0,01$. Критерий Хи-квадрат был использован для оценки равновесия Харди-Вайнберга. Для сравнения количественных переменных был использован критерий Краскела-Уоллисса.

Результаты. В ходе исследования не было обнаружено отклонения частот генотипов SNP rs1130214 и rs3730358 гена АКТ1 от равновесия Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). При исследовании не было выявлено различий в баллах по шкале Гамильтона до начала, на 14-ый и 28-ой дни терапии у пациентов с различными генотипами SNP rs1130214 и rs3730358 ($p > 0,05$). Среди изучаемых генотипов также не выявлено различий в баллах по шкалам CGI-S на 14-ый и 28-ой дни терапии ($p > 0,05$). Статистически достоверное различие в

баллах по шкале CGI-I на 28-ой день терапии наблюдалось среди генотипов SNP rs1130214 гена АКТ1 ($p = 0,001$). Пациенты с генотипом С/С имели более высокий балл по шкале CGI-I (2,00 (1,00 - 2,50)) в сравнении с другими генотипами: А/А (1,00 (1,00 - 1,50)) и А/С (1,00 (1,00 - 1,25)).

Выводы. Исследование показало, что полиморфизмы rs1130214 и rs3730358 гена АКТ1 не ассоциированы с тяжестью депрессивного расстройства. Пациенты с генотипом С/С SNP rs1130214 гена АКТ1 имеют более высокий балл по шкале CGI-I на 28-ой день лечения. Вероятно, данный генотип ассоциирован с более слабым ответом на антидепрессивную терапию.

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФ № 14-35-00023 «Лаборатория фармакогенетических исследований персонализированной терапии психических и нейродегенеративных расстройств».

Лукошкина Е.П.

Название тезиса: ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПСИХОТЕРАПИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Соавторы:

Васильева А.В., Караваева Т.А.

Место работы: СПб НИПНИ им. В.М.Бехтерева

Заболевания с высоким риском летальности являются травматическими для психики факторами, и способны вызвать в дальнейшем развитие психического расстройства. Постановку диагноза онкологического заболевания необходимо относить к чрезвычайным психотравмирующим стрессорам, которые могут способствовать развитию ПТСР. В отличие от событийных видов травм, специфика травматизации при онкологическом заболевании проявляется в хроническом характере угрозы жизни; тяжелые аспекты лечения заболевания могут являться дополнительными источниками стрессового воздействия; чувство потери контроля, чувство опасности, угроза физической целостности и связанное с этим ощущение беспомощности являются весьма значимыми факторами в развитии ПТСР.

ЦЕЛЬ: изучение особенностей проведения психотерапии ПТСР при онкологическом заболевании.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В работе с онкологическими пациентами, стандартные методики психотерапии ПТСР не могут быть применимы, так как главной целью психотерапевтического лечения пациентов является не столько помощь в освобождении от преследующих воспоминаний о травме, сколько в адаптации к настоящему заболеванию, которая зависит от многих индивидуальных факторов. Персонализированный подход в определении стратегии и содержании психотерапии позволяет учитывать особенности локализации опухолевого процесса, проводимое лечение, прогноз заболевания, степень его функционирования, психологические особенности пациента, его социальную

ситуацию. В лечении ПТСР должна учитываться динамика заболевания, с преобладанием щадящего подхода в остром периоде и возрастанием акцента в психотерапии травматических переживаний на дальнейших этапах, ревизией самооценки больного и восприятия им окружающего мира, установлением доверительных отношений с врачом и близкими людьми. Целесообразно использование техник когнитивно – поведенческой психотерапии: когнитивная переработка травматических переживаний; релаксации; декатастрофизации и когнитивного реструктурирования, направленные на преодоление страха рецидива или осложнения после операции. Задачам персонализированного подхода отвечает и основанная на осознанности когнитивная психотерапия (англ. Mindfulness Based Cognitive Therapy), которая подразумевает сосредоточенность на деталях происходящего «здесь и сейчас», включенности в нюансы текущего момента жизни, когда пациент сознательно противостоит тенденции оценивать, критиковать, искать причины, планировать и т.д., а развивает в себе способность принимать то, что сейчас есть, как нечто ценное и преходящее.

Выводы. Психотерапия больных с онкологическими заболеваниями должна быть ориентирована на персонализированный подход. Выстраивая мишени психотерапевтического воздействия необходимо учитывать индивидуальные личностные особенности пациентов и их реакции на болезнь, среди которых следует выделить выраженный эмоциональный спектр переживаний, снижение самооценки и разрушение вследствие травмы личностной целостности, тотальная неопределенность временной перспективы.



Малыгин В.Л

Название тезиса: ВЗАИМОСВЯЗЬ ИНДИВИДУАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ДОФАМИНЭРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ БОЛЬНЫХ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ НАРКОТИКОВ

Соавторы:

Исаев Р.Н., Кутукова Е.А., Бродянский В.М., Кибитов А.О.

Место работы: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава России ГБОУ ВПО МГМСУ

В многочисленных исследованиях последних лет отмечается, что риск формирования зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) тесно связан с генетическими особенностями ряда нейромедиаторных систем, прежде всего дофаминовой системы. Многие индивидуально-психологические свойства личности (уровень тревожности или агрессивности, импульсивность, способность к социализации, стрессоустойчивость) являются важными личностными предикторами риска развития болезней зависимости от ПАВ и имеют значительный уровень

генетического контроля (VandenBree M.B. et al., 1998; Saxon A.J. et al., 2005; Sweitzer M.M. et al., 2012; Distel M.A., et al., 2012), однако связь уровней генетического и личностного риска у наркологических пациентов остается малоизученной.

Цель: изучение особенностей индивидуально-психологических свойств у пациентов с зависимостью от ПАВ с разными уровнями генетического риска.

Материал и методы: В исследование вошли 50 мужчин, этнические русские, из них 30 пациентов с зависимостью от разных ПАВ (опиаты, психостимуляторы, каннабиноиды (в т.ч. «спайсы»), проходивших стационарный этап реабилитации в РЦ «Не зависимость» (Москва), и 20 чел.- контрольная группа здоровых добровольцев. Индивидуально-психологические свойства изучали с помощью психометрических инструментов: 1) опросник черт темперамента и характера К.Клонинджера «Temperament and Character Inventory» (русскаяязычная версия - TCI-125, адаптация С.Н. Ениколопова и А.Г. Ефремова), основанная на психобиологической модели индивидуальности с анализом важнейших личностных характеристик: поиск новизны, избегание вреда, зависимость от вознаграждения и настойчивость; 2) шкала импульсивности Баррата (Barrat Impusivity Score (BIS), который измеряет отдельные характеристики данного феномена: импульсивность внимания (внимание, познавательная нестабильность), импульсивность действия (импульсивность движения, настойчивость), способность к планированию (самоконтроль, когнитивная сложность). Все пациенты прошли генотипирование с целью выявления уровня генетического риска формирования болезней зависимости от ПАВ (Кибитов А.О. и соавт. 2011). Проводили генотипирование образцов ДНК пациентов, полученных из венозной крови, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом. По результатам генотипирования проводили генопрофилирование и оценивали уровень генетического риска у каждого пациента в баллах: от низкого (0,5 баллов) до крайне высокого (3 и более баллов). Использован базовый вариант генопрофиля: 5 полиморфных локусов 3-х ключевых генов DA системы: 1) оценка общего генетического риска: генетические маркеры по генам дофамина рецептора типа 2 и фермента тирозингидроксилазы (1 балл в оценке уровня риска; 2) оценка специфического риска: дополнительные маркеры по гену дофамина рецептора типа 4 (0,5 балла). Баллы отражают статистически достоверную вероятность развития заболевания у носителей генетических маркеров. Для целей исследования все пациенты были разделены на две группы: с низким ($\leq 1,5$ баллов) и высоким ($\Rightarrow 2,0$ баллов) уровнем генетического риска.

Результаты. Выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) между пациентами и здоровыми лицами по большинству шкал импульсивности Баррата: импульсивность внимания (внимание), импульсивность действия (движения и настойчивость), импульсивность в планировании (самоконтроль, когнитивная сложность). Полученные данные отражают следующие психологические особенности зависимых от ПАВ: затруднение сосредоточения, неусидчивость, беспокойство, принятие решения без обдумывания, импульсивные действия под влиянием момента, отсутствие планов на ближайшее будущее и хаотичность собственной жизни,

низкий самоконтроль, неспособность и нежелание решать сложные когнитивные задачи. У пациентов с высоким уровнем генетического риска обнаружено достоверно большая неустойчивость внимания (сосредоточенность на задачах под рукой, принятие решений без обдумывания) и последовательность действий (хаотичность жизни), чем у пациентов с низким уровнем генетического риска ($p < 0,05$). С помощью непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена, выявлены достоверные корреляции уровня генетического риска с подшкалой внимания ($r = 0,415$) и шкалой настойчивость ($r = 0,528$). По данным TCI-125 Клониджера у пациентов с высоким уровнем генетического риска отмечаются более высокие баллы по шкале «поиск новизны» и более низкие по шкале «избегание вреда», чем у пациентов с низким уровнем генетического риска. Имеется обратная корреляционная связь уровня генетического риска и баллов по шкале «избегание вреда» ($r = -0,513$).

Выводы. Выявлен ряд индивидуально-психологических свойств, способствующих приобщению к употреблению ПАВ и зависимостью от ПАВ, связанные с уровнем генетического риска: высокий уровень импульсивности внимания, импульсивности действия, низкую способность к планированию, а также высокий уровень поиска новизны и осознанную готовность к получению вреда в процессе поиска (получения) новых ощущений.

Мизинова Е.Б.

Название тезиса:

РОЛЬ ПСИХОГЕННОГО ФАКТОРА В ГЕНЕЗЕ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ СО СТРУКТУРНО-НОРМАЛЬНЫМ СЕРДЦЕМ

Соавтор: Полторак С.В.

Место работы: ФБГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ

Как известно, ведущее положение среди всех внутренних болезней занимают нарушения в деятельности сердечно-сосудистой системы, что определяет особое отношение пациентов и врачей к заболеваниям сердца и сосудов. А среди сердечно-сосудистых заболеваний наиболее распространены нарушения сердечного ритма. Все большее количество формально беспричинных («идиопатических») аритмий, оказываются связанными с дебютом невротического расстройства и являются по своему происхождению психогенными. Более того, в развитии аритмии, проявлением какой бы нозологической формы эта аритмия не являлась, пусковыми часто являются психологические и психосоциальные факторы. Тем не менее, даже высококвалифицированные врачи-кардиологи, пренебрегая зачастую персонифицированным подходом, не включают в арсенал необходимых диагностических процедур консультацию врача-психотерапевта, или клинического психолога. И прибегают к этому, только после того, как основные диагностические процедуры (зачастую весьма дорогостоящие) не дали необходимой для верификации диагноза информации.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: обоснование целесообразности персонифицированного подхода в диагностике и лечении пациентов с нарушениями сердечного ритма без структурных изменений сердца. Клиническая картина больных с психогенными аритмиями отличается «пестротой» симптоматики. Одним пациентам кажется, что пульс у них не прощупывается, пропадает, другим, что частота сердечных сокращений заметно снижается, третьи чувствуют перебои в работе сердца («сердце замирает»), а четвертые предъявляют жалобы на внезапно возникающие приступы тахикардии. Во всех случаях, аритмогенные проявления сопровождается чувством страха смерти от сердечного приступа. Психогенное нарушение сердечного ритма может быть кратковременным (несколько секунд, или минут), а может быть долговременным расстройством, длящимся несколько часов или даже дней. Приступы учащенного сердцебиения, или перебои в работе сердца могут возникать как в состоянии физической активности, так и в покое, когда мысли пациента носят тревожный характер. В связи с тревожными переживаниями по поводу состояния своего здоровья, может возникнуть бессонница (или другие виды расстройств сна). Многообразие симптомов порой затрудняет диагностику психогенной аритмии. Тем не менее, в пользу именно этой нозологической формы свидетельствует отсутствие структурных изменений сердца. Более того, на течение данной патологии оказывает непосредственное влияние применение психотропных препаратов (транквилизаторов, анксиолитиков, антидепрессантов), а вот к традиционным медикаментозным средствам, применяющимся при аритмии другой этиологии, организм пациента оказывается невосприимчив, что является основополагающим критерием при постановке диагноза.

Вывод При верификации нарушений сердечного ритма, необходимый диагностический арсенал, помимо инструментальных и лабораторных методов, должен включать в себя психодиагностику, консультацию клинического психолога и психотерапевта. Для достижения желаемого лечебного эффекта в лечении больных с психогенными аритмиями, необходим персонализированный подход, а именно индивидуальный подбор психотропных препаратов и метода психотерапии.



Назыров Р.К.

Название тезиса:

О ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ПСИХОТЕРАПИИ

Место работы: Институт психотерапии и медицинской психологии РПА им. Б.Д. Карвасарского

Современная медицина, опираясь на достижения молекулярной диагностики приобретает новое качество, позволяющее добиться более эффективного лечения заболеваний с применением отобранных или даже специально разработанных препаратов. Цель

персонализированной медицины состоит в том, чтобы найти подходящий способ лечения конкретного больного, а в некоторых случаях разработать схему лечения больного в соответствии с его генотипом.

Такой подход ставит перед психотерапией и другими медицинскими специальностями области охраны психического здоровья (психиатрия, сексология, наркология, нейрореабилитация) ряд сложнейших теоретических и практических вопросов, о возможности проведения лечения, основанного на данных генетических исследований. Разработка которых, для самой психотерапии может иметь фундаментальное значение не только для ее дальнейшего развития, но и для более глубокого понимания связи биологических проявлений болезни с психическими функциями и психологическими особенностями обращающегося за психотерапией пациента.

Может ли в принципе психотерапия стать персонализированной медицинской специальностью, что позволит опираться в работе с пациентами на генетические исследования и использовать их результаты в качестве ресурса повышения клинической эффективности?

Попытка ответа на этот вопрос неизбежно актуализирует современные взгляды на сущность феномена психического и обращение к нерешенным до настоящего времени научным проблемам «психофизического параллелизма», «био-социальной проблемы» и связанных с ними вопросов формирования психики и развития языка в онтогенезе.

При поверхностном анализе результатов научных исследований, персонализированная психотерапия представляется едва ли возможной в связи с существующими представлениями о психофизическом параллелизме физиологических и психологических процессов. Большинство современных исследователей не видят аргументов за существование прямых связей нейробиологических и психических процессов. Эту точку зрения косвенно подтверждается результатами генетическими исследованиями в психиатрии, которые показали, что точно прогнозируемые генетические детерминанты не применимы к психическим расстройствам. Вероятнее всего психические расстройства возникают при взаимодействии факторов окружающей среды и особенности индивидуального развития с генами человека.

Попытка же «психотерапевтического ответа» на «персонализированный вызов» медицины могут интенсифицировать научный анализ этих фундаментальных вопросов устройства психического и без сомнения окажутся ценными для развития клинической психотерапии. Клиническая психотерапия основанная на представлениях о системе мишенях психотерапии и индивидуальной психотерапевтической программы, вполне может рассматриваться в качестве попытки персонализации психотерапевтического лечения, основанного на личностном подходе в психотерапии.

Среди выделяемых групп психотерапевтических мишеней предусматривается выделение группы мишеней, связанных с клиническим проявлением расстройства и его симптомов, имеющих в своем этиопатогенезе психологические и психо-социальные механизмы.

Появившиеся данные о влиянии социальных факторов и

отношений на экспрессию генов, доказательства существования «окон» в человеческом нейробиологическом развитии и влиянии ранней травмы на формирование структур мозга, влияние семенной психотерапии на экспрессию генов у детей, рандомизированные исследования, подтверждающие влияния психотерапии на уровень обратного захвата серотонина, производит сильнейшее влияния на психотерапевта.

Все это дает основание не только не отвергать возможность существования персонализированной психотерапии в будущем, но направить усилия на проверку такой возможности в ближайшее время с учетом уже имеющихся клинических, психологических и генетических данных.



Османова Д.З.

Название тезиса:

ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ ДОФАМИНОВЫХ И СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И РАЗВИТИЕ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Соавторы:

Федоренко О.Ю., Бойко А.С., Пожидаев И.В., Семке А.В.,
Агарков А.А., Бохан Н.А., Иванова С.А.

Место работы: Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томск

Одним из распространенных и серьезных побочных эффектов антипсихотической терапии является гиперпролактинемия, которая существенно снижает качество жизни пациентов.

Цель: изучение полиморфизмов генов дофаминовых (DRD1, DRD2, DRD2/ ANKK1, DRD3, DRD4) и серотониновых (HTR1A, HTR1B, HTR2A, HTR2C, HTR3A, HTR3B, HTR6) рецепторов в качестве возможных генов-кандидатов лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией.

Методы. Выборка для исследования составила 446 пациента Сибирского региона (этнически русские), из них 225 женщин и 221 мужчина, средний возраст 42,1±1,4. При проведении исследования были соблюдены принципы информированного согласия Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, исследование одобрено локальным этическим комитетом. Оценка уровня пролактина в сыворотке крови проводилась иммуноферментным методом с использованием набора реагентов PRL Test System (США). Было прогенотипировано 28 полиморфных вариантов генов дофаминовых рецепторов DRD1 (rs4532, rs936461), DRD2 (rs6275, rs1801028, rs4245147, rs134655, rs6277, rs1076560, rs2283265, rs179997, rs6279, rs1076562, rs2734842), DRD2/ ANKK1 (rs2734849), DRD3 (rs11721264, rs167770, rs3773678, rs963468, rs7633291, rs2134655, rs9817063, rs324035, rs1800828, rs167771, rs6280,

rs1587756), DRD4 (rs3758653, rs11246226) и 29 полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов HTR1A (rs6295, rs1364043, rs10042486, rs1800042, rs749099), HTR1B (rs6298, rs6296, rs130058), HTR2A (rs6311, rs6313, rs6314, rs7997012, rs1928040, rs9316233, rs2224721, rs6312), HTR2C (rs6318, rs5946189, rs569959, rs17326429, rs4911871, rs3813929, rs1801412, rs12858300), HTR3A (rs1062613, rs33940208, rs1176713), HTR3B (rs1176744) и HTR6 (rs1805054).

Результаты. Пациенты были разделены на две группы: с гиперпролактинемией и без гиперпролактинемии. Полиморфные варианты генов дофаминовых рецепторов в исследуемой нами популяции не ассоциированы с развитием гиперпролактинемии. Статистически значимые результаты были получены для полиморфных вариантов rs6312 гена HTR2A ($c^2=4,685$; $p=0,030$), rs12858300 гена HTR2C ($c^2=9,429$; $p=0,002$) у женской выборки, rs569959 гена HTR2C ($c^2=6,284$; $p=0,043$) у мужчин, что позволяет предположить об участии данных полиморфных вариантов в развитии исследуемого побочного эффекта.

Выводы: В основе явления гиперпролактинемии на фоне антипсихотической терапии лежит целый ряд генетических и фармакокинетических факторов. Дальнейший поиск генетических маркеров, ассоциированных с развитием побочных действий нейролептической терапии, будет способствовать разработке эффективных методов диагностики и лечения заболевания и комплаентности пациентов с психическими расстройствами к психотропной терапии.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 14-35-00023 «Лаборатория фармакогенетических исследований персонализированной терапии психических и нейродегенеративных расстройств» (2014-2016)



Петрова Н.Н.

Название тезиса:

ГЕНЕТИКА ШИЗОФРЕНИИ И АСИММЕТРИЯ МОЗГА

Место работы: Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра психиатрии и наркологии, Санкт-Петербург

Цель исследования: изучение роли генов в определении особенностей функциональной асимметрии головного мозга у больных хронической шизофренией.

Материал и методы. Основную группу составили 95 больных шизофренией в возрасте 41,3±2,1 года и давностью заболевания 15,4 лет. В контрольную группу вошли 32 здоровых испытуемых. Группы были рандомизированы по полу и возрасту. Применялись метод клинико-шкальной оценки с использованием краткой психиатрической оценочной шкалы (BPRS), ряд нейропсихологических методик: классификация цифр (тест Деглина-Николаенко), классификация сконструированных букв (модификация

Егорова, Зислина), классификация слов (прилагательных) (Деглин, Черниговская) и др. В список исследованных методом секвенирования генов вошли: LRRTM1 (Leucine Rich Repeat Transmembrane Neuronal 1), FOXP2 (Forkhead Box P2), LMO4 (Lim Domain Only 4), PCDH11X/Y (protocadherin 11 X-linked and protocadherin 11 Y-linked), SRY (sex-determining region Y).

Результаты. В обеих группах исследования преобладали «левополушарные» ответы, однако число «правополушарных» ответов у больных шизофренией было заметно больше, имелся сдвиг межполушарного баланса вправо. Выявлена взаимосвязь между выраженностью психопатологической симптоматики и преобладающим модусом. Преобладание правополушарного модуса коррелирует с большей степенью нейрокогнитивного дефицита при шизофрении. Не обнаружено достоверных различий функциональной асимметрии мозга в зависимости от давности, возраста манифестации, формы и типа течения шизофрении. Отмечено, что преобладание в структуре психопатологических нарушений продуктивной симптоматики сопровождается повышенной активностью правого полушария. Не найдены новые вариации в участках генов, кодирующих белок. Обнаружены 17 новых вариаций генов. Большая часть из них встретилась в LMO4 и PCDH11X. Гены LRRTM1 и FOXP2 оказались более защищенными от изменчивости. В гене SRY не встретилось ни одного нового варианта. Всего 20 пациентов имели мутации в исследованных генах, в том числе трое – по 2 вариации. В три раза менее восприимчивыми к изменчивости, чем гены LMO4 и PCDH11X, оказались гены LRRTM1 и FOXP2. Возможно, мутации в описанных четырех генах ассоциированы с этиопатогенезом шизофрении. Эти гены могут повышать риск шизофрении через микроРНК, модифицируя регуляцию функции матричных РНК. Не получено данных, которые бы подтвердили роль гена SRY в развитии шизофрении.

Выводы. Результаты исследования подтверждают имеющееся представление о шизофрении как генетически полиморфном психическом расстройстве. Мутации в LRRTM1 и FOXP2, вероятно, могут оказывать большее влияние на возникновение шизофрении, чем в LMO4 и PCDH11X. Подтверждено наличие параллелизма между доминантным полушарием и клинико-феноменологическими характеристиками шизофрении.

Псарева Н. А.

Название тезиса:

ТЕРАПИЯ ДЕПРЕССИЙ, ОСНОВАННАЯ НА ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОМ ТЕСТИРОВАНИИ ПО CYP2D6, CYP2C19 И ABCB1

Соавторы:

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

Место работы: ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава РФ, Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Цель. Изучение ассоциации генетических

полиморфизмов CYP2D6, CYP2C19 и ABCB1 с параметрами эффективности и безопасности терапии антидепрессантами у пациентов с депрессивными расстройствами в условиях психиатрического стационара.

Методы. Проведено исследование результатов терапии 128 пациентов с диагнозом депрессивного расстройства по МКБ-10. Исследована частота встречаемости генотипов полиморфных генов CYP2D6, CYP2C19 и ABCB1. Выполнена оценка выраженности депрессии и динамики депрессивного состояния на фоне терапии антидепрессантами по шкалам Монтгомери-Асберга и Гамильтона, а также переносимость препаратов по шкале оценки побочного действия UKU (UKU Side-Effect Rating Scale) в зависимости от распределения больных по генетическим полиморфизмам CYP2D6, CYP2C19 и ABCB1. Сравнивалась длительность госпитализации в группах больных. Для определения аллелей генов CYP2D6, ABCB1 и CYP2C19 проводилась аллель-специфическая полимеразная цепная реакция.

Результаты. Оценка частоты встречаемости исследуемых аллелей показала, что 72,7% имели генотип CYP2D6*1/*1, у 23,4% больных выявлен генотип CYP2D6*1/*4, у 3,9% - CYP2D6*4/*4. Распределение больных по частоте встречаемости генотипов по полиморфному маркеру C3435T гена ABCB1 было следующим: генотип CC – 20,3%; генотип CT – 53,1%, генотип TT – 26,6%. Доля больных с генотипом CYP2C19 GG составила 69,5%, генотип CYP2C19 GA был выявлен у 28,2% пациентов, CYP2C19 AA – у 2,3%. Установлена более высокая эффективность лечения депрессии по шкалам Монтгомери-Асберга и Гамильтона у больных с генотипом CYP2D6*1/*1 по сравнению с пациентами, у которых выявлены генотипы CYP2D6*1/*4 и CYP2D6*4/*4, в то же время не обнаружено статистически значимых различий в эффективности терапии антидепрессантами в зависимости от вариантов генотипов по ABCB1 и CYP2C19. Показано, что частота и выраженность побочных явлений, выявленных с помощью шкалы UKU, у пациентов с генотипами CYP2D6*1/*4 и CYP2D6*4/*4 во все сроки наблюдения были значимо ($p < 0,05$) выше таковых в группе пациентов с генотипом CYP2D6*1/*1. Так, на 6 неделе терапии у больных с депрессией с генотипами CYP2D6*1/*4 и CYP2D6*4/*4 данный показатель составил $7,41 \pm 2,32$ балла, в то время как в группе пациентов с генотипом CYP2D6*1/*1 значение показателя было почти в 2 раза ниже ($p < 0,0002$), составив $3,42 \pm 1,16$ балла. Сравнение длительности лечения больных в зависимости от генотипа CYP2D6 показало, что в группе пациентов с генотипом CYP2D6*1/*1 средний койко-день составил $41,9 \pm 13,2$ сут, что было достоверно ниже соответствующего значения для пациентов с генотипами CYP2D6*1/*4 и CYP2D6*4/*4 – $54,1 \pm 12,2$ сут.

Выводы. Эффективность и безопасность применения антидепрессантов, оцененные по шкалам Монтгомери-Асберг, Гамильтона и UKU выше у больных с генотипом CYP2D6*1/*1, чем у пациентов с генотипами CYP2D6*1/*4, CYP2D6*4/*4. Длительность стационарного лечения больных с депрессией значимо выше при генотипах CYP2D6*1/*4 и CYP2D6*4/*4, чем у пациентов с генотипом CYP2D6*1/*1.



Рожнова Т.М.

Название тезиса:

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РИСКА РАЗВИТИЯ РАССТРОЙСТВ ПОВЕДЕНИЯ ЗАВИСИМОГО ХАРАКТЕРА

Соавтор: Асанов А.Ю.

Место работы: ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава РФ

Актуальность изучения расстройств поведения зависимого характера обусловлена увеличением количества и расширением спектра различных форм аддиктивного поведения. Ранняя манифестация аддиктивной патологии и высокая прогрессивность новых форм зависимого поведения определяет необходимость превентивных технологий в диагностике и прогнозировании риска развития зависимого поведения. Мультифакториальный тип наследования аддиктивных расстройств указывает на необходимость включения в анализ риска комплекса факторов, влияющих на реализацию генетической детерминированности. Высокая прогностическая значимость личностных свойств аддикта для течения заболевания обуславливает целесообразность проведения психогенетического скрининга при определении индивидуального риска развития зависимого поведения. Недостаточная изученность этиопатогенетических механизмов и отсутствие четкой дефиниции новых форм нехимических аддикций усугубляют необходимость многогранного подхода при изучении данного вида патологии.

Цель: разработка метода прогнозирования индивидуального риска развития расстройств поведения зависимого характера.

Методы. В работе использованы следующие методы исследования: психопатологическое обследование, молекулярно-генетическое типирование, психодиагностическое тестирование.

Результаты. Комбинация психологических и генетических маркеров, характерная для аддиктивных расстройств в форме алкогольной зависимости и феномена созависимости, обладает высокой специфичностью ($p < 0,001$). Полученные данные позволяют идентифицировать лиц, относящихся к группе высокого риска развития расстройств поведения зависимого характера. Разработан метод скрининг-диагностики аддиктивных расстройств с высокой степенью точности (93-100%) прогнозирования индивидуального риска формирования алкогольной зависимости и феномена созависимости, которая может быть экстраполирована на другие формы зависимого поведения.

Выводы. Индивидуальные психогенетические характеристики, полученные в результате

мультифакториального анализа молекулярно-генетических и психологических признаков, имеют прогностическое значение и обеспечивают персонафицированный подход при прогнозировании риска формирования расстройств поведения зависимого характера.



Селезнева Н.Д.

Название тезиса:

АРОЕ-4 ГЕНОТИП И ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНОЙ СФЕРЫ У РОДСТВЕННИКОВ 1-ОЙ СТЕПЕНИ РОДСТВА БОЛЬНЫХ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Соавтор: Рощина И.Ф.

Место работы: ФГБНУ НЦПЗ, Москва

Цель исследования: изучение особенностей когнитивных функций у родственников 1 степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) и установление их связи с генетическими характеристиками (генотип АроЕ-4).

Материал и методы исследования. Обследованы 134 родственника пробандов 1 степени родства (49 м., 85 ж.). Из них 110 человек – дети пробандов, 24 – сестры или братья пробандов. Средний возраст составил 47,6+12,4 года (24-79 лет). Методы исследования включали: клиничко-психопатологический, клиничко-катамнестический, экспериментально-психологический, психометрический, молекулярно-генетический.

Результаты. Различий по частоте структурных изменений по данным МРТ-исследования между родственниками и группой контроля не отмечено, однако степень их выраженности у родственников была более значительной. Установлены различия между детьми и сибсами по частоте когнитивных нарушений: среди сибсов диагноз МСI установлен достоверно чаще, у детей достоверно реже встречались структурные отклонения по данным МРТ-исследования, в группе детей чаще отмечалось сочетание нескольких видов конституциональной когнитивной недостаточности (по данным анамнеза). Установлена достоверно большая частота АРОЕ4(+) генотипа среди родственников по сравнению с группой контроля; различий по частоте АРОЕ4(+) генотипа между группами детей и сибсов не выявлено. По данным психологического исследования у родственников установлены достоверно худшие параметры произвольного внимания и контроля, объема кратковременной слухо-речевой памяти по сравнению с группой контроля. У родственников АРОЕ4(+) генотип достоверно коррелировал с худшими параметрами конструктивной деятельности, объема кратковременной слухо-речевой памяти, произвольного внимания и контроля. Между детьми и сибсами с АРОЕ4(+) генотипом наблюдались достоверные различия по показателям конструктивной деятельности: у сибсов отмечены худшие ее параметры.

Выводы. Полученные результаты могут быть положены в

основу коррекционно-реабилитационных мероприятий по профилактике развития деменции у этих лиц, которые относятся к группе риска по БА.

Сперанская О.И.

Название тезиса:

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДИКЦИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИНИКОТИНОВОЙ ТЕРАПИИ У ЛИЦ С ТАБАЧНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Соавтор: Сторожева З.И

Место работы: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» МЗ РФ

Результаты подавляющего большинства международных многоцентровых исследований курящих лиц свидетельствуют о невысокой (от 5-до 30%) эффективности применения фармакотерапевтических стандартов ВОЗ, рекомендованных при табачной зависимости. Это является одной из главных причин отсутствия комплаенса между зависимыми от никотина пациентами и врачами. Нуждается в уточнении характер взаимосвязи между клиничко-психопатологическими признаками табачной зависимости, связанных с фармакорезистентностью, конституционально-биологическими факторами ее формирования и наличием генетических модификаций трансдукции сигнала никотиновым рецептором, а также наследственных особенностей механизмов подкрепления, которые могут явиться одним из основных направлений предикции фармакорезистентности. Практически не изучена взаимосвязь свойственных пациентам с фармакорезистентностью алекситимических черт личности, наличие которых препятствует проведению мотивационных антикурительных программ, с полиморфизмом гена альфа3 субъединицы никотинового холинорецептора rs578776 и гомозиготностью по валину Val158Met полиморфизма гена катехол-О-метилтрансферазы (COMT) – фермента, участвующего в биодеградациии катехоламинов.

Целью исследования является разработка и внедрение в практическое здравоохранение персонафицированного подхода к пациентам с табачной зависимостью путем предикции в каждом отдельном случае формирования резистентности к различным методам антиникотиновой терапии (фармакотерапия, когнитивно-поведенческая) с помощью определения клиничко-генетических и электрофизиологических маркеров.

Методы. Проводятся клиничко-генетические и нейрофизиологические исследования 2 групп пациентов с табачной зависимостью: с фармакорезистентностью к антиникотиновой терапии (1 группа) и без фармакорезистентности (2 группа) с исследованием полиморфизма гена никотинового рецептора rs578776 и гена COMT в обеих группах. К настоящему времени в соответствии с общим планом работ по проекту проведены предварительные исследования по 10 пациентам из каждой группы. Испытуемыми – пациентами являлись лица мужского пола в возрасте 47 -59 лет, с длительностью течения табач-

ной зависимости от 25 до 42 лет.

Результаты. У обследованных 1 группы выявлялись ускоренное формирование и неблагоприятное течение табачной зависимости с максимальной выраженностью (до 4 баллов) симптоматики патологического влечения к курению, что коррелировало с высоким ($82,7 \pm 0,1$) уровнем алекситимии ($r=,759$, $P<0,01$) низкими значениями альфа-индекса ЭЭГ ($p<0.05$), а также наличием валинового аллеля COMT.

Выводы. Наличие хотя-бы одного валиного аллеля полиморфизма rs4680 гена COMT может являться прогностическим предиктором фармакорезистентности к антиникотиновой терапии при табачной зависимости.

Работа поддержана грантом РФНФ № 15-06-10839



Тощакова В.А.

Название тезиса:

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ СЕРТОНИНОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛИЗМОМ С КРИМИНАЛЬНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ

Соавторы:

Иванова С.А., Бохан Н.А.

Место работы: ФГБНУ «НИИ психического здоровья», Томск

Прием алкоголя часто связывают с насилием и агрессивным поведением (Beck and Heinz, 2013), кроме того, считается, что связанные с агрессией личностные особенности регулируют ответ на прием алкоголя (Bjork et al., 2004). Алкоголь-индуцированная агрессия часто возникает в контексте хронического злоупотребления алкоголем и алкогольной зависимости (Beck and Heinz, 2013), различные исследования показывают, что до 50% больных алкоголизмом характеризуются агрессивным поведением и жестокостью (Giancola et al., 2009). Биологические механизмы данного явления в настоящее время недостаточно изучены, хотя и вызывают большой научный интерес. Одна из наиболее перспективных гипотез - участие серотониновой системы.

Цель: изучить взаимосвязь полиморфизмов генов серотониновой системы с агрессией у больных алкоголизмом с противоправным поведением.

Материал и методы. В рамках данного исследования были обследованы 87 больных алкоголизмом с противоправным поведением отбывающих заключение в пенитенциарном учреждении, 126 больных алкоголизмом в стадии ремиссии, проходивших лечение на базе клиник НИИ психического здоровья, и 208 соматически и психически здоровых лиц в качестве группы контроля. Все обследуемые были прогенотипированы по полиморфизмам: 5-HTTLPR полиморфизма гена серотонинового транспортера, STin2

полиморфизма гена серотонинового транспортера, -1019C>G гена HTR1A, G-703T полиморфизма гена триптофангидроксилазы 2, rs2271537 гена триптофан-2,3-диоксигеназы. Для исследования агрессии был использован опросник Басса-Дарки.

Результаты. Различий в частотах встречаемости различных аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов между группами больных алкоголизмом с и без противоправного поведения и группой контроля выявлено не было. Полиморфизм STin2, оказался связан с агрессивностью по Бассу-Дарки у больных алкоголизмом с противоправным поведением. Для носителей генотипа 12/12 характерны большие значения баллов по шкале «раздражительность» по сравнению с носителями генотипа 10/10 и гетерозиготами ($F=6,9$, $p=0,036$, $F=5,4$, $p=0,024$ соотв.) и «негативизм» по сравнению с гетерозиготами ($F=12,6$, $p=0,003$).

Выводы. В результате проведенного исследования была выявлена ассоциация полиморфного варианта гена транспортера серотонина с высоким уровнем баллов по шкалам «раздражительность» и «негативизм» опросника Басса-Дарки, что в некоторой степени подтверждает гипотезу участия серотонина в механизмах агрессивного поведения.

Исследование выполнено при поддержке гранта РФНФ 11-36-00213a1 «Серотониновая система в модуляции агрессивного и депрессивного поведения: разработка новых подходов к прогнозированию, диагностике и лечению психических расстройств»



Фаттахов Н.С.

Название тезиса:

ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ T-786C, G894T И C774T ГЕНА NOS3 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Соавторы:

*Смирнова Л.П., Паршукова Д.А., Скуратовская Д.А.,
Готовко О.В., Литвинова Л.С., Иванова С.А.*

Место работы: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт психического здоровья», г.Томск

Цель. Для терапии шизофрении все чаще используются атипичные антипсихотики. Из проявлений метаболических побочных эффектов антипсихотических препаратов особый интерес представляет метаболический синдром, увеличивающий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и повышающий смертность при этой нозологии. Оценить ассоциацию полиморфизмов T-786C, G894T и C774T гена NOS3 с риском развития метаболического синдрома при шизофрении в русской популяции.

Методы. Было обследовано 255 пациентов с шизофренией (ИМТ от 13,59 кг/м² до 46,61 кг/м²), находящихся на лечении в отделении эндогенных расстройств НИИ психического здоровья (59% мужчин и 41% женщин в возрасте 30,7 ± 10,4 лет), из них 28 пациентов с метаболическим синдромом были отобраны в качестве исследуемой группы. Наличие метаболического синдрома устанавливали согласно критериям Международной федерации диабета (2005). Была сформирована группа сравнения из 164 больных шизофренией, имеющих нормальные антропометрические (индекс массы тела (ИМТ) до 25 кг/м²) и биохимические показатели углеводного и липидного обменов. Выделение геномной ДНК из венозной крови проводили с использованием коммерческих наборов «ДНК-Экстран-1» согласно протоколу производителя (ЗАО «Синтол», Россия). Генотипирование осуществляли методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени с использованием амплификатора LightCycler 480 Instrument II («Roche», Швейцария) и коммерческих наборов для ПЦР, разработанных в компании ЗАО «Синтол» (Россия).

Результаты. Из исследуемых полиморфизмов гена NOS3 только промоторный вариант T-786C был ассоциирован с риском развития метаболического синдрома при шизофрении в русской популяции. В частности, при генотипировании группы больных шизофренией с метаболическим синдромом по полиморфному варианту T-786C гена NOS3, были получены следующие частоты аллелей: 51,8% для аллеля T и 48,2% аллеля C в исследуемой группе, в группе сравнения – 67,1% и 32,9%, соответственно. Различия между распределениями частот аллелей в этих группах были статистически значимыми ($\chi^2=4,90$; $p=0,03$). Установлено, что аллель C был ассоциирован с повышенным (OR=1,90; 95% CI=1,07-3,36), а аллель T с пониженным риском развития метаболического синдрома (OR=0,53; 95% CI=0,30-0,93). Различия между распределениями частот генотипов данного полиморфизма в этих группах не были достоверными ($\chi^2=5,26$; $p=0,17$ для генотипа TT; $\chi^2=2,33$; $p=0,13$ для генотипа TC; $\chi^2=1,32$; $p=0,25$ для генотипа CC).

Выводы. Аллель C полиморфного варианта T-786C гена NOS3 можно рассматривать как генетический маркер повышенного риска метаболического синдрома у больных шизофренией в русской популяции.

Федоренко О.Ю.

Название тезиса: ЭТНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ: ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА CYS23SER ГЕНА СЕРТОНИНОВОГО РЕЦЕПТОРА HTR2C

Соавторы:

Михалицкая Е.В., Иванова С.А., Мандель А.И., Бадыргы И.О., Бохан Н.А.

Место работы: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение научно-исследовательский институт психического здоровья, Томск

распространенность алкогольной зависимости превысила в два с половиной раза средние показатели по Российской Федерации. Нарушения функционирования серотонинергической системы мозга играют значительную роль в формировании данной патологии. В связи с этим представляются актуальными сравнительные этногенетические исследования серотонинергической системы у больных с алкогольной зависимостью в различных популяциях.

Цель: выявление ассоциации полиморфного варианта Cys23Ser гена серотонинового рецептора HTR2C (rs6318) с алкогольной зависимостью у мужчин в русской и тувинской популяциях.

Методы. Обследовано 287 больных алкогольной зависимостью (186 русских мужчин и 101 мужчина тувинец). Контрольные группы составили здоровые мужчины русской (93 человека) и тувинской (96 человек) национальностей. Геномную ДНК выделяли методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфного варианта Cys23Ser гена серотонинового рецептора HTR2C (rs6318) выполнено методом ПЦР в реальном времени с помощью набора TaqMan1 Validated SNP Genotyping Assay фирмы «Life Technologies» на приборе «StepOne Plus» (Life Technologies, USA). Статистическая обработка результатов произведена с помощью программы SPSS, версия 15,0.

Результаты. В русской популяции не выявлено различий между больными алкогольной зависимостью и здоровыми мужчинами по полиморфизму Cys23Ser гена серотонинового рецептора HTR2C (rs6318). В тувинской популяции частота генотипа C/- изучаемого полиморфного варианта у мужчин, больных алкогольной зависимостью, (7,7%) значительно ($\chi^2=4,778$, $p=0,029$) выше по сравнению со здоровыми мужчинами (1%). Отношение шансов (OR) для генотипа C/- равно 7,92 ($p=0,029$, 95%CI=0.90 – 69.42). При сравнении больных алкогольной зависимостью русской и тувинской национальностей статистических различий не обнаружено ($\chi^2=1,280$, $p=0,258$). Частота генотипа C/- у здоровых мужчин русской национальности (7,5%) значительно ($\chi^2=4,901$, $p=0,027$) выше по сравнению со здоровыми мужчинами тувинской национальности (1%).

Выводы. Выявленные особенности формирования алкогольной зависимости в Республике Тыва отражают этногенетическую специфику, на знании которой должна основываться диагностика, терапия и профилактика зависимости с расширением этнических границ реабилитационных мероприятий. Работа выполнена при поддержке гранта РГНФ № 14-06-00531-а «Психосоциальные, этнокультуральные и генетические детерминанты алкогольной зависимости у представителей коренного населения Сибири».



Шмилович А.А.

Название тезиса: ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ПСИХИАТРИИ: ЗНАЧЕНИЕ ИНФОРМАЦИОННО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ ИССЛЕДОВАНИЙ

Соавторы:

*Захарова Н.В., Басова А.Я., Ободзинская Т.Е.¹,
Угаров И. В.²*

Место работы: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова¹, ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова²

Международный Консорциум психиатрической геномики проведя генотипирование более 70000 человек выделил 108 основных локусов, включающих более 300 генов-кандидатов, определяющих риск развития эндогенных заболеваний, а также их прогредиентность, клиническую структуру, динамику и прогноз, в последующем установлены более 600 генов, имеющих второстепенное значение. База знаний генных исследований продолжает пополняться, алгоритмы учета генотипа для оценки риска развития заболевания остаются не разработанными. Существует дефицит систем поддержки принятия решений, способных рекомендовать выбор специфических генетических маркёров с учетом множественных клинико-биологических корреляций предрасполагающих факторов и интерпретировать результаты генетического тестирования.

Целью настоящего научного проекта стала разработка автоматизированной, интуитивно понятной системы регистрации, обработки и воспроизведения данных, сочетающей возможность сопоставления генетических и фенотипических переменных, а также оценки влияния средовых факторов на функционирование генетических механизмов.

Результаты. База знаний xGenCloud включает: справочник по фенотипическим признакам в размере 10 300 единиц, 3000 многофакторных заболеваний и 7000 моногенных болезней, справочник лекарств - 12000 записей, список 108 факторов среды. Внесены данные о 38 000 генов и более 300000 мутаций и полиморфизмов, заболеваний с указанием относительного риска для многофакторных болезней и типа наследования для моногенных. Для обеспечения поддержки принятия решений о работе нейромедиаторных систем с учетом возможных взаимодействий отдельных генетических маркеров создана система подбора генетических тестов основанная на данных клинического, психометрического и патопсихологического обследования и лекарственного анамнеза. Данные о пациенте конфиденциальны, дополняются с учётом динамики состояния.

Выводы. Интеграция данных современных генетических исследований и оптимизация традиционных клинических измерений позволит повысить качество прогностических оценок и персонализировать направленность диагностических и лечебно-восстановительных (в том числе и доклинической профилактики) стратегий, разработать алгоритмы психофармакологических мероприятий.

Chuprikov A.P.

Title:

ABOUT THE EPIGENETIC CHARACTERISTIC OF INFANTILE AUTISM IN UKRAINE

Co-author:

Vayserman A.M., Mekhova L.V., Galchin E.S.

Work place: P.L. Shupic National Medical Academy of Post-Graduate Education, Ukraine

Pre-and post-natal development can have a serious impact on manifestations of genetically caused diseases. As the results of the epidemiologic researches showed, birth seasonality and the characteristic of the perinatal period are one of the factors forming human epigenetics (Bembenek A., 2005; Dember T., 2011; Vaiserman A.M. et al., 2007; etc.). However, birth seasonality of the population depends not only on climatic and geographical factors, but also on a psychoemotional state of the population. Earlier (Chuprikov A.P. et al., 2014) we have found out essential distinctions of birth seasonality in Ukraine in the 60s of the 20th century and at the beginning of the 21st century.

Objective: to study a seasonal birth rate of children with autism, psychoorganic disorders in comparison with similar population data.

Methods: Monthly distribution data on the birth of 795 children, from which 449 people suffered from autism, and 346 people had psychoorganic disorders resulting from perinatal hypoxemic encephalopathy underwent statistical processing. The last group includes both the children with statokinetic disturbances and cognitive deficiency, and speech retardation, including alalias. The reference population totaled 4370365 children, who were born in the same years. Processing consisted in a standard method of designing of pseudo-cohorts; for each month the deviation of the observed and expected frequencies was calculated. For comparison of the observed and theoretical frequency distributions on the months of birth in the studied groups of sick children and in the corresponding reference groups χ^2 criterion was used.

Results: In the group of children with autism seasonal prevalence of the birth was observed in summer months (from June to August). Monthly distribution of these indicators significantly differed from the reference population ($p < 0,0005$). In the group of children with psychoorganic disorders fluctuations of birth seasonality were even more evident in comparison with the group of children with autism, but their differences from the reference population did not reach any essential differences ($p = 0,1$). Our attention was drawn by a decrease in the birth of children with autism in February and March, for about 20% more than the expected frequency.

Conclusions: In climato-geographical conditions of Ukraine birth seasonality of the children with autism, different from a shift of birth seasonality in local population has been found. Minimization of any risk of the birth of a child with autism in February and March demands checking up and confirmation under examination of the larger group of patients. If this discovery is confirmed, later, when consulting the families, burdened with autism spectrum, the recommendations to carry out the planned conception in May-June with the subsequent birth of children in February-March are possible.



**Персонализированная
психиатрия**