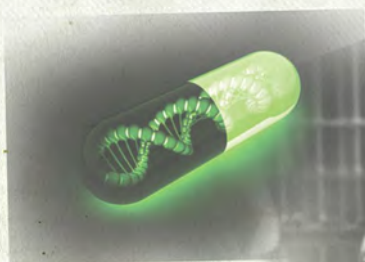


Биомаркеры в психиатрии: поиск и перспективы

Сборник тезисов
Российской конференции
с международным участием
и школы-семинара молодых ученых
Томск, 12–13 мая 2016 г.

Biomarkers in Psychiatry: Identification and Future Directions

Russian Conference
with International Participation
and Workshop for Junior Scientists



Томск–2016

БИОМАРКЕРЫ В ПСИХИАТРИИ: ПОИСК И ПЕРСПЕКТИВЫ

Сборник тезисов

Российской конференции с международным участием
и школы-семинара молодых ученых

Томск, 12—13 мая 2016 г.

Под научной редакцией
члена-корреспондента РАН Н. А. Бохана,
профессора С. А. Ивановой

Издательство «Иван Федоров»

Томск

2016

УДК 616.89:577.1/2
ББК 56.14+52.54+48.47+51.204.0+53.57
Б63

Р е ц е н з е н т ы:

А. О. Кибитов – д.м.н., заведующий лабораторией молекулярной генетики
ФГБНУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии
и наркологии им. В. П. Сербского» Минздрава России (Москва)

Т. П. Ветлугина – д.м.н., проф., руководитель отдела биологической психиатрии
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья (Томск)

Б63 Биомаркеры в психиатрии: поиск и перспективы: сборник тезисов Российской конференции с международным участием и школы-семинара молодых ученых (Томск, 12—13 мая 2016 г.) / под ред. Н. А. Бохана, С. А. Ивановой. – Томск: Изд-во «Иван Федоров», 2016. – 168 с.

ISBN 978-5-91701-117-2

Сборник тезисов «Биомаркеры в психиатрии: поиск и перспективы» представляет собой материалы докладов и статьи участников Российской конференции с международным участием и школы-семинара молодых ученых, в том числе работы не только известных российских ученых в области биологической психиатрии, но и фрагменты докладов и лекций ведущих зарубежных ученых. Издание сборника актуально в условиях быстрого развития психо- и нейробиологии, происходящего в последние десятилетия во всем мире. Поэтому целесообразно и оправданно внедрение в современную психиатрическую практику достижений фундаментальной медицинской науки и трансляционной медицины. Научная программа сессии многоаспектна: трансляционная психиатрия – с поиском биомаркеров психических заболеваний, которые могут быть использованы для диагностики психических расстройств, а в перспективе являться молекулярными мишенями для терапевтического воздействия; фундаментальные проблемы в области патофизиологии, психонейроиммунологии, нейрофизиологии, молекулярной биологии и генетики психических и наркологических расстройств; фармакогенетические исследования в психиатрии и наркологии. Клинические и экспериментальные аспекты психонейроиммунологических, молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, нейрофизиологических исследований психических и аддитивных расстройств представляют интерес для психиатров, наркологов, психологов и биологов разных специальностей.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

член-корреспондент РАН Н. А. Бохан (главный редактор)

д.м.н., проф. С. А. Иванова (зам. главного редактора)

д.м.н., проф. А. В. Семке (зам. главного редактора)

д.м.н. В. Б. Никитина, д.м.н. О. Ю. Федоренко, д.м.н. А. В. Солонский,

д.м.н. Е. В. Гуткевич, д.м.н. О. А. Лобачева, д.м.н. В. Ф. Лебедева,

проф. М. М. Аксенов, проф. Е. Д. Счастный, проф. А. И. Мандель

к.м.н. О. Э. Перчаткина (ответственный за выпуск)

И. А. Зеленская (выпускающий редактор)

Конференция и школа-семинар организованы при поддержке Российского Фонда фундаментальных исследований (грант № 16-04-20158), а также при участии ООО «Химэксперт», ООО «Аламед», ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» и ООО «Диазм».

УДК 616.89:577.1/2

ББК 56.14+52.54+48.47+51.204.0+53.57

© Биомаркеры в психиатрии: поиск и перспективы, 2016

© НИИ психического здоровья», 2016

© Издательство «Иван Федоров», 2016

Federal State Budgetary Scientific Institution
«Mental Health Research Institute»

**BIOMARKERS IN PSYCHIATRY:
IDENTIFICATION AND
FUTURE DIRECTIONS**

Book of Abstracts

Russian conference with international participation
and workshop of junior scientists

Tomsk, 12—13 May, 2016

Edited by
Corresponding Member of RAS N. A. Bokhan,
Professor S. A. Ivanova

Publishing House «Ivan Fedorov»

Tomsk

2016

UDC 616.89:577.1/2
LBC 56.14+52.54+48.47+51.204.0+53.57
B63

R e v i e w e r s :

A. O. Kibitov – M.D., Head of Laboratory of Molecular Genetics
of FSBSI «V.P. Serbsky Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology»
of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow)

T. P. Vetlugina – Sc.D., Professor, Head of Department of Biological Psychiatry
of FSBSI «Mental Health Research Institute» (Tomsk)

B63 Biomarkers in psychiatry: identification and future directions: book of abstracts of the Russian conference with international participation and workshop of junior scientists (Tomsk, 12—13 May, 2016) / edited by N. A. Bokhan, S. A. Ivanova. – Tomsk: Publishing House «Ivan Fedorov», 2016. – 168 p.

ISBN 978-5-91701-117-2

Book of abstracts «Biomarkers in psychiatry: identification and future directions» represents materials of reports and papers of the participants of the Russian conference with international participation and workshop of junior scientists including papers of not only prominent Russian scientists in the field of biological psychiatry but also fragments of reports and lectures of leading foreign scientists. Publication of the book is of relevance under conditions of fast development of psycho- and neurobiology taking place in last decades worldwide. Therefore it is purposeful and justified to introduce achievements of basic medical science and translational medicine into modern psychiatric practice. The scientific program of the session is multifaceted: translational psychiatry – with search for biomarkers of mental diseases which may be used for diagnosis of mental disorders and in the future they may become molecular targets for therapeutic intervention; basic problems in the field of pathophysiology, psychoneuroimmunology, neurophysiology, molecular biology and genetics of mental and narcological disorders; pharmacogenetic investigations in psychiatry and narcology. Clinical and experimental aspects of psychoneuroimmunological, molecular-biological, molecular-genetic, neurophysiological investigations of mental and addictive disorders are interesting for psychiatrists, addiction specialists, psychologists and biologists of various specialists.

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

Corresponding Member of RAS N. A. Bokhan (editor-in-chief)
M.D., Prof. S. A. Ivanova (deputy editor-in-chief)
M.D., Prof. A. V. Semke (deputy editor-in-chief)
M.D. V. B. Nikitina, M.D. O. Yu. Fedorenko, M.D. A. V. Solonsky,
M.D. V. F. Lebedeva, M.D. E. V. Gutkevich, M.D. O. A. Lobacheva,
Prof. M. M. Axenov, Prof. E. D. Schastnyy, Prof. A. I. Mandel
Ph.D. O. E. Perchatkina (responsible for issue)
I. A. Zelenskaya (issuing editor)

Conference and workshop have been organized under support of Russian Foundation of Basic Research (grant no. 16-04-201582) and with participation of LLC Khimexpert, LLC AlaMed, SPC "Materia Medica Holding" and LLC Dia-M.

UDC 616.89:577.1/2

LBC 56.14+52.54+48.47+51.204.0+53.57

© Biomarkers in psychiatry: identification and future directions, 2016

© «Mental Health Research Institute», 2016

© Publishing House «Ivan Fedorov», 2016

DEPRESSION, INFLAMMATION AND NEURODEGENERATION; CAN IMMUNE MARKERS HELP TO IDENTIFY NEURODEGENERATIVE CHANGES?

Brian E. Leonard

**Emeritus Professor of Pharmacology,
National University of Ireland, Galway**

The review summarises the evidence that chronic low grade inflammation triggers a number of metabolic changes that are ultimately responsible for the physical ill-health (such as type 2 diabetes, heart disease and cancer) which frequently characterise major depression.

The possible mechanisms involve a dysfunction of glucose metabolism due to an insensitivity of insulin receptor signalling which results from the action of superoxide radicals produced by intermediates of the tryptophan-kynurenine pathway. Additional metabolic changes occur as a result of a decrease in mitochondrial activity.

Increasing epidemiological and clinical evidence suggests that chronic depression is often a prelude to dementia in later life. Possible metabolic mechanisms whereby this occurs involve the neurodegenerative effects of proinflammatory cytokines, the consequences of oxidative stress and the action of the neurotoxins formed by the tryptophan-kynurenine pathway. As proinflammatory cytokines, inflammatory chemokines and neurotoxic components of the tryptophan-kynurenine pathway are known, it should be possible to compose a list of key changes that reflect the onset and the severity of the neurodegenerative changes.

The review concludes with a summary of the possible neuroprotective role of psychotropic drugs.

DRIED BLOOD SPOT ANALYSIS FOR THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF CLOZAPINE

Lisanne M. Geers^a, Dan Cohen^b, Laura M. Wehkamp^a, Kai van Hateren^a, Remco Koster, Olga Yu. Fedorenko^c, Arkadyi V. Semke^c, Nikolay A. Bokhan^c, Svetlana A. Ivanova^c, Jos G. W. Kosterink^{a,d}, Anton J. M. Loonen^d, Daan J. Touw^{a,e}

^a University of Groningen, University Medical Center Groningen, Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, The Netherlands

^b FACT-team Heerhugowaard, Department of Community Psychiatry, Mental Health Organization North-Holland North, The Netherlands

^c Mental Health Research Institute, Tomsk, Russian Federation

^d University of Groningen, Department of Pharmacotherapy and Pharmaceutical Care, The Netherlands

^e University of Groningen, Department of Pharmacokinetics, Toxicology and Targeting, The Netherlands

Background: Clozapine is an atypical antipsychotic drug that is primarily used in the treatment of schizophrenic patients who are refractory or intolerant to other neuroleptic drugs. Clozapine has a clear relationship between plasma level and antipsychotic efficacy. Due to the high variability in pharmacokinetics of clozapine, therapeutic drug monitoring (TDM) is highly recommended for clozapine therapy in order to increase the chance of response and to prevent dose dependant toxic adverse events. TDM of clozapine is, however, no standard policy in many countries often due to a lack of access to the regular methods and equipment to measure clozapine levels.

Objective: In this study, a novel method for TDM of clozapine using Dried Blood Spot (DBS) sampling was developed and clinically validated for daily practice in the Netherlands and the Russian Federation where TDM of clozapine is currently no common practice.

Method: 15 schizophrenic patients (18—55 years) receiving treatment with clozapine were included in this study. Plasma, venous DBS (VDBS) and finger prick DBS samples were obtained before administration of clozapine and 2, 4, 6 and 8 hours after drug intake. To exam the feasibility of TDM of clozapine with DBS sampling in foreign countries and analysis in the Netherlands, the study was repeated in six Russian patients. Dried plasma spots (DPS), VDBS and DBS samples of these patients were obtained before administration of clozapine and 1, 2, 3, 4, 6, 8 and 12 hours after drug intake. The samples were transported to the Netherlands by express mail. The Passing-Bablok regression and Bland-Altman analysis were used to compare DBS/VDBS clozapine concentrations with the corresponding plasma/DPS results.

Results: The results from the DBS validation showed good linearity over the concentration time curve measured. The accuracy and between- and within-day precision variation values are validated three times and were within accepted ranges. Different blood spot volumes and hematocrit values had no significant influence on the results. DBS samples were stable at room temperature (20°C) and 5°C for two weeks and 3 days respectively. The mean ratio of the clozapine concentration in DBS samples to that in plasma was 0.81 (95 % CI 0.76 to 0.85). In the Russian control study, the mean clozapine concentration ratio in DBS versus DPS was 0.70 (95 % CI 0.64 to 0.75).

Conclusion: DBS analysis is a reliable tool for TDM of clozapine in daily practice and may extend the opportunities of TDM of clozapine in the ambulatory setting.

T-CELL DEFECTS LEADING TO EPISODES OF INFLAMMATION. POSSIBILITIES FOR BIOMARKERS OF MAJOR DEPRESSION

Hemmo A. Drexhage and Laura Grosse

**Department of Immunology, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands
Radiology Morphological Solutions, Rotterdam, The Netherlands
Department of Psychiatry, University of Muenster, Germany**

In a previous study, we found an up-regulated inflammatory monocyte gene expression profile in major depressive disorder (MDD) patients aged ≥ 28 years, and a down-regulated inflammatory gene expression profile in MDD patients aged <28 years. In the same sample of patients, we aimed to investigate immune dysregulation in the lymphocyte arm of the immune system, particularly in the context of the described monocyte (de-)activation states.

Methods: From deep frozen leukocytes, circulating percentages of monocytes, lymphocytes, B, T, and natural killer (NK) cells, and various functional subsets of T and T helper (T_h) cells (T_{h1} , T_{h2} , T_{h17} , and natural T regulatory cells) were measured in $N=50$ MDD patients and $N=58$ age- and gender-matched healthy controls (HC). In addition, serum levels of interleukin (IL)-6, sCD25, IL-7, IL-3, SCF, IGF-BP2, and EGF were evaluated.

Results: MDD patients were in general characterized by an impaired maturation of T_{h2} cells, T_{h17} cells, and NK cells and by decreased serum levels of IL-7 and sCD25. MDD patients aged ≥ 28 years additionally exhibited decreased percentages of $CD4^+CD25^{high}FoxP3^+$ T regulatory cells, next to signs of the above described partial T cell defects. Natural T regula-

tory cells were inversely associated with the pro-inflammatory state of the monocytes ($r=-0,311$; $p=0,034$) that characterized this patient subgroup.

Conclusions: Inflammatory monocyte immune activation and partial lymphocyte defects are two partly related phenomena that co-occur within the same MDD patients. Markers that are related to the enumeration of leucocyte subsets and the determination of myeloid and lymphoid growth factors may be of benefit for typing severe mood disorder patients.

MAJOR MOOD DISORDERS. DISTURBANCES OF A DYNAMIC EQUILIBRIUM WITHIN THE IMMUNE SYSTEM

Hemmo A. Drexhage

**Department of Immunology, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands
Radiology Morphological Solutions, Rotterdam, The Netherlands**

An integrated model 2015 for the immune pathogenesis of major depressive disorder (MDD) and bipolar disorder (BD) is proposed. The model is based on the observations of a dynamic course of monocyte, T-cell and myeloid and lymphoid growth factor abnormalities in patients with MDD or BD as obtained in the MOODINFLAME and PSYCHAID EU projects.

The observations are:

For major depressive disorder (MDD)

1. All stages of major depressive disorder partial T-cell defects are observed in FACS analysis, i. e. slightly lower numbers of circulating CD3⁺ and/or CD4⁺ T-cells. These T-cell defects involve in particular CD4⁺, CD25+FoxP3⁺ T regulatory cells and are most prominent in MDD of over 28 years.

2. Lymphoid and myeloid growth factors are *decreased* in the serum of MDD cases.

3. In MDD patients of <28 years there is a *reduced* expression of immune activation genes in monocytes.

4. In late stage MDD (> 28 years) the expression of inflammatory and immune activation genes is *enhanced* in circulating monocytes, particularly in not medicated patients. This enhanced monocyte gene expression correlates to the T regulatory cell defects occurring at later age (>28 years). A course of 7 weeks of venlafaxine/imipramine treatment increases the number of circulating CD4⁺, CD25+FoxP3⁺ T regulatory cells almost two fold in such MDD patients, but does not have (yet) clear significant effects on the inflammatory gene expression in monocytes (though expression levels go down).

For *bipolar disorder (BD)*.

5. A «early» pre-stages of bipolar disorder (prior to symptoms, i. e. in adolescent children of a bipolar parent) similar partial T-cell defects as in MDD are observed in FACS analysis, i. e. slightly lower numbers of circulating CD3⁺ and/or CD4⁺ T-cells. These T-cell defects do again in particular involve CD4⁺, CD25+FoxP3⁺ T regulatory cells. In bipolar twin studies these CD4⁺, CD25+FoxP3⁺ T regulatory cell defects were almost entirely determined by the genetic back ground of the individual.

6. A this stage of adolescent T regulatory T-cell defects, i. e. in early pre-stage bipolar disorder, the expression of inflammatory genes is enhanced in circulating monocytes.

7. However, in contrast to MDD, lymphoid and myeloid growth factors are *increased* in serum of pre-stage bipolar disorder cases.

8. In adult children of a bipolar parent (prior to disease) and in bipolar disorder patients in euthymic phases defects in T-cells do not determine the picture anymore and T regulatory cells are virtually normalized as are the growth and differentiation factors and the monocyte gene expression.

9. All immune functions actually increase (inflammatory type T helper subsets, Th1 and Th17 cells, inflammatory monocyte gene expression, T regulatory cells, IL-7, IGF-BP2, sCD25 and SCF) during an active episode of the disease (mania, depression). Though during active disease there is no correlation anymore of the inflammatory state with the percentages of T regulatory cells.

In summary: *Major depressive disorder* is characterized by *mild defects* in the T-cell lineage *further de-compensating during aging*, i. e. low number of lymphocytes, CD3⁺ and CD4⁺ T-cells, low levels of immune growth/differentiation factors, reduced maturation of Th1, Th2 and Th17 cells and during aging in particular reduction of T regulator cells. The latter unleashes the monocytes/macrophages to overreact to inflammatory stimuli and to induce a state of chronic mild inflammation.

Bipolar disorder is characterized by *severe defects* in the T-cell lineage *partly compensating during aging*, i. e. there are reduced numbers of lymphocytes, CD3⁺ and CD4⁺ T-cells throughout the lifetime of a bipolar patient. A stages prior to clinical disease (adolescence) reductions of T regulator cells are prominent, yet low levels of immune growth/differentiation factors are absent, in fact they are increased. Monocytes/macrophages are in a state of mild inflammation. After adolescence these abnormalities largely subside leaving only mild immune abnormalities behind a adulthood. Only during active stages of the disease (episodes of mania and depression) a high inflammatory state is reached: inflammatory gene expression in monocyte is high and increases in Th1, Th17 cells and T regulator cells are found.

Data illustrating a dynamic course of various immune abnormalities in major mood disorder will be discussed in the light of:

1. Similar findings of lymphoid and myeloid abnormalities in an well-known autoimmune animal model, the NOD mouse, with several behaviors related to anxiety and depressive-like behavior under the influence of TLR4 stimulation,

2. The epidemiological findings in whole population samples of a co-association of major mood disorders with a diathesis for infections and various autoimmune diseases

3. Various immune intervention strategies that should now be explored to treat or prevent major mood disorders.

CIRCUITS REGULATING PLEASURE AND HAPPINESS

Anton J. M. Loonen

University of Groningen, The Netherlands

According to our model of the regulation of appetitive-searching versus distress-avoiding behaviours, the motivation to display these essential conducts is regulated by two parallel cortico-striato-thalamo-cortical, re-entry circuits, including the core and the shell parts of the nucleus accumbens, respectively. An entire series of basal ganglia, running from the caudate nucleus, on one side, to the centromedial amygdale, on the other side, controls the intensity of these reward-seeking and misery-fleeing behaviours by stimulating the activity of the (pre)frontal and limbic cortices. Hyperactive motivation to display behaviour that potentially results in reward induces feelings of craving (relief leads to pleasure). Hyperactive motivation to exhibit behaviour related to avoidance of misery results in dysphoria (relief leads to happiness). These two systems collaborate in a reciprocal fashion. In clinical depression, a mismatch exists between the activities of these two circuits: the balance is shifted to the misery-avoiding side.

Modern man is currently living under conditions which are considerably different from our biotope, even compared to a few centuries ago. In addition, we are not supposed to live to ages that are normally observed in current times. In the Middle Ages, life expectancy after birth was about 25 years, and this increased to 45 years after 1900 AD. Most humans probably died from infectious diseases. When a person was wounded in an accident or aggressive attack, the wound was often infected with bacteria, and serious infections ultimately led to death. Therefore, it is quite clear that, to survive as an individual and as a species, we required a very good immune system, capable of conquering the many challenges of life under dangerous

circumstances. The chances of staying alive were probably highest in organisms that could activate this immune system under all conditions that might foster a wound infection. Therefore, the immune response can be considered a primary component of a complex stress response. In our opinion, depression is so prevalent to be considered a disease. This may be due to the fact, that depression can be thought of as part of a mechanism involved in the process of adapting to life in a rapidly changing, sometimes hostile world. Therefore, the pathophysiological mechanisms underlying depression could be expected to be related to this adaptation process.

КЛИНИЧЕСКИЕ, ЛИЧНОСТНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ВАРИАНТОВ СОЧЕТАННОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ. ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Агибалова Т. В., Поплевченков К. Н., Кибитов А. О.

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского» МЗ РФ, Москва, Россия

Целью настоящего предварительного исследования было изучить генетические, личностные и клинико-психопатологические предикторы вариантов сочетанного употребления ПАВ у пациентов с зависимостью от психостимуляторов.

Объектом исследования являются пациенты с установленным диагнозом зависимости от психостимуляторов (МКБ-10), находящиеся на лечении в 4 центрах исследования: клинике НИИ наркологии – филиал ФГБУ «ФМИЦПН» им. В. П. Сербского МЗ РФ, клинике МНПЦ наркологии, клинике МЦ «Независимость», клинике МЦ «Новая жизнь».

Результаты. На начальном этапе в исследование включено 62 пациента, которые были разделены на группы в зависимости от вариантов сочетанного употребления ПАВ. Больше всего оказалось больных с зависимостью от психостимуляторов, не употребляющих другие ПАВ (1-я группа, 25 человек – 40 %). Количество больных с зависимостью от психостимуляторов и сопутствующим употреблением каннабиноидов составило 20 человек (32 %) – 2-я группа; причем большая часть (16 человек – 80 %) употребляла препараты конопли систематически. Во 2-ю группу (5 человек – 8 %) вошли больные с зависимостью от психостимуляторов и сопутствующим употреблением опиоидов (метадон, героин), 4 пациента (70 %) употребляли опиаты систематически. 4-ю группу составили 5 пациентов (8 %), употребляющих психостимуляторы сочетано с алкоголем. Из них 2 пациента (40 %) имели сформированную алкогольную зависимость. 5-ю группу составили 7 пациентов (11 %), которые, наряду с систематическим употреблением психостимуляторов, употребляли несколько ПАВ.

На втором этапе у пациентов производился забор крови для генетического анализа (генотипирование), что позволит изучить полиморфные варианты генов дофаминовой и серотониновой нейромедиаторных систем пациентов с различными вариантами сочетанного употребления ПАВ. На данный момент результаты обрабатываются.

На третьем этапе у пациентов исследовались личностные, клинко-психопатологические особенности формирования и течения зависимости от психостимуляторов. Установлено, что в группах больных с зависимостью от психостимуляторов и сопутствующим употреблением других ПАВ больше пациентов с различными расстройствами личности. Видимо, выраженная психопатизация больных является одним из основных факторов, определяющих поиск новых ощущений, и «заставляет» больных прибегать к сочетанному употреблению разных ПАВ. У таких больных быстрее формируется зависимость не только к психостимуляторам, но и к другим видам ПАВ, употребляемым параллельно.

Употребление психостимуляторов усиливает эйфоризирующее действие опиатов, а также придает чувство прилива сил, энергии во второй фазе опийной интоксикации. Изменяется и клиническая картина синдрома отмены. Сочетанное употребление психостимуляторов и опиоидов практически полностью устраняет алгический компонент ОАС, но остаются достаточно выраженными соматовегетативные проявления ОАС. В первые несколько дней большинство больных сонливы, малоактивны. В последующем, наоборот, наблюдаются диссомнические расстройства. Характерны выраженные аффективные колебания, у больных отмечаются вспышки агрессии, раздражительности, немотивированной жестокости в течение суток, которые сменяются периодами истощения и выраженной слабости. После купирования основных проявлений синдрома отмены психостимуляторов и опиоидов длительное время сохраняются аффективные нарушения в виде сниженного фона настроения, эмоциональной неустойчивости. Употребление алкоголя и каннабиноидов вместе с психостимуляторами «тормозит» излишне стимулирующее действие психостимуляторов. Седативное действие алкоголя и каннабиноидов используется большинством обследованных больных в конце интоксикации от психостимуляторов с целью улучшения засыпания. В структуре синдрома отмены от употребления психостимуляторов и алкоголя преобладает выраженный аффективный компонент патологического влечения (дисфорическая депрессия), а также отмечаются нейровегетативные проявления. При сочетанном употреблении психостимуляторов и каннабиноидов на первое место выходят аффективные и диссомнические нарушения.

На четвертом этапе проводилось катamnестическое наблюдение за больными в течение года после выписки из стационара. На основании данных, полученных на этом этапе, уже сейчас можно оценить эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов и разными вариантами сочетанного употребления ПАВ.

Большинство обследованных больных (65 %) прошли курс медико-социальной реабилитации по программе «12 шагов» с продолжительностью от 1 до 12 месяцев. Больше всего срывов после выписки наблюдалось у пациентов в 1-й группе (8 человек – 40 %). Во 2-й группе срывов у больных в употреблении ПАВ не было. Вернулись к систематическому употреблению ПАВ после срывов 20 % всех обследованных больных. Следует отметить, что срывы после лечения, а также последующее систематическое употребление ПАВ наблюдалось лишь у тех больных, которые не прошли программу реабилитации, находились на амбулаторном наблюдении или самостоятельно прервали курс реабилитации. По-видимому, это связано с тем, что больные, вовлеченные в реабилитационный процесс, находятся в более стабильном психоэмоциональном состоянии, и изменение психического статуса в виде обострения влечения к ПАВ купируется различными вариантами психотерапевтического воздействия.

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ АЛЬФА- И ГАММА-СИНУКЛЕИНОВ В МОЗГЕ КРЫС: ЭФФЕКТ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ПЕРИОД ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

**Анохин П. К., Шагиахметов Ф. Ш.,
Ульянова Е. В., Шамакина И. Ю.**

**ФГБНУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии
и наркологии им. В. П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия**

Нарушение функций пресинаптических нейрональных белков синуклеинов считают одним из ключевых факторов патогенеза ряда нейродегенеративных заболеваний. Исследования, выявившие мутации в локусе гена α -синуклеина человека, ассоциированные с развитием алкоголизма (Ehlers et al., 2004), и высокий уровень мРНК и белка α -синуклеина в крови больных алкоголизмом (Bönsch et al., 2004, 2005) послужили стимулом для исследования роли этих белков в механизмах зависимости от психоактивных веществ. Однако вопрос об использовании синуклеинов в качестве возможных биомаркеров высокого риска развития алкоголизма до сих пор остаётся открытым. Неясно, влияет ли алкоголь на экспрессию генов, кодирующих синуклеины, а если да, то являются ли эти изменения нейроадаптивной реакцией, либо, напротив, одним из ключевых звеньев патогенеза зависимости. Отсутствуют также данные о критических периодах в индивидуальном развитии, характеризующихся повышенным риском стойких нарушений экспрессии синуклеинов в мозге.

Настоящая работа была предпринята для проверки гипотезы о возможной роли нарушений экспрессии генов α - и γ -синуклеинов в дофаминовой мезолимбической системе мозга взрослых животных, имевших опыт алкогольной интоксикации в период полового созревания.

Методы исследования. Работа выполнялась на аутбредных крысах-самцах линии Wistar. Животные были случайным образом поделены на 4 экспериментальные группы: группы 1 и 2 – получали внутрибрюшинные инъекции 20 % раствора этанола (3 г/кг, 1 раз в сутки, 8 инъекций), а группы 3 и 4 – физиологического раствора с 30-го дня жизни (ЗТВ30). Двигательную активность и уровень тревожности оценивали на 58-й день жизни, используя метод «темная/светлая камера». Потребление этанола определяли в течение 30 дней в группах 1 и 3, начиная с 60-го дня жизни, используя модель «двухбутылочный тест» (свободный выбор) между 10 % раствором этанола и водой). Животные групп 2 и 4 были декапитированы на 60-й день жизни. Уровни экспрессии α - и γ -синуклеина определяли относительно показателей экспрессии гена β -актина методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT-PCR). Для сравнения уровней экспрессии генов в опыте и контроле использовали метод «2^{- $\Delta\Delta C_t$ »¹. Полученные результаты обрабатывали с помощью пакета программ «Statistica 6» с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок и непараметрического U-теста Манна-Уитни.}

Результаты. Показано, что ранняя алкогольная интоксикация приводит к росту потребления алкоголя в модели «свободный выбор» у взрослых животных и увеличению двигательной активности и времени пребывания в светлом отсеке в тесте «темная/светлая камера» (16,8±3,5 мин по сравнению с 4,7±1,4 в группе контрольных животных, $p < 0,05$), что свидетельствует о сниженном уровне тревоги или/и склонности к так называемому поведению риска. Анализ уровней экспрессии α - и γ -синуклеинов в мозге контрольных животных на 60-й день жизни ($n=10$) показал, что если в среднем мозге показатели экспрессии генов не отличались (α : 1,07±0,17; γ : 1,05±0,15), то в стриатуме уровень мРНК α -синуклеина был выше в 5,7 раза (α : 1,06±0,15; γ : 0,36±0,02), а в гипоталамусе в 2,9 раза выше (α : 1,02±0,09; γ : 0,18±0,01) соответствующих показателей для γ -синуклеина. Ранняя алкогольная интоксикация приводила к достоверному увеличению уровня экспрессии α -синуклеина в стриатуме опытных животных ($n=8$) по сравнению с контрольной группой (1,75±0,2 vs 1,02±0,09; $p < 0,05$), не вызывая достоверных изменений в среднем мозге и гипоталамусе. При этом уровни экспрессии γ -синуклеина не отличались у опытных и контрольных животных во всех исследованных структурах мозга.

Заключение. В работе показано, что ранняя алкогольная интоксикация приводит к увеличению потребления алкоголя у взрослых животных на фоне выраженного «поведения риска» и к достоверному увеличению экспрессии гена, кодирующего нейрональный белок α -синуклеин, в стриатуме. Так как α -синуклеин играет важную роль в регуляции дофаминовой нейротрансмиссии, обнаруженные изменения могут представлять один из эпигенетических механизмов предрасположенности к потреблению алкоголя и формированию зависимости.

α -SYNUCLEIN AND γ -SYNUCLEIN MRNA LEVELS IN THE RAT BRAIN: EFFECT OF ALCOHOL INTOXICATION DURING ADOLESCENCE

**Anokhin P. K., Shagiakhmetov F. Sh.,
Ulyanova E. V., Shamakina I. Yu.**

**FSBSI «V. P. Serbsky Federal Medical Research Center for Psychiatry and
Narcology» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow**

Presynaptic neuronal proteins synucleins are linked to pathogenesis of a number of neurodegenerative disorders. The identification of point mutations in SNCA gene encoding for α -synuclein, associated with alcohol dependence (Ehlers et al., 2004) and elevated α -synuclein mRNA and protein levels in serum of alcoholic patients (Bönsch et al., 2004, 2005) promoted further investigation of synucleins in mechanisms of drug addiction. However, the question whether synucleins can be used as potential biomarkers of high risk for alcohol dependence is still open. It is not clear whether alcohol is able to affect expression of synucleins encoding genes and if so, whether this effect is neuroadaptive or contributing to disease propagation and whether this is typical during the critical periods of development of the nervous system. In the current study we tested the hypothesis that binge alcohol treatment of adolescent rats can affect expression of genes coding for α - and γ -synucleins in the mesolimbic brain.

Methods. Adolescent Wistar rats starting at PND30 were pre-treated with either ethanol (Groups 1 and 2: 3.0 g/kg, one injection per day, a total of 8 injections) or saline (control groups 3 and 4). Test for locomotion and anxiety levels («light/dark box») was done in rats at PND 58. Ethanol consumption was studied in groups 1 and 3 during 30 days using «two-bottles» test with free choice between 10 % ethanol and water. Midbrain, striatum and hypothalamus were obtained from 60-d-old rats (groups 2 and 4). Levels of mRNA coding for α -Syn and γ -Syn were studied using quantitative RT-PCR. mRNA levels for each gene were normalized to the expression of

the β -actin housekeeping gene and relative expression was obtained according to the $2^{-\Delta\Delta C_t}$ method. The data were analyzed with two-sample t-tests and non-parametric Mann-Whitney U-test using «Statistica 6».

Results. Voluntary alcohol intake increased in rats previously exposed to ethanol. Test for the anxiety levels revealed increased locomotor activity and atypical preference of the light compartment in alcohol-exposed rats compared to controls (16.8±3.5 min vs. 4.7±1.4; $p < 0.05$). mRNA levels for α -Syn and γ -Syn varied among structures and in the controls ($n=10$) and were similar in the midbrain (α : 1.07±0.17; γ : 1.05±0.15), but 5.7 fold higher for α -Syn in striatum (α : 1.06±0.15; γ : 0.36±0.02) and 2.9 fold higher in hypothalamus (α : 1.02±0.09; γ : 0.18±0.01). Alcohol exposure during adolescence had differential effects on the regional expression of α -Syn mRNA. The estimated relative expression α -Syn was significantly higher in the striatum of alcohol-treated rats in comparison with controls (1.75±0.20 vs. 1.02±0.09; $p < 0.05$), however, no significant changes were found in the mid-brain and hypothalamus. No changes were found in γ -Syn mRNA levels in all structures in alcohol-treated group relative to controls.

Conclusion. Together these findings demonstrate that binge-like ethanol exposure during adolescence produces long lasting changes in alcohol-related behavior associated with high «novelty seeking». Since α -synuclein can function as an activity-dependent regulator of DA neurotransmission, revealed changes in the levels of mRNA coding for α -synuclein confirm the conclusion for an important role of these molecules and support an idea that exposure to alcohol during adolescence may edit gene expression profiles in the brain. Further studies are necessary in order to confirm a causal association between alcohol-induced elevation in α -synuclein mRNA in adolescence and alcohol preference later in life.

АГОНИСТЫ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ЭСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛКОГОЛИЗМЕ

Анохина И. П.

НИИ наркологии филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

Исследования доказали, что основной патогенеза болезней зависимости, в том числе алкоголизма, является нарушение функций дофаминовой (DA) нейромедиаторной системы в лимбических структурах мозга. Было также показано, что наследственная предрасположенность

к алкоголизму связана с врожденным дефицитом DA нейромедиации в «системе подкрепления» мозга.

Проведенные исследования установили, что повышение уровня экспрессии гена D₂-рецептора в стриатуме и, соответственно, количества DA-рецепторов у крыс и мышей с врожденной высокой алкогольной мотивацией приводит к снижению потребления этанола (Thanos et al., 2001, 2004, 2005). Можно предположить, что фармакологическая регуляция DA нейромедиации в мозге также может влиять на уровень алкогольной мотивации, как врожденной, так и при экспериментальном алкоголизме. Для стимуляции DA-нейромедиации в лимбических структурах мозга были выбраны прямые агонисты группы D₂-рецепторов – бромокриптин и каберголин. Модуляторами синтеза и высвобождения DA являются, главным образом, пресинаптические ауторецепторы, которые обладают более низким порогом чувствительности к нейромедиатору. Для воздействия преимущественно на ауторецепторы в работе использовались малые дозы DA-агонистов.

Самцы крыс принудительно получали 15 % раствор этанола в течение 7 месяцев. Затем животные переводились в условия свободного выбора 15 % раствора этанола и воды. Одна из групп животных в течение 2 недель получала 1 мг/кг бромокриптина внутривентриально 2 раза в сутки. В контрольной группе потребление этанола животными в 3-ю неделю оставалось на прежнем уровне (5,7±0,9 г/кг). В группе животных, получавших бромокриптин, отмечалось значительное снижение добровольного потребления алкоголя до 1,8±0,3 г/кг (p<0,005). Определение концентрации DA в среднем мозге и гипоталамусе крыс показало значительное снижение уровня этого нейромедиатора при хронической алкогольной интоксикации (68 % и 67 % соответственно) и полное восстановление до уровня нормы у животных, получавших бромокриптин (96 % и 97 %). Другой прямой агонист DA-рецепторов – каберголин также эффективно снижал добровольное потребление этанола животными (7,8±0,4 г/кг в контрольной группе и 3,2±0,4 г/кг в опытной группе; p<0,05).

Результаты экспериментов свидетельствуют, что стимуляторы DA-рецепторов подавляют добровольное потребление алкоголя, а также восстанавливают DA-нейромедиацию в мезолимбических структурах мозга у животных с длительной алкогольной интоксикацией и, таким образом, являются перспективными препаратами для лечения алкоголизма.

DOPAMINE RECEPTORS AGONISTS IN EXPERIMENTAL MODELS OF ALCOHOLISM

Anokhina I. P.

FSBI «V. P. Serbsky Federal Medical Research Center for Psychiatry and Narcology» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

It has been proved that impairment of dopamine (DA) system functions in mesolimbic brain areas is a basic pathogenetic factor of drug and alcohol abuse. It was also shown that genetic predisposition to alcoholism is related to inherited deficiency of DA neuromediation in the «brain reward systems». Thanos and co-authors have found that overexpression of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene in the nucleus accumbens (NAc) using an adenoviral vector significantly decreased alcohol intake in rats and mice with inherited high alcohol motivation (Thanos et al., 2001, 2004, 2005). We have suggested that pharmacological regulation of DA neuromediation in the brain can also influence the level of alcohol motivation recorded in both inherited and experimental alcoholism. Presynaptic DA autoreceptors are known as modulators of DA synthesis and release with higher sensitivity to DA in comparison with DA postsynaptic receptors. In the current research we used low doses of selective D2 agonists bromocriptine and cabergoline primarily affecting DA presynaptic autoreceptors.

Male rats received 15 % ethanol solution for 7 months as the only source of liquid. Then animals were given free choice between 15 % ethanol solution and water and divided into two groups with equal ethanol consumption further received bromocriptin (1mg/kg, i. p.), or water (control group) twice a day for 3 weeks. Daily ethanol consumption by control rats did not changed significantly after 3 weeks and finally amounted to 5.7 ± 0.9 g/kg/day while bromocriptine-treated rats decreased ethanol consumption to 1.8 ± 0.3 g/kg/day ($p < 0.05$). DA levels in the midbrain and hypothalamus were reduced by chronic alcohol intoxication to 68 and 67 %, respectively, and completely restored with bromocriptine (96 and 97 %, respectively). Another series of experiments revealed that selective DA agonist cabergoline was also effective and significantly reduced alcohol consumption (3.2 ± 0.4 g/kg/day vs. 7.8 ± 0.4 g/kg/day in controls, $p < 0.05$). Our data show that agonists of DA receptors reduce alcohol consumption and restore DA neuromediation in the mesolimbic brain areas in animals with long-term alcohol intoxication and thus can be suggested as perspective treatment of alcohol abuse and dependence.

НОВЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ НАРКОТИКИ: ДИНАМИКА УПОТРЕБЛЕНИЯ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН В 2013–2016 ГГ.

**Ахметова Э. А.¹, Асадуллин А. Р.^{1,2}, Галеева Е. Х.¹,
Николаев И. В.¹, Яловега А. В.¹**

¹ ГБУЗ «Республиканский наркологический диспансер № 1»
Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия

² ГБОУ ВПО Башкирский ГМУ Минздрава России, Уфа, Россия

В последние годы отмечается общемировая тенденция увеличения роста производства, а следовательно, и приема новых синтетических наркотических средств. Результатом этого становится заметный процесс перехода употребления одних психоактивных веществ на другие. Условно их можно разделить на три большие группы: 1) дизайн-амфетамины; 2) синтетические катиноны; 3) синтетические каннабимиметики (или синтетические каннабиноиды).

Что примечательно, изменения произошли не только в структуре применяемых наркотических препаратов, заметный патоморфоз отмечается и в клинической картине наркотического опьянения, в сторону утяжеления ее. Например, клинические проявления в результате употребления амфетаминов и катинонов достаточно схожи: возникает повышенная физическая активность, усиление работоспособности, повышение настроения и полового влечения. К последствиям длительного приема веществ данной группы относятся беспокойство, усталость, агрессивность, бессонница, судороги челюстных мышц, произвольные движения тела, различные соматовегетативные проявления: повышенное потоотделение, нарушения сердечной деятельности, начиная от тахикардии, артериальной гипертензии, гипертермического синдрома и заканчивая инфарктом миокарда, также возможно развитие острой почечной недостаточности, геморрагических и ишемических инсультов. Нередки случаи возникновения острых психотических расстройств в виде зрительных и слуховых галлюцинаций, с появлением бредовых переживаний, спутанностью сознания, дезориентацией. При увеличении дозы наркотического средства возможен летальный исход по причине токсического поражения внутренних органов и регулирующих структур центральной нервной системы.

Нами проведен мониторинг выявления наркотических средств на территории Республики Башкортостан (РБ) и определены районы, в которых наиболее вероятно появление новых синтетических средств.

Данная информация несет в себе ценностный смысл для профильных учреждений и структур, занимающихся профилактикой, лечением, реабилитацией, а в дальнейшем и ресоциализацией потребителей наркотических веществ. Использование химико-токсикологической лаборатории для выявления количественного и качественного состава уровня потребляемых ПАВ дает наиболее полную и территориально подкрепленную картину распространенности наркотических средств и прогнозирования ее развития.

В работе был использован биоматериал, полученный от 15 372 индивидов, проживающих на территории Республики Башкортостан. Биоматериалом для исследования являлась моча испытуемых, так как вследствие низкого содержания белковых компонентов она является наиболее простым биообъектом для определения наркотических веществ.

В нашем исследовании как оборудование мы использовали газовый хроматограф Agilent 7820 с масс-селективным детектором Agilent 5975 и Хроматомасс-спектрометрическая система с тройным квадруполем Agilent Technologies 7890-B-Gas Systems.

Результаты проведенного нами исследования в период с 2012 по первый квартал 2016 г. позволили сформулировать следующие основные выводы.

1. В течение только 2012 г. на территории Республики Башкортостан уровень потребителей опийной группы достигал 50 % от общего количества обследованных за данный год.

2. Начиная с 2014 г. произошло заметное снижение уровня обнаружения препаратов опийной группы в биологических пробах обследуемых, преимущественно в связи с увеличением доли потребляемых синтетических каннабимиметиков.

3. В целом изучение динамики употребления психоактивных веществ на территории Республики Башкортостан в 2013–2016 гг. позволило проследить тенденцию увеличения приема синтетических наркотических препаратов (таких групп как синтетические каннабимиметики, катиноны, фенилалкиламины) в противовес препаратам опийной группы и растительным каннабиноидам. Выявленная тенденция может свидетельствовать о смене употребляемого вида психоактивных веществ в среде наркопотребителей.

NEW SYNTHETIC DRUGS: THE DYNAMICS OF CONSUMPTION OF PSYCHOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN THE TERRITORY OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN FROM 2013 TO 2016

**Akhmetova E. A.¹, Asadullin A. R.^{1,2}, Galeeva E. Kh.¹,
Nikolaev I. V.¹, Yalovega A. V.¹**

**¹SBHI «Republican Narcological Dispensary» no. 1 of Ministry
of Healthcare of Republic of Bashkortostan , Ufa**

**²SEI HPE «Bashkir State Medical University» of Ministry
of Healthcare of Russian Federation, Ufa**

There has been a recent worldwide trend of increased production and, hence, increased consumption of new synthetic drugs. As a result, a discernible process of transition from consuming one type of psychologically active substances to another is observed. Conventionally, they may be divided into three large groups: 1) design-amphetamines; 2) synthetic cathinones; 3) synthetic cannabimimetics (or synthetic cannabinoids).

It is noteworthy that changes take place not only in the structure of the drugs consumed. A considerable pathomorphism is observed in the clinical pattern of drug intoxication, it is getting more severe. For example, clinical manifestations resulting from amphetamine and cathinone consumption are rather similar: increased physical activity, improved physical performance, better mood and libido. Consequences of prolonged consumption of substances of this group include anxiety, fatigue, aggression, insomnia, spasms of the jaw muscles, involuntary movements of the body, as well as various somatic and vegetative manifestations such as excessive sweating, cardiac abnormalities, from tachycardia, arterial hypertension, hyperthermic syndrome to myocardial infarction. There is also a high risk of acute renal failure, haemorrhagic and ischemic strokes. There are cases of acute psychotic disorders in the form of visual and auditory hallucinations, delusional experiences, mental confusion, disorientation. Increasing the dose may potentially lead to a lethal outcome due to intoxication of the internal organs and regulating structures of the central nervous system.

We have monitored the revelation of narcotic substances on the territory of the Republic of Bashkortostan and identified the regions that are at the highest risk of new synthetic substances emergence. This information is of value for profile institutions engaged in drug abuse prevention, treatment, rehabilitation and addicts' further resocialization. Using a chemico-toxicological lab for revealing the quantitative and qualitative composition of addiction levels gives the most complete and geographically supported view of prevalence of narcotic substances as well as an opportunity to prognose the development scenario.

The research used biomaterial obtained from 15,372 RB residents. We used the participants' urine as biomaterial since low content of protein components makes it the simplest biological object to identify narcotic substances. In our research we used a gas chromatograph Agilent 7820 with mass selective detector Agilent 5975 and mass spectrometry system with triple quadrupole Agilent Technologies 7890-B-Gas Systems.

In the course of research the following main conclusions were made for the period from 2013 to the first quarter of 2016.

1. Only during the year 2013 the percent age of opium addicts reached 50 % from the total number of RB patients examined.

2. Starting from the year 2014 the detection levels of opium-type drugs in the patients' biological probes have been steadily decreasing giving way to synthetic cannabimimetics.

3. As a whole, the research period has shown the tendency of increasing the part of synthetic drugs, especially cannabimimetics, cathinones, and phenylalkylamines in the counterbalance to opium-type drugs and herbal cannabinoids, that may suggest change of the drug type consumed by addicts.

ТАРДИВНАЯ ДИСКИНЕЗИЯ: ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МАРКЁРЫ ДЕСТРУКТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Бойко А. С.

НИИ психического здоровья, Томск, Россия

Основной группой средств, применяемых для лечения шизофрении, являются нейролептики, которые наряду с основным антипсихотическим действием обладают широким спектром побочных эффектов, среди которых можно выделить экстрапирамидные расстройства, в том числе тардивную дискинезию (ТД). Патогенез лекарственно-индуцированных двигательных расстройств до настоящего времени изучен недостаточно.

Целью работы является исследование потенциальных маркеров тардивной дискинезии в сыворотке крови больных шизофренией на фоне длительной антипсихотической терапии.

Было проведено комплексное клинико-биологическое обследование 180 больных шизофренией: 71 пациент с тардивной дискинезией и 109 больных без двигательных расстройств. Контрольную группу составили 50 психически и соматически здоровых лиц для биохимических исследований и 140 человек для генотипирования.

Молекулы средней массы (МСМ) определяли спектрофотометрическим скрининг-методом с выделением нескольких специфических фракций и коэффициентов. Концентрацию кортизола измеряли методом ИФА. Активность каталазы определяли при помощи колориметрического метода. Для количественного измерения содержания глутамата в сыворотке крови применяли спектрофотометрический метод. Для определения полиморфизмов генов *SLC1A2* (rs4354668) и *GRIN2A* (rs2650427 и rs1969060) использовали наборы фирмы Applied Biosystems (США). ПЦР и анализ результата осуществляли с помощью Real-Time ДНК амплификатора. Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием пакета SPSS 20.0 для Windows. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

При анализе спектра МСМ было обнаружено достоверное увеличение токсической фракции и коэффициента ароматичности, а также снижение показателей ароматической фракции и коэффициента распределения у больных с ТД ($E254=0,323 \pm 0,046$ усл. ед.; $KA=0,427 \pm 0,142$; $E280=0,291 \pm 0,058$ усл. ед.; $KP=0,905 \pm 0,15$) и у пациентов без побочных эффектов терапии ($E254=0,32 \pm 0,054$ усл. ед.; $KA=0,393 \pm 0,125$; $E280=0,292 \pm 0,066$ усл. ед.; $KP=0,912 \pm 0,131$) по сравнению с группой контроля ($E254=0,287 \pm 0,015$ усл. ед.; $KA=0,322 \pm 0,166$; $E280=0,323 \pm 0,08$ усл. ед.; $KP=1,235 \pm 0,103$). У больных с ТД уровень нуклеарной фракции оказался значимо выше ($E230=0,118 \pm 0,023$ усл. ед.), чем в контрольной группе ($E230=0,098 \pm 0,007$ усл. ед.), как и в группе сравнения пациентов ($E230=0,109 \pm 0,024$ усл. ед.), что является отличительной особенностью этих больных.

По результатам ИФА было выявлено достоверное повышение концентрации кортизола у больных с ТД ($639,859 \pm 23,836$ нмоль/л) по сравнению с показателями здоровых лиц ($548,299 \pm 23,507$ нмоль/л) и больных без ТД ($582,916 \pm 17,572$ нмоль/л). Статистически значимых различий при сравнении уровней активностей каталазы в сыворотке пациентов с дискинезией и без неё выявлено не было, достоверность оставалась на уровне тенденции. Следует отметить, что активность фермента у пациентов без ТД ($35,6 [22,6; 53,5]$ нмоль/мин/мл) соответствовала активности каталазы здоровых лиц ($38,19 [26,6; 47,8]$ нмоль/мин/мл), в отличие от показателей больных с экстрапирамидными расстройствами ($24 [16,7; 57]$ нмоль/мин/мл), в случае которых антиоксидантная функция продолжала снижаться.

Было обнаружено статистически значимое повышение концентрации глутамата у больных шизофренией как с ТД ($66,949 \pm 1,978$ мкмоль/л), так и без двигательных расстройств ($61,104 \pm 1,591$ мкмоль/л), по сравнению с показателями здоровых лиц ($31,698 \pm 1,52$

мкмоль/л). При изучении уровня глутамата в группах пациентов выявлены достоверно более высокие показатели у больных с экстрапирамидными расстройствами по сравнению с пациентами без ТД.

При анализе генотипов полиморфизма rs1969060 гена *GRIN2A* обнаружено достоверное снижение частоты встречаемости генотипа GG у больных с тардивной дискинезией по сравнению с показателями пациентов без ТД. У пациентов с дискинезией выявлено снижение частоты встречаемости генотипа TT и более частое носительство гетерозиготного генотипа гена *SLC1A2* по сравнению с больными без гиперкинеза. Снижение частоты встречаемости определенных генотипов в группе пациентов с тардивной дискинезией демонстрирует протективный эффект данных генотипов в отношении риска развития ТД.

Таким образом, у больных шизофренией на фоне развития побочных двигательных расстройств выявлено усиление деструктивных процессов, что проявляется в изменении ряда показателей, которые могут рассматриваться в качестве потенциальных маркеров.

TARDIVE DYSKINESIA: POTENTIAL MARKERS OF DESTRUCTIVE PROCESSES IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Boiko A. S.

Mental Health Research Institute, Tomsk

The main group of drugs to treat schizophrenia are neuroleptics. Besides the main antipsychotic effect they have a lot of side effects, among which are the extrapyramidal disorders, including tardive dyskinesia (TD). The pathogenesis of drug-induced movement disorders is unknown yet.

The aim is to study the potential markers of tardive dyskinesia in the blood serum of patients with schizophrenia with antipsychotic therapy.

It was complex clinical and biological examination of 180 schizophrenic patients: 71 patients with tardive dyskinesia and 109 patients without movement disorders. The control group consisted of 50 mentally and somatically healthy persons exposed to biochemical investigations and 140 persons to genotyping. Middle-mass molecules were determined by screening-spectrophotometric method with identification of specific fractions and ratios. The concentration of cortisol was measured by ELISA. Catalase activity was determined using a colorimetric method. The spectrophotometric method was used to measure glutamate concentration in blood serum. Determination of allelic variants of gene *SLC1A2* (rs4354668) and *GRIN2A* (rs2650427, rs1969060) was performed by polymerase chain reaction in real

time. Statistical analysis was performed using the SPSS 20.0 program. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

When analyzing the spectrum of middle-mass molecules there was a significant increase of the toxic fraction and coefficient of aromaticity as well as reduction of the aromatic fraction and the distribution coefficient in patients with TD (E254=0.323±0.046 conv.; CA=0.427±0.142; E280=0.291±0.058 conv; DC=0.905±0.15) and patients without the side effects of therapy (E254=0.32±0.054 conv; CA=0.393±0.125; E280=0.292±0.066 conv; DC=0.912±0.131) compared with the control group (E254=0.287±0.015 conv; CA=0.322±0.166; E280=0.323±0.08 conv; DC=1.235±0.103). The increase of the level of the nuclear fraction in patients with TD than in the control group and in the comparative group of patients was detected.

A significant increase in cortisol concentrations in patients with TD (639.859±23.836 nmol/l) compared to healthy individuals (548.299±23.507 nmol/l) and patients without TD (582.916±17.572 nmol/l). There were no significant differences when comparing the levels of catalase activities in serum of patients with TD and without it. The enzyme activity in patients without TD (35.6 [22.6; 53.5] nmol/min/ml) corresponded to catalase activity of healthy individuals (38.19 [26.6; 47.8] nmol/min/ml) as opposed to the patients indicators with extrapyramidal disorders (24 [16.7; 57] nmol/min/ml). in which case the antioxidant function continued to decrease. A significant increase of glutamate concentration in patients with TD (66.949±1.978 mmol/l) and without movement disorders (61.104±1.591 mmol/l) compared to healthy individuals (31.698±1.52 mmol/l) was found. High levels of glutamate have been identified in patients with extrapyramidal disorders compared to patients without TD.

We found a significant decrease in the frequency of GG genotype polymorphism rs1969060 of gene *GRIN2A* in patients with tardive dyskinesia as compared with the patients without TD. In patients with dyskinesia the decrease in the frequency of genotype TT and more frequent carriers of the heterozygous genotype gene *SLCIA2* compared with patients without dyskinesia were observed. Reduction of the frequency of some genotypes in patients with tardive dyskinesia demonstrated the protective effect of these genotypes regarding risk of TD.

Thus, in patients with schizophrenia against the background of side movement disorders the destructive processes were detected, that was shown in the change of a series of indicators that could be considered as potential markers.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА DPP6 В РАЗВИТИИ ТАРДИВНОЙ ДИСКИНЕЗИИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ АНТИПСИХОТИКАМИ

Боярко Е. Г.¹, Федоренко О. Ю.¹, Воронина Е. Н.², Семке А. В.¹, Иванова С. А.¹

¹ НИИ психического здоровья, Томск, Россия

² Институт ХБ и ФМ, Новосибирск, Россия

Актуальность. Экстрапирамидная симптоматика наблюдается у 20–30 % пациентов, получающих традиционные нейролептики [Loopen A. J., van Praag H. M., 2007]. Генетические особенности являются причиной от 20 до 95 % всех неблагоприятных реакций организма человека на лекарственные соединения [Середенин С. Б., 2004].

Ген дипептидил-пептидазы 6 (DPP6) преимущественно экспрессируется в нейронах, которые содержат KV4 калиевые каналы (нейроны гиппокампа, полосатого тела, мозжечка) [Zagha E., 2005]. DPP6 известна в качестве вспомогательной субъединицы Kv4 канала в нейронах ЦНС [Clark B. D., 2008]. Без DPP6 нейронные каналы KV4 инактивируются и восстанавливаются гораздо медленнее, чем с ее участием [Nadal M. S., 2003]. Калиевый ток является важным компонентом дофаминергической нейротрансмиссии [Zhang H., 2010].

Цель исследования – изучение связи генов DPP6 (rs4726411, rs1292312, rs7804017, rs6977820) с шизофренией и их вклада в развитие поздней тардивной дискинезии на фоне лечения антипсихотиками.

Материалы и методы. В исследование вошло 495 пациентов с клиническим диагнозом шизофрении (МКБ-10: F20). Средний возраст обследованных пациентов составлял 38,63±13,23 года; длительность заболевания на момент обследования – 15,08±12,04 года. В качестве контрольной группы обследовано 238 психически и соматически здоровых лиц.

Результаты. Распределение генотипов и аллелей гена *DPP6* у больных шизофренией и здоровых лиц статистически не отличалось. При анализе групп больных шизофренией с ТД и без ТД не выявлено достоверных отличий для исследуемых полиморфизмов гена DPP6. Однако проанализировав результаты в зависимости от пола, в группе мужчин мы получили данные об ассоциации аллеля А ($\chi^2=6,09$, $p=0,01$) и генотипа АА ($\chi^2=6,174$, $p=0,046$) rs4726411 (ген DPP6) с ТД.

Выводы. Ген DPP6 является возможным геном-кандидатом для риска развития ТД у больных шизофренией. Из полученных данных можно сделать вывод, что полиморфный вариант rs4726411 гена DPP6 ассоциирован с ТД у больных шизофренией в русской популяции.

TARDIVE DYSKINESIA AND POLYMORPHISMS OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE-6 GENE IN RUSSIAN SCHIZOPHRENIC PATIENTS

Boyarko E. G.¹, Fedorenko O. Y.¹, Voronina E. N.², Semke A. V.¹, Ivanova S. A.¹

¹ **Mental Health Research Institute, Tomsk**

² **Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk**

Background: Extrapyramidal symptoms (including tardive dyskinesia) were observed in 20—30 % of patients receiving conventional antipsychotics [Loonen A. J., van Praag H. M., 2007]. The causes of 20 to 95 % of all adverse responses of the human body to drugs are genetic features [Serednin S. B., 2004].

Dipeptidyl peptidase-6 (DPP6) gene is expressed in neurons that contain potassium channels KV4 (hippocampal neurons, striatum, cerebellum) [Zagha E., 2005]. DPP6 is known as an auxiliary subunit of Kv4 channels in CNS neurons [Clark B. D., 2008]. Without DPP6 neuronal channels KV4 are inactivated and restored much slower than with its participation [Nadal M.S., 2003]. Potassium is an important component of current dopaminergic neurotransmission [Zhang H., 2010].

Objective: The aim of our study was to investigate the association of polymorphisms of DPP6 gene (rs4726411, rs1292312, rs7804017, rs6977820) with schizophrenia and tardive dyskinesia in Russian schizophrenic patients.

Materials and methods: Blood samples were taken from 495 Russian Caucasian patients with a clinical diagnosis of schizophrenia (ICD-10: F20). The mean age of patients was 38.63±13.23 years; duration of the disease at the time of the examination – 15.08±12.04 years. The control group consisted of 238 healthy volunteers.

Results: The distribution of genotypes and alleles of DPP6 in patients with schizophrenia and healthy controls was not statistically different. Analysis of groups of patients with schizophrenia with and without tardive dyskinesia (TD) did not reveal significant difference for the studied gene polymorphisms of DPP6. However, analyzing the results according to gender, in men, we obtained information about the association allele A ($\chi^2=6.09$, $p=0.01$), and AA genotype ($\chi^2=6.174$, $p=0.046$) rs4726411 (DPP6 gene) with TD.

Conclusions: DPP6 gene is a possible candidate gene for risk of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. From the obtained data, we can conclude that the allele A and AA genotype of the polymorphism rs4726411 of DPP6 gene are associated with TD in patients with schizophrenia in the Russian population.

ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ РЕКУРРЕНТНЫХ ДЕПРЕССИЙ: НОВЫЕ МИШЕНИ И ПОИСК БИОМАРКЕРОВ В ДИМЕНСИЯХ РЕЦЕПТИВНОГО ОПТИЧЕСКОГО ПРОСТРАНСТВА

**Бусурин М. Ю.¹, Айкашев С. А.¹, Цыба И. В.²,
Студзинский О. Г.³, Николенко В. Ю.¹**

¹ Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького Минздрава ДНР, Донецк, ДНР

² Республиканский наркологический центр Минздрава ДНР, Донецк, ДНР

³ Республиканская клиническая психиатрическая больница
Минздрава ДНР, Донецк, ДНР

Антидепрессанты, эффективные у респондеров на этапе купирования эпизода непсихотического рекуррентного депрессивного расстройства (НРДР), нельзя считать адекватным средством профилактической терапии (ПТ), несмотря на известное снижение риска развития рецидивов депрессии при их длительном употреблении. В пользу этого положения свидетельствуют также: а) существенное (приблизительно 3:1, по данным Н. В. Захаровой [2015]) превалирование по распространённости симптоматических психофармакологических ремиссий над синдромальными у подобной категории пациентов; б) чрезмерная, с позиций качества жизни, длительность ПТ (12—18 и более месяцев, порой пожизненно); в) нежелательные явления антидепрессантов, сопоставимые по степени выраженности с резидуальной симптоматикой или её превосходящие.

Поиск биомаркеров состояния психофизического дискомфорта (ПФД), возможно, станет ключом к определению новых мишеней диагностики, терапии, и в особенности профилактики, ряда хронических психических заболеваний. В первую очередь это относится к пограничным состояниям, при которых «синдром уступает место аморфным изменчивым флуктуирующим симптомокомплексам с различной мозаикой из слабовыраженных психических, нейровегетовисцеральных, нейроэндокринных и нейроиммунных расстройств, а осевое расстройство и базовое переживание проявляются ПФД» (Бусурин М. Ю., 2013; Казаков В. Н. и др., 2014, 2015).

Определённое феноменологическое сходство дистимий, ПФД, реакций отвращения и незрительных ретинорефлекторных реакций, опосредующих формирование и освоение человеком рецептивного оптического пространства (РОП), позволяет предположить их общие нейрофизиологические механизмы (Ibid).

Цель и задачи: операционализация и проверка сформулированных гипотез, в частности сопоставительное исследование показателей хронотопа РОП, стресса, ПФД, клинических характеристик симптоматических ремиссий (СР; F33.4) и эффективности антидепрессивной психотерапии у пациенток после лёгкого или умеренной тяжести эпизода НРДР.



Рис. Секторы РОП

Материал и методы. В неинтервенционном междисциплинарном исследовании ПТ-выборку после купирования эпизодов F33.0 и F33.1 составили 47 женщин-ремиттеров (средний возраст $43,6 \pm 12,3$ года) с 2—5 верифицированными фазами НРДР в анамнезе. Комплексная ПТ включала ТЦА, СИОЗС, СИОЗСН, атипичные нейролептики, транквилизаторы в виде моноили комбинированной фармакотерапии, а также психотерапию. В первый день (В1), спустя 1 (В2), 3 (В3) и 6 (В4) месяцев ПТ регистрировали и рассчитывали показатели хронотопа РОП: анизотропию (An min... max: 0...24) и структуру распределений стимулов (модель R.G.B*) в секторах А-F РОП (рис.). Определяли длительность интервалов предъявления и гетерохронию (Δt , %) комфортных (tc, mc) и дискомфортных (td, mc) стимулов (Бусурин М. Ю. и др., 2005, 2012). $\Delta t = 100\% \times (tc - td) / (tc \pm td)$. Математический анализ данных проводили в лицензионном пакете MedCalc 12.3.

Результаты и обсуждение. Симптоматические ремиссии (СР) у всех участниц исследования полностью отвечали предложенным (Бусурин М. Ю., 2013; Казаков В. Н. и др., 2014, 2015) критериям пограничных состояний.

При этом коморбидные «тревожной дистимии» расстройства (в том числе наиболее существенные нежелательные явления) из диагностических групп и категорий МКБ-10 E06.2, E66, F40, F41, F50, F51, J30, L20, L50 чаще встречались у пациенток с «короткими» СР (КСР – менее 12 месяцев: 15 из 47; 31,9 %). СР «средней» продолжительности с проявлениями «аверсивной дистимии» (ССР – 12—18 месяцев: 19 из 47; 40,4 %) чаще сочетались с расстройствами из рубрик E11.9, E28.0, E28.8, F42, N94.3. «Длительные» СР с циклотимическими астеноэнергическими субклиническими фазами и катестетической дистимией (ДСР – свыше 18 месяцев: 13 из 47; 27,7 %) – с расстройствами рубрик F45, H0.2, H15.2, K58.

В качестве осевого расстройства резидуальных дистимий в структуре СР НРДР выделено витальное переживание ПФД с характерными

мимическими реакциями отвращения длительностью от 2 до 4 секунд. Данные реакции наблюдались спонтанно, но чаще сразу же за ними следовали ответы пациенток либо переключение внимания на отдельные фрагменты экспериментально-психологического обследования. В течение 5 минут беседы и 5 минут выполнения задания психолога количество зарегистрированных мимических реакций отвращения составило в среднем (В1—В4) $1,9 \pm 0,6$, $4,7 \pm 2,0$ и $3,2 \pm 1,1$ в группах КСР, ССР, ДСР.

По результатам психологического обследования КСР в целом соответствовали средние и высокие показатели стресса и ПФД, ССР – средние и высокие показатели ПФД при отсутствии или на фоне минимальных показателей стресса, ДСР – средние или минимальные показатели стресса и ПФД.

Несмотря на то что по итогам и в динамике эксперимента и визитов показатели хронотопа РОП у каждой пациентки составляли неповторимые рисунки, на основании математического анализа был сформирован операциональный образ ретиногипоталамической доминанты с достоверными вариативными различиями соответственно длительности и клиническим характеристикам СР НРДР, а также характеристике «стресс/ПФД».

Поступательный, от В1 к В4, рост A_n наблюдался у 39 (83,0 %) пациенток: его активной динамикой отмечены КСР ($10,3 \pm 5,1$; $11,0 \pm 4,3$; $16,9 \pm 4,7$; $18,2 \pm 2,7$); относительная стабилизация A_n имела место, начиная с В2, в группах с ССР ($11,5 \pm 3,1$; $13,1 \pm 2,8$; $13,7 \pm 3,4$; $13,9 \pm 2,5$) и ДСР ($9,8 \pm 2,0$; $10,6 \pm 2,5$; $11,0 \pm 2,1$; $11,3 \pm 2,9$).

У пациенток с КСР отмечались: В1 – накопление доминантного стимула со спектральным составом 250.0.0* в секторах CD РОП; В2 – инверсия доминантного стимула и дальнейшая его стабилизация как 0.190.0 в GH. ССР: стимул 0.0.255 и его локализация в АВ отличались постоянством, начиная с В2. ДСР: В1-стимул 0.190.0 доминировал в АВGH, В2—В4-стимул 255.128.0 доминировал в EFGH.

Более выраженная Δt ($38,4 \pm 6,6$) наблюдалась у пациенток с ССР, минимальная Δt ($17,1 \pm 3,2$) – в группе КСР, в группе ДСР Δt составила $26,3 \pm 4,0$.

Хронотоп ретиногипоталамической доминанты в целом (показатель связи между A_n и Δt) отличался устойчивостью средней степени у пациенток в группах ССР ($r=0,64 \pm 0,05$) и ДСР ($0,53 \pm 0,03$), устойчивостью слабой степени ($r=0,23 \pm 0,01$) – в группе КСР.

Выводы. Витальное переживание психофизического дискомфорта с характерными мимическими реакциями отвращения составляет осевое расстройство резидуальных дистимий и потенциальную мишень

для разработки новых средств противорецидивной терапии непсихотических рекуррентных депрессий. При этом наибольший аффинитет к реакциям отвращения проявляет так называемая аверсивная дистимия. За основу дальнейшего изучения новых мишеней и биомаркеров противорецидивной терапии непсихотических рекуррентных депрессий в качестве альтернативы традиционным диатез-стрессовым моделям психиатрии могут быть приняты положения парадигмы стратегической (видовой) адаптации и концепций пограничных состояний и ретиногипоталамической функциональной системы (Бусурин М. Ю., 2002, 2013; Казаков В. Н. и др., 2014, 2015).

PREVENTION OF NONP-SYCHOTIC RECURRENT DEPRESSION RELAPSES: NEW TARGETS AND BIOMARKERS SEARCH IN RECEPTIVE OPTICAL SPACE DIMENSIONS

Busurin M. Y.¹, Aykashev S. A.¹, Tsyba I. V.², Studzinsky O. G.³, Nikolenko V. Y.¹

¹Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Ministry of Health, DPR

²Republican Drug Treatment Center, Ministry of Health, DPR

³The Republican Clinical Psychiatric Hospital, Ministry of Health, DPR
Donetsk, DPR

Antidepressants which are effective in responders at the stage of reduction of non-psychotic episode of a non-psychotic recurrent depressive disorder (NPRDD), cannot be considered as adequate means of preventive treatment (PT), in spite of the known reduction of the risk of relapse of depression during their prolonged use. This position is also supported by: a) a significant (approximately 3:1, according to N. V. Zakharova, 2015) prevalence of the symptomatic psychopharmacological remission over syndromal psychopharmacological remission in such patients, b) excessive, from the standpoint of life quality, duration of the PT (12—18 or more months, sometimes for the life term), c) adverse effects of antidepressants, comparable in severity with residual symptoms or exceeding them.

The search for biomarkers of psychophysical discomfort (PPD) state may become the key for the definition of new diagnostic, therapeutic and, in particular, prevention targets for several chronic mental diseases. This primarily refers to the borderline states under which «the syndrome gives way to the amorphous volatile fluctuating symptom complexes with different mosaic of mild mental, neurovegetovisceral, neuroendocrine and neuroimmune disorders, while axial disorder and basic experience are manifested as PPDs» (Busurin M. Y., 2013; Kazakov V. N. et al., 2014, 2015).

Certain phenomenological similarities of dysthymia, PPDs, aversive responses and non-visual retinoreflectory reactions that mediate the formation and development of human receptive optical space (ROS), suggest their common neurophysiological mechanisms (Ibid.).

Aim and objectives: operationalization and verification of the hypotheses formulated, in particular, a comparative study of ROS chronotope, stress, PPD indicators, clinical characteristics of symptomatic remissions (SR; F33.4) and the effectiveness of antidepressant PT in female patients after mild or moderate in severity NPRDD episode.

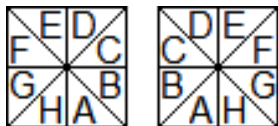


Fig. ROS sectors

Materials and methods. In non-interventional interdisciplinary study, 47 female remitters (mean age 43.6 ± 12.3 years) with 2—5 verified NPRDD phases' history were PT-sampled after reduction of F33.0 and F33.1 episodes. Integrated PT included TCAs, SSRIs, SNRIs, atypical neuroleptics, tranquilizers in the form of mono- or combination pharmacotherapy and psychotherapy. On the first day (V1), after 1 (V2), 3 (V3) and 6 (V4) months of PT, ROS chronotope indicators were recorded and calculated: anisotropy (An min ... max: 0 ...24) and the structure of stimuli distributions (R. G. B* model) in A—F ROS sectors (Fig.), presentation interval duration and heterochrony (Δt , %) of comfort (tc, ms) and discomfort (td, ms) stimuli (Busurin M. Y. et al., 2005, 2012). $\Delta t = 100\% \times (tc - td) / (tc \pm td)$. Mathematical analysis of the data was carried out in MedCalc 12.3 license package.

Results and discussion. SR in all study participants fully met the proposed (Busurin M. Y. 2013; Kazakov V. N. et al., 2014, 2015) criteria of borderline states.

In this case, comorbid «anxiety dysthymia» disorders (including the most significant adverse events) of the diagnostic groups and categories of the ICD-10 E06.2, E66, F40, F41, F50, F51, J30, L20, L50 occurred in most patients with «short» SR (SSR – less than 12 months – 15 of 47; 31.9 %). SR of «medium» duration with manifestations of «aversive dysthymia» (MSR – 12—18 months, 19 of 47; 40.4 %) often combined with disorders of E11.9, E28.0, E28.8, F42, N94.3. «Long-term» SR with cyclothymic asthenic-anegetic subclinical phases and cathesthetic dysthymia (LSR – more than 18 months, 13 of 47; 27.7 %) – with F45, I10.2, I15.2, K58.

The vital experience of PPD with typical mimic aversive responses of 2 to 4 seconds in duration has been defined as the axial disorder of residual dysthymia in the structure of NPRDD SR. These responses occurred spontaneously, but most often were immediately followed by responses of patients or switching attention to specific fragments of experimental psychological

examination. Within 5 minutes of talk and 5 minutes of performing the psychologist's tasks, the number of registered facial averse responses averaged (V1—V4) $1.9 \pm 0.6/4.7 \pm 2.0/3.2 \pm 1.1$ in SSR/MSR/LSR groups, respectively.

According to the results of the psychological examination, medium and high levels of stress and PPD generally corresponded to SSR, medium and high levels of PPD in the absence or against the background of the minimum levels of stress – to MSR, medium or minimum levels of stress and PPD – to LSR.

Despite the fact that, according to the results and the dynamics of the experiment and visits, ROS chronotope indicators of each patient showed unique pattern, based on mathematical analysis, an operational image of retinohypothalamic dominant with significant variable differences in respect of duration and clinical characteristics of NPRDD SR, as well as «stress/PPD» characteristic, was formed.

Progressive An increase from V1 to V4 was observed in 39 (83.0 %) patients: its active dynamics was marked in SSR (10.3 ± 5.1 ; 11.0 ± 4.3 ; 16.9 ± 4.7 ; 18.2 ± 2.7); A relative stabilization was observed, starting from V2, in MSR group (11.5 ± 3.1 ; 13.1 ± 2.8 ; 13.7 ± 3.4 ; 13.9 ± 2.5) and LSR group (9.8 ± 2.0 ; 10.6 ± 2.5 ; 11.0 ± 2.1 ; 11.3 ± 2.9).

In SSR patients, the following dynamics was observed: V1 – the accumulation of the dominant stimulus with a spectral composition of 250.0.0* in the CD ROS sectors; V2 – an inversion of the dominant stimulus and its further stabilization as 0.190.0 in GH. In MSR: 0.0255 stimulus and its localization in AB was persistent since V2. In LSR: V1 –0.190.0 stimulus dominated in ABGH, V2—V4 – 255.128.0 stimulus dominated in EFGH.

A more pronounced Δt (38.4 ± 6.6) was observed in patients with MSR, minimum Δt (17.1 ± 3.2) – in SSR group; Δt in LSR group was 26.3 ± 4.0 .

Chronotope of retinohypothalamic dominant in general (the indicator of correlation between An and Δt) was characterized by moderate resistance of MSR in patients ($r=0.64 \pm 0.05$) and LSR (0.53 ± 0.03) groups, and by low resistance in SSR group ($r=0.23 \pm 0.01$).

Conclusions. Vital experience of psychophysical discomfort with typical averse mimic responses is an axial disorder in residual dysthymia and potential target for the development of new preventive therapies for non-psychotic recurrent depressions. In this case, the so-called «aversive dysthymia» shows the highest affinity to these averse responses.

As a foundation for further study of new targets and biomarkers for recurrent depression relapse prevention, the positions of paradigm of strategic (species) adaptation and concepts of borderline states and retinohypothalamic functional system (Busurin M. Y., 2002, 2013, Kazakov V. N. et al., 2014, 2015) may be taken as an alternative to traditional diathesis-stress models of psychiatry.

МЕТАБОЛИЗМ КАТЕХОЛАМИНОВ У БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНЫМ ДЕЛИРИЕМ

Веретинская А. Г., Векшина Н. Л., Николаева В. В., Анохина И. П.

**НИИ наркологии филиал ФГБУ «Федерального медицинского
исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского»
Минздрава России, Москва, Россия**

Для алкоголизма, как заболевания, характерно наличие патологического влечения к алкоголю, формирование абстинентного синдрома (ААС) при прекращении потребления алкоголя и возможное развитие на фоне выраженных проявлений тяжелого абстинентного синдрома психического расстройства – алкогольного делирия (АД). Однако даже при тяжелом ААС делирий развивается не у всех больных. Это связано с индивидуальными биологическими особенностями личности, которые, очевидно, обусловлены генетически. В механизмах алкогольной зависимости ведущую роль играет катехоламиновая (КА), главным образом дофаминовая (ДА), система мозга. Одним из основных ферментов КА-системы является дофамин-бета-гидроксилаза (ДБГ), катализирующая реакцию синтеза норадреналина (НА) из ДА.

В настоящей работе проведено изучение уровня ДА и НА в плазме крови больных алкоголизмом в стадии алкогольного делирия. Для изучения нейрохимических процессов в мозге была исследована спинномозговая жидкость (СМЖ), в которой определяли содержание ДА и НА. В отдельной группе больных алкоголизмом в стадии АД была изучена активность фермента ДБГ в плазме крови с одновременным генотипированием данного фермента по С/Т 1021 полиморфизма гена ДБГ. Известно, что концентрация ДБГ в плазме крови является наследуемым признаком и что структурный локус ДБГ, кодирующий белок, является основным, влияющим на плазменную активность фермента.

Клинико-биохимическое обследование проведено у 12 больных алкоголизмом в состоянии АД на 1—3-й день от начала его развития. Контрольную группу составили 20 практически здоровых мужчин, не злоупотребляющих алкоголем, без психотической патологии. ДА и НА в крови и СМЖ определяли методом ВЭЖХ с электрохимической детекцией. Активность ДБГ и генотипирование гена ДБГ по полиморфизму 1021С/Т проводили на больных с высокопрогредиентным (n=22) и низкопрогредиентным (n=14) течением алкоголизма. Активность ДБГ определяли спектрофотометрически, генотипирование гена ДБГ проводили методом минисеквенирования с MALDI-TOF-масс-спектрометрией.

Статистическую обработку данных проводили с использованием t критерия Стьюдента и с помощью программы Statistica for Windows.

Определение содержания ДА в плазме крови у больных с АД выявило достоверно значимое повышение его уровня по сравнению с контролем (АД – $349,0 \pm 104,6$ пг/мл, контроль – $109,0 \pm 17,0$ пг/мл; $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют об однонаправленности изменения содержания ДА в плазме крови и СМЖ. Повышение уровня ДА в плазме крови и СМЖ больных с АД коррелирует с тяжестью течения делирия и выраженностью психопатологических и неврологических расстройств. Содержание НА в плазме крови больных с АД достоверно значимо снижалось (АД – $258,6 \pm 86,5$ пг/мл, контроль $446,0 \pm 34,0$ пг/мл; $p < 0,05$).

Повышенная концентрация ДА в плазме крови и снижение уровня НА, тенденция к повышению ДА в СМЖ у больных с АД могут быть связаны с нарушением активности фермента ДБГ. Активность ферментов, как известно, контролируется на генетическом уровне. Результаты исследования активности ДБГ показали, что у больных с высокопрогрессирующим течением заболевания активность ДБГ имела тенденцию к снижению по сравнению с низкопрогрессирующим течением ($27,9 \pm 11,73$ нмоль/мл/мин – высокопрогрессирующее течение, $36,4 \pm 19$ нм/мл/мин – низкопрогрессирующее течение) У отдельных больных с высокопрогрессирующим тяжелым течением заболевания выявлялась особо низкая активность ДБГ ($11,17 \pm 5,8$ нмоль/мл/мин).

Изучение полиморфизма 1021С/Т гена ДБГ параллельно с определением активности фермента ДБГ показало, что в группе больных, имеющих вариант Т/Т и С/Т генотипа 1021, активность ДБГ ниже, чем у больных с вариантом гена С/С ($22,82 \pm 13,32$ нмоль/мл/мин, $27,68 \pm 12,48$ нмоль/мл/мин, $34,83 \pm 11,65$ нмоль/мл/мин соответственно).

Результаты анализа активности ДБГ и влияния на нее полиморфизма 1021С/Т гена ДБГ показали, что данный полиморфизм оказывает выраженное влияние на активность фермента у больных алкоголизмом. Замена цитозина на тимин С/Т в положении 1021 гена ДБГ приводит к снижению активности фермента ДБГ. У больных с высокопрогрессирующим тяжелым течением заболевания выявлен низкий уровень активности ДБГ, что обуславливает выраженное повышение содержания ДА.

Таким образом, индивидуальные характеристики метаболизма катехоламинов, связанные с генетическими особенностями, определяют тяжесть течения алкогольного абстинентного синдрома и риск развития алкогольного делирия.

METABOLISM OF CATECHOLAMINES IN PATIENTS WITH DELIRIUM TREMENS

Veretinskaya A. G., Vekshina N. L., Nikolaeva V. V., Anokhina I. P.

Research Institute on Addictions, Branch of «Federal Medical Research Center of Psychiatry and Addictions n. a. V. P. Serbskiy» of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia

Alcohol dependence as a disease is characterized by craving for alcohol, withdrawal syndrome (AWS) after stopping alcohol consumption and possible development of mental disorder – delirium tremens (DT) in connection with pronounced manifestations of severe withdrawal syndrome. However even in case of severe AWS, not all patients develop delirium AAS. This is related to individual biological personality traits, which are obviously determined genetically. The leading role in mechanisms of alcohol dependence is played by catecholamine (CA), mainly dopamine (DA) brain system. One of the key enzymes of CA system is dopamine-beta-hydroxylase (DBH) which is catalyzing noradrenaline (NA) synthesis reaction from DA.

In this paper we studied DA and NA on blood plasma levels among patients with alcohol dependence at DT stage. To study brain neuro-chemical processes, cerebrospinal fluid (CSF) it has been studied for DA and NA levels. In a separate group of alcohol dependent patients at DT stage DBH enzyme activity in plasma was studied, with simultaneous genotyping of this enzyme on C/T 1021 DBH gene polymorphism. It is known that DBH plasma concentration is an inheritable trait, and that the structural DBH protein-encoding locus is key influencing the plasma enzyme activity.

Clinical and biochemical examination was performed in 12 patients with alcohol dependence with DT after 1—3 days from its beginning. Control group included 20 healthy men who do not abuse alcohol, without psychotic disorders. Blood and CSF DA and HA were determined by HPLC with electrochemical detection. DBH activity and genotyping DBH gene 1021 C/T polymorphism was carried out on patients with high-progredient (n=22) and low-progredient (n=14) development of alcohol dependence. DBH activity was measured using spectral photometry, DBH gene genotyping was performed by mini-sequencing with MALDI-TOF mass spectrometry.

Statistical analysis was performed using Student's t-test and Statistica for Windows software.

Measuring DA blood plasma levels in patients with DT has shown significant increase in its level compared to the control (DT: 349.0 ± 104.6 pg/ml; control: 109.0 ± 17.0 pg/ml; $p < 0.05$). CSF DA levels among DT patients had an tendency to increase. Findings suggest unidirectional change of

blood plasma and CSF DA levels. Increase of DA in blood plasma and CSF among patients with DT correlates with delirium severity, and severity of psychiatric and neurologic disorders.

Blood plasma NA concentration among patients with DT decreased significantly (DT: 258.6 ± 86.5 pg/ml; control: 446.0 ± 34.0 pg/ml; $p < 0.05$). Increased blood plasma DA concentration decreased NA level, trend data on increased CSF DA level among patients with DT may be associated with impaired activity of DBH enzyme. Enzyme activity is known to be controlled at genetic level.

The results of DBH activity research have shown that in patients with high-progredient course of the disease, DBH tended to be lower, in comparison with low-progredient (test: 27.9 ± 11.73 nmol/ml/min high-progredient course; 36.4 ± 19 nmol/ml/min – ow-progredient course). In some patients with severe, high-progredient course of the disease especially low DBH activity was revealed (11.17 ± 5.8 nmol/ml/min). Analysis of 1021 C/T polymorphism of DBH gene alongside with measuring DBH enzyme activity has shown that among patients who had T/T and C/T variations of 1021 genotype, DBH activity is lower, compared to those with C/C gene variation (22.82 ± 13.32 nmol/ml/min, 27.68 ± 12.48 nmol/ml/min, 34.83 ± 11.65 nmol/ml/min, respectively).

Results of DBH activity analysis and the impact of 1021 C/T gene polymorphism have shown that this polymorphism has a significant effect on enzyme activity in patients with alcohol dependence Replacement of cytosine by thymine C/T at 1021 position of DBH gene, leads to decrease in DBH enzyme activity. Patients with high-progredient, severe course of the disease, low levels of DBH activity were found which lead to pronounced increase of DA concentration.

Thus, individual features of CA metabolism associated with genetic characteristics determine severity of alcohol withdrawal syndrome and the risk of developing delirium tremens.

ПОИСК БИОМАРКЁРОВ С ПОМОЩЬЮ МОЛЕКУЛЯРНО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ: ГЕНОМНЫЕ И ХРОСОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ ПРИ АУТИЗМЕ

Ворсанова С. Г.^{1,2,3}, Юров Ю. Б.^{1,2,3}, Куринная О. С.^{1,2,3}, Зеленова М. А.^{1,2,3}, Демидова И. А.^{1,2,3}, Кравец В. С.^{1,2,3}, Юров И. Ю.^{1,2,4}

¹ ОСП ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ

НИ Клинический институт педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева, Москва

² ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва

³ Московский городской психолого-педагогический университет, Москва

⁴ Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва

Цель исследования. Изучение геномных и хромосомных микроаномалий с помощью молекулярно-цитогенетических технологий для выявления специфических аномалий и биомаркёров при аутизме.

Материал и методы. В работе исследовались клетки крови от 54 детей с аутистическими расстройствами в возрасте от 1 года до 14 лет. Средний возраст пациентов составлял 6 лет. Диагностика аутизма проводилась по современным диагностическим системам ICD-10 и DSM-IV-TR. В исследовании использовались цитогенетические и молекулярно-цитогенетические методы, описанные ранее.

Результаты и обсуждение исследования. В клинической выборке из 54 обследованных только у 4 (7,4 %) детей обнаружен нормальный кариотип без хромосомных нарушений. В 92,6 % случаев выявлены различные геномные аномалии в виде микроделеций и микродупликаций. Аномалии затронули все хромосомы. Чаще всего встречались перестройки хромосом X (20,1 % от всех геномных перестроек: n=164, которые выявлены у 54 детей). Реже всего наблюдались аномалии хромосом 13 и 18. Хромосомные аномалии с помощью цитогенетического метода выявлены в 7,5 % случаев. Все случаи были мозаичными с численными и структурными аномалиями хромосом. Различные хромосомные варианты, которые до сих пор расцениваются как варианты нормы, обнаружены в 25 случаях (46,3 %). Показано преобладание вариантов хромосом 1 и 9.

Современные цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования при идентификации хромосомных микроперестроек у детей с психическими заболеваниями позволяют не только обнаружить численные или структурные аномалии генома, но и картировать гены психических болезней. Это необходимо для решения задач, связанных с молекулярной диагностикой и медико-генетическим консультированием при аутистических расстройствах.

Анализ вариаций генома и микроаномалий хромосом, обнаруженных в нашем исследовании у детей с расстройствами аутистического спектра, представляет несомненный интерес для дальнейшего поиска генетических и эпигенетических изменений, а также для выявления различных диагностических маркеров аутизма.

Исследование осуществлено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 14-35-00411).

НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ BDNF И NGF И ПОЛИМОРФИЗМ ИХ ГЕНОВ КАК БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДЕПРЕССИИ

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

НИИ психического здоровья, Томск, Россия

Нейротрофические факторы BDNF и NGF вовлечены не только в патогенез депрессивных расстройств, но и в ответ на фармакотерапию антидепрессивными препаратами. Сывороточные уровни BDNF и NGF положительно коррелируют с их уровнем в ЦНС, в связи с чем их рассматривают в качестве возможных биомаркеров аффективных расстройств. Вместе с тем данные, полученные исследователями на разных популяциях, зачастую противоречивы.

Материал и методы. Нами проведено изучение вклада нейротрофических факторов BDNF и NGF в развитие аффективных расстройств в зависимости от нозологической формы, тяжести депрессии, наличия атипичной симптоматики и проводимой терапии у 202 пациентов с аффективными расстройствами и 90 психически и соматически здоровых лиц. Обследование проводилось по стандартным международным психометрическим шкалам для больных депрессивными расстройствами – HDRS-17 (шкала депрессии Гамильтона), CGI (общее клиническое впечатление), шкала SIGH-SAD (общий балл, балл для типичных и балл для атипичных депрессивных симптомов). Определение содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и фактора роста нервов (NGF) проводили в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов R&D Systems, RayBiotech, на автоматическом микропланшетном спектрофотометре EpochBioTekInstruments (США). Полиморфизмы генов *BDNF* и *NGF* исследованы методом полимеразно-цепной реакции в реальном времени на амплификаторе StepOnePlus (Applied Biosystems, США) с применением TaqMan1 Validated SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, США).

Статистическая обработка результатов генотипирования произведена с помощью программы SPSS, версия 20,0.

Исследование показало отсутствие различий в концентрации сывороточного BDNF у пациентов с единственным депрессивным эпизодом (ДЭ) и пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством (РДР), а в содержании NGF показана тенденция к снижению концентрации данного нейротрофина при РДР, что может рассматриваться как стратегия выживания, чтобы подготовить организм к стрессовой ситуации, тем самым оказывая защитное действие.

Проведение корреляционного анализа показало достоверную положительную корреляцию концентрации BDNF в сыворотке крови со средней суммой баллов по шкале SIGH-SAD для типичных депрессивных симптомов до начала терапии и на 28-й день терапии, а также со средней суммой баллов по шкале CGI-S на 28-й день терапии. Также выявлена отрицательная корреляция между содержанием NGF в сыворотке крови и тяжестью текущего депрессивного эпизода, оцененной по шкале CGI-S до начала терапии. Корреляции концентрации BDNF и NGF в сыворотке крови с ответом на антидепрессивную терапию выявлено не было.

Генотипирование образцов ДНК пациентов с депрессивными расстройствами и здоровых лиц показало ассоциацию полиморфного варианта rs6265 гена *BDNF* с аффективными расстройствами. В частотах встречаемости генотипов и аллелей полиморфного варианта rs6330 гена *NGF* между выборками пациентов с аффективными расстройствами и здоровыми лицами значимых отличий не выявлено ($\chi^2=0,16$, $p=0,92$). Полиморфный вариант rs6265 гена *BDNF* ассоциирован со средней суммой баллов по шкале SIGH-SAD для типичных депрессивных симптомов до начала терапии, а также со средней суммой баллов по шкале CGI-S до лечения и на 28-й день терапии. Полученные данные сопоставимы с выявленными корреляциями с сывороточной концентрацией BDNF. Полиморфный вариант rs6330 гена *NGF* ассоциирован со средними суммами баллов по шкале SIGH-SAD на 28-й день терапии для типичных и атипичных депрессивных симптомов.

Выявленные нами корреляции содержания сывороточных BDNF и NGF с тяжестью текущего депрессивного эпизода, оцененной по шкалам SIGH-SAD и CGI-S, и клиническим улучшением на 28-й день терапии, несмотря на противоречивые данные о содержании данных нейротрофических факторов в сыворотке крови, свидетельствуют об их вовлеченности в патогенез и терапию депрессивных расстройств.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 14-04-01157а) и стипендии Президента РФ (СП-1786.2015.4).

NEUROTROPHIC FACTORS BDNF AND NGF AND THEIR GENE POLYMORPHISM AS BIOLOGICAL MARKERS OF DEPRESSION

Vyalova N. M., Levchuk L. A., Simutkin G. G., Ivanova S. A.

Mental Health Research Institute, Tomsk

Neurotrophic factors BDNF and NGF are involved not only in the pathogenesis of depressive disorders, but also in response to antidepressant pharmacotherapy. Serum levels of BDNF and NGF are positively correlated with their levels in the central nervous system, and therefore they are considered as potential biomarkers of affective disorders. However, the data obtained by researchers at different populations are often contradictory.

We studied the contribution of neurotrophic factor BDNF and NGF in the development of affective disorders, depending on nosology, severity of depression, presence of atypical symptoms and therapy in 202 patients with affective disorders and 90 mentally and somatically healthy persons. The survey was conducted by an international standard psychometric scales for patients with depressive disorders – HDRS-17 (Hamilton Depression Scale), CGI (clinical global impression), SIGH-SAD (the total score, score for typical and atypical depressive symptoms). Determination of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in the serum was performed by enzyme immunoassay kits using R&D Systems, Ray Biotech, on an automatic microtiter spectrophotometer Epoch BioTek Instruments (USA). Polymorphisms NGF and BDNF genes investigated by polymerase chain reaction in real time thermocycler StepOne Plus (Applied Biosystems, USA) using TaqMan1 Validated SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, USA). Statistical analysis of the results of genotyping was performed using SPSS, version 20.0.

The study showed no differences in the serum BDNF in patients with a single depressive episode (DE) and patients with major depressive disorder (MDR), and NGF content shows the tendency to reduce the concentration of the neurotrophin with MDR, which can be seen as a survival strategy to prepare body to a stressful situation, thus providing a protective effect.

The correlation analysis showed a significant positive correlation between BDNF serum concentration with the average sum of points on the SIGH-SAD typical depressive symptoms before treatment and on day 28 of therapy, as well as the average number of points on the CGI-S scale on day 28 of therapy. A negative correlation between the content of NGF in the blood serum and the severity of the current depressive episode was shown, assessed on CGI-S prior to initiating therapy.

Correlations between the concentration of BDNF and NGF in the serum with the response to antidepressant therapy has been identified.

Genotyping of DNA samples of patients with depressive disorders and healthy individuals showed an association of polymorphic variant rs6265 *BDNF* gene with affective disorders. The frequencies of genotypes and alleles of polymorphic variant rs6330 *NGF* gene between samples of patients with affective disorders and healthy individuals revealed no significant differences ($\chi^2=0,16$, $p=0.92$).

Polymorphic variant rs6265 of *BDNF* gene was associated with an average sum of points on the SIGH-SAD typical depressive symptoms before treatment, as well as the average amount of scores on CGI-S before treatment and on day 28 of therapy. These data are consistent with the identified correlations with serum BDNF concentration. A polymorphic variant rs6330 of *NGF* gene is associated with the average amount of points on the SIGH-SAD on day 28 of therapy for typical and atypical depressive symptoms.

Correlations of serum BDNF and NGF with the severity of the current depressive episode, evaluated on scales SIGH-SAD and CGI-S, and clinical improvement on day 28 of therapy, despite conflicting data about the contents of neurotrophic factors in blood serum, indicate their involvement in the pathogenesis and treatment of depressive disorders.

This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (Project no. 14-04-01157a) and Russian President Scholarship (SP-1786.2015.4).

НАРУШЕНИЯ СНА И ПОЛИМОРФИЗМ G308A ГЕНА TNF- α В ОТКРЫТОЙ ПОПУЛЯЦИИ В ЗАПАДНОЙ СИБИРИ: ПРОГРАММА ВОЗ MONICA-PSYCHOSOCIAL

**Гафаров В. В., Воевода М. И., Громова Е. А., Максимов В. Н.,
Гафарова А. В., Гагулин И. В., Панов Д. О.**

НИИ терапии и профилактической медицины, Новосибирск, Россия

Цель исследования. Определить ассоциацию нарушения сна (НС) как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний с полиморфизмом G308A гена фактора некроза опухоли TNF- α в открытой популяции.

Материалы и методы. В рамках третьего скрининга программы ВОЗ «MONICA-psycho-social» обследована случайная репрезентативная выборка мужчин 25—64 лет – жителей Новосибирска в 1994 г. ($n=657$, средний возраст – $44,3\pm 0,4$ года, респонс – 82,1 %). Нарушения сна исследовали с использованием шкалы Jenkins.

Генотипирование изучаемого полиморфизма G308A гена фактора некроза опухоли *TNF- α* проводилось по стандартной методике. Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS-11,5.

Результаты. Уровень нарушений сна в мужской популяции 25—64 лет составил 48,3 %: оценка сна «удовлетворительно» – 39,6 %, оценка «плохо» – 7,6 %, оценка «очень плохо» – 1,1 %. Генотип G/G гена *TNF- α* встречался у 79,1 % лиц, генотип A/G – в 19 % случаев, генотип A/A – у 1,9 % мужчин. Среди носителей генотипа G/G гена *TNF- α* в сравнении с носителями всех других генотипов гораздо чаще зафиксирована оценка сна «хорошо» (98,3 %). Напротив, среди носителей генотипа A/G гена *TNF- α* , в сравнении с носителями всех других генотипов, чаще сон был «удовлетворительный» (30 %), чем «хороший» (15,2 %).

Заключение. Найдена достоверная ассоциация между уровнем нарушения сна и генотипом A/G гена *TNF- α* .

Работа поддержана грантом РГНФ № 14-06-00227-а.

НАРУШЕНИЕ СНА И VNTR ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ DRD4 И DAT В ОТКРЫТОЙ ПОПУЛЯЦИИ СРЕДИ МУЖЧИН 25—64 ЛЕТ В РОССИИ/СИБИРИ: ПРОГРАММА ВОЗ MONICA-ПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ

Гафаров В. В., Воевода М. И., Громова Е. А., Максимов В. Н., Гафарова А. В., Гагулин И. В., Панов Д. О.

НИИ терапии и профилактической медицины, Новосибирск, Россия

Цель. Изучить генетические особенности нарушения сна в открытой популяции среди мужчин 25—64 лет в России/Сибири.

Материалы и методы. Нами были обследованы мужчины в возрасте 25—64 лет, жители одного из районов г. Новосибирска. Репрезентативная выборка была сформирована в соответствии с требованиями протокола программы ВОЗ MONICA на основе избирательных списков с использованием таблицы случайных чисел. Всего обследовано 657 мужчин (средний возраст 44,3±0,4 года, респонс – 82,1 %). Опрошенным был предложен вопрос: как Вы спите? Возможные варианты ответов: «очень хорошо», «хорошо», «удовлетворительно», «плохо» и «очень плохо».

Результаты. По нашим данным, уровень нарушения сна в мужской популяции 25—64 лет составил 48,3 %. Оценка сна «удовлетворительно» – 39,6 %, «плохо» – 7,6 %, «очень плохо» – 1,1 %. Дали оценку сна «хорошо» – 46,2 %, «очень хорошо» – 5,6 %.

Определен наиболее часто встречающийся VNTR полиморфизм гена *DRD4*: генотип 4/4 – 57,9 %, с меньшей частотой выявлены генотип 2/2 – 6,1 %, генотип 2/4 – 12,5 % и генотип 3/4 – 5,6 %; ещё реже имели место генотип 4/6 – 4,2 %, генотипы 4/7 и 6/6 присутствовали в равных пропорциях – по 2,1 %. В популяции преобладал гомозиготный генотип 10/10 VNTR полиморфизма гена *DAT* – 54,8 %, реже встречался генотип 9/10 – 36,6 %, на третьем месте находился генотип 9/9 – 3,7 %. С нарушением сна чаще ассоциированы носители генотипа 4/6 гена *DRD4* ($X^2=26,941$, $df=1$, $p<0,0001$) и генотипа 9/9 гена *DAT* ($X^2=6,459$, $df=1$, $p=0,011$).

Заключение. Нарушения сна достоверно ассоциированы с определёнными VNTR полиморфными вариантами генов *DRD4* и *DAT*.

Исследование поддержано грантом РГНФ № 14-06-00227.

МЕТОД ЛАЗЕРНОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ В ИЗУЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ СИНДРОМЕ ОТМЕНЫ АЛКОГОЛЯ

Голыгина С. Е., Сахаров А. В.

ГБОУ ВПО Читинская ГМА Минздрава России, Чита, Россия

Общеизвестно, что кровеносные сосуды, особенно микроциркуляторного русла, страдают в первую очередь при злоупотреблении алкоголем, так как осуществляют транспорт алкоголя ко всем органам. При этом точные патофизиологические механизмы нарушений микроциркуляции при злоупотреблении спиртными напитками по-прежнему не установлены. Следовательно, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Цель исследования: изучение нарушений микроциркуляции при синдроме отмены алкоголя методом лазерной доплеровской флоуметрии.

Материал и методы. На базе наркологического диспансера было обследовано 50 пациентов в возрасте от 25 до 50 лет, госпитализированных для лечения алкогольного абстинентного синдрома (ААС, 34 человека) и алкогольного делирия (АД, 16 человек). Исследование проводилось в 1-й день поступления (в состоянии синдрома отмены, СО) и на 14–15-е сутки от госпитализации (в конце постабстинентного состояния, КПАС). Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев в возрасте от 21 до 50 лет.

Для оценки состояния микроциркуляторного русла использовали неинвазивный метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью лазерного анализатора кровотока «ЛАКК-02» с компьютерным интерфейсом.

Датчик устанавливали в нижней трети предплечья по наружной поверхности на 4 см выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей. Все исследования осуществлялись в положении лежа, рука находилась на уровне сердца; ЛДФ-граммы регистрировались в течение 3 минут. Оценивались показатель микроциркуляции (ПМ), среднеквадратическое отклонение (σ) и коэффициент вариации (Кв). Параметр ПМ отражает величину потока крови в интервал времени, выражаемую в перфузионных единицах (пф. ед.); σ и Кв – изменчивость микрососудистого кровотока. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением пакета анализа Microsoft Excel и пакета прикладных статистических программ «Statistica 6.0». Достоверность различий с контрольной группой оценивалась по t-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у больных алкоголизмом в состоянии отмены алкоголя показатель микроциркуляции повышался относительно контрольной группы в 2,7—2,8 раза как при ААС, так и при АД (контроль – $4,88 \pm 0,55$ пф. ед.; $13,73 \pm 0,96$ при ААС, $p < 0,001$; $13,38 \pm 1,62$ при АД; $p < 0,001$). В постабстинентном периоде он уменьшался, но не достигал контрольных значений ($9,13 \pm 0,94$ при ААС, $p < 0,001$; $8,03 \pm 1,38$ при АД; $p < 0,05$), оставаясь в 1,6—1,8 раза выше даже в конце постабстинентного состояния. Полученные результаты отражают выраженное ускорение потока крови в интервал времени через микроциркуляторное русло у пациентов, как при синдроме отмены (осложненном и неосложненном), так и после него.

Аналогичные изменения происходили со средним колебанием перфузии (σ) при ААС. Так, среднеквадратическое отклонение было максимальным в период синдрома отмены (контроль – $1,58 \pm 0,12$ пф. ед.; $3,23 \pm 0,32$ при ААС, превышение в 2 раза, $p < 0,001$), затем показатель уменьшался в постабстинентном состоянии ($2,47 \pm 0,16$, $p < 0,001$), но не достигал контрольных значений, по-прежнему превышая их в 1,6—1,8 раза. У пациентов в состоянии алкогольного делирия среднее колебание перфузии превышало контрольные значения в 2,2—2,3 раза как в остром состоянии ($3,52 \pm 0,57$; $p < 0,001$), так и в постабстинентном периоде ($3,56 \pm 0,53$, $p < 0,001$), не показывая тенденции к снижению. В результате, в КПАС при алкогольном делирии величина среднеквадратического отклонения (σ) оказалась в 1,4 раза больше, чем при неосложненном абстинентном синдроме ($p < 0,05$).

В состоянии синдрома отмены нами было установлено снижение коэффициента вариации в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой (контроль – $41,33 \pm 5,17$ %; $28,15 \pm 4,25$ при ААС, $p < 0,05$; $27,0 \pm 3,21$ при АД; $p < 0,02$). При неосложненном ААС в дальнейшем в процессе

терапии этот показатель увеличился практически до контрольных значений ($36,92 \pm 4,91$). В группе больных с алкогольным делирием выявлен существенный рост коэффициента вариации, который к КПАС превысил контрольные значения в 1,6 раза ($67,12 \pm 11,22$, $p < 0,05$). Соответственно в КПАС этот показатель в группе АД оказался в 1,8 раза больше ($p < 0,02$), чем в группе ААС. При этом коэффициент вариации является отражением воздействия на микроциркуляторный кровоток активных механизмов регуляции, которых явно недостаточно в остром состоянии синдрома отмены. В то же время после перенесенного алкогольного делирия происходит чрезмерное усиление локальных механизмов регуляции микрокровотока, что может быть неблагоприятным фактором.

Выводы. Таким образом, нарушения микроциркуляции у больных алкоголизмом с синдромом отмены алкоголя носят выраженный и распространенный характер, сохраняясь даже в постабстинентном состоянии, что нашло отражение в изменении показателей микроциркуляции, определяемых методом лазерной доплеровской флоуметрии. При этом наблюдаются более существенные изменения микроциркуляции при алкогольном делирии по сравнению с простым абстинентным синдромом, что требует дополнительного изучения с помощью лабораторных методов.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ БЕЛОК-МАРКЕР В КРОВИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Дмитриева Е. М.¹, Смирнова Л. П.¹, Серёгин А. А.¹, Логинова Л. В.¹,
Летова А.А.³, Згода В.², Семке А. В.¹, Иванова С. А.¹

¹ НИИ психического здоровья, Томск, Россия

² Институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича, Москва, Россия

³ ГБОУ ВПО Сибирский ГМУ Минздрава России, Томск, Россия

Шизофрения представляет собой заболевание с неясным патогенезом, но сегодня известно, что при шизофрении возникают нарушения белкового обмена. Тем не менее белкового маркера, присущего только этой болезни, до сих пор не обнаружено. Точный и чувствительный анализ минорных белков стал возможен благодаря развитию масс-спектрометрии. Поиски ключевого регуляторного белка шизофрении либо белка, являющегося маркером этой болезни, на сегодняшний день крайне актуальны во всём мире.

Цель. Протеомный анализ сыворотки крови больных параноидной шизофренией.

Методы. Для исследования использовали сыворотку крови 8 здоровых и 20 больных параноидной шизофренией. Пациенты проходили лечение в клиниках НИИ психического здоровья (Томск). Диагностику проводили в соответствии с МКБ-10. Подготовка образцов включала очистку сыворотки от мажорных белков с помощью аффинной хроматографии, разделение белков с помощью 1-D электрофореза, трипсинолиз белков в геле с последующей экстракцией. Анализ белков сыворотки крови проводили с использованием ионной ловушки ХСТ Ultra (Agilent Technologies). Количественный масс-спектрометрический анализ, с использованием меченых синтетических пептидных стандартов, проводили на QQQ TSQ Vantage (Thermo Scientific). Идентификация белков проводилась с использованием программного пакета Mascot («Matrix Science», США). Для качественного метода анализа был использован метод вестерн-блоттинга на системе Trans-Blot Turbo (BioRad). Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных статистических программ STATISTICA 8.0.

Результаты. По результатам электрофоретического разделения белков сыворотки крови больных шизофренией были получены существенные различия в белковых областях, содержащих белки с массой 206, 180, 97, 94, 88, 40, 32, 30, 28, 20, 15, 12 кДа. Полученные данные использованы для дальнейшей идентификации белков и их изучения в качестве потенциальных биомаркеров шизофрении. В результате масс-спектрометрии образцов сыворотки крови больных параноидной шизофренией в белковой области 97—94 kDa был обнаружен белок метаботропного глутаматного рецептора (mGluR6) – 95376 Да. Количественный масс-спектрометрический анализ показал двукратное увеличение концентрации mGluR6 у больных параноидной шизофренией. Присутствие mGluR6 в сыворотке больных также подтверждается качественным анализом с помощью вестерн-блоттинга. Длительная активация метаботропных глутаматных рецепторов приводит к усилению NMDA-зависимой генерации активных форм кислорода, что влечет за собой повреждение рецепторов. Появление в сыворотке крови mGluR6 может происходить по двум причинам: слушивание рецептора вследствие повреждения липидного бислоя мембраны нейронов или в результате гибели клетки посредством апоптоза или некроза, возникающих из-за повреждения мембран внутриклеточных органелл. Таким образом, белок mGluR6, идентифицируемый в нашей работе, непосредственно доказывает нарушения глутаматергической нейротрансмиссии у больных шизофренией.

Работа поддержана грантом РНФ № 14-15-00480 «Поиск ключевых биомаркеров патогенеза социально значимых эндогенных психических расстройств» 2014—2016 гг.

POTENTIAL MARKER PROTEIN DETECTED IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

**Dmitrieva E. M.¹, Smirnova L. P.¹, Seregin A. A.¹, Loginova L. V.¹,
Letova A. A.³, Zgoda V.², Semke A. V.¹, Ivanova S. A.¹**

¹ **Mental Health Research Institute, Tomsk**

² **Institute of Biomedical Chemistry, Moscow**

³ **Siberian State Medical University, Tomsk**

Schizophrenia is a disease with unknown pathogenesis, but today it is known that in schizophrenia there are disturbances of protein metabolism. Nevertheless, protein – marker, inherent in only this illness, has not still been detected. Analysis of the high molecular weight proteins is possible using mass spectrometry that allows identification of the potential markers of disease. Consequently, if we would know the content of protein markers in the blood serum so we could judge on the efficiency of the therapy, and relapse of the disease before the occurrence of clinical manifestations.

Objective: Proteomic analysis of blood serum in patients with paranoid schizophrenia.

Methods. For the investigation we used the serum of 8 healthy persons and 20 patients with paranoid schizophrenia. Patients were treated at Clinic of Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia. Diagnostics was carried out in accordance with the current classification ICD-10. Preparation of samples included: purification from serum major proteins by affinity chromatography, separation of proteins by 1—D electrophoresis, the proteins in the gel trypsin digestion followed by extraction. Analysis of serum proteins was performed using an ion trap XCT Ultra (Agilent Technologies). The quantitative mass spectrometric analysis, using synthetic peptide standards was carried out on QQQ TSQ Vantage (Thermo Scientific) equipped with a nano-electrospray ion source. Identification of proteins was carried out using program resources Mascot («Matrix Science», USA). For qualitative analysis method by Western blotting was used. Statistical analysis was performed using Fisher's exact test with Yates' correction using the program STATISTICA 8.0.

Results. According to the analysis of electrophoretic separation of proteins of blood serum of patients with schizophrenia significant differences in protein regions containing proteins with a mass 206, 180, 97, 94, 88, 40, 32, 30, 28, 20, 15, 12 kDa were obtained. The findings can be used for further identification of proteins and study of them as potential biomarkers of schizophrenia.

As a result of mass spectrometry the protein of metabotropic glutamate receptor (mGluR6) – 95376 Da was discovered in serum of blood of patients with schizophrenia. Quantitative analysis revealed a two-fold increase in protein concentration of mGluR6 of patients with paranoid schizophrenia. The presence of mGluR6 in the serum of patients also was confirmed by a qualitative analysis using Western blotting.

Long activation of metabotropic glutamate receptors results in reinforcement of NMDA-dependent generation of active forms of oxygen that entails damage of receptors. The appearance of serum mGluR6 may occur for two reasons: the «desquamation» of the receptor due to the damage of the lipid bilayer membrane of neurons or as a result of cell death by apoptosis or necrosis, resulting from damage to the membranes of intracellular organelles. Thus, the protein of mGluR6, identified in our work, is directly associated with changes in the glutamatergic neurotransmission in patients with schizophrenia.

Support by Grant of RSF no.14-15-00480 «The search for biomarkers of socially significant endogenous mental disorders» 2014—2016.

НЕЙРОНСПЕЦИФИЧНАЯ ЕНОЛАЗА И БЕЛОК S100B У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ: ПОИСК ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Дорофейкова М. В., Петрова Н. Н., Дорофейков В. В.

**ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
Санкт-Петербург, Россия**

Актуальность. К актуальным направлениям развития современной психиатрии можно отнести интеграцию традиционного клинического метода с достижениями нейронауки, формирование биологической психиатрии как определенного подхода, направленного на изучение патогенетических механизмов психических расстройств. К настоящему времени биологическая психиатрия накапливает существенный опыт в исследованиях молекулярных и генетических факторов, отвечающих за отдельные когнитивные, эмоциональные и поведенческие нарушения.

Цель исследования – изучение взаимосвязи между уровнем нейромаркеров и особенностями когнитивного функционирования больных шизофренией.

Материал исследования. 34 больных с параноидной формой шизофрении были обследованы с применением клинико-шкальной оценки на этапе стабилизации психического состояния.

Методы исследования Для оценки когнитивных особенностей пациентов был использован тест «Комплексная фигура» Рея-Остерритта – инструмент нейропсихологической диагностики, способный выявлять нарушения зрительно-пространственной перцепции, зрительно-моторной памяти, а также исполнительских функций. Определение концентрации нейронспецифичной енолазы (NSE) и протеина S100B проводили с использованием автоматического иммунохимического анализатора, в работе которого используется метод электрохемилюминисценции, реагенты содержат моноклональные антитела против определяемых в сыворотке белков.

Результаты исследования. Не было выявлено значимых различий между концентрацией протеина S100B у пациентов, соответствовавших критериям первого эпизода шизофрении, и у больных на этапе хронической шизофрении, хотя обнаружена тенденция к повышению его уровня в крови с увеличением длительности заболевания. Установлены статистически значимые различия между концентрацией S100B у женщин и мужчин (60 ± 18 и 43 ± 23 нг/л; $p=0,029$). Показатель когнитивного функционирования «конструктивный праксис» сильнее снижен у пациентов с более высокими концентрациями NSE, но не связан с концентрацией S100. Несмотря на статистически значимое увеличение концентрации протеина S100B, у пациентов, переносящих приступ шизофрении, по сравнению с контрольной группой здоровых людей ее показатели не достигали уровня, характерного для травматического поражения головного мозга. Показано, что уровень S100B в крови не зависел от вида антипсихотической терапии.

Выводы. Полученные лабораторные данные свидетельствуют об отсутствии у обследованной группы больных шизофренией признаков грубого повреждения нервных клеток. Результаты исследования позволяют предположить, что отдельные показатели нейрокогнитивного функционирования больных шизофренией «чувствительны» к повреждению мембран нейронов. В развитие нейрокогнитивного дефицита вовлечены, по-видимому, преимущественно нейроны, а не астро- или олигодендроциты. Вероятно, при шизофрении имеют место нарушения нейропластических механизмов, в частности роста дендритов и образования синапсов, но не непосредственная дегенерация нейронов и глиальных клеток. В то же время повышение концентрации белка S100B при неврологической патологии и психических расстройствах различного генеза позволяет сделать предположение об общности патогенетических звеньев на определенных этапах течения различных заболеваний ЦНС.

АНТИТЕЛА С ДНК-ГИДРОЛИЗУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАРКЕР ШИЗОФРЕНИИ

**Ермаков Е. А., Смирнова Л. П., Иванова С. А.,
Диметренко П. С., Бунева В. Н., Невинский Г. А.**

**Институт химической биологии и фундаментальной медицины, Новосибирск, Россия
Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия
НИИ психического здоровья, Томск, Россия
Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН, Владивосток**

Шизофрения связана с дисрегуляцией нейротрансмиттерных процессов в центральной нервной системе и нарушениями в системе гуморального иммунитета, приводящими к образованию аутоантител, чаще всего к различным нейротрансмиттерным рецепторам. У больных шизофренией обнаружены антитела (АТ) к различным субъединицам N-метил-D-аспартатного рецептора, D₂-рецепторам дофамина, потенциалзависимым калиевым каналам (VGKC), AMPA-рецепторам, метаботропным GABA-рецепторам. Среди пула АТ организма при заболеваниях аутоиммунной и инфекционной природы были обнаружены IgG, не только связывающие ДНК, но и эффективно гидролизующие данный субстрат. Подобные АТ, названные абзимами, обнаруживаются на самых ранних стадиях развития заболеваний, когда изменение титров антител к антигенам еще не специфично.

Материал исследования. В настоящей работе проведено исследование титров АТ к нативной и денатурированной ДНК в сыворотке крови и ДНК-гидролизующая активность препаратов IgG, выделенных из сыворотки крови 58 больных с простой или параноидной формами шизофрении и 22 здоровых доноров. Титры антител определяли с помощью ELISA.

Средний возраст в группе больных составил $32,5 \pm 7,8$ года, средняя длительность заболевания – $8,9 \pm 5,2$ года. В зависимости от преобладающей симптоматики заболевания группа больных шизофренией была разделена на две подгруппы: больные шизофренией с негативной симптоматикой и больные с позитивной симптоматикой. ДНКазную активность IgG выявляли по степени гидролиза ДНК плазмиды Bluescript. Также с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии изучена структура легких и тяжелых цепей IgG больных шизофренией в сравнении со структурой цепей IgG больных системной красной волчанкой (СКВ) и здоровых доноров. Статистический анализ был проведен в пакете статистических программ Statistica 10 с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни.

Обсуждение результатов. У больных шизофренией с негативной симптоматикой было обнаружено достоверное уменьшение титра АТ к нативной ДНК в сравнении со здоровыми донорами. Однако в целом уровень АТ к ДНК у больных шизофренией и здоровых доноров соответствовал референсным значениям. Впервые было показано, что IgG больных шизофренией обладают ДНК-гидролизующей активностью. С проверкой жестких критериев (электрофоретическая гомогенность антител, гель-фильтрация в условиях «рН шока») доказано, что ДНК-гидролизующая активность является собственным свойством АТ. Установлено, что относительная ДНКазная активность IgG больных шизофренией в среднем составила $45,1 \pm 50,4$ %. АТ здоровых доноров демонстрировали низкую активность (в среднем $9,1 \pm 6,5$ %). При этом ДНКазная активность АТ у больных шизофренией с ведущей позитивной симптоматикой была достоверно выше ($56,1 \pm 60,2$ %), чем у больных с ведущей негативной симптоматикой ($34,0 \pm 40,1$ %). Также были определены кинетические параметры ДНКазной реакции, катализируемой АТ. Исходя из значений K_m , можно сделать вывод о большем родстве АТ к ДНК по сравнению с каноническими ДНКазами.

При изучении структуры цепей иммуноглобулинов наиболее значимые отличия были получены в структуре легких цепей IgG. Масс-спектр легких цепей IgG здоровых доноров характеризовался только одним максимумом интенсивности. Легкие цепи IgG больных шизофренией и СКВ были похожими и характеризовались двумя максимумами интенсивности (22,8 и 23,3 кДа). Кроме того, у некоторых больных шизофренией был обнаружен дополнительный пик интенсивности в области 17,3 кДа, такой же, как и у некоторых больных СКВ.

Заключение. Таким образом, впервые показано, что АТ больных шизофренией обладают ДНК-гидролизующей активностью, зависящей от ведущей симптоматики заболевания. Появление каталитической активности у иммуноглобулинов связано с определенной реорганизацией иммунной системы, в том числе с изменениями в пролиферации и дифференцировке стволовых гемопоэтических клеток костного мозга и пролиферации лимфоцитов в различных органах. В нашей работе обнаружены нарушения в структуре легких цепей IgG больных шизофренией, сходные с таковыми у больных с аутоиммунным заболеванием СКВ. Полученные данные позволяют предположить, что, возможно, в патогенезе шизофрении определенную роль играют аутоиммунные процессы.

Работа поддержана грантом РНФ № 14-15-00480 «Поиск ключевых биомаркеров патогенеза социально значимых психических расстройств».

ANTIBODIES WITH DNA-HYDROLYZING ACTIVITY AS A PATHOGENETIC MARKER FOR SCHIZOPHRENIA

**Ermakov E. A., Smirnova L. P., Ivanova S. A.,
Dimetrenok P. S., Buneva V. N., Nevinsky G. A.**

**Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk
Novosibirsk State University, Novosibirsk
Mental Health Research Institute, Tomsk
Pacific Institute of Bioorganic Chemistry FED RAS, Vladivostok**

Schizophrenia associates with dysregulation of neurotransmitter processes in the central nervous system and disturbances in the humoral immune system leading to formation of autoantibodies to the most various neurotransmitter receptors. Antibodies (Abs) to different subunits of N-methyl-D-aspartate receptor, D₂-dopamine receptors, voltage-dependent potassium channels (VGKC), AMPA receptors, metabotropic GABA-receptors were detected in patients with schizophrenia. Among the pool of organism Absin diseases with autoimmune and infectious nature the IgG not only binding DNA, but also effectively hydrolyzing the substrate were detected. Such Abs named abzymes were detected at the earliest stages of disease, when the change in titers of antibodies to antigens is not yet specific.

Material of research. In the present work the titer of antibodies to native and denatured DNA in serum and DNA-hydrolyzing activity of IgG preparations isolated from the blood serum of 58 patients with simple or paranoid schizophrenia and 22 healthy donors was investigated. Antibody titer was determined by ELISA. The average age in the group of patients was 32.5±7.8 years, duration of disease – 8.9±5.2 years. Depending on the prevailing symptoms of the disease in patients with schizophrenia group was divided into two subgroups: patients with negative symptoms and patients with positive symptoms. DNA-ase activity of IgG was detected by the degree of hydrolysis of the pBluescript plasmid DNA. Using MALDI-TOF mass spectrometry, the structure of the light and heavy chains of IgG in patients with schizophrenia in comparison with the structure of IgG chains of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and healthy donors was investigated. Statistical analysis was performed in the statistical programs package Statistica 10 using the nonparametric Mann-Whitney test.

In schizophrenia patients with negative symptoms a significant decrease in the titer of antibodies to single-stranded DNA, as compared to healthy donors but, in general, the level of antibodies to DNA in schizophrenic patients and healthy donors matched the reference value was found. For the first time it was shown that IgG of patients with schizophrenia possess DNA hydrolyzing activity. Using strict criteria (electrophoretic homogeneity of

Abs, gel filtration under «pH shock») we proved that the DNA-hydrolyzing activity is intrinsic property of antibodies. It was found that, the relative DNA-ase activity of IgG in patients with schizophrenia was on average 45.1 ± 50.4 %. Abs of healthy donors showed low activity (average 9.1 ± 6.5 %). At the same time the DNA-ase activity of antibodies in schizophrenia patients with leading positive symptoms was significantly higher (56.1 ± 60.2 %), than that in patients with leading negative symptoms (34.0 ± 40.1 %). The kinetic parameters of DNA-ase reaction catalyzed by Abs are also determined. Based on the Km values we can conclude about high affinity antibodies to DNA compared to canonical DNase.

When studying the structure of immunoglobulin chains the most significant differences were obtained in the structure of IgG light chains. Mass spectrum of IgG light chains of healthy donors was characterized by only one maximum intensity. IgG light chain in patients with schizophrenia and SLE were similar and were characterized by two peaks of intensity (22.8 kDa and 23.3 kDa). Furthermore, in some patients additional peak intensity was observed in schizophrenia 17.3 kDa, the same as in some SLE patients.

Conclusion. Thus, for the first time the IgG of patients with schizophrenia are shown to possess DNA-hydrolyzing activity, depending on the leading symptoms of the disease. The presence of the catalytic activity of immunoglobulins associated with a specific reorganization of the immune system, including changes in the differentiation and proliferation of bone marrow hematopoietic stem cells and lymphocyte proliferation in different organs. In our work, disturbances in the structure of IgG light chains of schizophrenic patients were found, similar to those in patients with autoimmune disease SLE. These data suggest that in the pathogenesis of schizophrenia autoimmune processes apparently may play a role.

This work was supported by a grant from RSF no. 14-15-00480 «The search for biomarkers of socially significant endogenous mental disorders».

ФАРМАКОГЕНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ДИСКИНЕЗИЙ

Иванова С. А.

НИИ психического здоровья, Томск, Россия

Актуальность. Проблема побочных эффектов применения длительной фармакотерапии у больных с психическими и нейродегенеративными 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 и генов систем метаболизма ксенобиотиков с развитием лекарственно-индуцированных дискинезий у больных шизофренией и пациентов с болезнью Паркинсона.

Материал исследования. Проведено обследование 491 пациента с эндогенными психическими расстройствами (шизофренией и шизотипическим расстройством) и 143 пациента с болезнью Паркинсона. Дискинезии оценивались с использованием шкалы непреднамеренных двигательных расстройств (AIMS). Генотипирование проведено по 23 полиморфным вариантам генов *DRD2*, *DRD3*, *DRD4* и *HTR2C* (rs6275, rs1800497, rs1799732, rs71653615, rs11721264, rs167770, rs3773678, rs963468, rs7633291, rs2134655, rs9817063, rs324035, rs1800828, rs167771, rs3758653, rs6318, rs5946189, rs569959, rs17326429, rs4911871, rs3813929, rs1801412, rs12858300), 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.

Обсуждение результатов. Выявлены ассоциации 6 полиморфизмов с леводопа-индуцированными дискинезиями у больных с болезнью Паркинсона. Показано, что полиморфизмы гена *DRD3* (rs2134655, rs963468) связаны с тяжестью дискинезии. Впервые были получены новые данные о достоверном повышении частоты встречаемости генотипа AA полиморфного варианта rs7633291 гена *DRD3* у больных шизофренией с орофациальной тардивной дискинезией. Изучение ассоциации полиморфных вариантов гена *HTR2C* с развитием нейролептически индуцированных двигательных расстройств показало протективное значение аллеля А локуса rs1801412 гена *HTR2C*. Были выявлены ассоциации полиморфизма C-163A CYP1A2*1F гена *CYP1A2* с тардивной дискинезией у больных шизофренией, длительно принимающих нейролептическую терапию.

Выводы. Таким образом, в результате проведенных исследований выявлены полиморфизмы генов, обладающих протективными или предрасполагающими эффектами в развитии леводопа-индуцированной дискинезии при БП и тардивной дискинезии у больных шизофренией на фоне длительной терапии, что позволит прогнозировать риск развития двигательных расстройств.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 14-35-00023).

PHARMACOGENETICS OF DRUG-INDUCED DYSKINESIAS

Ivanova S. A.

Mental Health Research Institute, Tomsk

Background. The problem of side effects of application of long-term pharmacotherapy in patients with mental and neurodegenerative diseases is of social significance. Pathogenesis of development of drug-induced side movement disorders is not known so far.

Objective of the work was to investigate contribution of polymorphic variants of HTR2C serotonin receptor gene, DRD2, DRD3 and DRD4 dopamine receptors genes and xenobiotics metabolism systems genes to development of drug-induced dyskinesias in patients with schizophrenia and patients with Parkinson's disease (PD).

Material of research. 491 patients with endogenous mental disorders (schizophrenia and schizotypal disorder) and 143 patients with Parkinson's disease were examined. Dyskinesias were estimated with use of Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). Genetic typing was carried out across 23 polymorphic variants of DRD2, DRD3, DRD4, HTR2C genes (rs6275, rs1800497, rs1799732, rs71653615, rs11721264, rs167770, rs3773678, rs963468, rs7633291, rs2134655, rs9817063, rs324035, rs1800828, rs167771, rs3758653, rs6318, rs5946189, rs569959, rs17326429, rs4911871, rs3813929, rs1801412, rs12858300), 8 polymorphic variants of the genes cytochrome P450 (CYP 1A2, CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*6) and polymorphic variants of the gene of the second phase of drug metabolism of glutathione – S – transferase GSTP1.

Associations of 6 polymorphisms with levodopa-induced dyskinesias in patients with PD were revealed. Polymorphisms of DRD3 gene (rs2134655, rs963468) are associated with severity of dyskinesia. For the first time, new data on reliable increase in incidence of genotype AA of polymorphic variant rs7633291 of DRD3 gene in schizophrenic patients with orofacial tardive dyskinesia has been obtained. Study of association of polymorphic variants of HTR2C gene with development of neuroleptic induced movement disorders has shown protective significance of A allele locus rs1801412 of HTR2C gene. Association of polymorphism C-163A in CYP1A2 gene with tardive dyskinesia in schizophrenic patients was identified.

Conclusions. Thus, as a result of the carried-out research the polymorphisms of genes possessing protective or predisposing effects in development of levodopa induced dyskinesia in PD and tardive dyskinesia in patients with schizophrenia have been revealed that will allow predicting the risk of development of movement disorders.

Work has been done with support of the Russian Scientific Fund (project no.14-35-00023).

ТИП И СТАДИЯ ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ В ПСИХИАРИИ В СВЕТЕ ДОСТИЖЕНИЙ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ

Казаковцев Б. А.

**ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии
и наркологии им. В. П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия**

Одновременное определение типа и стадии течения болезни в качестве основополагающего принципа клинического диагноза и прогноза широко распространено в общесоматической и неврологической практике. В психиатрии данный принцип использовали Т. А. Гейер, Д. Е. Мелехов, К. Conrad, А. В. Снежневский.

В области биологической психиатрии, несмотря на возрождение в последние десятилетия концепции так называемой нейропсихиатрии, указанный диагностический и прогностический подход для установлении клинико-морфологических корреляций практически не используется. При шизофрении и эпилепсии такого рода корреляции устанавливаются разрозненно: отдельно с учетом нозологического диагноза, отдельно с учетом темпа прогрессивности патологического процесса и отдельно с учетом нумерации или иной характеристики психотического эпизода. Несмотря на обилие накопленных при этих заболеваниях данных о структуре и динамике объемов серого и белого вещества головного мозга, подобный подход к клинической диагностике, по-видимому, неоправданно снижает потенциал психиатрической науки в поиске «соматической основы психозов» (К. Schneider).

Возможно, исходными ориентирами для проведения исследований с целью установления патогенетически объяснимых структурно-динамических клинико-морфологических корреляций при шизофрении и эпилепсии могут служить следующие данные.

При шизофрении. У пациентов с большей тяжестью позитивных и негативных симптомов изменения наиболее заметны в лобных долях мозга (увеличение объема спинномозговой жидкости в мозговых бороздках, более выраженная редукция объема серого и белого вещества мозга, уменьшение толщины коркового слоя и объема мозга в целом).

У пациентов темпы редукции объема серого вещества в верхней височной и латеральной затылочно-височной извилинах на ранних стадиях болезни (3-4 года) составляют 2—6 % в год. На более отдаленных стадиях болезни темп редукции объема серого вещества мозга снижается до 0,59 % в год, объем белого вещества височной доли – до 0,39 %, объем лобных и теменных долей – до 0,32 %, объем мозга в целом – до 0,07 % в год. У пациентов, перенесших первый психоти-

ческий эпизод, спустя 2—3 года наибольшая редукция серого вещества отмечена в теменной и височной коре, а наибольшая редукция белого вещества – в лобной и височной долях.

При эпилепсии. При «прогрессировании эпилептических припадков» выявляется редукция объема серого вещества мозга в таламусе и лобной доле. За пределами гиппокампа во многих регионах мозга отмечена значительная атрофия серого и белого вещества, в том числе в передних ядрах таламуса, в грушевидной коре, в кортикальной части миндалины, в височных и вневисочных неокортикальных областях. При «прогрессировании эпилептической болезни» имеет место заинтересованность белого вещества мозга при исследовании лобно-височных связей. При «хроническом течении эпилепсии» увеличение продолжительности заболевания связано с редукцией объемов серого вещества в гиппокампе и за его пределами, а также с редукцией объемов серого и белого вещества в мозжечке. У пациентов с постиктальными психозами выявляется увеличение толщины коркового слоя в правой префронтальной области, в правой передней поясной коре, в правой средней височной извилине.

Выводы. Для реализации предлагаемого подхода к поиску патогенетически значимых клинико-морфологических корреляций требуется унификация клинических и морфологических критериев типов и стадий патологического процесса при шизофрении и эпилепсии, исходя из уже достаточно подробного описания в литературе критериев темпов их прогрессивности.

БИОПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: КРИТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Кибитов А. О.

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» им. В. П. Сербского, Москва, Россия

Генетические исследования показали, что практически все психические заболевания накапливаются в семьях в виде семейной отягощенности, имеют существенный (45—85 %) уровень прямого генетического влияния, высокий уровень наследуемости (30—70 %) при отсутствии влияния пола и возраста. Все эти факты позволяют рассматривать большинство психических заболеваний с точки зрения медицинской генетики как болезни наследственного предрасположения, мультифакториального генеза и полигенной природы.

В рамках биопсихосоциальной модели этиопатогенеза формирования таких заболеваний происходит при взаимодействии трех доменов (групп факторов): биологического (генетического), личностного и социального, каждый из которых имеет свой уровень генетического контроля. Все домены важны для возникновения, формирования, развития и поддержания заболевания; с учетом их тесного взаимодействия они не могут рассматриваться отдельно, а представляют собой единый этиопатогенетический комплекс.

Генетические факторы в виде особенностей генов, контролирующих нейрохимические системы этиологии и патогенеза заболевания, непосредственно определяют его биологическую основу и существенно влияют на прочие домены и их эффекты. Личностные факторы в виде специфических особенностей темперамента, характера и черт личности заметны уже в преморбидном периоде как проявления предрасположенности, непосредственно связаны с биологическими факторами и имеют значительный уровень генетического контроля. Влияние социальных факторов опосредуется биологическими и личностными факторами, через которые осуществляется генетический контроль на уровне типов социального функционирования и социальной адаптации. Имеется значительное генетическое влияние на индивидуальный характер реакций на стресс и процессы социализации, формирующие интегральный паттерн эффекта воздействия социальных факторов. С учетом многоуровневого генетического контроля всех доменов этиопатогенеза роль генетического влияния приобретает критическое значение для конкретного индивидуума.

Генетический риск болезней предрасположения, и психических заболеваний в том числе, как вероятность их развития, обусловленная только генетическими причинами, является следствием совместного участия многих генов. Вклад каждого из этих генов не велик, однако общий эффект значителен и существенно влияет на возраст манифестации заболевания, клиническую динамику и уровень терапевтической резистентности. Уровень генетического риска имеет «спектральный» характер и встречается в популяции в разных вариантах: от минимального до максимального, при этом наибольший уровень генетического риска имеют лица с высокой степенью предрасположенности – наибольшим давлением «генетического груза». Высокий уровень генетического риска закономерно увеличивает и общий (мультифакториальный) уровень риска, при этом вероятность выявления наследственных форм заболевания у таких индивидуумов существенно повышается.

Уровень генетического риска является исходным и врожденным, а реализация риска – переход вероятности в факт заболевания – происходит при совместном действии личностных и социальных доменов как «триггеров» или «модификаторов» риска. Концепция «спектрального» характера генетического риска логично соотносится сdimensionальной парадигмой диагностики психических заболеваний и позволяет выявить критическую роль генетического влияния в формировании психической патологии с возможностью его количественной оценки.

Генетическим субстратом болезней предрасположения считается феномен генетического полиморфизма: предполагается, что носители разных полиморфных вариантов и их комбинаций имеют разный уровень генетического риска. В рамках диагностических тестов, основанных на анализе ДНК, возможно выявление молекулярно-генетических маркеров риска: полиморфных вариантов генов, носительство которых увеличивает вероятность развития заболевания.

Анализ генетических факторов риска, выявление наследственных форм психических заболеваний и генетических маркеров высокого риска их развития необходимы в целях профилактики и повышения эффективности терапии. Условиями успеха являются dimensionальный подход к диагностике и использование количественных методов анализа с применением валидизированных инструментов в рамках строгого доказательного дизайна.

BIOPSYCHOSOCIAL MODEL OF MENTAL ILLNESSES: CRUCIAL ROLE OF GENETIC FACTORS

Kibitov A. O.

**Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology
n. a. V. P. Serbsky, Moscow**

Genetic studies have shown that almost all mental illnesses accumulate in families as a family history, have a significant (45—85 %) level of direct genetic influence, high heritability (30—70 %) in the absence of the influence of gender and age. All these facts allow us considering the majority of mental illnesses from the point of view of medical genetics as diseases with hereditary predisposition, of multifactorial origin and polygenic by nature. According to the biopsychosocial model of pathogenesis, the formation of such diseases occurs due to the interaction of three domains (groups of factors): biological (genetic), personality and social, each of which has its own level of genetic control.

All these domains are important for the appearance, formation, development and maintenance of the disease, and, in view of their close cooperation, can not be considered separately, but form a unified ethiopathogenetic complex.

Genetic factors as features of the genes, that control the neurochemical systems in disease pathogenesis, directly determine its biological basis and have a significant direct and indirect influence on the other domains and their effects.

Personality factors as the specific features of temperament, character and personality traits, are noticeable already in pre-illness period as manifestations of predisposition to disease, are directly coupled to biological factors and have a significant level of genetic control.

The impact of social factors is mediated through biological and personal factors and the genetic control is exercised indirectly through these domains at the level of social functioning and social adaptation. There is a significant genetic influence on the individual response to stress and socialization processes that form an integrated outcome pattern of the impact of social factors.

In view of the multi-level genetic control of all domains, the role of genetic influence becomes crucial for a particular individual.

The genetic risk of all diseases with hereditary predisposition, including mental illnesses, may be defined as a likelihood of their development due to genetic reasons only. The individual level of genetic risk is the result of joint participation of many genes, the contribution of each of which is relatively small, but the overall effect is significant and can substantially affect the age of onset, clinical dynamics and the level of treatment resistance.

The genetic risk level has a «spectral» nature and is found in the population in different ways: from minimum to maximum, and the highest level of genetic risk is possessed by persons with the high degree of predisposition – the highest degree of «genetic burden». High genetic risk naturally increases the overall (multifactorial) risk, and the likelihood of detection of hereditary forms of the disease in these individuals increases significantly.

The genetic risk level is initial and innate, but the implementation of risk – the transition of likelihood to the evidence of disease occurs under the joint action of the personality and social domains as «triggers» or «modifiers» of genetic risk.

The concept of «spectrum» nature of the genetic risk is logically related to the dimensional paradigm for mental illnesses diagnostics. It reveals a critical role of genetic influence on formation of psychopathology with the possibility of its quantification.

Genetic substrate for diseases with hereditary predisposition is considered to be a phenomenon of genetic polymorphism: it is assumed that carriers of different polymorphic variants and their combinations have different genetic risk level. As part of diagnostic tests based on DNA analysis, it is possible to identify molecular genetic risk markers: polymorphic variants of genes, their carrier have an increased likelihood of developing the disease.

Analysis of genetic risk factors, detection of hereditary forms of mental illness and genetic markers of high risk of their development are essential to prevent and improve the effectiveness of therapy. The conditions for success are the dimensional approach for mental illnesses diagnostics and the use of quantitative methods of analysis with validated instruments under strict evidence based design.

СОЧЕТАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ 141CINS/DEL И TAQ1A ГЕНА *DRD2* СНИЖАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**Курылев А. А.^{1,2}, Бродянский В. М.³, Чупрова Н. А.³,
Кибитов А. О.³, Андреев Б. В.^{1,4}**

¹ СПб ГБУЗ Санкт-Петербургская ПБ № 1 им. П. П. Кашенко,
Санкт-Петербург, Россия

² ГБУВПО Первый Санкт-Петербургский ГМУ им. академика
И. П. Павлова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр
психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского»
Минздрава РФ, Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский ГУ, Санкт-Петербург, Россия

Наследственная предрасположенность при шизофрении достигает 80 % случаев, дофаминовая нейромедиаторная система играет важную роль в патогенезе заболевания, дофаминовые рецепторы, в особенности дофаминовый рецептор второго типа (*DRD2*), являются фармакологической мишенью большинства антипсихотических средств. В гене *DRD2* описаны несколько полиморфизмов единичных нуклеотидов, в том числе 141CIns/Del (rs1799732) и Taq1A (rs1800497), оказывающие влияние на экспрессию гена и изменяющие функционал рецепторных процессов.

Целью исследования стало изучение связи полиморфизмов 141CIns/Del (rs1799732) и Taq1A (rs1800497) гена *DRD2* и риска развития параноидной шизофрении.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие лица славянской этнической принадлежности, не родственные между собой. Все пациенты были проинформированы о характере выполнявшегося научного исследования, которое проводилось с разрешения и под контролем локального этического комитета СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 им. П. П. Кащенко».

Определены критерии включения в исследование: возраст 18—45 лет, длительность пребывания в стационаре не менее 1 месяца; купирование острого психоза (согласно записям лечащего врача в стационарной карте), длительность заболевания не более 5 лет.

Сформированы исследовательские группы сравнения: В основную группу вошли пациенты ($n=133$), находившиеся на стационарном лечении в психиатрическом стационаре с диагнозом параноидная шизофрения (F20.0), их средний возраст составлял 42 ± 12 лет, из них 53,4 % – женщины. В контрольную группу ($n=137$) были включены лица, не имеющие диагностических признаков психиатрической патологии, их средний возраст составлял $39,5\pm 7,2$ года, в том числе 51,1 % – женщины.

Образцы ДНК пациентов, полученные из венозной крови, генопировали методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР). Проводили сравнение частот встречаемости аллелей, генотипов, групп генотипов в рамках доминантной модели и комбинаций генотипов по двум полиморфным локусам одновременно.

Результаты и обсуждение. Частота встречаемости комбинации rs1800497 CT±rs 1799732 ID [CT±ID] оказалась достоверно выше у пациентов контрольной группы (7,3 %) по сравнению с основной группой пациентов [1,5 %, ОШ=0,194 (0,042—0,902)]. При использовании в качестве ковариантов генотипов и их попарных сочетаний по двум локусам полиморфизма нам удалось построить модель, объясняющую 3,5 % дисперсии и предсказывающую 52,2 % вероятного исхода. В этой модели двухвариантной логистической регрессии только комбинация [CT±ID] являлась фактором, влияющим на исход (риск развития заболевания) с протективным эффектом. Показано, что наличие такой комбинации снижает риск развития параноидной шизофрении на 80 % ($p=0,037$).

Выводы. Для дальнейшего изучения влияния полиморфизмов гена дофаминового рецептора второго типа необходимо проведение более масштабных исследований, по результатам которых возможна оценка совместного эффекта влияния нескольких полиморфизмов.

THE COMBINATION 141C INS/DEL AND TAQ1A OF DRD2 GENE LOWERS THE RISK OF DEVELOPMENT OF PARANOID SCHIZOPHRENIA – A PILOT STUDY

Kurylev A. A.^{1,2}, Brodyansky V. M.³, Chuprova N. A.³, Kibitov A. O.³, Andreev B. V.^{1,4}

¹ SPb SBIH «Saint-Petersburg Psychiatric Hospital no.1 n. a. P. P. Kashchenko», Saint-Petersburg

² SBEI HPE «First Saint-Petersburg State Medical University n. a. acad. I. P. Pavlov», Saint-Petersburg

³ FSBI «Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology n. a. V. P. Serbsky», Moscow

⁴ FSBEI HPE «Saint-Petersburg State University», Saint-Petersburg

A genetic predisposition in schizophrenia is about 80 %. Dopamine system plays an important role in the pathogenesis of the disease, and dopamine receptors, especially dopamine type 2 receptor (*DRD2*) is the pharmacological target for most antipsychotic drugs. In the *DRD2* gene several single nucleotide polymorphisms have been described, including: – 141CIns/Del (rs1799732) and Taq1A (rs1800497), affecting gene expression and altering receptor functionality.

The **objective of the study** was to investigate the relation between polymorphisms – 141CIns/Del (rs1799732) and Taq1A (rs1800497) *DRD2* gene and the risk of paranoid schizophrenia.

Materials and Methods: Patient study population consists of Caucasians non-relatives. All patients were informed about the aim of the study approved by local Ethics Committee of St. Petersburg SBIH «Psychiatric Hospital no.1 n. a. P. P. Kashchenko».

Inclusion criteria were age 18—45 years, the length of stay at hospital for at least 1 month; reduction of acute psychosis (according to medical records), disease duration not more than 5 years.

Patients' groups: 1) patients (n=133) hospitalized in the psychiatric hospital with the diagnosis of paranoid schizophrenia (F 20.0), mean age 42±12 years, 53.4 % female; 2) control group (n=137), non-diagnostic signs of psychiatric pathology, mean age 39.5±7.2 years, 51.1 % female.

DNA samples of patients obtained from venous blood were genotyped with use of allele-specific polymerase chain reaction (PCR). Comparison of frequencies of occurrence of alleles, genotypes, genotype groups within dominant model and combinations of genotypes in two polymorphic loci was conducted simultaneously.

Results: The frequency of rs1800497 combination CT±rs 1799732 ID [ID+CT] was significantly higher in the schizophrenic group (7.3 %) compared with the controls [1.5 %, OR=0.194 (0.042—0.902)]. When genotypes and their pairwise combinations of two loci polymorphism were included into the model as covariates it explained the variance of 3.5 % and 52.2 % of outcome prediction. In this model a dual combination [PT+ID] in the logistic regression was the only factor significantly influencing the outcome: it reduces the risk of paranoid schizophrenia by 80 % ($p=0.037$).

Conclusions. Larger studies are needed to evaluate the association between multiple polymorphisms of the dopamine receptor gene of type 2 and schizophrenia.

УРОВЕНЬ ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ И НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Левчук Л. А., Вялова Н. М., Бойко А. С., Лосенков И. С.

НИИ психического здоровья, Томск, Россия

Одним из наиболее распространенных объяснений нарушения нейрональной пластичности при депрессивных расстройствах является гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы, кортикотропин-рилизинг-фактора (КТРФ), аденокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола. Несмотря на то что дисфункция ГГН-системы показана во многих исследованиях лиц с высоким риском развития депрессии и у пациентов с психическими расстройствами (Иванова С. А. и др., 1999; Pariante С. М., Lightman S. L., 2008; Vteeburg S. A. et al., 2009), исследование роли нарушения функционирования ГГН-оси в этиологии депрессии продолжают и в настоящее время (Schatzberg A. F. et al., 2014; Morris M. C., Rao U., 2014).

Цель настоящей работы – изучение содержания гормонов, связанных с функционированием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (кортизола и аденокортикотропного гормона), в сыворотке крови пациентов с текущим депрессивным эпизодом в зависимости от нозологической формы аффективного расстройства.

Материалы и методы. Исследование проведено в группе пациентов с текущим депрессивным эпизодом в рамках F32—F33 по МКБ-10 (187 чел.) и психически и соматически здоровых людей (54 чел.), соответствующих по полу и возрасту обследуемой группе больных. Пациенты с депрессивной симптоматикой проходили курс лечения в отделении аффективных состояний клиник НИИ психического здоровья.

Концентрации кортизола и АКТГ определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов фирм Алкор Био и DRG International Inc и автоматического микропланшетного спектрофотометра Epoch BioTek Instruments (США). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS, версия 20,0. Данные не соответствовали нормальному распределению, поэтому результаты представлены в виде медианы, 25 % и 75 % квартилей.

Результаты и их обсуждение. Тяжесть текущего депрессивного эпизода по шкале депрессии Гамильтона (HDRS-17) в группе пациентов составила 23,50 (16,25–30,50) балла, что соответствует умеренно выраженной депрессии. Исследование содержания кортизола в общей группе пациентов выявило незначительно повышенный уровень гормона у пациентов по сравнению с данным показателем в группе здоровых лиц [796,89 (660,77—1004,12) нмоль/л и 648,26 (459,22—907,61) нмоль/л]. Изучение содержания кортизола в зависимости от нозологической формы аффективного расстройства показало, что уровень кортизола у лиц с единственным депрессивным эпизодом значимо выше значений психически здоровых лиц [821,01 (662,15—1065,27) и 648,26 (459,22—907,61) нмоль/л, $p=0,000875$]. У пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством концентрация кортизола составила 576 (430,5—713) нмоль/л, что ниже значений другой группы пациентов и здоровых лиц ($p=0,051599$).

Изучение содержания АКТГ выявило статистически значимый высокий уровень АКТГ в группе пациентов с аффективными расстройствами по сравнению с контролем [17,78 (9,71—37,34) и 11,61 (8,64—22,43) пг/мл, $p=0,044$]. Максимальные значения концентрации АКТГ определены у пациентов с единственным депрессивным эпизодом по сравнению со здоровыми лицами [21,24 (10,69—38,06) и 11,61 (8,64—22,43) пг/мл, $p=0,038$], а в группе пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством уровень АКТГ был незначительно повышен по сравнению с контролем и составил 15,23 (8,27—36,05) пг/мл.

Высокое содержание кортизола и АКТГ в крови является маркером активности ГГН-системы. Однако в соответствии с современными представлениями повышение уровня АКТГ с последующим повышением кортизола характерно только для ранних этапов депрессии, повторяющиеся эпизоды депрессии вызывают истощение адаптационных возможностей ГГН-системы с последующим снижением концентраций АКТГ и кортизола (Hellhammer D. H., Hellhammer J., 2008).

Из клинико-динамического описания исследуемых групп пациентов известно, что наименьшая длительность депрессивного эпизода характерна для пациентов с диагнозом депрессивный эпизод (F32, МКБ-10), наиболее длительная средняя продолжительность депрессивного эпизода отмечалась в случае рекуррентного депрессивного расстройства (F33, МКБ-10), что отражает определенную прогрессивность течения данного аффективного расстройства. В проведенном нами исследовании показано, что для пациентов с единственным депрессивным эпизодом характерны максимальные значения концентрации кортизола и АКТГ, в то время как у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством уровни кортизола и АКТГ снижаются, что согласуется с современными литературными данными относительно дисфункции ГГН-системы в зависимости от тяжести и длительности аффективного расстройства.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 14-04-01157а).

LEVELS OF HORMONES OF THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL SYSTEM AND NOSOLOGICAL FORMS OF AFFECTIVE DISORDERS

Levchuk L. A., Vyalova N. M., Boyko A. S., Losenkov I. S.

Mental Health Research Institute, Tomsk

Hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) system, the corticotropin-releasing factor (CTRF), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol is one of the most common explanations for disturbances of neuronal plasticity in depressive disorders. Despite the fact that the dysfunction of the HPA system is shown in numerous studies of persons with high risk for depression and patients with mental disorders (Ivanova S. A. et al., 1999; Pariente C. M., Lightman S. L., 2008; Vreeburg S. A. et al., 2009), study of the role of the HPA axis in etiology of depression is continuing (Schatzberg A. F. et al., 2014; Morris M. C., Rao U., 2014).

Objective of the study was to investigate the content of hormones of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (cortisol and adrenocorticotrophic hormone) in the serum of patients with current depressive episode depending on nosological form of affective disorder.

Materials and methods. We studied patients with current depressive episode (F32, F33, ICD-10, 187 persons) and 54 mentally healthy persons. Patients with depressive symptoms were treated at the Affective States Department of Mental Health Research Institute.

The concentration of cortisol and ACTH was determined by enzyme immunoassay using reagent kits Alcor Bio and DRG International Inc and automatic microplate spectrophotometer Epoch BioTek Instruments (USA). Statistical analysis was performed using the program SPSS, version 20.0.

Results and discussion. The severity of the current depressive episode according to Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17) in the group of patients was 23.50 (16.25—30.50) points that corresponds to moderate depression. The study of cortisol in the total patient group revealed slightly elevated level of cortisol in patients in comparison with healthy individuals [796.89 (660.77—1004.12) nmol/l and 648.26 (459.22—907.61) nmol/l]. The study of content of cortisol depending on the nosological form of affective disorder has shown that concentration of cortisol in patients with depressive episode was significantly higher in comparison with mentally healthy individuals [821.01 (662.15—1065.27) and 648.26 (459.22—907.61) nmol/l, $p=0.000875$]. Concentration of cortisol in patients with recurrent depressive disorder was 576 (430.5—713) nmol/l, which is lower than the values of the other group of patients and healthy individuals ($p=0.051599$). The study of ACTH revealed significantly higher level of ACTH in patients with affective disorders in comparison with control [17.78 (9.71—37.34) and 11.61 (8.64—22.43) pg/ml, $p=0.044$]. The maximum values of ACTH were determined in patients with depressive episode in comparison with healthy individuals [21.24 (10.69—38.06) and 11.61 (8.64—22.43) pg/ml, $p=0.038$] and concentration of ACTH in patients with recurrent depressive disorder was 15.23 (8.27—36.05) pg/ml, which is slightly higher than control values.

High levels of cortisol and ACTH in blood are markers of activity of the HPA system. However, according to modern concepts, increased ACTH and cortisol is typical only for early stages of depression, recurrent episodes of depression cause depletion of adaptive capacities of the HPA system with consequent reduction of concentrations of ACTH and cortisol (Hellhammer D. H., Hellhammer J., 2008). From the clinical description of the studied groups of patients it is known that the shortest duration of the depressive episode is typical for patients with the diagnosis of depressive episode (F32, ICD-10), the longest duration of the depressive episode was in the case of recurrent depressive disorder (F33, ICD-10) that reflects a progressive course of affective disorders. In our study we demonstrated that patients with depressive episode were characterized by the maximum concentrations of cortisol and ACTH, whereas in patients with recurrent depressive disorder levels of cortisol and ACTH decrease that is consistent with current published data about dysfunction of the HPA system depending on the severity and duration of affective disorders.

The investigation is supported by project of RFBR no.14-04-01157a.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АМИСУЛЬПРИДОМ

**Лобачева О. А., Ветлугина Т. П., Семке А. В., Мальцева Ю. Л.,
Менявцева Т. А., Гончикова И. А.**

НИИ психического здоровья, Томск, Россия

Разработка критериев прогноза эффективности терапии, уточнение и индивидуализация показаний к назначению существующих антипсихотиков является актуальной задачей современной психиатрии, учитывая тяжесть шизофренического процесса, необходимость длительного приема психотропных препаратов, а в большинстве случаев даже пожизненного. Практически отсутствуют биологические критерии персонализированного подхода к назначению антипсихотиков (Лобачева О. А. и др., 2013). Нарушение нейроиммунного взаимодействия, которое является важным звеном патогенеза психических расстройств и сопровождается метаболическими нарушениями, утяжеляет клиническую картину заболевания, способствует формированию терапевтической резистентности, нежелательных побочных явлений психотропной терапии, снижает эффективность лечения пациентов (Ветлугина Т. П. и др., 2013). Использование иммунобиологических показателей для оценки качества лечения больных шизофренией отражено в единичных сообщениях, в основном при изучении клинико-иммунологической эффективности различных препаратов (Клюшник Т. П. и др., 2008). Психотропные препараты, мишенью которых являются различные рецепторы клеток головного мозга, через сложные механизмы изменения активности нейротрансмиссерных систем способны оказывать иммуномодулирующий эффект. Таким образом, выявление клинических и биологических предикторов является важным для предсказания эффективности последующей антипсихотической терапии больных шизофренией.

Целью исследования явилось выявление клинико-иммунологических предикторов прогноза эффективности лечения больных шизофренией атипичным антипсихотиком амисульпридом. Амисульприд назначали 14 больным шизофренией (F20.0, F20.1, F20.5, F20.6 по МКБ-10), 8 мужчинам и 6 женщинам, средний возраст составлял $26,07 \pm 8,59$ года, средняя продолжительность заболевания – $5,64 \pm 4,48$ года. Суточная доза препарата находилась в пределах от 200 до 800 мг/сут. Эффективность терапии оценивали спустя 6 недель лечения, оценку динамики психопатологической симптоматики проводили в баллах с использованием психометрической шкалы PANSS.

Для оценки иммунного статуса пациентов применяли комплекс лабораторных тестов, включающий определение различных фенотипов иммунокомпетентных клеток (кластеров дифференцировки, CD) с использованием моноклональных антител, параметров гуморального иммунитета (IgM, IgG, IgA, уровня ЦИК), а также концентрации кортизола в сыворотке крови. Пациенты обследовались дважды – при поступлении в стационар до назначения активного психофармакологического лечения и через 6 недель лечения.

В процессе лечения амисульпридом к 6-й неделе терапии в группе больных отмечена положительная динамика психопатологической симптоматики, которая оценивалась в баллах с использованием психометрической шкалы PANSS. Среднегрупповые значения баллов позитивной и общепатологической симптоматики снизились во 2-й точке исследования в 1,5 раза по сравнению с 1-й точкой, а общего балла и баллов негативной симптоматики – в 1,3 раза.

При иммунологическом обследовании до начала терапии, в 1-й точке, у пациентов в периферической крови установлен количественный дефицит практически всех популяций Т лимфоцитов, снижение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, в основном за счет хелперов/индукторов CD4⁺. Т-клеточный иммунодефицит отмечен на фоне повышения числа лимфоцитов с маркерами поздней активации HLADR⁺, естественных киллеров CD16⁺ и клеток CD95⁺ с Fas-рецепторами готовности к апоптозу и концентраций аспартатной и аланиновой аминотрансфераз в сыворотке крови пациентов. В динамике терапии амисульпридом происходило повышение уровня АЛТ в 2 раза по сравнению с исходным уровнем ($p=0,039$). В процессе лечения атипичным антипсихотиком в группе пациентов сохранялся Т-иммунодефицит на фоне снижения, по отношению к 1-й точке исследования, числа лимфоцитов HLADR⁺ и естественных киллеров CD16⁺. Содержание лимфоцитов CD95⁺ с Fas-рецепторами готовности к апоптозу у больных шизофренией оставалось высоким.

Анализ межквартильных интервалов общего балла и баллов по подшкалам шкалы PANSS и результатов иммунологического обследования в группах пациентов с высокой эффективностью лечения позволил установить наиболее значимые критерии, которые могут быть использованы в качестве дополнительных к клиническим показателям для уточнения к назначению атипичного антипсихотика амисульприда: сумма баллов по подшкале негативных расстройств более 31, общий балл по шкале PANSS менее 70, количество HLADR⁺-лимфоцитов ниже $0,34 \times 10^9/\text{л}$ и количество CD16⁺-лимфоцитов более $0,18 \times 10^9/\text{л}$.

Предложен комплекс информативных клинических и иммунологических критериев предикторов прогноза эффективности психофармакотерапии при поступлении пациента в стационар, который позволяет оптимизировать выбор дифференцированной терапевтической тактики и повысить качество оказания специализированной медицинской помощи больным шизофренией.

Л и т е р а т у р а

1. Лобачева О. А., Ветлугина Т. П., Семке А. В. Иммунологические критерии прогноза эффективности антипсихотической терапии больных шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 1 (76). – С. 66—70.
2. Ветлугина Т. П., Невидимова Т. И., Никитина В. Б., Лобачева О. А., Бохан Н. А., Семке В. Я. Патогенетическое обоснование технологии иммунокоррекции при психических расстройствах и болезнях зависимости // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 1. – С. 7—12.
3. Клюшник Т. П., Сирыченко Т. М., Брусов О. С. и др. Поиск предикторов эффективности антипсихотической терапии шизофрении по иммунологическим показателям сыворотки крови // Журн. неврологии и психиатрии. – 2008. – Вып. 1. – С. 31—35.

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА *DRD2* С ТЯЖЕСТЬЮ ДЕПРЕССИВНОЙ СИМПТОМАТИКИ И ОТВЕТОМ НА ТЕРАПИЮ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

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

НИИ психического здоровья, Томск, Россия

Депрессивные расстройства являются серьезным социально-экономическим и медицинским вопросом для современного общества. Накапливающиеся эпидемиологические данные в отношении данной группы психических расстройств отчетливо демонстрируют высокие показатели их распространенности в населении.

В настоящее время доказано, что дисфункция дофаминергической системы может быть одним из факторов патогенеза депрессии. Известно, что дефицит дофаминергической сигнализации ответствен за такие симптомы депрессии, как снижение когнитивных процессов, мотивации, ангедония, снижение моторной активности, повышение аппетита. В связи с этим является актуальной проблема поиска ассоциаций генов дофаминергической системы с депрессивными расстройствами.

Цель исследования. Целью исследования явилось выявление ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) гена *DRD2*, кодирующего дофаминовый рецептор D2, с тяжестью депрессивных симптомов и ответом на антидепрессивную терапию у больных депрессивными расстройствами.

Материалы и методы. В исследование вошёл 161 пациент с депрессивными расстройствами, из них 90 пациентов с депрессивными эпизодом (F32), 71 пациент с рекуррентным депрессивным расстройством (F33)). Тяжесть депрессивных симптомов до начала и на 14-й и 28-й дни терапии оценивали по шкале Гамильтона (HDRS-17) и шкале Clinical Global Impression – Severity (CGI-S). Ответ на антидепрессивную терапию оценивался по шкале Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I) (на 14-й и 28-й дни терапии). Были прогенотипированы 11 SNP гена *DRD2*: rs6275, rs6277, rs6279, rs134655, rs179997, rs1076560, rs1076562, rs1801028, rs2283265, rs2734842, rs4245147. 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, а также для сравнения частот генотипов и аллелей. Для сравнения количественных переменных был использован однофакторный дисперсионный анализ.

Результаты. В ходе исследования не было обнаружено отклонения частот генотипов исследуемых SNP гена *DRD2* от равновесия Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Показано статистически достоверное различие в баллах по шкале Гамильтона ($p = 0,035$) и шкале CGI-I до начала лечения ($p = 0,005$) среди генотипов SNP rs134655. У пациентов с генотипом G/G наблюдался более высокий балл по шкале Гамильтона ($26,2 \pm 6,4$), чем у пациентов с генотипами C/C ($23,7 \pm 4,3$) и C/G ($23,1 \pm 4,9$). Балл по шкале CGI-S был наиболее высок у пациентов с генотипом G/G ($5,0 \pm 0,9$) в сравнении с пациентами, имевшими генотипы C/C ($4,5 \pm 0,7$) и C/G ($4,4 \pm 0,7$). Помимо того, данный полиморфизм был ассоциирован с баллом по шкале CGI-S на 14-й день терапии ($p = 0,034$). Для пациентов с генотипом G/G был характерен более высокий балл ($3,6 \pm 0,7$), чем у пациентов с генотипами C/C ($3,3 \pm 0,6$) и C/G ($3,2 \pm 0,6$). Статистически достоверное различие в баллах по шкале CGI-I на 28-й день терапии наблюдалось среди генотипов SNP rs6275 ($p = 0,030$). Пациенты с генотипом T/C имели более низкий балл по шкале CGI-I ($1,00 \pm 1,1$) в сравнении с другими генотипами: C/C ($1,6 \pm 1,4$) и T/T ($1,5 \pm 1,3$). Ассоциации других SNP гена *DRD2* с баллами по шкалам Гамильтона, CGI-S и CGI-I выявлено не было ($p > 0,05$).

Заключение. Таким образом, в ходе исследования было показано, что для генотипа G/G SNP rs134655 гена *DRD2* характерны более высокие значения баллов по шкалам Гамильтона и CGI-S до начала лечения. Вероятно, что данный генотип ассоциирован с более высокой тяжестью депрессии. Кроме того, продемонстрировано, что пациенты с генотипом T/C SNP rs6275 имеют более низкий балл по шкале CGI-I

на 28-й день лечения. Вероятно, что данный генотип ассоциирован с более выраженным ответом на антидепрессивную терапию.

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

ASSOCIATION OF *DRD2* GENE POLYMORPHISM WITH SEVERITY OF DEPRESSIVE SYMPTOMS AND ANTIDEPRESSANT THERAPY RESPONSE IN PATIENTS WITH DEPRESSIVE DISORDERS

Losenkov I. S., Pozhidaev I. V., Osmanova D. Z., Simutkin G. G.

Mental Health Research Institute, Tomsk

Depression is considered to be important social, economic and medical problem of modern society. Growing epidemiological data concerning this group of mental disorders shows its high incidence in population. Nowadays it is considered that dysfunction of dopaminergic system can be one of the depression pathogenesis factors. Deficiency of dopamine signalization is responsible for several depressive symptoms such as cognitive deficit, lack of motivation, anhedonia, reduction of motor activity, growing appetite. That is why searching of association of genes of dopaminergic system is very important.

Purpose of the study. The objective of the study was investigation of association of single nucleotide polymorphisms (SNP) of *DRD2* gene, encoding dopamine receptor D2, with severity of depressive symptoms and antidepressant therapy response in patients with depressive disorders.

Materials and methods. 161 patient (90 patients with depressive episode (ICD-10: F32), 71 patient with recurrent depressive disorder (ICD-10: F33)) were included in the study. Severity of depressive symptoms at baseline and by day 14 and 28 of therapy was evaluated using Hamilton scale (HDRS-17) and Clinical Global Impression – Severity scale (CGI-S). Antidepressant therapy response by day 14 and 28 of therapy was evaluated using Clinical Global Impression – Improvement scale (CGI-I). 11 SNPs (rs6275, rs6277, rs6279, rs134655, rs179997, rs1076560, rs1076562, rs1801028, rs2283265, rs2734842, rs4245147) of *DRD2* gene were genotyped. The Hardy-Weinberg equilibrium of genotypic frequencies was tested by the chi-square test. Statistical analyses were performed using the SPSS software, release 20.0, for Windows. p values less than 0.05 were considered as significant. The chi-squared test was used for between-group comparison of genotypic or allelic frequencies. Between-group differences in continuous variables were evaluated using one-way analysis of variance.

Results. The genotype distribution of *DRD2* gene polymorphisms was in consistency with the Hardy-Weinberg equilibrium ($p > 0.05$). Statistically significant difference in scores of Hamilton ($p = 0.035$) and CGI-S ($p = 0.005$) scales at baseline was found among the genotypes of SNP rs134655. Patients with G/G genotype had higher Hamilton scale score (26.2 ± 6.4) comparing with patients with C/C (23.7 ± 4.3) and C/G (23.1 ± 4.9) genotypes. CGI-S scale score was higher among patients with G/G genotype (5.0 ± 0.9) comparing with patients with C/C (4.5 ± 0.7) and C/G (4.4 ± 0.7) genotypes. SNP rs134655 was associated with CGI-S score by day 14 of treatment ($p = 0.034$). Patients with G/G genotype had higher score (3.6 ± 0.7) comparing with patients with C/C (3.3 ± 0.6) and C/G (3.2 ± 0.6) genotypes. Statistically significant difference in scores of CGI-I scale by day 28 of therapy was found among genotypes of SNPrs6275 ($p = 0.030$). Patients with T/C genotype had higher CGI-I scale score (1.00 ± 1.1) comparing with patients with C/C (1.6 ± 1.4) and T/T (1.5 ± 1.3) genotypes. No association of other SNP of *DRD2* gene with Hamilton, CGI-S and CGI-I scales scores was found.

Conclusion. Consequently our study showed higher Hamilton and CGI-S scales scores at baseline in patients with G/G genotype of SNP rs134655 of *DRD2* gene. This genotype possibly associated with higher severity of depression. Also it was found that patients with T/C genotype of SNP rs6275 had lower CGI-I scale score by day 28 of treatment. This genotype possibly associated with higher response to antidepressant therapy.

This work was supported by the Russian Science Foundation, grant no.14-35-00023 «Laboratory of pharmacogenetic research on personalized therapy of mental and neurodegenerative disorders».

РОЛЬ АУТОАНТИТЕЛ К НЕЙРОМЕДИАТОРАМ В ФОРМИРОВАНИИ АДДИКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

**Мастерова Е. И.¹, Невидимова Т. И.¹, Савочкина Д. Н.¹,
Давыдова Т. В.², Ветрилэ Л. А.², Фомина В. Г.², Захарова И. А.²**

¹ НИИ психического здоровья», Томск, Россия

² ФГБНУ НИИ общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия

Согласно концепции дисрегуляционной патологии интегративных систем (Крыжановский Г. Н., 2002), иммунная система может вовлекаться в патогенез различных нозологических форм заболеваний ЦНС, включая аддиктивные расстройства (Евсеев В. А. и др., 2006). Важную роль при этом играет активация продукции провоспалительных цитокинов и аутоантител к патогенетически значимым нейротрансмиттерам.

Целью работы было изучение участия аутоантител к нейромедиаторам на разных этапах формирования зависимости от психоактивных веществ (ПАВ).

Обследовано 208 человек, из них 139 лиц мужского пола и 69 лиц женского пола. Средний возраст обследованных составил $22,4 \pm 0,3$ года. В первую группу вошли лица с аддиктивными расстройствами (преимущественно с синдромом зависимости от опиоидов) ($N=121$). Вторую группу составили эпизодические потребители ПАВ ($N=32$). В третью группу вошли условно здоровые лица (контрольная группа) ($N=55$). Фенотипирование субпопуляций $CD2^+$, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD95^+$, $CD20^+$ -лимфоцитов осуществлялось на проточном цитофлуориметре FACS Calibur (компания BD, США) и в иммунофлуоресцентном тесте (Ветлугина Т. П. и др., 2000; Сизякина А. П., Андреева И. И., 2005). Определялись концентрации сывороточных IgM, IgG, IgA, уровень ЦИК (Петров Р. В., 1992). Супернатанты культур цельной крови, индуцированных липополисахаридом (Sigma), исследовались на наличие интерлейкина- 1β (ИЛ- 1β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов производства ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург). Уровни аутоантител к нейромедиаторам дофамину, норадреналину, серотонину в сыворотке крови определялись методом ИФА с использованием в качестве тест-антигенов конъюгатов нейромедиатора с бычьим сывороточным альбумином, полученных в ФГБУ НИИ общей патологии и патологической физиологии (г. Москва).

Проводился сравнительный анализ групп, различающихся уровнями аутоантител к нейромедиаторам. Были выделены группы эпизодических потребителей ПАВ с низкими (уровни нейроантител ниже контрольных) и средними (содержание аутоантител к дофамину выше контрольного, уровни аутоантител к норадреналину и серотонину равны контрольным) уровнями нейроантител; зависимых потребителей ПАВ с высокими (уровни нейроантител выше контрольных) и средними (уровни аутоантител к дофамину и норадреналину равны контрольным, содержание аутоантител к серотонину выше контрольного) уровнями нейроантител.

Лабораторным исследованием у эпизодических потребителей ПАВ со средними уровнями аутоантител к нейромедиаторам выявлено снижение продукции ФНО- α [$327,4$ ($308,4$; $461,4$) пг/мл и $822,4$ ($615,9$; $1030,9$) пг/мл, $p < 0,05$], ИЛ- 1β [$198,5$ ($147,3$; $207,3$) пг/мл и $218,8$ ($211,3$; $376,0$) пг/мл, $p < 0,05$] по сравнению с лицами с низкими уровнями нейроантител [(Median (LQ, UQ)].

У зависимых от ПАВ лиц с высокими уровнями нейроантител отмечено снижение субпопуляции CD16⁺-лимфоцитов [7,0 (5,0; 12,0) % и 14,0 (8,0; 18,0) %, $p < 0,05$], повышение уровня ЦИК [105,0 (85,0; 30,0) усл. ед. и 74,0 (49,0; 94,0) усл. ед. $p < 0,05$], тенденция к снижению субпопуляции CD20⁺-лимфоцитов [8,5 (7,0; 12,0) % и 12,0 (8,0; 16,0) %, $p < 0,1$], возрастанию уровня IgM [2,1 (1,4; 3,2) г/л и 1,9 (1,4; 2,4) г/л, $p < 0,1$] по сравнению с лицами со средними уровнями нейроантител [Median (LQ, UQ)].

Таким образом, для лиц с эпизодическим употреблением ПАВ возрастание содержания аутоантител к дофамину сопровождается снижением уровня продукции ФНО- α , ИЛ-1 β . У лиц с зависимостью от ПАВ высокие уровни нейроантител сопровождаются признаками супрессии клеточного и стимуляции гуморального звеньев иммунитета.

Работа поддержана грантом РГНФ (проект № 16-06-00617).

THE ROLE OF AUTOANTIBODIES TO NEUROTRANSMITTERS IN FORMATION OF ADDICTIVE DISORDERS

Masterova E. I.¹, Nevidimova T. I.¹, Savochkina D. N.¹,
Davydova T. V.², Vetrile L. A.², Fomina V. G.², Zakharova I. A.²

¹ Mental Health Research Institute, Tomsk

² FSBSI General Pathology and Pathophysiology Research Institute, Moscow

According to the concept of disregulatory pathology of integrative systems (Kryzhanovskii G. N., 2002) the immune system can be involved in pathogenesis of various nosological forms of diseases of CNS, including addictive disorders (Evseyev V. A. et al., 2006). The important role is played herewith by activation of production of pro-inflammatory cytokines and autoantibodies to pathogenetically significant neurotransmitters. Study of participation of autoantibodies to neurotransmitters at different stages of formation of substance dependence was the purpose of the work.

208 persons (139 male and 69 female persons) were examined. Mean age of probands was 22.4 \pm 0.3 years. The first group included persons with addictive disorders (mainly with opioid dependence syndrome) (n=121); the second group included episodic users of psychoactive substances (n=32); the third group included tentatively healthy persons (control group) (n=55). Phenotyping of subpopulations of CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD95⁺, CD20⁺-lymphocytes was carried out on the flow cytofluorimeter FACS Calibur (company BD, US) and in the immunofluorescent test (Vetlugina T. P. et al., 2000; Sizyakina A. P., Andreyev I. I., 2005). Concentrations of serum IgM, IgG, IgA, level of CIC were measured (Petrov R. V.,

1992). Supernatants of whole blood cultures induced by lipopolysaccharide (Sigma) were investigated for interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) by method of immune-enzyme analysis (IEA) with use of sets of reagents produced by LLC Proteinovy Kontur (St. Petersburg). The levels of autoantibodies to neurotransmitters dopamine, noradrenaline, serotonin in serum of blood were identified by IEA method with use of the conjugates of neurotransmitter with bovine serum albumin as test antigens obtained at FSBSI «General Pathology and Pathophysiology Research Institute» (Moscow).

The comparative analysis of the groups differing in levels of autoantibodies to neurotransmitters was carried out. Groups of episodic users of psychoactive substances with low (levels of neuroantibodies are lower than control) and middle (content of autoantibodies to dopamine is higher than control, levels of autoantibodies to noradrenaline and serotonin are equal to control) levels of neuroantibodies and dependent users of psychoactive substances with high (levels of neuroantibodies are higher than control) and middle (levels of autoantibodies to dopamine and noradrenaline are equal to control, content of autoantibodies to serotonin is higher than control) levels of neuroantibodies were distinguished.

Laboratory investigation in episodic users of psychoactive substances with middle levels of autoantibodies to neurotransmitters has revealed decrease in production of TNF- α [327.4 (308.4; 461.4) pg/ml and 822.4 (615.9; 1030.9) pg/ml, $p < 0.05$], IL-1 β [198.5 (147.3; 207.3) pg/ml and 218.8 (211.3; 376.0) pg/ml, $p < 0.05$] in comparison with persons with low levels of neuroantibodies [(Median (LQ, UQ)].

In persons dependent on psychoactive substances with high levels of neuroantibodies, decrease in subpopulation of CD16⁺-lymphocytes [7.0 (5.0; 12.0) % and 14.0 (8.0; 18.0) %, $p < 0.05$], increase in level of CIC [105.0 (85.0; 30.0) standard units and 74.0 (49.0; 94.0) standard units $p < 0.05$], tendency to decrease in subpopulation of CD20⁺-lymphocytes [8.5 (7.0; 12.0) % and 12.0 (8.0; 16.0) %, $p < 0.1$], to increase in level of IgM [2.1 (1.4; 3.2) g/l and 1.9 (1.4; 2.4) g/l, $p < 0.1$] in comparison with persons with middle levels of neuroantibodies [Median (LQ, UQ)] have been found.

Thus, for persons with episodic use of psychoactive substances the increase in content of autoantibodies to dopamine is accompanied by decrease in level of production of TNF- α , IL-1 β . In persons with dependence on psychoactive substances high levels of neuroantibodies are accompanied by signs of the suppression of cellular and stimulation of humoral links of the immunity.

Work has been supported by RHSF grant (project No.16-06-00617).

ВКЛАД ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА СЕРТОНИНОВОГО РЕЦЕПТОРА *HTR2C* В РАЗВИТИЕ АЛКОГОЛИЗМА: ЭТНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ

Михалицкая Е. Г., Федоренко О. Ю.

НИИ психического здоровья, Томск, Россия

Актуальность. Распространенность алкоголизма в последние годы в Республике Тыва превысила в 2,5 раза средние показатели по РФ. Нарушения функционирования серотонинергической системы мозга играют важную роль в формировании данной патологии. В связи с этим представляются актуальными сравнительные этногенетические исследования серотонинергической системы у больных алкоголизмом в различных популяциях.

Цель исследования – выявить ассоциации полиморфного варианта Cys23Ser гена серотонинового рецептора *HTR2C* (rs6318) с алкоголизмом у мужчин в русской и тувинской популяциях.

Материалы и методы. Обследовано 287 больных алкоголизмом (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 проведена с помощью программы SPSS, версия 15,0.

Результаты и обсуждение. В русской популяции не выявлено различий между больными алкоголизмом и здоровыми мужчинами по полиморфизму Cys23Ser гена серотонинового рецептора *HTR2C* (rs6318). В тувинской популяции частота генотипа C/- изучаемого полиморфного варианта у мужчин больных алкоголизмом (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 алкоголизмом 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 %) была значительно ($\chi^2=4,901$, $p=0,027$) выше по сравнению со здоровыми мужчинами тувинской национальности (1 %).

Выявленные особенности формирования алкоголизма в Республике Тыва отражают этногенетическую специфику, на знании которой должны основываться диагностика, терапия, 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».

CONTRIBUTION OF SEROTONIN RECEPTOR GENE *HTR2C* POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF ALCOHOLISM: ETHNOGENETIC DIFFERENCES

Mikhailickaya E. G., Fedorenko O. Yu.

Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia

Background. The prevalence of alcoholism in the Republic of Tyva has exceeded recently two and a half times the average for the Russian Federation. Dysfunction of the brain serotonergic system plays a significant role in the pathophysiology of this disorder. In this respect the comparative ethnogenetic studies of serotonergic system in patients with alcoholism in different populations are currently important.

Aim of our study was to identify associations between Cys23Ser polymorphic variant of HTR2C serotonin receptor gene (rs6318) in men with alcoholism in Russian and Tuvinian populations.

Methods. The study involved 287 patients with alcoholism (186 Russian men and 101 Tuvinian men). Control groups consisted of 93 healthy Russian men, and 96 healthy Tuvinian men. Genomic DNA was isolated by phenol-chloroform extraction. Genotyping of Cys23Ser polymorphic variant of HTR2C serotonin receptor gene (rs6318) was done by real-time PCR using a TaqMan1 Validated SNP Genotyping Assay on the «StepOne Plus» (Life Technologies, USA). Statistical analysis was done using SPSS, version 15.0.

Results and discussion. In Russian population there were no differences between patients with alcoholism and healthy men on Cys23Ser polymorphism of HTR2C serotonin receptor gene (rs6318). In Tuvinian population frequency of C/ – genotype of studied polymorphism in men with alcoholism was significantly ($\chi^2=4.778$, $p=0.029$) higher compared to healthy men (1 %). The odds ratio (OR) for genotype C/ – was 7.92 ($p=0.029$, 95 % CI 0.90—69.42). When compared patients with alcoholism between Russian and Tuvinian populations the statistical differences were not found ($X^2=1.280$, $p=0.258$). The genotype C/ – frequency in healthy Tuvinian men (7.5 %) was significantly ($\chi^2=4.901$, $p=0.027$) higher compared to healthy Tuvinian men (1 %).

The revealed features of the alcoholism formation in the Republic of Tyva reflect the ethnogenetic specifics of knowledge which the diagnostics, therapy and prevention of dependence with the expansion of ethnic boundaries of rehabilitation should be based.

This work was supported by the RHSF grant no.14-06-00531-a «Psychosocial, ethnocultural and genetic determinants of alcohol dependence among the indigenous population of Siberia».

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЗАТЯЖНОГО ТЕЧЕНИЯ НЕВРОТИЧЕСКИХ, СВЯЗАННЫХ СО СТРЕССОМ РАССТРОЙСТВ

**Никитина В. Б., Менявцева Т. А., Мальцев В. С., Сазонова О. В.,
Пыгина Л. П., Мартыненко Л. И., Мальцева С. Н.**

НИИ психического здоровья, Томск, Россия

Задачей настоящего исследования является поиск иммунологических критериев прогнозирования на раннем этапе невротических, связанных со стрессом расстройств, их затяжного течения с формированием стойкого изменения личности.

Клинико-иммунологическое исследование проведено у 98 человек (18 мужчин и 80 женщин, средний возраст составил $41,13 \pm 8,43$ года), проходивших курс лечения в клинике НИИ психического здоровья (Томск). Диагностическая оценка психопатологической симптоматики осуществлялась по МКБ-10. У 54 больных было диагностировано расстройство приспособительных реакций (F43.2), у 44 больных – стойкое изменение личности после перенесенного психического расстройства (F62.1). Для определения клинических синдромов иммунной недостаточности (ИН) использовали «Карту диагностики иммунной недостаточности» с выделением основных иммунопатологических синдромов: инфекционного, аллергического и аутоиммунного. Для определения иммунного статуса применяли комплекс стандартных иммунологических тестов.

Расстройство приспособительных реакций – состояние, стоящее на грани между нормальной человеческой реакцией на стресс и психическим заболеванием. Опасность его обусловлена во многом именно этой «промежуточностью», затрудняющей для самого человека и его окружения адекватную оценку данного состояния как болезненного и требующего квалифицированной помощи. От своевременности и качества оказанной помощи зависит исход заболевания: полное выздоровление с переходом на качественно новый уровень адаптации или хронизация

патологического процесса и переход в серьезное психическое заболевание, такое как стойкое изменение личности. Психотравмирующие переживания в этом случае имеют тенденцию сохраняться даже некоторое время после исчезновения ситуации, вызвавшей их. Появляются новые формы реагирования в виде тревожности, ригидности переживаний. Возникают функциональные нейродинамические сдвиги в центральной нервной системе и нарастает удельный вес разнообразных психосоматических отклонений. Хронические микросоциальные средовые воздействия приводят к образованию, закреплению патологических условных связей и способствуют биологической перестройке личностного склада. При этом стрессовые события могут превышать возможности конкретного индивида, приводить к болезненной «ломке» социально-биологических механизмов адаптации и формированию стойких изменений личности [1, 2, 8].

В нейроанатомическом плане стресс связывают с нарушением состояния лимбической системы мозга, где расположены эмоциональные зоны, и которая является центральным отделом регуляции функций иммунной защиты [9]. Чрезмерная гиперактивность эмоциональных зон лимбической системы при стрессе дезорганизует деятельность регуляторного аппарата, нарушает нейроиммунную регуляцию, индуцирует патологию функции иммунной системы [4]. Это приводит к формированию иммунной недостаточности, снижению сопротивляемости к инфекциям, развитию хронических и рецидивирующих процессов, что осложняет клиническую картину невротических, связанных со стрессом расстройств и способствует их затяжному течению [3, 5, 6].

Нами разработан способ прогнозирования затяжного течения невротических, связанных со стрессом расстройств на раннем этапе заболевания с применением иммунологических критериев [7]. Дополнительно к клиническим критериям выделяются иммунологические критерии отграничения начальных и затяжных форм пограничных нервно-психических расстройств, что помогает выделить лиц, страдающих этими расстройствами, уже на начальных этапах заболевания и позволяет предотвратить неблагоприятную тенденцию в динамике пограничных состояний. Выявление у пациентов иммунной недостаточности и определение ряда иммунологических параметров позволяет прогнозировать переход расстройства приспособительных реакций в затяжное хроническое течение с формированием стойкого изменения личности. При наличии клинических синдромов иммунной недостаточности, при снижении содержания В-лимфоцитов и количества активированных Т-лимфоцитов HLADR⁺-фенотипа менее 18 % и при повышении содержания цитотоксических Т-лимфоцитов CD8⁺-фенотипа более 24 %,

уровня циркулирующих иммунных комплексов более 127 усл. ед. прогнозируют возможность перехода расстройства приспособительных реакций как раннего этапа невротических, связанных со стрессом расстройств в затяжное хроническое течение с формированием стойкого изменения личности.

Л и т е р а т у р а

1. Аксенов М. М., Семке В. Я., Ветлугина Т. П., Белокрылова М. Ф., Гуткевич Е. В., Иванова С. А., Никитина В. Б., Епанчинцева Е. М. Клиническая динамика пограничных нервно-психических расстройств // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2006. – № 3. – С.13—16.
2. Аксенов М. М., Гычев А. В., Белокрылова М. Ф., Семке В. Я., Ветлугина Т. П., Никитина В. Б., Перчаткина О. Э., Рудницкий В. А., Левчук Л. А., Костин А. К. Стрессоустойчивость и дезадаптация при непсихотических психических расстройствах (итоги комплексной темы НИР ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, 2009—2012 гг.) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 4. – С.11—17.
3. Ветлугина Т. П., Невидимова Т. И., Никитина В. Б., Лобачева О. А., Бохан Н. А., Семке В. Я. Патогенетическое обоснование технологии иммунокоррекции при психических расстройствах и болезнях зависимости // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 1 (76). – С.7—12.
4. Крыжановский Г. Н., Акмаев И. Г., Магаева С. В., Морозов С. Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в норме и патологии. – М. : Медицинская книга, 2010. – 288 с.
5. Никитина В. Б., Ветлугина Т. П., Епанчинцева Е. М., Аксенов М. М. Вторичная иммунная недостаточность как фактор риска развития затяжного течения невротических, связанных со стрессом расстройств // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2008. – № 1 (48). – С.43—47.
6. Никитина В. Б. Роль иммунных механизмов в клинической динамике посттравматических стрессовых расстройств // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 3 (54). – С.14—16.
7. Никитина В. Б., Ветлугина Т. П., Лебедева В. Ф., Мальцева С. Н. Способ прогнозирования затяжного течения невротических расстройств. Патент на изобретение № 2421727. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ 20 июня 2011 г.
8. Семке В. Я., Рудницкий В. А., Епанчинцева Е. М., Ошаев С. А., Ветлугина Т. П., Никитина В. Б. Сравнительная характеристика влияния интенсивных психотравм различной природы (на примере экологической катастрофы и боевого стресса) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 6. – С. 89—93.
9. Heimer L., Van Hoesen G. W. The limbic lobe and its output channels: implications for emotional functions and adaptive behavior // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2006. – Vol. 30, № 2. – P.126—147.

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗА СРОКОВ ФОРМИРОВАНИЯ И РАЗВИТИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА СЕМЕЙНОЙ ОТЯГОЩЕННОСТИ И ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА

Николишин А. Е., Чупрова Н. А., Бродянский В. М., Кибитов А. О.

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

Генетический вклад в этиопатогенез алкогольной зависимости значителен и оценивается в 40—70 %. Влияние семейной отягощенности по наркологическим заболеваниям, как генетического фактора, на формирование, развитие и течение алкогольной зависимости нуждается в исследовании в группе пациентов разного пола с применением доказательных количественных подходов. Имеет значение не только факт заболевания среди кровных родственников пациента, но и количество таких случаев, или степень отягощенности, как мера давления «генетического груза».

Цель: выявить возможные различия в формировании и течении алкогольной зависимости у пациентов разного пола с различной степенью семейной отягощённости.

Материалы и методы. В исследование вошли 464 стационарных пациента Клиники НИИ Наркологии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России с диагнозом «алкогольная зависимость» (F10.2 по МКБ-10), этнические русские, из них 109 (23 %) женщин, средний возраст ($Me \pm SD$) которых составил $41 \pm 13,33$ года), и 355 (77 %) мужчин (средний возраст $42 \pm 13,37$ года). Пациенты с диагнозами «органические, включая симптоматические, психические расстройства» (F00—F09), «шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства» (F20—F29), «расстройства настроения» (F30—F39) не включались в исследование. Изучали данные о развитии и течении заболевания: возраст первой пробы алкоголя, возраст первой госпитализации, возраст начала злоупотребления алкоголем, возраст формирования синдрома отмены алкоголя (СОА).

Информацию о семейной отягощенности по наркологическим заболеваниям получали путем клинического интервью пациента и близкого родственника (чаще матери), оценивали факт наличия семейной отягощенности, а также ее степень (средняя степень – один кровный родственник, больной алкогольной зависимостью, высокая степень – два и более родственника, больных алкогольной зависимостью).

Также оценивали индивидуальный уровень генетического риска развития болезней зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) путем генопрофилирования. Образцы ДНК, полученные из венозной крови, генотипировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом. По результатам генотипирования оценивали итоговый (результатирующий) уровень генетического риска у каждого пациента в баллах: от низкого (0,5 балла) до крайне высокого (3 и более баллов). В данном исследовании использован базовый вариант генопрофиля: 5 полиморфных локусов 2 ключевых генов DA системы: 1) оценка общего генетического риска: базовые универсальные генетические маркеры по генам дофаминавого рецептора второго типа и фермента тирозингидроксилазы, при выявлении генетического маркера начисляли 1 балл в оценке итогового уровня риска; 2) оценка специфического риска: дополнительные маркеры по гену дофаминавого рецептора четвертого типа, при выявлении генетического маркера начисляли 0,5 балла в оценке итогового уровня риска. Баллы отражают статистически достоверную вероятность развития заболевания у носителей генетических маркеров. Проводили сравнение групп с различной степенью семейной отягощенности и отсутствием отягощенности.

Результаты. В исследованной выборке 392 пациента (84,5 %) сообщали о наличии семейной отягощенности, средняя степень отягощенности отмечалась у 235 пациентов (50,6 %), высокая степень – у 157 пациентов (33,8 %). Группы сравнения не различались по доле женщин и мужчин ($p=0,528$). Пациенты с наличием семейной отягощенности в целом ($Me \pm SD$, $25 \pm 10,61$ года, $p=0,011$), со средней степенью отягощенности ($25 \pm 10,38$ года, $p=0,075$, тренд) и с высокой степенью отягощенности ($23 \pm 10,91$ года, $p=0,001$) раньше начинали систематическое злоупотребление алкоголем, чем пациенты без семейной отягощенности ($28,5 \pm 9,27$ года). Важно, что имеются различия между пациентами с высокой и средней степенью отягощенности по возрасту начала злоупотребления алкоголем ($p=0,013$) и по возрасту первой пробы алкоголя ($16 \pm 13,92$ года и $16 \pm 15,82$ года, $p=0,04$). Доля пациентов с ранним началом злоупотребления алкоголем (до 22 лет) на уровне, близком к достоверному, была выше в группе пациентов с высокой степенью семейной отягощенности (36,95 %), чем в группе со средней степенью семейной отягощенности (28,09 %, $p=0,06$). У пациентов с семейной отягощенностью в целом СОА развивается раньше ($30 \pm 16,11$ года, $p=0,013$) со средней ($34 \pm 14,46$ года, $p=0,063$) и высокой степенью отягощенности ($28 \pm 17,30$ года, $p=0,003$), чем у пациентов без семейной отягощенности ($34 \pm 14,46$ года).

Вновь имеются различия между пациентами с высокой и средней степенью отягощенности по возрасту СОА ($p=0,055$). Как результат, первая госпитализация у пациентов с высокой степенью отягощенности происходит достоверно раньше ($36\pm 15,03$ года), чем у пациентов со средней степенью отягощенности ($40\pm 17,45$ года, $p=0,002$) и у пациентов без семейной отягощенности ($41\pm 16,04$ года, $p=0,008$). Доля пациентов с ранним формированием алкогольного абстинентного синдрома (до 30 лет) оказалась выше в группе пациентов с семейной отягощенностью [$p=0,012$, ОШ ДИ 95 % 1,97 (1,15; 3,39)], особенно в группе пациентов с высокой степенью семейной отягощенности [$p=0,0004$, ОШ ДИ 95 % 2,82 (1,16; 5,11)].

Пациенты сравнивались по уровню генетического риска. Средний генетический риск (< 2) был выявлен у 245 пациентов (52,8 %), высокий генетический риск (> 2) – у 219 пациентов (47,2 %). Оценка уровня влечения к алкоголю при поступлении с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) на уровне, близком к достоверному, показала более выраженную тягу к алкоголю у пациентов с высоким генетическим риском, чем у пациентов со средним генетическим риском ($p=0,060$), что требует дальнейшего изучения. Также у пациентов с высоким генетическим риском алкогольный абстинентный синдром формируется раньше, чем у пациентов со средним генетическим риском ($p=0,029$).

При этом уровень генетического риска развития болезней зависимости от психоактивных веществ выше у пациентов со средней степенью отягощенности ($2\pm 0,9$), чем у пациентов с высокой степенью отягощенности ($1,5\pm 0,86$, $p=0,024$), что требует дальнейшего изучения и может быть связано с неполнотой данных об отягощенности пациентов.

Выводы. Показано, что вне зависимости от пола наличие семейной отягощенности и её высокая степень ускоряют развитие и формирование алкогольной зависимости и являются фактором риска развития данного заболевания. С помощью количественного анализа семейной отягощенности и генетического риска пациента на ранних этапах заболевания можно прогнозировать темп формирования, развития и тяжесть течения алкогольной зависимости.

THE ABILITY TO PREDICT THE TERMS OF FORMATION AND DEVELOPMENT OF ALCOHOL DEPENDENCE USING QUANTITATIVE ANALYSIS OF FAMILIAL VULNERABILITY AND GENETIC RISK

Nikolishin A. E., Chuprova N. A., Brodyansky V. M., Kibitov A. O.

Federal State Budgetary Institution «Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

The genetic contribution to the etiopathogenesis of alcohol dependence is significant and is estimated at 40—70 %. The impact of the familial vulnerability for substance use disorders, as a genetic factor, on the formation, development and course of alcohol dependence requires study in a group of patients of different gender with the use of evidence-based quantitative approaches. What matters is not only the fact of the disease among the patient's blood relatives, but also the number of such cases, or the degree of the vulnerability, as a coercive measure of «genetic load».

Objective: To identify possible differences in the formation and course of alcohol dependence in patients of different gender with different degrees of familial vulnerability.

Materials and methods. The research included 464 inpatients of NSC Addiction Clinic (Moscow), branch of Serbsky Center with a diagnosis of «alcohol dependence» (F10.2 according to ICD-10), ethnic Russian, of which 109 (23 %) women (average age (Me±SD, 41±13.33 years) and 355 (77 %), men (42±13.37 years). Patients with a diagnosis of «organic, including symptomatic, mental disorders» (F00—F09), «schizophrenia, schizotypal and delusional disorders» (F20—F29), «mood disorders» (F30—F39) were not included in the study. We examined data on the development and course of the disease: age at first alcohol intake, age at first hospitalization, age of onset of alcohol abuse, the age of the formation of post-acute withdrawal syndrome (PAWS).

The information about the familial vulnerability for substance abuse was obtained by clinical interview with the patient and close relative (usually the mother), which assessed the fact of existence of familial vulnerability, as well as its level (average – one blood relative, suffering from alcohol dependence, high – two or more relatives with alcohol dependence).

The individual level of genetic risk of the addiction disease progression was assessed by genotyping. DNA samples, that were obtained from venous blood, were genotyped by polymerase chain reaction (PCR) followed by restriction analysis. According to the results of genotyping the outcome (resulting) level of genetic risk for each patient on a scale from low (0.5 points)

to very high (3 or more points) was evaluated. This study used a basic version of genoprofile: 5 polymorphic loci of 3 key genes of YES System: 1) assessment of the overall genetic risk: basic universalistic genetic markers for the genes of the dopamine receptor type 2 and tyrosine hydroxylase enzyme, the detection of a genetic marker charged 1 point in the evaluation of the final level of risk; 2) evaluation of specific risks: the additional marker for the gene of the dopamine receptor type 4, the detection of genetic marker charged 0.5 points in the evaluation of the final level of risk. Points represent a statistically accurate probability of the development of the disease in carriers of genetic markers. A comparison was made between groups with varying levels of familial vulnerability and absence of vulnerability.

Results. In our selection 392 patients (84.5 %) reported to have familial vulnerability, the average level of vulnerability was in 235 patients (50.6 %), a high level – in 157 patients (33.8 %). Comparison groups didn't differ in the proportion of men/women ($p=0.528$). Patients with familial vulnerability in overall ($Me\pm SD$, 25 ± 10.61 years, $p=0.011$), with average level of vulnerability (25 ± 10.38 years, $p=0.075$, trend) and with a high level of vulnerability (23 ± 10.91 years, $p=0.001$) were confirmed to begin systematical alcohol abuse earlier than patients without familial vulnerability (28.5 ± 9.27 years). It is important that there are differences between patients with high and average levels on age of onset of alcohol abuse ($p=0.013$) and age of first alcohol taste (16 ± 13.92 years and 16 ± 15.82 years, $p=0.04$). The proportion of patients with early onset of alcohol abuse (up to 22 years) at a level close to the significant is higher in the group of patients with a high level of familial vulnerability (36.95 %) than in the group with average familial vulnerability (28.09 %, $p=0.06$).

Patients with familial vulnerability in overall are developing PAWS earlier (30 ± 16.11 years, $p=0.013$), with average (34 ± 14.46 years, $p=0.063$) and high level of vulnerability (28 ± 17.30 years, $p=0.003$) than in patients without a familial vulnerability (34 ± 14.46 years). Again, there are differences between patients with high and average level of vulnerability on PAWS age ($p=0.055$). As a result, first hospitalization in patients with a high level of vulnerability occurs accurately earlier (36 ± 15.03 years) than in patients with average level of vulnerability (40 ± 17.45 years, $p=0.002$) and without familial vulnerability (41 ± 16.04 , $p=0.008$). Proportion of patients with early formation of the alcohol withdrawal syndrome (up to 30 years) is higher in group of patients with a familial vulnerability [$p=0.012$, OR CI 95 % 1.97 (1.15; 3.39)], especially in group of patients with a high level of familial vulnerability [$p=0.0004$, OR CI 95 % 2.82 (1.16; 5.11)].

Patients were compared by the level of genetic risk. The average genetic risk (<2) was in 245 patients (52.8 %), high (> 2) – in 219 patients (47.2 %). The assessment of the level of craving for alcohol on admission using a visual analog scale (VAS) at a level close to a significant, showed a more pronounced craving for alcohol in patients with high genetic risk than patients with an average genetic risk ($p=0.060$), that requires further study. Also, in patients with high genetic risk the alcohol withdrawal syndrome is formed earlier than in patients with an average genetic risk ($p=0.029$).

Wherein the level of genetic risk of development of addiction disorders from psychoactive substances is higher in patients with average level of vulnerability (2 ± 0.9), than in patients with high level of vulnerability (1.5 ± 0.86 , $p=0.024$), that requires further study and may be due to the incompleteness of the data about patients' vulnerability.

Conclusions. Regardless of gender, the presence of familial vulnerability and its high degree accelerate the development and formation of alcohol dependence and are a risk factor for this disease progression. With quantitative analysis of familial vulnerability of the patient at the early stages of the disease it is possible to predict the rate of formation, development and severity of alcohol dependence course.

ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ ДОФАМИНОВЫХ И СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И РАЗВИТИЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ НА ФОНЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

Османова Д. З., Федоренко О. Ю.

НИИ психического здоровья, Томск, Россия

Одним из распространенных и серьезных побочных эффектов антипсихотической терапии является гиперпролактинемия, которая существенно снижает качество жизни пациентов, а также требует замены лекарственного средства или назначения корригирующих средств, что повышает стоимость лечения и в целом затрудняет продолжение антипсихотической терапии.

Цель: Изучение полиморфных вариантов 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 пациентов с шизофренией.

Методы. Выборка для исследования составила 446 пациентов Сибирского региона (этнически русские), из них 225 женщин и 221 муж-

чина, средний возраст составил $42,1 \pm 1,4$ года. 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). Генотипирование по исследуемым генам проводилось в Учреждении геномного анализа, Лаборатории генетики университета Гронингена, с использованием The MassARRAY® System by Agena Bioscience™. Контрольные измерения концентрации ДНК производили на приборе Thermo Scientific NanoDrop 8000 UV-Vis Spectrophotometers.

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* ($\chi^2=4,685$; $p=0,030$), *rs12858300* гена *HTR2C* ($\chi^2=9,429$; $p=0,002$) у женской выборки, *rs569959* гена *HTR2C* ($\chi^2=6,284$; $p=0,043$) 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, коррекции и лечения заболевания, а также 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).

POLYMORPHIC GENE VARIANTS OF DOPAMINE AND SEROTONIN RECEPTORS AND DEVELOPMENT OF HYPERPROLACTINEMIA AGAINST THE BACKGROUND OF ANTIPSYCHOTIC TREATMENT IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Osmanova D. Z., Fedorenko O. Y.

Mental Health Research Institute, Tomsk

One of the widespread and serious side effect of antipsychotic therapy is hyperprolactinemia, which significantly reduces the quality of life of patients, and also requires replacement of the drug or application of additional drugs, that increases the cost of treatment and generally complicates continued antipsychotic therapy.

Objective: The study of polymorphic gene variants of dopamine (*DRD1*, *DRD2*, *DRD2 / ANKK1*, *DRD3*, *DRD4*) and serotonin (*HTR1A*, *HTR1B*, *HTR2A*, *HTR2C*, *HTR3A*, *HTR3B*, *HTR6*) receptors as possible candidate genes of drug-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia.

Materials and methods. 446 Russian patients with schizophrenia were examined, including 225 women and 221 men. The mean age of patients was 42.1±1.4 years. The study complied with the principles of informed consent of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association; the study was approved by the Local Ethics Committee. Evaluation of serum prolactin was performed by ELISA using reagents set PRL Test System (USA). Genotyping was performed on the studied genes at the Institution of Genomic Analysis, the Laboratory of Genetics of the University of Groningen, with the use of The MassARRAY® System by Agena Bioscience™. Control measurements of the concentration of DNA were performed on the device Thermo Scientific NanoDrop 8000 UV-Vis Spectrophotometers.

Genotyping was carried out on 28 polymorphic variants of dopamine receptors genes *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) and 29 polymorphic variants of the serotonin receptor genes *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).

Results. All patients with schizophrenia were divided into two groups: those with and without hyperprolactinemia. We did not find any associations of polymorphic variants of the dopamine receptor genes (*DRD1, DRD2, DRD3, DRD4*) with the development of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia. Statistically significant results were obtained for polymorphic variants of the genes *rs6312 HTR2A* ($\chi^2=4.685$; $p=0.030$), *rs12858300 HTR2C* ($\chi^2=9.429$; $p=0.002$) in the female group, *rs569959 HTR2C* ($\chi^2=6.284$; $p=0.043$) in males, that suggests the participation of these polymorphic variants in the development of hyperprolactinemia.

Conclusion. Against the background of antipsychotic therapy a variety of pharmacokinetic and genetic factors underlies the basis of the phenomenon of hyperprolactinemia. Further search for genetic markers associated with the development of side effects of neuroleptic therapy will contribute to the development of effective methods of diagnosis, correction and treatment of disease, as well as of adherence of patients with mental disorders to psychotropic therapy.

This work was supported by the Russian Science Foundation (Grant no. 14-35-00023).

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ДОФАМИНОВОЙ И ОПИОИДНОЙ СИСТЕМ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАБИЛИЗАЦИИ РЕМИССИИ ПРИ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОПИАТОВ КОМБИНАЦИЕЙ НАЛТРЕКСОНА И ГУАНФАЦИНА: ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Палаткин В. Я.¹, Блохина Е. А.¹, Кибитов А. О.³,
Бродянский В. М.³, Вербицкая Е. В.¹, Гриненко А. Я.¹,
Сулимов Г. Ю.³, Крупицкий Е. М.^{1,2}, Звартау Э. Э.¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского, Москва, Россия

Цель: оценка влияния полиморфных вариантов генов опиоидной и дофаминовой систем на эффективность противорецидивной терапии зависимости от опиатов комбинацией опиоидного антагониста налтрексона и адреномиметика гуанфацина в рамках двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого исследования с двойной маскировкой.

Методы. В исследование был включен 301 пациент с диагнозом зависимости от опиатов после прохождения детоксикации в условиях стационара. Участники были рандомизированы в 4 исследуемые группы. Обследованные 1-й группы получали 6-месячный курс пероральной формы налтрексона (Н) 50 мг/сут и гуанфацина (Г) 1 мг/сут (Н+Г). 2-я группа получала налтрексон и плацебо (Н+ГП). 3-я группа – плацебо и гуанфацин (НП+Г). 4-я группа получала двойное плацебо (НП и ГП). Показателем эффективности терапии было удержание в программе лечения. Пациенты были генотипированы по полиморфным локусам генов: опиоидных рецепторов типов мю (OPRM1) и каппа (OPRK1), дофаминовых рецепторов 2 (DRD2) и 4 (DRD4) подтипов, ферментов катехол-орто-метилтрансферазы (COMT) и дофамин-бета-гидроксилазы (DBH), белка – трансмембранного переносчика дофамина (SLC6A3, DAT1) и альфа-2А-адренорецептора (ADRA2A) – фармакологической мишени гуанфацина.

Результаты. Независимо от вида терапии ряд генетических вариантов повышает шанс завершения программы лечения: аллель Т *DRD4* 521 (rs1800955) [$p=0,039$; OR 95 % ДИ 3,7 (1,1—12,7)]; log-rank критерий: $p=0,01$; аллель С *DRD2* C957T (rs 6277) [$p=0,03$; HR=0,6 (0,34—0,95)]; сочетания генотипов: *DRD4 VNTR* (LL) + OPRM1 A118G (rs1799971) (AA), $p=0,051$; *DRD2* C957T (TT) + OPRM1 (rs1074287) (CC), $p=0,025$; *DRD2* – 141C (II) + OPRM1 (rs510769) (AA), $p=0,035$; DBH Fau (CC) + OPRM1 (rs1074287) (CC), $p=0,0497$.

Независимо от вида терапии ряд генетических вариантов повышает риск рецидива: аллель Т (rs510769) *OPRM1* ($p=0,053$), аллель А (rs1799971, A118G) *OPRM1* ($p=0,056$), аллель S (количество повторов менее 7) экзон III 48 bp *DRD4 VNTR* [$p=0,001$; HR=3,1 (ДИ 95 % 1,57—6,18)]; сочетания генотипов: *DRD4* 521 C/T (TT) + *DRD2 Nco I* (TT), $p=0,026$; *DRD4* 521 C/T (TT) + *DRD2* – 141 C (II), $p=0,011$; *DRD4* 521 C/T (TT) + *OPRM1 A118G* (rs1799971) (AA), $p=0,011$; *DRD2 Nco I* (TT) + *ADRA2A* (CC), $p=0,012$; *DRD2 Nco I*(TT) + *OPRM1 A118G* (rs1799971) (AA), $p=0,02$.

Эффекты, зависящие от вида терапии: 1) только в группе пациентов, получавших налтрексон и гуанфацин (Н + Г), носители генотипа TT локуса *DRD4* 521 (rs1800955) достоверно дольше удерживались в программе терапии, чем остальные пациенты (генотипы CC и CT) (log-rank критерий $p=0,002$). Только в группе двойного плацебо (НП + ГП) носители аллеля Т локуса rs510769 *OPRM1* имели больший риск рецидива зависимости по сравнению с генотипом CC ($p=0,016$) и носители аллеля А локуса rs1799971 (A118G) *OPRM1* и больший риск рецидива по сравнению с генотипом GG ($p=0,008$) (FDR $p<0,0125$).

Выводы. Показано совместное влияние генов дофаминовой и опиоидной систем мозга на эффективность стабилизации ремиссии у больных с зависимостью от опиатов налтрексоном и гуанфацином. Генетические варианты локуса *DRD4* 521 (rs1800955) гена дофаминового рецептора типа 4 проявляются только в группе пациентов, получавших активные препараты, и в наибольшей степени связаны именно с фармакологическим эффектом налтрексона и гуанфацина. Полиморфизм гена μ -опиоидного рецептора, в особенности функционального варианта rs1799971 (A118G), в наибольшей степени проявляются в группе двойного плацебо, что заставляет предполагать существенное влияние этого гена на черты личности, темперамента и характера, особенно в контексте комплаентности. По результатам генотипирования возможно выявление высокорезистентных к терапии пациентов, а предварительное проведение генотипирования перед назначением вариантов фармакотерапии может повысить эффективность лечения зависимости от опиатов.

JOINT INFLUENCE OF DOPAMINE AND OPIOID GENE POLYMORPHISMS ON EFFECTIVENESS OF NALTREXONE AND GUANFACINE COMBINATION FOR STABILIZATION OF REMISSION AMONG OPIOID ADDICTS: DOUBLE BLIND RANDOMIZED PLACEBO CONTROLLED PHARMACOGENETIC STUDY

Palatkin V.¹, Blokhina E.¹, Kibitov A.³, Brodyansky V.³, Verbitskaya E.¹, Grinenko A.¹, Sulimov G.³, Krupitsky E.^{1,2}, Zvartau E.¹

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Russia

² Bekhterev Research Psychoneurological Institute, Russia

³ Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology, Russia

Objective: The study was designed to evaluate the influence of opioid receptor and dopamine system gene polymorphisms on treatment outcomes of the pharmacotherapy of opioid use disorder with combination of opiate receptor antagonist naltrexone and adrenoreceptor antagonist guanfacine in randomized double blind doubledummy placebo controlled clinical trial.

Methods: 301 heroin addicts who recently completed detoxification at addiction treatment hospital were randomized into four treatment groups: naltrexone, 50 mg/day+guanfacine, 1 mg/day (N + G); naltrexone+placebo (N + GP); placebo+guanfacine (NP + G); and double placebo (NP + GP). The primary outcome was treatment retention. All enrolled participants provided blood sample at baseline for genetic analysis of polymorphisms in following genes: μ - (OPRM1), kappa-opioid receptors (OPRK1), catechol-

O-methyltransferase (COMT), dopamine receptors types 2 (*DRD2*) and 4 (*DRD4*), dopamine-beta-hydroxylase, and dopamine transporter (SLC6A3, DAT1) and alpha-2-adrenoreceptor (*ADRA2A*) a pharmacological target of guanfacine.

Results. Regardless of provided treatment several polymorphisms of tested genes were associated with higher chance to complete the treatment program: allele T *DRD4* 521 (rs1800955) [p=0.039; OR 95 % CI 3.7 (1.1—12.7); log-rank test: p=0.01]; allele C *DRD2* C957T (rs 6277) [p=0.03; HR=0.6 (0.34—0.95)]; combination of genotypes: *DRD4* VNTR (LL) + OPRM1 A118G (rs1799971) (AA), p=0.051; *DRD2* C957T (TT) + OPRM1 (rs1074287) (CC), p=0.025; *DRD2* – 141C (II) + OPRM1 (rs510769) (AA), p=0.035; DBH Fau (CC) + OPRM1 (rs1074287) (CC), p=0.0497.

Regardless of provided treatment several polymorphisms of tested genes were associated with high risk of relapse: allele T (rs510769) OPRM1 (p=0.053), allele A (rs1799971, A118G) OPRM1 (p=0.056), allele S exon III 48 bp *DRD4* VNTR (p=0.001; HR=3.1, OR 95 % 1.57—6.18); combination of genotypes: *DRD4* 521 C/T (TT) + *DRD2* Nco I (TT), p=0.026; *DRD4* 521 C/T (TT) + *DRD2* – 141 C (II), p=0.011; *DRD4* 521 C/T (TT) + OPRM1 A118G (rs1799971) (AA), p=0.011; *DRD2* Nco I (TT) + *ADRA2A* (CC), p=0.012; *DRD2* Nco I (TT) + OPRM1 A118G (rs1799971) (AA), p=0.02.

The effects dependent on the treatment group: 1) in N + G group patient with genotype TT of locus *DRD4* 521 (rs1800955) had higher probability of completion of treatment program in comparison with other genotypes (CC and CT) (log-rank test: p=0.002); 2) in NP + GP group patients with carriers of allele T of locus rs510769 OPRM1 had higher risk of relapse as compared to genotype GG (p=0.008) (FDR p<0.0125).

Conclusion. The study showed joint influence of opioid receptor genes and genes of dopaminergic system on treatment outcomes of opioid dependence with oral naltrexone and guanfacine. Pharmacological effect of naltrexone and guanfacine was associated with genetic variants of locus *DRD4* 521 (rs1800955), since its effect was shown only in N + G group. Effect of polymorphism of rs1799971 (A118G) OPRM1 was demonstrated in double placebo group and is associated with personality characteristics of patients such as temperament, character and determines compliance. Genetic analysis is useful for determining potential responders to treatment of opioid dependence, genotyping can enhance effectiveness of pharmacotherapy.

ПРОТЕОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ IgG БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ БИОМАРКЕР ВЕДУЩЕЙ СИМПТОМАТИКИ

**Паршукова Д. А.¹, Смирнова Л. П.¹,
Бунева В. Н.², Семке А. В.¹, Иванова С. А.¹**

¹ НИИ психического здоровья, Томск, Россия

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия

Вовлеченность иммунной системы в патогенез шизофрении была показана в большом количестве работ. При шизофрении отмечено нарушение взаиморегуляции нервной и иммунной систем, ведущее к активации гуморального иммунитета, результатом которой является образование разных типов антител (антимозговые, антимышечные, антилимфоцитарные). У больных шизофренией обнаружено повреждение клеточных мембран. Кроме того, в крови лиц, больных шизофренией, обнаруживаются противомозговые антитела. Антитела, обладающие каталитическими свойствами (так называемые абзимы), могут образовываться при состояниях, сопровождающихся значительным изменением гомеостаза иммунной системы. Природные абзимы, расщепляющие ДНК, РНК, полисахариды, олигопептиды и белки, были описаны для пациентов, страдающих аутоиммунными заболеваниями, вирусными или бактериальными инфекциями. Как правило, абзимы обнаруживаются в состоянии патологии, однако остается неясным, является ли данный процесс благоприятным для пациента или способствует развитию заболевания.

В настоящей работе представлены доказательства того, что IgG, выделенные из сыворотки крови пациентов с шизофренией, катализируют специфический гидролиз человеческого основного белка миелина (ОБМ). Иммуноглобулины класса G были выделены из сыворотки 20 здоровых доноров и 40 пациентов с шизофренией. В соответствии с ведущей психопатологической симптоматикой пациенты были разделены на две группы: группу с ведущей позитивной симптоматикой ($27,7 \pm 3,8$ по шкале PANSS) и группу с ведущей негативной симптоматикой ($28,8 \pm 4,6$ по шкале PANSS).

Иммуноглобулины G выделены методом аффинной хроматографии на колонках с ProteinG-Sepharose из крови больных шизофренией. На основании проверки строгих критериев (гомогенность, рН-шок) показано, что каталитическая активность является собственным свойством антител.

Протеолитическая активность IgG определялась по оценке глубины гидролиза ОБМ, идентифицированного в 12,5 % ПААГ. Ингибиторный анализ и определение количества продуктов гидролиза 21-мерного и 25-мерного олигопептидов ОБМ проводилось с помощью метода тонкослойной хроматографии.

В результате исследования показано, что иммуноглобулины класса G, выделенные из сыворотки крови больных шизофренией, гидролизуют такие белковые субстраты, как человеческий сывороточный альбумин, коллаген, основной белок миелина (ОБМ) и его пептиды. Активность IgG к ОБМ у больных шизофренией более чем в 5 раз превосходит активность IgG здоровых лиц и достигает 73,07 %. Антитела пациентов с ведущими негативными симптомами имеют более высокую активность (77,4 %), чем IgG пациентов с ведущими позитивными симптомами (18,5 %) в случае реакции с ОР21. В реакции с субстратом ОР-25 IgG больных с ведущими негативными симптомами демонстрируют уровень активности, равный 35,5 %, против 5 % в группе пациентов с ведущими позитивными симптомами. Протеолитическая активность абзимов подавляется специфическими ингибиторами сериновых протеаз (PMSF) и металлозависимых протеаз (EDTA).

В данной работе впервые показано, что IgG пациентов с шизофренией способны расщеплять ОБМ и его олигопептиды и демонстрируют зависимость уровня активности от ведущей симптоматики.

Ранее каталитическую активность антител связывали с аутоиммунной реакцией, однако недавние исследования показывают, что абзимы с протеолитической активностью так же могут быть благоприятными для организма. Высокий уровень протеолитической активности антител больных шизофренией по отношению к ОБМ и его олигопептидам может быть связан с элиминацией поврежденных фрагментов ОБМ в кровеносном русле.

Данные результаты отражают вовлечение гуморального звена иммунитета в патофизиологические процессы при шизофрении, а установление связи каталитических активностей антител с клиническими формами и стадиями развития заболевания может способствовать формированию лабораторных критериев оценки тяжести болезни и иметь прогностическое значение при терапии.

Работа поддержана грантом РФФ № 14-15-00480 «Поиск ключевых биомаркеров патогенеза социально значимых эндогенных психических расстройств» 2014—2016 гг.

PROTEOLYTIC ACTIVITY OF IMMUNOGLOBULINS G OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AS POTENTIAL BIOMARKER FOR DETECTION OF LEADING SYMPTOMATOLOGY

**Parshukova D. A.¹, Smirnova L. P.¹,
Buneva V. N.², Semke A. V.¹, Ivanova S. A.¹**

¹**Mental Health Research Institute, Tomsk**

²**Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk**

Involvement of the immune system in the pathogenesis of schizophrenia was shown in many articles. There is the observed dysregulation between the nervous and immune systems, the causes of which may be changes in brain structure and dysfunction of immune cells. The damage of cell membranes can lead to the production of antigens and antibodies. Under deregulated immune conditions the generation of antibodies endowed with enzymatic properties (so called abzymes) could have place. Natural abzymes hydrolyzing DNA, RNA, polysaccharides, oligopeptides and proteins are described in the sera of patients with autoimmune diseases and viral or bacterial infections. Abzymes are found under pathological conditions, although their pathogenic or beneficial role remains unclear.

Here we present evidence demonstrating that highly purified IgGs from patient with schizophrenia catalyze specifically hydrolysis of human myelin basic protein (hMBP). IgG fractions were purified individually from the sera of 20 healthy donors and 40 schizophrenic patients. Patients were grouped according symptoms: group of patients with leading positive symptoms (27.7 ± 3.8 PANSS) and group of patient with leading negative symptoms (28.8 ± 4.6 PANSS). IgG fractions were obtained by affinity chromatography of serum proteins on protein G-Sepharose under conditions that remove nonspecifically bound proteins. Number of strict criteria was tested to assign the detected catalytic activity to the antibodies: electrophoretic homogeneity of Abs, gel exclusion chromatography of Abs under conditions of dissociation of immune complexes (pH shock analysis). Proteolytic activity of IgGs was determined according to degree of cleavage of protein substrates by electrophoresis in 12.5 % the SDS-PAGE. Inhibition of proteolysis and products of hydrolysis 21- and 25-mer MBP oligopeptides (OP21, OP25) were analyzed by thin layer chromatography.

It was shown that Abs of schizophrenic patients specifically hydrolyzed protein substrate such as : human serum albumin, collagen, myelin basic protein (MBP) and its 21- and 25-mer oligopeptides (OP21, OP25). IgG of schizophrenic patient demonstrates a high rate of proteolytic activity (73.07 %) towards hMBP. It is 5 times higher as compared to indices of

proteolytic activity of healthy person's IgG. Abs of patients with leading negative symptoms have higher activity (77.4 %) than IgG of patient with leading positive symptoms (18.5 %) in case of reaction with OP21. In reaction with substrate OP25 IgG of patients with leading negative symptoms demonstrate level of activity equal to 35.5 % against 5 % in group of patient with leading positive symptoms. Specific inhibitor of serine (PMSF) and metal-dependent (EDTA) proteases significantly inhibit activity of proteolytic abzymes.

In this work, for the first time it is shown that IgG from patients with schizophrenia can hydrolyze MBP and its oligopeptides and demonstrate the dependence of the level of activity on the leading symptoms.

Previously, Ab catalytic activities have been linked to pathogenic autoimmune reactions, but recent studies indicate that proteolytic Abs may also serve beneficial functions. High rate of proteolytic activity of Abs patient with schizophrenia towards BMP and its oligopeptides is probably associated with elimination of defective BMP fragment in serum. The estimated role of Abs with catalytic activities is lowering of autointoxication by products of degradation of BMP.

Supported by Grant of RSF no. 14-15-00480 «The search for biomarkers of socially significant endogenous mental disorders» 2014—2016.

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ЦИТОХРОМОВ P450 CYP1A2, CYP2D6 С ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТАРДИВНОЙ ДИСКИНЕЗИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

Пожидаев И. В.^{1,2}, Стегний В. Н.²

¹ НИИ психического здоровья, Томск, Россия

² Национальный исследовательский ТГУ, Томск, Россия

Антипсихотические препараты в настоящее время являются наиболее эффективными лекарственными средствами в терапии шизофрении. Одним из наиболее распространенных побочных эффектов применяемой психофармакотерапии является тардивная дискинезия, которая снижает качество лечения, повышает финансовую составляющую лечения пациентов и также влияет на качество жизни.

Цель. Изучение полиморфных вариантов генов системы цитохромов P450 CYP1A2*1F (rs762551) и CYP2D6*3 (rs35742686), CYP2D6*4 (rs3892097) в качестве возможных генов-кандидатов лекарственно-индуцированной тардивной дискинезии у пациентов с шизофренией.

Методы. Для участия в исследовании было отобрано 353 пациента Сибирского региона. Средний возраст больных составил 40 лет (общий возрастной интервал составил от 17 до 80 лет). При проведении исследования были соблюдены принципы информированного согласия Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, исследование одобрено локальным этическим комитетом. Степень выраженности тардивной дискинезии определялась по шкале патологических непреднамеренных движений AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale). Генотипирование по исследуемым генам проводилось на базе лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья (г. Томск) и лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск) CFX384 Touch™ Real-Time PCR Detection System («Bio-Rad Laboratories, Inc»). Контрольные измерения концентрации ДНК производили на приборе Thermo Scientific NanoDrop 8000 UV-Vis Spectrophotometers.

Результаты. В зависимости от наличия побочных двигательных нарушений на фоне приема нейролептиков выборка из 353 пациентов была разделена на две группы. В основную группу исследования вошли 140 больных шизофренией (39,7 %), получающих нейролептики и имеющих признаки тардивной дискинезии. Группу сравнения составили 213 больных шизофренией (60,3 %), получающих нейролептики, но не имеющих тардивной дискинезии. Проведенный анализ выявил достоверные различия во встречаемости различных аллелей и генотипов полиморфного локуса *CYP1A2*1F* (C-163A, rs762551) среди групп пациентов с тардивной дискинезией и без неё. Частота встречаемости аллеля *C* в группе больных шизофренией с тардивной дискинезией оказалась в 1,3 раза выше, чем у больных шизофренией без тардивной дискинезии ($\chi^2=4,65$, $p<0,05$), а также частота встречаемости генотипа *CC* в 4 раза выше в этой же группе и составляет 13,6 % у больных с двигательными расстройствами и 3,4 % у больных без них ($\chi^2=7,30$, $p<0,05$). Различий в частотах встречаемости аллелей и генотипов полиморфных вариантов *CYP2D6*3* и *CYP2D6*4* не выявлено. Частота встречаемости аллеля *A* (**4*) в группе больных с лимботранкальным типом тардивной дискинезии была в 1,5 раза выше, чем в группе больных без неё. Частота встречаемости генотипа *AA* составила 4,3 %, что в 5 раз превышает частоту данного аллеля в группе пациентов без двигательного расстройства ($\chi^2=5,25$, $p<0,05$) и показывает ассоциацию полиморфного варианта *CYP2D6*4* с лимботранкальной тардивной дискинезией.

Выводы. В результате проведенных исследований выявлена ассоциация полиморфного варианта *CYP1A2*1F* с развитием двигательных расстройств и определена ассоциация полиморфного варианта *CYP2D6*4* с лимботранкальной тардивной дискинезией у больных шизофренией, принимающих длительно нейролептическую терапию. Поскольку тардивная дискинезия является достаточно сложным побочным эффектом и в её возникновении играют значительную роль множество факторов, особую актуальность приобретает дальнейший поиск генетических маркеров, ассоциированных с развитием лекарственно-индуцированной тардивной дискинезии в контингенте пациентов с шизофренией.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 14-35-00023).

THE STUDY OF ASSOCIATION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF THE GENES CYTOCHROME P450 *CYP1A2* AND *CYP2D6* WITH DRUG-INDUCED TARDIVE DYSKINESIA IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Pozhidaev I. V.^{1,2}, Stegnyy V. N.²

Mental Health Research Institute, Tomsk

Antipsychotic medications are currently the most effective drugs in therapy of schizophrenia. One of the most common side effects of this therapy is tardive dyskinesia; it reduces the quality of care, enhances financial component of treatment of patients and also affects their quality of life.

Objective: The study of polymorphic variants of the genes cytochrome P450 *CYP1A2*1F* (rs762551), *CYP2D6*3* (rs35742686), *CYP2D6*4* (rs3892097) as possible candidate genes of drug-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia.

Materials and methods. We examined 353 patients of the Siberian region. The mean age of patients was 40 years (general age interval ranged from 17 to 80 years). The study was complied with the principles of informed consent of Declaration of Helsinki of the World Medical Association; the study was approved by the Local Ethics Committee. The severity of tardive dyskinesia was evaluated according to Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). Genotyping of the studied genes was performed at the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute (Tomsk) and the Laboratory of Pharmacogenomics, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS (Novosibirsk). We used CFX384 Touch™ Real-Time PCR Detection System («Bio-

Rad Laboratories, Inc»). Control measurements of the concentration of DNA were performed on the device Thermo Scientific NanoDrop 8000 UV-Vis Spectrophotometers.

Results. We divided our patients with schizophrenia into two groups. The first group included 140 patients with schizophrenia (39.7 %) who received antipsychotics and had symptoms of tardive dyskinesia. The second group included 213 patients with schizophrenia (60.3 %) who also received antipsychotics but without tardive dyskinesia. The analysis revealed significant differences in the occurrence of different alleles and genotypes of polymorphic locus *CYP1A2 * 1F* (C-163A, rs762551) among groups of patients with tardive dyskinesia and without it. The frequency of allele C in patients with schizophrenia with tardive dyskinesia was 1.3 times higher than in schizophrenic patients without tardive dyskinesia ($\chi^2=4.65$, $p<0.05$), and the frequency of occurrence of CC genotype 4 times higher than in the same group and 13.6 % in patients with movement disorders, and 3.4 % in patients without them ($\chi^2=7.30$, $p<0.05$). No differences in the occurrence frequencies of alleles and genotypes of polymorphic variants of *CYP2D6*3* and *CYP2D6* 4* were revealed. The frequency of allele A (*4) in patients with tardive dyskinesia, limbtruncal type is 1.5 times higher than in the group without it. The frequency of occurrence of genotype AA was 4.3 %, which is 5 times higher than the frequency of this allele in patients without movement disorders ($\chi^2=5.25$, $p<0.05$) and shows the association of polymorphic variants of *CYP2D *4* with limbtruncal type of tardive dyskinesia.

Conclusion. The studies revealed association of polymorphic variant *CYP1A2*1F* with the development of tardive dyskinesia and the association of a polymorphic variant of *CYP2D6*4* limbtruncal tardive dyskinesia in schizophrenic patients receiving long-term neuroleptic therapy. The problem of diagnostics and correction of this side effect of atypical antipsychotics is extremely important during relief of positive symptoms, and prolonged use of psychotropic drugs. Since tardive dyskinesia is a rather complex side effect and in its occurrence a significant role is played by many factors, further search for genetic markers associated with the development of drug-induced tardive dyskinesia in patients with schizophrenia is necessary.

Work has been done with support of the Russian Scientific Fund (project no. 14-35-0023).

УРОВЕНЬ КОРТИКОСТЕРОНА В КРОВИ И ПЛОТНОСТЬ μ -ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В МОЗГЕ САМЦОВ КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И У ИХ ПОТОМСТВА

**Проскуракова Т. В., Шохонова В. А., Шамакина И. Ю.,
Тарабарко И. Е., Анохина И. П.**

**ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии
и наркологии им. В. П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия**

Формирование алкогольной зависимости наиболее вероятно у людей с семейной алкогольной отягощенностью. В связи с этим особую важность приобретает проблема ранней диагностики у детей с семейной отягощенностью алкоголизмом возможных нарушений, которые могут служить в качестве прогностических факторов риска развития алкогольной зависимости в будущем. Согласно современным представлениям, в развитии хронических рецидивирующих расстройств, в том числе алкогольной зависимости, существенная роль отводится стрессу, при котором наблюдается повышение уровня глюкокортикоидов в крови. По данным ряда авторов, глюкокортикоиды принимают участие в регуляции экспрессии гена, кодирующего μ -опиоидный рецептор (μ -ОР) в ЦНС и, соответственно, плотности рецепторов.

Целью настоящего исследования было экспериментальное изучение плотности μ -ОР в среднем мозге и уровня кортикостерона в крови самцов-родителей на фоне продолжительного употребления алкоголя и у их потомков, не употреблявших алкоголь.

Материал и методы. Работа выполнена на крысах породы Wistar. Самцы-родители получали 2 месяца 10 % раствор этилового спирта в качестве единственного источника жидкости. Спаривание с интактными самками происходило на фоне потребления самцами алкоголя (группа 1Р) или через 30 дней после отмены алкоголя (группа 2Р). Самцы-родители контрольной группы (группа 3Р) 2 месяца получали воду. Самки всех трёх групп до и в период беременности и вскармливания и их потомство (группы 1П, 2П, 3П) получали воду как единственный источник жидкости. Забор биологического материала (кровь, средний мозг) производили у самцов-родителей после наступления беременности у самок, а у потомков-самцов – в возрасте 2 месяцев. Уровень кортикостерона в сыворотке крови определяли иммуноферментным анализом, используя наборы фирмы DRG (USA). Плотность μ -ОР регистрировали методом радиорецепторного анализа с применением в качестве меченого лиганда μ -ОР ^3H -[D-Ala²,N-Me-Phe⁴,Gly⁵-ol]-энкефалин (^3H -DAMGO, Amersham, Великобритания).

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у животных группы 1Р наблюдалась тенденция к снижению плотности μ -ОР в среднем мозге по сравнению с контрольными животными группы 3Р (B_{\max} : 234,0 \pm 56,0 фмоль/мг белка и 568,0 \pm 84,0 фмоль/мг белка) при отсутствии изменений содержания кортикостерона в крови. У животных группы 2Р по сравнению с животными группы 3Р отмечалось достоверное увеличение уровня кортикостерона в крови (165,1 \pm 4,9 пмоль/мл и 119,1 \pm 10,0 пмоль/мл; $p < 0,05$). У животных групп 1П и 2П по сравнению с животными группы 3П изменений уровня кортикостерона в крови не наблюдалось, независимо от того, находились ли самцы-родители при спаривании в состоянии отмены алкоголя или продолжали употреблять алкоголь. У животных группы 1П была выявлена тенденция к снижению плотности μ -ОР в среднем мозге по сравнению с контрольными животными группы 3П (B_{\max} =180,0 \pm 54,0 фмоль/мг белка и 444,0 \pm 88,0 фмоль/мг белка), т. е. обнаружены те же изменения, что и у их самцов-родителей. Учитывая, что животные группы 1П не употребляли алкоголь, полученные результаты позволяют предполагать возможность наследования изменений, возникших в результате длительной алкоголизации самцов-родителей, вероятно, через эпигенетические механизмы.

Таким образом, полученные результаты позволяют рассматривать снижение плотности μ -опиоидных рецепторов в среднем мозге экспериментальных животных как один из прогностических факторов риска развития алкогольной мотивации у потомков, отцы которых длительное время употребляли алкоголь и не прекратили его употребление в период спаривания с интактными самками.

BLOOD CORTICOSTERONE LEVEL AND BRAIN μ -OPIOID RECEPTORS DENSITY IN MALE RATS WITH LONG-TERM ALCOHOL INTOXICATION AND THEIR OFFSPRING

Proskuryakova T. V., Shokhonova V. A., Shamakina I. Yu., Tarabarko I. E., Anokhina I. P.

FSBI «V. Serbsky Federal Medical Research Center for Psychiatry and Narcology» Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

One of the most important risk factors for an alcohol use disorder is a positive family history of alcoholism. In this regard, the problem of the early diagnosis of disabilities in children as a result of parental alcohol consumption and identification of prognostic risk factors for alcohol dependence in future are of particular importance. According to the modern concepts stress

known to trigger the release of glucocorticoids is one of the key factors in the development of chronically relapsing disorders such as alcohol dependence. It has been suggested that glucocorticoids are involved in regulation of expression of μ -opioid receptors (μ -OR) genes and probably the density of μ -OR in the central nervous system.

The present study attempted to analyze μ -OR density in the midbrain and the corticosterone levels in the blood of male rats exposed to the long-term alcohol intoxication and their alcohol-naïve offspring.

Material and methods. To study the effect of paternal chronic ethanol consumption male Wistar rats were divided into ethanol (1P and 2P) and control (3P) groups. 3 months before and during mating with alcohol-naïve females group 1P received 10 % ethanol in drinking water as the only source of fluid. Group 2P was kept at 10 % ethanol during 3 months following by 1-month prior to mating ethanol-free diet. Control group received only water. 1P, 2P and 3P rats were sacrificed after the fact of pregnancy in females was established. Group 1P males received alcohol liquid diet following mating so that ethanol-induced marks were not lost during this time period. Offspring of 1P, 2P and 3P rats (1O, 2O and 3O, respectively) were reared normally by ethanol-naïve dams and were sacrificed at the age of 3 months. Brain and blood samples were collected from all groups of animals. Serum corticosterone was determined by ELISA using kits DRG company (US). The density of μ -OR was determined by radioreceptor analysis using ^3H -[D-Ala², N-Me-Phe⁴, Gly⁵-ol]-enkephalin (^3H -DAMGO, Amersham, UK) as μ -OR ligand.

Results and discussion. It is established that the animals of 1P group tended to decrease the density of μ -OR in the midbrain as compared to control animals 3P group (B_{max} : 234.0 \pm 56.0 fmol/mg protein and 568.0 \pm 84.0 fmol/mg protein,) without changes in the corticosterone blood level. Animals of 2P group had significantly higher levels of stress hormone corticosterone secretion in the blood compare to control animals 3P group (165.1 \pm 4.9 nmol/ml and 119.1 \pm 10.0 nmol/ml; $p < 0.05$). The animals of 1O and 2O groups did not have any changes in the corticosterone levels in the blood regardless of whether the males of 1P and 2P groups were maintained in the regimen of alcohol consumption or withdrawal prior and during mating. The animals of 1O group had a tendency to decrease μ -OR density in the midbrain compared to control 3O group (B_{max} : 180.0 \pm 54.0 fmol/mg protein and 444.0 \pm 88.0 fmol/mg protein), i. e., similar changes as their male parents. Taking into account that the offspring of these males did not consume alcohol, the results suggest the possibility of the inheritance of changes resulted from prolonged alcohol abuse of male parents, probably through epigenetic mechanisms.

Thus, our data allow considering reduction of μ -opioid receptors density in the midbrain of animals as one of the prognostic risk factors for development of alcohol motivation in the offspring whose fathers consumed alcohol and did not stop consuming prior to the time of the conception.

ОСОБЕННОСТИ ВОСПРИЯТИЯ ПОЛОВЫХ ФЕРОМОНОВ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

**Савочкина Д. Н., Назарова И. А.,
Пешковская А. Г., Радионова Т. С.**

НИИ психического здоровья, Томск, Россия

Клиническими и экспериментальными исследованиями установлено, что существует связь между ольфакторными дисфункциями и психическими расстройствами (Kamath V., 2011; Woller S. A. et al., 2012; Bravo L. et al., 2012). Гендерная незрелость, как фактор риска формирования наркотической зависимости, может быть оценена с помощью ольфакторных тестов (Невидимова Т. И. и др., 2015).

Целью работы явилось изучение аттрактивности/аверсивности половых феромонов у зависимых от психоактивных веществ (ПАВ) лиц и эпизодических потребителей ПАВ.

Для анализа аттрактивности/аверсивности мужского феромона андростенона и женского феромона эстратетраендиола применялась визуально-аналоговая шкала (ВАШ). Были обследованы зависимые от ПАВ лица, эпизодические потребители ПАВ (группа риска) и условно здоровые лица (контрольная группа).

Оценка аттрактивности/аверсивности мужского феромона андростенона проводилась у лиц мужского (N=181) и женского (N=77) пола. Частота случаев аверсивной и неаверсивной реакций на женский феромон эстратетраендиол изучалась также в группах мужчин (N=33) и женщин (N=41). Аверсивная реакция на андростенон у лиц мужского пола наблюдалась у 66,7 % зависимых от ПАВ лиц, в группе риска – в 33,3 % случаев, в контрольной группе – в 35,1 % случаев ($p=0,002$ при сравнении зависимых от ПАВ с эпизодическими потребителями ПАВ и $p=0,0006$ при сравнении их с контролем). Частота случаев аверсивной реакции на мужской феромон андростенон у лиц женского пола была также высокой (62,5 %), но не достигала уровня значимых различий по сравнению с другими обследованными группами (группа риска – 35,3 %, контрольная группа – 41,7 %).

У всех обследованных лиц мужского пола зафиксирована аттрактивность женского феромона эстратетраендиола. У лиц женского пола аверсивная реакция на эстратетраендиол отмечена у 27,2 % зависимых от ПАВ лиц, у 16,7 % эпизодических потребителей ПАВ и не отмечалась у условно здоровых лиц контрольной группы ($p=0,019$ при сравнении зависимых от ПАВ лиц с контролем).

Полученные данные указывают на то, что для лиц с зависимостью от психоактивных веществ мужского и женского пола характерным было либо большее число случаев аверсивности феромонов, либо отсутствие их аттрактивности. При этом у лиц мужского и женского пола наблюдался больший процент случаев аверсивной реакции на мужской феромон андростенон.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-15-00183).

FEATURES OF SEX PHEROMONES PERCEPTION WHEN FORMING SUBSTANCE DEPENDENCE

Savochkina D. N., Nazarova I. A., Peshkovskaya A. G., Radionova T. S.

Mental Health Research Institute, Tomsk

Clinical and experimental studies have established that there is an association between olfactory dysfunctions and mental disorders (Kamath V., 2011; Woller S. A. et al., 2012; Bravo L. et al., 2012). Gender immaturity, as a risk factor for formation of drug addiction, can be assessed with use of olfactory tests (Nevidimova T. I. et al., 2015).

The purpose of work was to study attractivity/aversion of sex pheromones in substance dependent persons and episodic substance users.

The visual analog scale (VAS) was applied to the analysis of attractivity/aversion of the male pheromone androstenone and the female pheromone estratetraendiol. Substance dependent persons, episodic substance users (risk group) and tentatively healthy persons (control group) were examined.

The assessment of attractivity/aversion of the male pheromone androstenone was carried out in male ($n=181$) and female ($n=77$) persons. Frequency of cases of aversive and non-aversive response to the female pheromone estratetraendiol was studied also in groups of men ($n=33$) and women ($n=41$). Aversive response to androstenone in males was observed in 66.7 % of substance dependent persons, in 33.3 % of cases from risk group, in 35.1 % of cases from control group ($p=0.002$ when comparing substance dependent persons with episodic substance users and $p=0.0006$ in comparison with control). Frequency of cases of aversive response to the male phe-

romone androstenone in female persons was also high (62.5 %), but did not reach the level of significant differences in comparison with other examined groups (risk group – 35.3 %, control group – 41.7 %).

In all male probands, the attractivity of the female pheromone estrate-traendiol was documented. In female persons, aversive response to estrate-traendiol was noted in 27.2 % of substance dependent persons, in 16.7 % of episodic substance users and it was not noted in tentatively healthy persons from control group ($p=0.019$ when comparing substance dependent persons with control).

The findings show that for male and female persons with substance dependence either a greater number of cases of the aversion of the pheromones, or lack of predominance of their attractivity was typical. At the same time the aversion of male pheromone androstenone had a greater percent of cases both among males and females.

Study has been supported by the RSF (project no.14-15-00183).

АКТИВНОСТЬ ЦИТОХРОМ С ОКСИДАЗЫ, ФЕРМЕНТА ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА, В ТРОМБОЦИТАРНЫХ МИТОХОНДРИЯХ У БОЛЬНЫХ ЭНДОГЕННЫМИ ПСИХОЗАМИ

Савушкина О. К., Бокша И. С., Прохорова Т. А., Терешкина Е. Б., Воробьева Е. А., Помыткин А. Н., Каледа В. Г., Бурбаева Г. Ш.

ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

Цель работы – определение степени изменения активности фермента энергетического метаболизма – цитохром С оксидазы (ЦО) при эндогенных психозах в сравнении с контрольной группой и поиск связей между клиническим состоянием больных и уровнем активности этого фермента.

Объект исследований – тромбоциты крови больных эндогенными психозами.

Методы исследования – выделение тромбоцитов крови дифференциальным центрифугированием; составление базы данных, включающей индивидуальные данные об активности ЦО и данные клинических обследований; спектрофотометрическое определение ферментативной активности ЦО, традиционные клиничко-психопатологические методы с использованием «Шкалы позитивных и негативных симптомов» (PANSS).

Введение. Одним из ключевых звеньев патогенеза шизофрении (ШЗ) считаются нарушения энергетического метаболизма мозга, приводящие к характерному нарушению когнитивных функций и, воз-

можно, лежащие в основе так называемой негативной и дефицитарной симптоматики. Нейрохимические исследования мозга направлены на выяснение патогенеза психотических расстройств, но важен также поиск биохимических изменений в крови больных, которые способствовали бы разработке индивидуальной антипсихотической терапии и прогнозу её эффективности. Для этого был разработан метод определения ферментативной активности ЦО (терминальной оксидазы дыхательной цепи митохондрий) в экстрактах тромбоцитов, приготовленных с детергентом бета-додецилмальтозидом.

Ранее мы показали, что у больных шизофренией по сравнению с подобранной контрольной группой психически здоровых лиц активность тромбоцитарной ЦО снижена [Burbueva et al., 2011]. В настоящей работе определена активность ЦО в тромбоцитах пациентов с эндогенными психозами (ЭП) и у лиц контрольной группы с целью выяснения вопроса о гетерогенности уровня ЦО в популяции больных, а также поиска возможных коррелятивных связей между клиническим состоянием больных и уровнем этого фермента.

Результаты и обсуждение. Группа больных с ЭП ($n=128$) включала 85 пациентов с диагнозом ШЗ по МКБ-10 и 43 пациента с диагнозом шизоаффективное расстройство (ШР) по МКБ-10. Пациенты обследовались дважды: до начала и по окончании курса терапии антипсихотиками (рисперидон, азалептин, оланзапин, клопиксол, галоперидол, этаперазин). Контрольную группу составляли 64 мужчины без психической патологии, подобранные по возрасту.

Обнаружено, что в группе больных с ЭП активность ЦО до и после лечения достоверно ниже, чем в контрольной группе (U-тест Манна-Уитни $p<0,00001$ и $p<0,00001$), при этом после лечения активность ЦО (среднее значение) в группе с ЭП повысилась, но не достигла контрольных значений. Если разделить группу больных с ЭП на две подгруппы: ШЗ и ШР, то критерий Краскел-Уоллиса показывает достоверное различие активности ЦО между подгруппами ШЗ, ШР и контрольной группой ($H=39,47$ $p=0,0001$). Различия активности ЦО между подгруппами ШЗ, ШР и контрольной сохранялись и после лечения ($H=35,38$, $p=0,0001$).

Что касается связи активности ЦО с клиническим состоянием больных до лечения, то в группе больных с ЭП выявлены достоверные отрицательные корреляции с суммами баллов PANSSpsy ($R=-0,26$, $p=0,003$) и PANSStot ($R=-0,25$, $p=0,003$). При этом в подгруппе ШЗ выявлены достоверные отрицательные корреляции с PANSSpsy ($R=-0,27$, $p=0,010$) и PANSStot ($R=-0,22$, $p=0,032$). В подгруппе с ШР выявлена достоверная отрицательная корреляция с PANSSneg ($R=-0,47$, $p=0,001$).

Что же касается прогностической ценности активности ЦО для группы с ЭП, то о ней можно судить по слабой, но достоверной отрицательной корреляции активности ЦО, измеренной до лечения, с суммой баллов PANSSpsy после лечения ($R=-0,19, p=0,032$), а в подгруппе ШР выявлена достоверная отрицательная корреляция активности ЦО, измеренной до лечения, с суммой баллов PANSSneg после лечения ($R=-0,35, p=0,023$).

Заключение. Активность ЦО в тромбоцитах больных с ЭП достоверно снижена по сравнению с контрольной группой. Уровни активности ЦО в подгруппах больных с диагнозом ШЗ и ШР различаются и по-разному коррелируют с клинической оценкой тяжести состояния, выраженной в баллах по PANSS. Так, у больных ШЗ, как и у пациентов ЭП, активность ЦО связана с баллами по PANSSpsy и общим баллом по PANSS, а у больных с ШР наблюдается связь только с PANSSneg. Для окончательных выводов о связи активности ЦО с клиническими оценками состояния и эффективности антипсихотической терапии необходимо дифференцировать группу с ЭП и обследовать более многочисленную подгруппу пациентов с ШР.

ACTIVITY OF CYTOCHROME C OXIDASE, AN ENERGY METABOLISM ENZYME, IN PLATELET MITOCHONDRIA OF PATIENTS WITH ENDOGENOUS PSYCHOSES

Savushkina O. K., Boksha, I. S., Prokhorova T. A., Tereshkina E. B., Vorobyeva E. A., Pomytkin A. N., Kaleda V. G., Burbaeva G. Sh.

Federal State Budgetary Scientific Institution «Mental Health Research Centre», Moscow

The aim of study – to estimate the extent of change in activity of cytochrome C oxidase (COX), an energy metabolism enzyme, in patients with endogenous psychoses in comparison with a matched control group and to search for links between clinical estimations of psychopathology severity in the patients and their COX activity levels.

The object of the investigations – platelets of patients with endogenous psychoses.

Methods of the investigations – isolation of blood platelets by differential centrifugation; spectrophotometric determination of COX activity; generation of database containing individual data on COX levels and clinical data; traditional clinical estimations of psychopathology severity using Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Introduction. Disturbances of the brain energy metabolism are regarded to contribute importantly in schizophrenia (SCH) pathogenesis, resulting in distinct cognitive impairments, and, possibly, relating to negative symptoms and so-called deficit. Neurochemical brain investigations are directed at elucidation of pathogenesis of psychotic disorders, but we find important the search for biochemical alterations in blood of patients which would help to develop individual antipsychotic therapy and to predict its efficiency. So, we developed a routine method for determination of COX activity (terminal oxidase of mitochondrial respiratory chain) in platelet extracts treated with beta-dodecyl maltoside, a soft detergent.

We have found earlier that patients with SCH have lower levels of their platelet COX activity in comparison with matched control group of mentally healthy people [Burbaeva et al., 2011]. In the present work the platelet COX activity is measured in patients with endogenous psychoses (EP) and in matched control group with the aim to evaluate diversity of COX levels in the population of patients, and to search for possible correlative links between clinical estimations of psychopathology severity and COX levels.

Results and discussion. The group of patients with EP (n=128) included patients with diagnoses «SCH» and schizoaffective disorder «SAD», in accordance with ICD-10, 85 and 43 cases, respectively. All the patients were examined twice: before and after the antipsychotic treatment course (risperidone, azaleptin, olanzapine, clopixol, haloperidol, or etaperazine). The control group consisted of 64 men without mental pathology, matched by age.

Generally, COX activity in the group of patients with EP before and after the treatment course was found significantly lower than in the control group (Mann-Whitney U-test $p < 0.00001$, and $p < 0.00001$, respectively), the mean of COX activity was found increased after the treatment course therewith, although has not achieved the control levels. When the total EP group was divided in two subgroups of patients with SCH and SAD, Kruskal-Wallis test indicated significant difference between SCH, SAD, and control group ($H=39.47$, $p=0.0001$). The difference in COX activity between SCH, SAD, and controls was significant after the treatment as well ($H=35.38$, $p=0.0001$).

As for links between COX activity and clinical estimations of psychopathology severity, there were found significant negative correlations with PANSSpsy ($R=-0.26$, $p=0.003$) and PANSStot scores ($R=-0.25$, $p=0.003$) in total group with EP; the subgroup with SCH demonstrated significant negative correlations with PANSSpsy ($R=-0.27$, $p=0.010$) and PANSStot scores ($R=-0.22$, $p=0.032$), and SAD subgroup demonstrated negative correlation with PANSSneg scores ($R=-0.47$, $p=0.001$).

One can judge for possible prognostic value of COX activity in total EP group by weak but significant negative correlation between baseline COX activity (measured before the treatment) and PANSSpsy scores after the treatment ($R=-0.19$, $p=0.032$); besides, a significant negative correlation between baseline COX activity and PANSSneg scores after the treatment ($R=-0.35$, $p=0.023$) was found in SAD group.

Conclusion. COX activity in platelets of patients with EP is significantly decreased in comparison with the control group. COX levels in subgroups with SCH and SAD diagnoses are different and differently correlate with clinical estimations of psychopathology severity (expressed in PANSS scores): the links of COX activity with PANSSpsy and PANSStot scores are found in SCH subgroup and EP total group, whereas links of COX activity with PANSSneg scores are found in SAD subgroup. For further conclusions about links between COX activity and antipsychotic treatment efficacy one can suggest that patients with EP should be differentiated and more numerous SAD subgroup should be studied.

ПОИСК БИОМАРКЁРОВ У БОЛЬНЫХ БИПОЛЯРНЫМ АФФЕКТИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

**Серегин А. А., Смирнова Л. П., Дмитриева Е. М.,
Логонова Л. В., Иванова С. А., Симуткин Г. Г.**

НИИ психического здоровья, Томск, Россия

Биполярное аффективное расстройство (БАР) – это хроническое рекуррентное психическое заболевание, проявляющееся чередованием у больного эпизодов мании, депрессии или смешанных эпизодов. В клинической практике БАР нередко имеет сходную клиническую картину с другими расстройствами и лабораторные критерии дифференциальной диагностики этого заболевания отсутствуют. Следовательно, актуален поиск параклинических критериев диагностики биполярного аффективного расстройства.

В нашей работе был проведен сравнительный протеомный анализ сыворотки крови психически и соматически здоровых лиц (5 человек) и больных БАР (8 человек). Клиническая верификация диагнозов осуществлялась врачами-психиатрами отделения аффективных расстройств клиники НИИ психического здоровья в соответствии с МКБ-10.

Исследуемая сыворотка при помощи аффинной хроматографии очищалась от 6 мажорных белков: альбумин, IgA, IgG, антитрипсин, гаптоглобин и трансферрин. Затем белки разделялись методом одномерного электрофореза в 12 %-полиакриламидном геле по Laemmli,

гели окрашивали красителем Coomassie Brilliant Blue G250. После проведения трипсинолиза и экстракции пептидов из геля белки были идентифицированы при помощи ВЭЖХ/масс-спектрометрии при помощи хроматографической колонки Zorbax 300SB-C18 с использованием хроматографа 1200 Series Agilent Technologies, также применяли масс-спектрометр Thermo Scientific LTQ Velos и программный пакет MassHunter. Идентификацию белков проводили путем поиска совпадения значений экспериментальных масс с массами белков, аннотированных в соответствующих базах данных с использованием ресурсов Matrix Science. Для оценки достоверности различий использовали непараметрический точный критерий Фишера с поправкой Йетса.

После сопоставления индивидуальных протеомов образцов, полученных от 13 человек, выявлены 3 белка, не встречающихся или почти не встречающихся у здоровых лиц: белок 12, содержащий анкириновые повторы; АТФ-связывающие белки, подсемейства А; z-1-субъединица глутаматного NMDA-рецептора.

Выявлен белок 12, содержащий анкириновые повторы – белок с молекулярной массой 235 кДа. Частота обнаружения у здоровых лиц – 0,000; у больных – 0,375, Score – 18. Домены, содержащие анкириновые повторы, опосредуют разнообразные белок-белковые взаимодействия. Мутации генов, кодирующих анкириноподобные белки, могут вызывать дефекты в экспрессии генов, что приводит к различным заболеваниям. Так, например, ген анкирина G, выполняющего множество разнообразных функций в ЦНС, ассоциирован с БАР, хотя патогенетический механизм этой связи всё ещё остаётся неизвестным. Обнаружение в сыворотке больных БАР этого белка, возможно, указывает на активацию клеточного метаболизма в патогенезе заболевания.

Обнаружен белок с молекулярной массой 179 кДа – АТФ-связывающий кассетный транспортёр, подсемейства А. Его частота обнаружения у здоровых лиц составляет 0,200; у больных – 1,000, достаточно высокое Score – 83, вероятность достоверных различий между группами $p=0,007$. В структуре этого белка выделяют трансмембранный домен и нуклеотид-связывающие домены. Трансмембранные домены образуют лиганд-связывающую область (каталитический центр), а два нуклеотид-связывающих домена, локализующиеся в цитоплазме, связывают АТФ, энергия гидролиза которого необходима для транспорта веществ. Эти белки участвуют в транспортировке липопротеидов, витаминов и других молекул через плазматическую и внутриклеточные мембраны. Из этого можно предположить, что увеличение в сыворотке крови больных БАР этих белков сопровождается выраженными метаболическими изменениями в организме больных.

Ещё один белок с молекулярной массой 105 кДа – z-1-субъединица глутаматного NMDA-рецептора, выявляемый с частотой обнаружения у здоровых лиц 0,000; у больных – 0,250, Score – 17. С гипофункцией глутаматергической стимуляции нейронов связывают, например, патогенез шизофрении, болезни Альцгеймера, особенно их поздние этапы. Известно, что в маниакальную фазу БАП наблюдается повышенный уровень глутамата в левой дорсолатеральной префронтальной коре на фоне снижения плотности глутаматных NMDA-рецепторов. Возможно, вследствие выраженной эксайтотоксичности происходит повреждение синапсов, что приводит к появлению в сыворотке крови субъединиц NMDA-рецептора. Появление субъединиц рецепторов в крови способствует повреждению ГЭБ.

Таким образом, в сыворотке крови больных биполярным аффективным расстройством обнаружены 3 белка, не встречающихся у здоровых лиц: белок 12, содержащий анкириновые повторы (235 кДа), АТФ-связывающий белок, подсемейство А (179 кДа), z-1-субъединица глутаматного NMDA-рецептора (105 кДа). При увеличении количества обследуемых лиц можно предположить использование обнаруженных белков в качестве биологических маркёров БАП.

Работа поддержана грантом РФФ № 14-15-00480 «Поиск ключевых биомаркеров патогенеза социально значимых эндогенных психических расстройств» 2014—2016 гг.

THE PROBLEM OF THE SEARCH FOR BIOMARKERS IN BIPOLAR DISORDER

**Seregin A. A., Smirnova L. P., Dmitrieva E. M.,
Loginova L. V., Ivanova S. A., Simutkin G. G.**

Mental Health Research Institute, Tomsk

Bipolar affective disorder – a chronic, recurrent mental illness that manifests itself in a patient by alternating episodes of mania, depression or mixed episodes. In clinical practice, bipolar disorder often have similar clinical picture with other disorders. In addition, laboratory criteria for the differential diagnosis of bipolar disorder are not available. Consequently, search for criteria to laboratory diagnosing bipolar affective disorder is of relevance.

In our work, we have done a comparative proteomic analysis of blood serum of healthy individuals (5 persons) and bipolar disorder patients (8 persons). The clinical diagnosis was carried out by psychiatrists in accordance with the ICD-10 at the Department of Affective Disorders in the clinic of Mental Health Research Institute. By using of affinity chromatography blood serum was purified from six major proteins, and then separated by electrophoresis through according with the method of Laemmli, then trypsi-

nolysis and peptide extraction from the gel were carried out, and then proteins were identified by HPLC/MS mass spectrometry instrument LTQ Velos Thermo Scientific. The results were evaluated by means of nonparametric Fisher's exact test with Yates correction.

During the study, we identified proteins, which do not occur in healthy people: ankyrin repeat domain-containing protein 12; ATP-binding cassette subfamily A; Glutamate [NMDA]-receptor subunit zeta-1.

Ankyrin repeat domain-containing protein 12 was identified - a protein with a molecular weight of 235 kDa. Detection rate in healthy individuals – 0.000; in patients with bipolar disorder – 0.375, Score – 18. Domains containing ankyrin repeats mediate a variety of protein-protein interactions. Mutations in genes encoding ankyrin like proteins may cause defects in gene expression that lead to various diseases, for example, a gene ankyrin G, performing many different functions in the CNS associated with bipolar disorder, although this connection with pathogenic mechanism remains unknown. Detection in serum of patients with bipolar disorder of this protein may indicate the activation of cellular metabolism in the pathogenesis of the disease.

We discovered a protein with a molecular weight of 179 kDa – ATP-binding cassette subfamily A. Its frequency detection in healthy individuals – 0.200; in patients with bipolar disorder – 1.000 high enough Score – 83, the probability of significant differences between the groups of $p=0.007$. In the structure of this protein transmembrane domain and nucleotide-binding domain is isolated. Transmembrane domains form the ligand-binding region (catalytic site) and two nucleotide-binding domains localized in the cytoplasm bind ATP hydrolysis energy, which is necessary for the transport of substances. These proteins are involved in the transport of lipoproteins, vitamins, and other molecules across the plasma and intracellular membrane. This suggests that an increase in the serum of patients with bipolar disorder of these proteins is accompanied by expressed metabolic changes in the body of patients.

Another protein with a molecular weight of 105 kDa – Glutamate [NMDA] – receptor subunit zeta-1, with a frequency of detection in healthy persons – 0.000; in patients with bipolar disorder – 0.250, Score – 17. With insufficient regulation of glutamatergic neurons, for example, the pathogenesis of schizophrenia, Alzheimer's disease, especially their later stages is associated. It is known that in the manic phase of bipolar disorder an elevated level of glutamate in the left dorsolateral prefrontal cortex against decrease density of NMDA-glutamate receptor is observed. Perhaps due to the expressed excitotoxicity synapses are damaged, which leads to the appearance in serum of NMDA receptor subunits. The appearance of receptor subunits in the blood is contributed by damage of the blood-brain barrier.

Thus, in the serum of patients with bipolar affective disorder three proteins were found which are not found in healthy subjects: ankyrin repeat domain-containing protein 12 (235 kDa), ATP-binding cassette subfamily A (179 kDa), Glutamate [NMDA]-receptor subunit zeta-1 (105 kDa). By increasing the amount of probands, it is possible to assume the use of the detected proteins as biological markers of bipolar disorder.

The work is supported by grant RNF no. 14-15-00480 «Search for key biomarkers of pathogenesis of socially significant endogenous mental disorders» 2014—2016.

НЕЙРОИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ И АССОЦИИРОВАННЫМИ АФФЕКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ДЕПРЕССИВНОГО СПЕКТРА

Сивакова Н. А., Липатова Л. В., Коцюбинский А. П.

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Введение. В последние десятилетия получены многочисленные экспериментальные и клинические данные, сделавшие правомочным вопрос о рассмотрении воспалительной теории эпилептогенеза (De Simoni M. G. et al., 2000; Lehtimäki K. A. et al., 2004). Считается, что хронизации воспалительного процесса при эпилепсии способствует активация микроглии и астроглиоз, сопровождающиеся повреждением нейронов (Vezzani A. et al., 2002). Основным постулатом такого рода работ является положение о том, что в основе воспаления в ЦНС лежит повреждение ГЭБ, что вызывает целый каскад иммунозависимых реакций, приводящих как к индукции эпилептического синдрома, так и к его прогрессированию (Oby E., Janigro D., 2006; Van Vliet E. A. et al., 2007; Juhász G. et al., 2007; Marchi N. et al., 2009).

Существует научное направление, отдельно специализирующееся на изучении нейровоспаления при психических расстройствах. Изначально «цитокиновая» или «воспалительная» теория депрессии была основана на выводах о повышении уровня провоспалительных цитокинов, продуцируемых моноцитарными макрофагами (IL-1 β , IL-6, TNF- α) (Maes M. et al., 1993). В дальнейшем обнаружено, что цитокины участвуют в различных патофизиологических процессах, которые характеризуют депрессию (Raison C. L., Capuron L., Miller A. H., 2006). Провоспалительные цитокины влияют на нейромедиаторный обмен и снижают концентрации триптофана и серотонина (Тиганов А. С., 1999; Song C. X. et al., 2011; Leonard B., Maes M., 2012). Установлено, что при хроническом воспалении снижается интенсивность биосинтеза

катехоламинов, что приводит к изменению нейротрансмиссии у больных с депрессией (Maes M. et al., 2011). Результатами проведенных различными авторами исследований стали так же доказательства того, что заболевания головного мозга органического характера (болезнь Альцгеймера, Гентингтона, Паркинсона) и большое количество других соматических заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, эндокринной, иммунной системы коморбидны депрессивным состояниям и, более того, имеют общие периферические и центральные механизмы нейровоспаления (Мазо Г. Э., Дубинина Е. Е., Крыжановский А. С., 2014; Maes M. et al., 2011).

Цель исследования – изучить маркеры нейровоспаления и нейродегенерации при аффективных расстройствах депрессивного спектра у больных эпилепсией.

Материалы и методы. У 80 больных с фармакорезистентной эпилепсией исследовали цитокины (IL-1 β , IL-8, RaIL-1) и нейротрофический фактор (BDNF) в плазме крови.

Результаты. Была оценена взаимосвязь уровня иммунных параметров с выраженностью непсихотических психических расстройств у больных эпилепсией. В результате проведенного исследования было установлено, что медиана провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-8 у больных эпилепсией с выраженными депрессивными изменениями (по самоопроснику Бека) превышала показатели больных эпилепсией с умеренной и легкой степенью депрессивных переживаний. Медианы концентрации IL-1 β и IL-8 в плазме крови в группе больных эпилепсией с выраженными депрессивными расстройствами составили 314 \pm 93,1 и 260 \pm 99,4 пг/мл, с умеренной депрессивной симптоматикой – 271 \pm 45,2 и 167 \pm 51,0 пг/мл, с легкой степенью депрессивных переживаний – 213 \pm 61,0 и 93 \pm 21,3 пг/мл. При этом среднее значение концентрации рецепторного антагониста IL-1 β (RaIL-1) у больных эпилепсией с выраженной степенью депрессии было существенно ниже (29,86 \pm 6,3 пг/мл) в плазме крови пациентов по сравнению с группой пациентов с умеренной (48 \pm 13,4 пг/мл) и легкой (337 \pm 84,7 пг/мл) степенью депрессивных расстройств. У больных эпилепсией с легкой степенью депрессивных нарушений уровень BDNF был равен 1248 \pm 249 пг/мл, при депрессии средней и тяжелой степени – 910 \pm 103 пг/мл и 745 \pm 82 пг/мл.

Таким образом, проведенное исследование показало, что у больных эпилепсией с непсихотическими психическими расстройствами депрессивного спектра имеется нарушение профиля цитокинов и нейротрофического фактора мозга – маркеров нейровоспаления и нейродегенерации; установлена зависимость этих нарушений от выраженности клинических проявлений заболевания.

ОКСИДОРЕДУКТАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ IGG У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

**Смирнова Л. П.¹, Синянский Л. Е.², Ермаков Е. А.¹,
Меднова И. А.², Семке А. В.¹, Иванова С. А.¹**

¹ НИИ психического здоровья, Томск, Россия

² ГБОУ ВПО Сибирский ГМУ, Томск, Россия

Исследования последних десятилетий привели к открытию новой функции иммуноглобулинов – их способности катализировать большое число различных биохимических реакций. Такие каталитически активные антитела были названы абзимами. Обнаружены абзимы с протеолитической, ДНК- и РНК-гидролизующей и другими активностями. Антиоксидантные ферменты (класс оксидоредуктаз) предотвращают токсические эффекты активных форм кислорода. В патогенезе рассеянного склероза и шизофрении имеет место свободнорадикальный механизм повреждения. Это обуславливает актуальность определения оксидоредуктазной активности IgG при данных патологиях. Оксидоредуктазные активности иммуноглобулинов ранее не определялись.

Материалы и методы. В исследование вошли 20 пациентов с достоверным диагнозом рассеянный склероз, ремиттирующее течение (McDonald, 2010) и 20 пациентов с диагнозом шизофрения (МКБ-10). Возраст пациентов с РС составил 31 [21—37] год, возраст дебюта заболевания – 23 [19; 31] года, балл по шкале EDSS – 2,5 [2,0; 3,5]. Возраст пациентов с шизофренией составил 31,5 года [22—55], длительность заболевания в среднем 9,9 года [3; 8]. Выделение IgG производили с помощью аффинной хроматографии на колонках Protein-G-Sepharose. Гомогенность препаратов доказывалась с помощью электрофореза по Лемли. Определение каталазной (КАТ), супероксиддисмутазной (СОД), глутатионпероксидазной (П) активности IgG проводили спектрофотометрически. Статистическую обработку производили в пакете прикладных программ Statistica 8.0 с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 (p – достигнутый уровень значимости).

Впервые показано, что IgG здоровых лиц, больных рассеянным склерозом и шизофренией, обладают оксидоредуктазными активностями. На основе анализа сродства к аффинному субстрату, гомогенности выделенных IgG и их гель-фильтрации в условиях рН-шока доказано, что исследуемые активности являются собственным свойством антител. Изучена глутатионпероксидазная активность антител по окис-

лению NADP-H при длине волны $\lambda=340$ нм. Выявлено, что IgG больных рассеянным склерозом обладают максимальной глутатионпероксидазной активностью, в 4 раза превосходящей такую активность у здоровых лиц. Больные шизофренией детектировали двухкратное повышение активности от уровня здоровых. Обнаружена способность IgG катализировать дисмутацию супероксидного радикала до гидропероксида водорода и воды. У больных рассеянным склерозом эта каталитическая активность была в 4,5 раза, а у больных шизофренией в 2,5 раза выше, чем у здоровых лиц. Ингибитор фермента супероксиддисмутазы 50 мМ триэтилентетрамин в 100 % случаев ингибировал эту активность у IgG и больных и здоровых лиц. 10 мМ триэтилентетрамина давали 12 % ингибиции этой каталитической активности.

Выявленная каталазная активность IgG у больных шизофренией в 7 раз, а у больных рассеянным склерозом в 3,5 раза превосходит эту активность в группе здоровых. Ингибитор фермента каталазы 2-амино-1,2,4-триазол также ингибировал каталазную активность IgG. Известно о снижении активности антоксидантных ферментов у этих групп больных. Предположительно, высокая активность абзимов носит компенсаторный характер.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 14-15-00480 «Поиск биомаркеров социально значимых эндогенных психических расстройств» 2014–2016.

IGG WITH OXIDOREDUCTASE ACTIVITY OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND MULTIPLE SCLEROSIS

**Smirnova L. P.¹, Sinianskii L. E.², Ermakov E. A.¹,
Mednova I. A.², Semke A. V.¹, Ivanova S. A.¹**

¹ **Mental Health Research Institute, Tomsk**

² **Siberian State Medical University, Tomsk**

Research over the past decades has led to the discovery of new function of immunoglobulins – their ability to catalyze a large number of different biochemical reactions. These catalytically active antibodies were named abzymes. The abzymes with proteolytic, DNA and RNA hydrolysis and other activities were found. Antioxidant enzymes (class of oxidoreductases) prevent the toxic effects of reactive oxygen species (ROS). The free radical mechanism of injury is relevant to the pathogenesis of multiple sclerosis (MS) and schizophrenia. This stipulates the relevance of identifying the oxidoreductase activity of IgG in these pathologies. Oxidoreductase activities of immunoglobulins were not identified earlier.

Materials and methods. The study included 20 patients with reliable diagnosis of MS relapsing-remitting subtype (McDonald, 2010), 20 patients with a diagnosis of schizophrenia (ICD-10: Paranoid Schizophrenia), and 22 healthy persons. Age of patients with RRMS was 31 [21—37] years, the age of the illness onset was 23 [19—31] years, score on the EDSS scale was 2.5 [2.0—3.5]. The age of patients with schizophrenia was 31.5 [22—55] years; the average disease duration was 9.9 [2—8] years. The isolation of IgG was carried out with use of affinity chromatography on columns Protein-G-Sepharose. The homogeneity of the substances was proved by 1D-SDS PAGE. Identification of catalase (CAT), superoxidodismutase (SOD), peroxidase (PER) activity of IgG was performed by spectrophotometry. Statistical processing was done in the program «Statistica 8.0» with the use of non-parametrical Mann-Whitney criterion. Critical level of significance in verification of statistical hypothesis was assumed to be 0.05 (p is an achieved level of significance).

IgG in MS and schizophrenia is shown the first time to have a CAT, SOD, PER activity. On the analysis of the affinity of sorbent, the homogeneity of the selected IgG and gel filtration under conditions of pH shock the studied activities are proved to be an own property of AB. The peroxidase activity of the antibodies on the oxidation of NADP-H at $\lambda=340$ nm was studied. MS patients were found to have IgG with maximum peroxidase activity that is 4 times superior to such activity in healthy individuals. Patients with schizophrenia have shown the double increase of the peroxidase activity in comparison with healthy people. The ability of IgG to catalyze the dismutation of superoxide radicals to hydrogen hydroperoxide and water was found. MS patients showed this catalytic activity 4.5 times, and schizophrenia ones 2.5 times higher than healthy individuals. 50 mM triethylenetetramine ferment inhibitor of superoxide dismutase inhibited this activity in 100 % cases of IgG patients and healthy people. 10 mM triethylenetetramine gave 12 % inhibition of this catalytic activity.

Identified catalase activity in schizophrenic patients was 7 times, and in patients with RRMS was 3.5 times higher than the activity in the healthy group. Enzyme catalase inhibitor 2-amino-1,2,4-triazole also inhibited catalase activity of IgG. The activity reduction of antioxidant enzymes in these groups of patients is known. It is supposed that high activity of abzymes is compensatory in nature.

Supported by Grant of RSF no.14-15-00480 «The search for biomarkers of socially significant endogenous mental disorders» 2014—2016.

МАРКЕРЫ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ЛИЦ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ

Соловьева В. А.

ГБОУ ВПО Северный ГМУ Минздрава России, Архангельск, Россия

Развитие синдрома зависимости от алкоголя (СЗА) сопровождается отклонениями биохимического гомеостаза, которые могут быть индикаторами ранних соматических, неврологических и психических изменений в организме. Несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении алкогольной зависимости, всё ещё остаются недостаточно изученными некоторые аспекты изменений липидного обмена у лиц с СЗА, как имеющих нозологическую форму, так и находящихся в группе наркологического риска.

Цель: обоснование использования маркеров выявления скрытых алкогольобусловленных нарушений липидного обмена у лиц с СЗА.

Материал и методы. Обследовано 123 мужчины – жителей Архангельска, из них 79 человек – практически здоровые (ПЗ), средний возраст $43,57 \pm 1,43$ года; 44 человека – с синдромом зависимости от алкоголя (СЗА) II стадии, средний возраст $41,52 \pm 1,68$ года, находящихся на стационарном лечении в наркологическом отделении. В сыворотке крови определяли содержание общего (ОХ), свободного (СХ), этерифицированного (ЭХ) холестерина, рассчитывали соотношение СХ/ОХ, триглицериды (ТГ), липопротеины низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), аполипопротеины А и В (апо-А и апо-В), рассчитывали коэффициент атерогенности (КА), соотношение апоВ/апоА. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы SPPS 15.0.

Результаты и их обсуждение. В настоящее время при обследовании наркологических больных проводится исследование липидного обмена, включающее стандартный набор параметров: ОХ, ТГ, ЛПНП и ЛПВП. С помощью данных маркеров можно определить явные нарушения липидного обмена, свидетельствующие о выраженных атеросклеротических изменениях сосудов. Однако часто после алкогольного абюзуса у лиц с СЗА может наблюдаться высокое содержание ЛПВП, ЭХ, СХ, но низкий уровень ЛПНП и, соответственно, низкий КА.

В нашем исследовании у лиц с СЗА содержание ОХ и ТГ существенно не отличалось от ПЗ, но ЛПВП было выше ($p < 0,001$), а ЛПНП ($p = 0,004$) и КА ($p < 0,001$) ниже, чем у ПЗ, что свидетельствует, о казальсь бы, благоприятной ситуации, указывающей на высокий уровень антиатерогенной защиты. Однако содержание апо-А, входящих в со-

став ЛПВП, было низким, а апо-В превышало физиологическую норму на 12,9 % и было выше на 16,4 % ПЗ. Соотношение апо-В/апо-А в норме не превышает 1 и служит одним из надежных показателей атерогенного сдвига. Данный показатель при СЗА был выше, чем у ПЗ, на 13,3 %. У лиц с СЗА оказалось выше содержание ЭХ ($p=0,03$), входящих в состав ЛПВП, а также и СХ ($p=0,02$), входящих в состав ЛПНП, по сравнению с ПЗ. При этом соотношение СХ/ОХ, определяющее более высокий процент содержания СХ в периферической крови, превышало показатели ПЗ на 16 %. Более высокое содержание СХ, соотношение СХ/ОХ по сравнению с ПЗ свидетельствуют о снижении антиатерогенного потенциала у лиц с СЗА.

Заключение. Таким образом, полученные данные косвенно указывают на наличие скрытых нарушений липидного обмена, выражающихся в преобладании атерогенных фракций лиц с СЗА, как ранних индикаторов развития атеросклероза. Следовательно, в качестве скринингового исследования у наркологического контингента целесообразным является определение уровня апо-А и апо-В, СХ и ЭХ, показателя баланса атерогенных апо-В и антиатерогенных апо-А частиц и соотношения СХ/ОХ в качестве маркеров выявления бессимптомного течения сердечно-сосудистой патологии.

MARKERS OF LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH ALCOHOL DEPENDENCE SYNDROME

Solovieva V. A.

Northern State Medical University, Arkhangelsk

The development of alcohol dependence syndrome (ADS) is accompanied by biochemical homeostasis disorders that may be indicators of early somatic, neurological and psychiatric changes in the organism. Despite of significant advances in diagnosis and treatment of alcohol dependence, some aspects of the changes in lipid metabolism remain insufficiently studied in persons with ADS both having nosological form and being in narcological risk group.

Objective – justification for use of markers to identify latent alcohol-related lipid metabolism disorders in patients with ADS.

Material and methods. 123 male inhabitants of the city of Arkhangelsk were examined, 79 persons were practically healthy (PP), mean age 43.57 ± 1.43 years; 44 persons – with II stage alcohol dependence syndrome (ADS), mean age 41.52 ± 1.68 years, who were hospitalized to Unit for Substance Abuse Treatment. In the blood serum total (TC), free (SH), esterified

(SEC) cholesterol, and ratio SH/TC, triglycerides (TG), LDL (LDL) and high density (HDL) cholesterol, apolipoproteins A and B (apo-A and apo-B) were measured, atherogenic ratio (AR), the apo-B/apo-A ratio were calculated. Statistical processing of the results was carried out using SPSS 15.0 program.

Results and discussion. At present, the examination of narcological patients is conducted with investigation of lipid metabolism, which includes a standard set of parameters: TH, TG, LDL and HDL. With these markers it is possible to identify clear disturbances of lipid metabolism, showing marked atherosclerotic vascular changes. However, frequently after alcohol abuse in those patients high levels of HDL can be observed with the EH, FH, but there are low levels of LDL cholesterol and, thus, low AR.

In our study, in patients with ADS the content of TC and TG does not significantly differ from the PP, but HDL was higher ($p<0.001$) and LDL ($p=0.004$) and AR ($p<0.001$) lower than that of the PP, that indicates a seemingly favorable situation, indicating a high level of anti-atherogenic protection. However, the content of apo-A included in the HDL was low, and apo-B higher than the physiological rate of 12.9 %, and was higher by 16.4 % PP. The ratio of apo-B/apo-A normally is less than 1 and serves as a good indicator of atherogenic shift; this parameter was higher in ADS, than PP by 13.3 %. Individuals with ADS had higher content of EH ($p=0.03$), a part of HDL, as well as FH ($p=0.02$), members of the LDL, as compared with the PP. The FH/TH ratio determining a higher percentage in the peripheral blood was higher than the PP figures by 16 %. The higher content of FH, the ratio FH/TH compared with PP show a decrease in anti-atherogenic potential of persons with ADS.

Conclusion. Thus, these findings indirectly indicate the presence of latent disorders of lipid metabolism expressed in the prevalence of atherogenic fractions of persons with ADS as an early indicator of atherosclerosis. Therefore, it is purposeful to determine the level of apo-A and apo-B, FH and EH, balance indicator of atherogenic apo-B and apo-A anti-atherogenic particles and ratio FH/TH as markers for revealing the asymptomatic cardiovascular pathology as a screening investigation in narcological contingent.

ВЛИЯНИЕ НОВЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА АДАПТАЦИЮ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ АЛКОГОЛЬНОГО И МОРФИННОГО АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА

Станишевская А. В., Весела И. В., Львова О. Ф., Анохина И. П.

НИИ наркологии филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского» Минздрава России, Москва

Одной из причин возникновения абстинентного синдрома в условиях прекращения приема алкоголя и опиатов на фоне их длительного использования является нарушение адаптации организма в новых условиях. Постоянное применение психоактивных веществ (ПАВ) приводит к перестройкам различных функций организма, в то время как внезапное прекращение поступления ПАВ вызывает серьезную дезадаптацию. Основные механизмы этого явления связаны с нарушением деятельности глюкокортикоидной системы и катехоламиновых (КА) нейромедиаторных систем.

В настоящей работе изучалось влияние на поведенческую адаптацию и влечение к алкоголю и морфину при абстинентном синдроме новых кортикостероидных соединений – производных неактивного гормона кортексолона, обладающего антагонистическими свойствами по отношению к глюкокортикоидным рецепторам: диацетат кортексолона – соединение № 1, ацетат-пивалоат кортексолона – соединение № 2, ацетат-пропионат кортексолона – соединение № 3. У интактных крыс исследовали ориентировочно-исследовательское поведение (ОИП) по методике «открытого поля» и в 4-камерном лабиринте с темными и светлыми отсеками. При введении соединения № 1 *per os* в дозах от 10 мг/кг до 200 мг/кг увеличивалась корреляционная взаимосвязь между отдельными компонентами ОИП крыс в «открытом поле». Это следует из более высоких, чем в контроле, коэффициентов множественной корреляции для периферической и центральной двигательной активности ($R=0,99$; $p<0,01$), для вертикальной активности ($R=0,95$; $p<0,05$), что свидетельствует об адаптации крыс в незнакомой обстановке. При использовании соединения № 1 в дозе 10 мг/кг, соединения № 2 в дозе 5 мг/кг и соединения № 3 в дозе 10 мг/кг у крыс снижался в 2 раза страх перед электрошоковым воздействием во время контакта с поилкой в тесте Вогеля, а также увеличивалось время нахождения в светлом отсеке лабиринта ($p<0,05$), что указывает на снижение эмоциональной напряженности и страха у исследуемых животных при действии этих соединений.

Влияние исследуемых соединений на ОИП и снижение страха в стрессогенной ситуации указывает на их адаптационные свойства. Выявленные признаки повышения адаптации под влиянием исследуемых кортикостероидных соединений позволили использовать их для коррекции нарушений поведения при отнятии алкоголя и морфина на фоне хронического их использования. Применение соединения № 1 в период отнятия алкоголя предупреждало развитие поведенческой депрессии, улучшая ОИП, снижая страх, облегчая адаптацию животных к условиям длительного лишения алкоголя. Применение соединений № 1 и № 2 в период отнятия этанола снижало его потребление в условиях двухбутылочного теста (добровольный выбор между водой и 10 % этанолом) в 2 раза ($p < 0,05$ и $p < 0,01$) соответственно, а соединение № 3 снижало добровольное потребление этанола после 10-дневного отнятия в 1,5 раза ($p < 0,05$).

У крыс, получавших морфин в течение 2 недель (в дозах от 10 до 50 мг/кг), соединение № 2 предотвращало развитие двигательных проявлений абстинентного синдрома. С использованием метода условно-рефлекторного предпочтения места показано, что соединение № 2 предупреждало повышение влечения крыс к морфину после его отнятия, снижая его подкрепляющий эффект. У крыс длительность пребывания в светлом отсеке, где они ранее получали морфин (30 мг/кг), увеличивалась в 4 раза (от $106 \pm 14,5$ сек до $496 \pm 4,5$ сек) ($p < 0,01$), а у крыс, получавших соединение № 2 одновременно с морфином, этой разницы не наблюдалось. После 8-дневного отнятия морфина у крыс сохранялась выработанная реакция предпочтения места – увеличение времени в светлом отсеке. При применении соединения № 2 одновременно с морфином и в период отнятия морфина поведение поиска наркотика у крыс не возобновлялось.

Одной из основ развития дезадаптации является нарушения функций КА-системы мозга. Радиорецепторные исследования обнаружили, что соединение № 2 восстанавливает функциональную активность D2 дофаминовых рецепторов мозга у хронически алкоголизированных крыс после отнятия этанола, а также на фоне хронического действия морфина.

Таким образом, производные антагониста глюкокортикоидных рецепторов кортексолона, воздействуя на кортикостероидную и дофаминовую системы мозга, обладают выраженными адаптогенными свойствами, снижая дезадаптацию и влечение к алкоголю и морфину при абстинентном синдроме. Из этого следует, что глюкокортикоидная система может быть мишенью терапевтического воздействия при разработке лекарственных средств для лечения алкоголизма и наркоманий.

EFFECTS OF NOVEL SYNTHETIC GLUCOCORTICOIDS ON ADAPTATION IN EXPERIMENTAL MODEL OF MORPHINE AND ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME

Stanishevskaya A. V., Vesela I. V.,

Lvova O. F., Anokhina I. P.

Research Institute on Addictions, Branch «Federal Medical Research

Center for Psychiatry and Narcology n. a. V. P. Serbsky»

Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

One of the causes of withdrawal syndrome in case of discontinuation of alcohol and opiate intake after their long-term use is disturbance of accustomization under new conditions. Constant use of psychoactive substances (PAS) leads to restructuring of various body functions, and abrupt cessation of PAS intake leads to serious disadaptation. Basic mechanisms of this phenomenon are linked to disruption of glucocorticoid system and catecholamine (CA) neurotransmitter systems.

The present paper studies effects on behavioral adaptation and craving for alcohol and morphine in case of withdrawal syndrome by novel corticosteroid compounds – derivatives of inactive cortexolone hormone, which presents antagonistic properties towards glucocorticoid receptors (cortexolone diacetate: compound No.1, cortexolone acetate-pivaloate: compound No.2, cortexolone acetate-propionate: compound No.3). In intact rats exploratory-orienting behavior (EOR) was investigated using the «open field» method and a 4-chamber labyrinth with light and dark sections. Oral administration of compound No.1 in a dose between 10 mg/kg and 200 mg/kg, increased the correlation relationship between individual components of EOR among rats in «open field» experiment. This follows from higher than in the controls multiple correlation coefficients: $R=0.99$ ($p<0.01$) for peripheral and central motor activity and $R=0.95$ ($p<0.05$) for vertical activity, which are reflecting rat's adaptation in unfamiliar environment. With administration of compound No.1 at 10 mg/kg, compounds No.2 at 5 mg/kg and compound No.3 at 10 mg/kg, rat's fear of electroshock exposure during contact with the drinker in Vogel's test was reduced by 2 times, and time spent in the light section of the labyrinth increased ($p<0.05$), indicating a decrease in emotional tension and fear in test animals under the effects of these compounds.

Effect of tested compounds on EOR and fear reduction in stressful situations indicates their adaptive properties. Revealed signs of increased adaptation under the influence of the studied corticosteroid compounds, allow using them for behavior correction during alcohol and morphine chronic use-

determined withdrawal. Administration of compound No.1 during alcohol withdrawal prevented development of behavioral depression, improved EOR, reduced fear, and facilitated adaptation of animals to prolonged deprivation from alcohol. The use of compounds No.1 and No.2 during the period of ethanol deprivation, reduced its consumption in a two-bottle test (voluntary choice between water and 10 % ethanol) by 2 times ($p<0.05$, $p<0.01$, respectively), and compound No.3 reduced voluntary ethanol intake after 10-day deprivation by 1.5 times ($p<0.05$).

Among rats that received morphine for three weeks (in doses between 10 and 50 mg/kg), compound No.2 prevented development of withdrawal syndrome movement manifestations. The conditioned reflex place preference method has shown that compound No.2 prevented an increase in craving after morphine withdrawal in rats, reducing its reinforcing effect. In rats, duration of stay in light sections, where they previously received morphine (30 mg/kg), increased by four times (from 106 ± 14.5 to 496 ± 4.5 seconds) ($p<0.01$), and in rats that received compound No.2 simultaneously with morphine, such difference was not observed. After an 8-day deprivation from morphine, rats maintained elaborated place preference response (increased time spent in light sections). After compound No.2 simultaneous administration with morphine, and during morphine deprivation, substance-seeking behavior in rats was not resumed.

One of disadaptation mechanisms is disturbance of brain CA system functions. Radio-receptor studies have found that compound No.2 restores functional activity of brain dopamine D2 receptors in chronically alcoholized rats after deprivation from ethanol, as well as after chronic morphine effect.

Thus, derivatives of cortexolone, a glucocorticoid receptors antagonist, are affecting brain corticosteroid and dopamine systems, have pronounced adaptogenic properties, and reduce disadaptation and craving to alcohol and morphine during withdrawal syndrome. The implication is that glucocorticoid system may be a therapeutic target for novel medications, designed for alcohol dependency and drug addiction treatment.

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ *CYP2D6* И *COMT* И ЛЕВОДОПА-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ДИСКИНЕЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Тигунцев В. В.^{1,2}, Пожидаев И. В.^{1,3}, Жукова И. А.²,
Воронина Е. Н.⁴, Миронова Ю. С.², Вилферд Б.⁵, Лунен А. Дж. М.⁵

¹ НИИ психического здоровья, Томск, Россия

² ГБОУ ВПО Сибирский ГМУ, Томск, Россия

³ Национальный исследовательский ТГУ, Томск, Россия

⁴ Институт химической биологии и фундаментальной медицины, Новосибирск

⁵ Гронингенский университет, Гронинген, Нидерланды

Болезнь Паркинсона (БП) – это нейродегенеративное заболевание, причиной которого является потеря дофаминергических нейронов в базальных ганглиях, а основным методом терапии является применение леводопы (L-DOPA). Применение этого лекарства ограничено развитием побочных эффектов. Леводопа-индуцированная дискинезия (ЛИД) – это непреднамеренные двигательные расстройства, возникающие на фоне длительного лечения леводопой. Существуют доказательства взаимосвязи между ЛИД и генетическими полиморфизмами в генах, кодирующих ферменты, ответственные за лекарственный метаболизм, кодирующих нейромедиаторные рецепторы, а также белки, вовлеченные в окислительный стресс или антиоксидантные функции.

Целью работы явилось исследование вклада полиморфизмов генов *CYP2D6* and *COMT* в развитие ЛИД у пациентов с болезнью Паркинсона.

Методы. Обследовано 212 пациентов с болезнью Паркинсона, длительно получающих терапию леводопы. Дискинезии оценивались с применением шкалы непреднамеренных двигательных расстройств (AIMS). Выделение ДНК и генотипирование 2 полиморфизмов гена *CYP2D6* (*CYP2D6**3, rs35742686; *CYP2D6**4, rs3892097) и 7 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) гена *COMT* (rs4680, rs6269, rs4633, rs4818, rs769224, rs165774, rs174696) проведено стандартными протоколами. Для статистического анализа применена программа SPSS.

Результаты. Средний возраст начала заболевания у исследуемых пациентов составил 60,04±9,46 года, средняя длительность заболевания – 9,79±5,57 года. Дискинезия была выявлена у 57 (26,9 %) пациентов. Распределение генотипов исследуемых генов соответствовало закону Харди-Вайнберга. Ассоциаций полиморфизмов в гене *CYP2D6* с побочными эффектами не было выявлено. Полиморфизм rs4680 в гене *COMT* достоверно ассоциирован с ЛИД ($\chi^2=6,048$, $p=0,049$).

Отношение шансов для генотипа AA составляет 2,14 [95 % CI: 1,11–4,11], что свидетельствует о предрасполагающем эффекте этого генотипа в развитии дискинезии. Rs4680 является функциональным SNP в гене, кодирующем фермент катаболизма дофамина катехол-О-метилтрансферазу. Однонуклеотидная замена в положении 158 гена приводит к замене аминокислоты валина на метионина, что приводит к четырехкратному снижению активности у носителей мутантного аллеля.

Заключение. Полиморфизмы в гене *COMT* играют важную роль как в терапевтическом ответе при терапии L-DOPA, так и в развитии побочных эффектов. Мы предполагаем, что функциональный однонуклеотидный полиморфизм rs4680 в гене *COMT* может приводить к клиническому фенотипу с повышенным риском ЛИД. Таким образом, данный полиморфизм обладает предрасполагающим эффектом в развитии леводопа-индуцированной дискинезии при болезни Паркинсона и может быть применим для прогноза риска развития побочного эффекта.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (№ 14-35-00023).

CYP2D6 AND COMT GENE POLYMORPHISMS IN PARKINSON PATIENTS WITH LEVODOPA-INDUCED DYSKINESIAS

Tiguntsev V. V.^{1,2}, Pozhidaev I. V.^{1,3}, Zhukova I. A.², Voronina E. N.⁴, Mironova Yu. S.², Wilffert Bob⁵, Loonen Anton J. M.⁵

¹ Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

³ Tomsk State University, Tomsk, Russia

⁴ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russia

⁵ Department of Pharmacy, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Parkinson's disease (PD), a common neurodegenerative disorder caused by the loss of the dopaminergic input to the basal ganglia, is commonly treated with levodopa (L-DOPA). Use of this drug, however, is severely limited by the development of side effect. Levodopa-induced dyskinesias (LID) are involuntary muscle movements that occur as a consequence of chronic levodopa (L-DOPA) treatment. Some evidence suggest a relationship between LID and specific genetic changes, such as changes in the genes controlling enzymes responsible for drug and monoamine metabolism, neurotransmitter receptors and proteins involved in oxidative stress or antioxidant function.

Objective: to investigate contribution of polymorphic variants of *CYP2D6* and *COMT* genes in the development of LID in PD patients.

Methods: 212 patients with Parkinson's disease on levodopa therapy were investigated. Dyskinesias were estimated with use of Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). DNA extraction and fluorogenic 5'-exonuclease TaqMan genotyping assays were conducted according to standard protocols and blind to the clinical status of the subjects. Genotyping was carried out on 2 SNPs of *CYP2D6* (*CYP2D6**3, rs35742686; *CYP2D6**4, rs3892097) and 7 SNPs of *COMT* genes (rs4680, rs6269, rs4633, rs4818, rs769224, rs165774, rs174696). The SPSS software was used for statistical analysis.

Results. Patients in our cohort demonstrated typical PD demographics, with a mean age of onset of 60.04±9.46 years, a mean disease duration of 9.79±5.57 years. Dyskinesias were reported in 57 (26.9 %) patients. The distribution of genotypes of studied genes corresponded to the Hardy-Weinberg equilibrium. Association of polymorphisms in *CYP2D6* gene with side effects was not revealed. We found that rs4680 polymorphism in *COMT* gene is significantly associated with LID ($\chi^2=6,048$, $p=0.049$).

Odds ratio for carriers of the genotype AA is 2.14 [95 % CI: 1.11 – 4.11], which indicates the predisposing effect of this genotype on the development of dyskinesias. Rs4680 is a functional SNP in genes encoding the catechol-O-methyltransferase enzyme, which catabolizes dopamine. A valine to methionine substitution at codon 158 of the *COMT* gene produces a Met variant that catabolizes dopamine up to four times slower than its Val counterpart.

Conclusions. Polymorphisms in the *COMT* gene play significant role in the therapy response to L-DOPA as well as in various adverse effects. We hypothesized that functional single nucleotide polymorphism rs4680 in *COMT* gene may result in a clinical phenotype contributing to an increased risk of LID. Thus, the polymorphism of gene possessing predisposing effects in development of levodopa induced dyskinesia in PD has been revealed that would allow predicting risk of development of movement disorders.

This abstract is supported by the Russian Scientific Fund (project no. 14-35-00023).

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ СЕРОТОНИНОВОГО ОБМЕНА У ЛИЦ С КРИМИНАЛЬНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ

Тошакова В. А.¹, Бахтиари Я.², Михайлицкая Е. М.¹, Куликов А. В.³,
Гусев С. И.⁴, Лунен А.², Бохан Н. А.¹, Иванова С. А.¹

¹ НИИ психического здоровья, Томск, Россия

² Университет Гронингена, Гронинген, Нидерланды

³ Институт цитологии и генетики, Новосибирск, Россия

⁴ ФГБОУ ВПО Кемеровский ГУКИ, Кемерово, Россия

Согласно литературным данным, серотонин является одним из медиаторов агрессивного поведения, по крайней мере у животных. Считается, что у человека внутривидовая агрессия является биологической основой асоциального поведения и преступности (Maxson S. C., 1992). Изучение полиморфизмов генов, регулирующих активность серотонина у лиц с криминальным поведением, открывает интересные перспективы для исследования механизмов биологической регуляции поведения человека.

Материалы и методы. В исследовании принимало участие 194 обследованных мужского пола с криминальным поведением, отбывающих наказание за совершение убийства (117) и кражи (77). Все обследуемые были прежде неоднократно судимы. Группу контроля составил 161 психически и соматически здоровый мужчина без криминального поведения. Все участники прошли психологическое тестирование с помощью опросника агрессии Басса-Дарки и опросника для оценки уровня депрессии Бека. ДНК выделялась из венозной крови методом экстракции на стеклянном сорбенте. Генотипирование по полиморфизмам 5-HTTLPR и STin2 в гене серотонинового транспортера – 703G > T гена триптофангидроксилазы 2 – 1019C > G гена рецептора 1A серотонина, rs6318 в гене *HTR2C*, rs2271537 гена триптофанпирролазы проведено с использованием ПЦР, электрофореза в агарозном геле, ПЦР в реальном времени. Статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS 19.0

Результаты. В результате анализа частот встречаемости полиморфизмов генов серотонинового обмена была выявлена ассоциация с полиморфизмами 5-HTTLPR в гене *SLC6A4* (OR 1,55 [95 % CI: 1,15–2,10], $p=0,004$) и rs6318 в гене *HTR2C* (OR 3.31 [95 % CI: 1,52–7,21], $p=0,0026$) (табл. 1).

Сравнение лиц, совершивших убийства с исследуемыми, осужденными за кражи, не выявило различий в частотах встречаемости изучаемых полиморфизмов.

Т а б л и ц а

**Распределение частот встречаемости полиморфных вариантов генов
серотониновой системы (%) в исследуемых группах**

Полиморфизм	Генотип	Лица с криминальным поведением (n=194)	Психически и соматически здоровые волонтеры (n=161)	Соответствие распределению Харди-Вайнберга (χ^2 , p)	χ^2 , p по сравнению с контролем
		1	2		
5-HTTLPR в гене <i>SLC6A4</i> .	L/L	44	26,8	$\chi^2_1=4,24$; p=0,03, $\chi^2_2=0,47$; p=0,99	$\chi^2=10,8$ p=0,004
	L/S	39,4	51,8		
	S/S	16,6	21,4		
STin2 в гене <i>SLC6A4</i>	10/10	20,7	23,5	$\chi^2_1=4,51$; p=0,03 $\chi^2_2=0,09$; p=0,82	$\chi^2=3,8$ p=0,148
	12/10	41	48,1		
	12/12	38,3	28,3		
-1019C>G в гене <i>HTR1A</i>	C/C	23,8	19,8	$\chi^2_1=0,8$; p=0,36 $\chi^2_2=0,37$; p=0,6	$\chi^2=1,07$, p=0,58
	C/G	46,5	52,4		
	G/G	29,7	27,8		
-703G>T в гене <i>TPH2</i>	T/T	57,2	62,5	$\chi^2_1=0,2$; p=0,65 $\chi^2_2=0,51$; p=0,94	$\chi^2=0,97$ p=0,614
	G/T	37,6	33,3		
	G/G	5,2	4,2		
rs6318 в гене <i>HTR2C</i>	G	83,6	94,4		$\chi^2=10$ p=0,002
	C	16,4	5,6		
rs2271537 в гене <i>TD02</i>	A/A	24,7	26,8	$\chi^2_1=3,38$; p=0,06 $\chi^2_2=1,2$; p=0,27	$\chi^2=0,27$ p=0,87
	A/C	43,0	43,9		
	C/C	32,3	29,3		

Анализ данных психологического обследования показал, что для осужденных, носителей генотипа G полиморфизма rs6318 в гене *HTR2C*, оказались характерны более высокие значения по шкале «негативизм» в рамках опросника Басса-Дарки по сравнению с носителями генотипа C, который, как мы показали выше, чаще встречается у лиц с криминальным поведением ($2,5 \pm 0,1$ и $1,9 \pm 0,3$ соответственно, $p=0,039$). Данный полиморфизм связан с заменой цистеина (G-аллель) на серин (C-аллель) в позиции 23 2C рецептора серотонина, что вызывает увеличение активности белка (Okada, 2004). Учитывая, что шкала «негативизм» характеризует склонность к оппозиционной манере в поведении от пассивного сопротивления до активной борьбы против установившихся обычаев и законов (Дерманова И. Б., 2002), эти данные представляются интересными.

Кроме того, осужденные, носители генотипа L/L по 5-HTTLPR полиморфизму гена транспортера серотонина, достоверно более часто встречающегося у осужденных по сравнению с контролем, характеризовались более высоким уровнем депрессии по шкале Бека по сравнению с гетерозиготами L/S и носителями генотипа S/S ($15,3 \pm 1$ в сравнении с $14,7 \pm 1$ и 10 ± 1 соответственно, $p=0,035$).

Полученный результат соответствует опубликованным в литературе данным и имеет биологическое объяснение. Показано, что S-аллель снижает силу промотора и, как следствие, уменьшает уровень экспрессии транспортера в головном мозге, действуя, по сути, как антидепрессант – селективный ингибитор захвата серотонина, что может приводить к увеличению передачи сигнала в 5-HT-синапсе у людей с генотипами S/S и S/L по сравнению с носителями генотипа L/L (Lesch K. P. et al., 1996).

Заключение. Проведенное исследование позволило выявить некоторую взаимосвязь полиморфизмов 5-HTTLPR в гене *SLC6A4* и rs6318 в гене *HTR2C* с криминальным поведением и психологическими параметрами, оцененными по шкалам Басса-Дарки и Бека. Полученные данные требуют дальнейшей разработки.

Л и т е р а т у р а

1. Диагностика состояния агрессии (опросник Басса-Дарки) // Диагностика эмоционально-нравственного развития / ред. и сост. И. Б. Дерманова. – СПб., 2002. – С.80—84.
2. Lesch K. P. et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // Science. – 1996. – Vol. 274, № 5292. – P. 1527—1531.
3. Maxson S. C. Potential genetic models of aggression and violences in males / P. Driscoll (Ed.) // Genetically Defined Animals Models of Neurobehavioral Dysfunctions. – 1992. – P. 174—188.
4. Okada M., Northup J., Ozaki N., Russell J., Linnoila M., Goldman D. Modification of human 5-HT_{2C} receptor function by Cys23Ser, an abundant, naturally occurring amino acid substitution // Mol. Psychiatry. – 2004. – Vol. 9 (1). – P. 55—64.

POLYMORPHISMS OF SEROTONIN-RELATED GENES IN CRIMINAL OFFENDERS IN RUSSIAN POPULATION

Toshchakova V. A.¹, Bakhtiari Ya.², Mikhaylitskaya E. M.¹,
Kulikov S. V.³, Gusev S. I.⁴, Bokhan N. A.¹,
Loonen A.², Ivanova S. A.¹

¹ Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia

² University of Groningen, Netherlands

³ Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

⁴ Kemerovo State Institute of Culture, Kemerovo, Russia

Serotonin is known to be involved in aggression mechanisms at least in animals. Intraspecific aggression is considered to underlie antisocial behavior and criminality (Maxson S. C., 1992). Therefore, studying genetic polymorphism of serotonin related genes in criminals may be very promising for understanding biological regulation of human behavior.

Materials and methods. We examined group of 194 criminal recidivists consisted of 117 males convicted for murder and 77 males convicted for theft. 161 healthy male volunteers with no criminal records were in control group. Aggression related traits were assessed by using the Buss-Durkee hostility aggression inventory (BDHI) and depression levels were assessed with Beck Depression Inventory (BDI). DNA was extracted from venous blood using glass sorbent. Methods of PCR, agarose gel electrophoresis, RT-PCR were used for genotyping the following polymorphisms: 5-HTTLPR and STin2 in serotonin transporter gene – 703G>T in tryptophan hydroxylase gene – 1019C>G in *HTR1A* gene, rs6318 in *HTR2C* gene, rs2271537 in tryptophan 2.2-dioxygenase gene. Statistical analysis was performed using SPSS 19.0.

Results. Data analysis revealed association of 5-HTTLPR (OR 1.55 [95 % CI: 1.15–2.10], $p=0.004$) and rs6318 (OR 3.31 [95 % CI: 1.52–7.21], $p=0.0026$) with criminality (table 1).

We found no differences in genotype distribution between murderers and thieves.

Table

Serotonin-related genes polymorphisms distribution (%)

Polymorphism	Genotype	Criminals (n=194)	Control (n=161)	HWE (χ^2 , p)	χ^2 ·p comparison with control group with Bonferrony correction
		1	2		
5-HTTLPR in <i>SLC6A4</i>	L/L	44	26.8	$\chi^2_1=4.24$; $p=0.03$ $\chi^2_2=0.47$; $p=0.99$	$\chi^2=10.8$ $p=0.024$
	L/S	39.4	51.8		
	S/S	16.6	21.4		
STin2 in <i>SLC6A4</i>	10/10	20.7	23.5	$\chi^2_1=4.51$; $p=0.03$ $\chi^2_2=0.09$; $p=0.82$	$\chi^2=3.8$ $p=0.148$
	12/10	41	48.1		
	12/12	38.3	28.3		
-1019C>G in <i>HTR1A</i>	C/C	23.8	19.8	$\chi^2_1=0.8$; $p=0.36$ $\chi^2_2=0.37$; $p=0.6$	$\chi^2=1.07$ $p=0.58$
	C/G	46.5	52.4		
	G/G	29.7	27.8		
-703G>T in <i>TPH2</i>	T/T	57.2	62.5	$\chi^2_1=0.2$; $p=0.65$ $\chi^2_2=0.51$; $p=0.94$	$\chi^2=0.97$ $p=0.614$
	G/T	37.6	33.3		
	G/G	5.2	4.2		
rs6318 in <i>HTR2C</i>	G	83.6	94.4		$\chi^2=10$ $p=0.012$
	C	16.4	5.6		
rs2271537 in <i>TDO2</i>	A/A	24.7	26.8	$\chi^2_1=3.38$; $p=0.06$ $\chi^2_2=1.2$; $p=0.27$	$\chi^2=0.27$ $p=0.87$
	A/C	43.0	43.9		
	C/C	32.3	29.3		

Carriers of rs6318G genotype seemed to have higher score in «Negativism» scale of BDHI in comparison with more frequent in group of criminals C carriers (2.5 ± 0.1 and 1.9 ± 0.3 , resp., $p=0.039$). Rs6318 of 5-HTR2C gene is X-linked, which means that males are hemizygous for cysteine (G) or

serine (C) on the 23rd position. According to Okada, 2004, Ser23 appears to be constitutively more active than Cys23. This is an interesting result if taken together with the fact that negativism reflects propensity to opposition in the manner of behavior of passive resistance to active struggle against the established customs and laws (Dermanova I. B., 2002).

Furthermore, 5-HTTLPR L/L carriers had higher depression level in comparison with L/S and S/S carriers (15.3 ± 1 , 14.7 ± 1 , and 10 ± 1 , resp., $p=0.035$). As it is shown in table 1, L/L is more frequent in criminals in comparison with control. This result is in agreement with previous data shown that S allele is associated with low promoter activity and, consequently, higher 5-HT concentration in synapse of S/S carriers in comparison with S/L and L/L carriers. (Lesch K. P. et al., 1996).

Conclusion. A certain association of 5-HTTLPR in SLC6A4 and rs6318 in HTR2C with criminality, aggression related traits and depression was found. Further studies are needed to confirm our findings.

References

1. Diagnostics of aggression (Buss-Durkee Inventory) // Emotional development diagnostics / Dermanova I. B. – SPb., 2002. – P. 80—84.
2. Lesch K. P. et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // Science. – 1996. – Vol. 274, № 5292. – P. 1527—1531.
3. Maxson S. C. Potential genetic models of aggression and violence in males / P. Driscoll (Ed.) // Genetically Defined Animals Models of Neurobehavioral Dysfunctions. – 1992. – P. 174—188.
4. Okada M., Northup J., Ozaki N., Russell J., Linnoila M., Goldman D. Modification of human 5-HT_{2C} receptor function by Cys23Ser, an abundant, naturally occurring amino acid substitution // Mol. Psychiatry. – 2004. – Vol. 9 (1). – P. 55—64.

ПОЛИМОРФИЗМ T-786C ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ НО-СИНТАЗЫ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕР ПОВЫШЕННОГО РИСКА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Фаттахов Н. С.^{1,2}, Смирнова Л. П.¹, Паршукова Д. А.¹,
Скуратовская Д. А.², Литвинова Л. С.², Иванова С. А.¹

¹ НИИ психического здоровья, Томск, Россия

² ФГАОУ ВО Балтийский ФУ им. И. Канта, Калининград, Россия

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс симптомов, который включает в себя так называемый смертельный квартет: инсулинорезистентность и нарушение толерантности к глюкозе, ожирение, высокое артериальное давление и дислипидемию.

В литературе встречаются убедительные данные, что у пациентов, страдающих шизофренией, выявляемость МС выше, чем в общей популяции. По данным отдельных авторов, выявляемость МС достигает 60 %. С применением атипичных антипсихотиков в психиатрии связано и усиление внимания врачей к ожирению и метаболическим нарушениям у пациентов с психическими расстройствами. Атипичные антипсихотики повышают риск МС и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые, в свою очередь, связаны с провоспалительным состоянием, увеличивающим риск эндотелиальной дисфункции, вследствие провоспалительных факторов, препятствующих синтезу оксида азота. В качестве одного из генов-кандидатов, определяющих развитие ССЗ у больных шизофренией, рассматривается ген эндотелиальной NO-синтазы.

В связи с этим **целью** работы явилось исследование ассоциации промоторного полиморфного варианта T-786C (rs2070744) гена эндотелиальной NO-синтазы с риском развития МС при шизофрении в российской популяции.

Материал и методы. Было обследовано 255 пациентов с шизофренией, у которых индекс массы тела (ИМТ) составлял от 13,59 кг/м² до 46,61 кг/м². Все пациенты находились на лечении в отделении эндогенных расстройств НИИ психического здоровья (59 % мужчин и 41 % женщин в среднем возрасте 30,7±10,4 года), из них 28 пациентов с МС были отобраны в качестве исследуемой группы. Наличие МС устанавливали согласно критериям Международной федерации диабета (2005). Была сформирована группа сравнения из 164 больных шизофренией, имеющих нормальные антропометрические (ИМТ до 25 кг/м²) и нормальные 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).

Статистический анализ распределения частот аллелей полиморфизма T-786C гена эндотелиальной NO-синтазы показал, что различия между распределениями частот в сравниваемых выборках были статистически значимыми ($\chi^2=4,90$; $p=0,03$): частота С-аллеля оказалась выше у больных шизофренией с МС, чем у больных шизофренией с нормальным ИМТ.

Показана положительная ассоциация МС при шизофрении с С-аллелем $OR=1,90$; 95 % $CI=1,07—3,36$), в то время как Т-аллель ассоциирован с пониженным риском развития МС у пациентов с данным заболеванием ($OR=0,53$; 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 ТТ; $\chi^2=2,33$; $p=0,13$ для генотипа ТС; $\chi^2=1,32$; $p=0,25$ для генотипа СС).

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод, что промоторный вариант Т-786С гена эндотелиальной NO-синтазы можно рассматривать как потенциальный генетический маркер повышенного риска МС у больных шизофренией в русской популяции. Также необходимо дальнейшее расширение размеров исследуемых выборок и установление механизмов реализации эффекта данного полиморфизма в гене эндотелиальной NO-синтазы.

T-786C POLYMORPHISM IN ENDOTHELIAL NO SYNTHASE GENE AS A POTENTIAL MARKER OF INCREASED RISK OF METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

**Fattakhov N. S.^{1,2}, Smirnova L. P.¹, Parshukova D. A.¹,
Skuratovskaia D. A.², Litvinova L. S.², Ivanova S. A.¹**

¹ **Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia**

² **Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia**

Metabolic syndrome (MS) is a set of symptoms that includes so-called «deadly quartet»: insulin resistance and glucose intolerance, obesity, high blood pressure and dyslipidemia.

There is strong evidence in the literature that MS detection in patients suffering from schizophrenia is higher than in the general population, and, according to the individual authors, reaches 60 %. Increase in medical attention to obesity and MS in patients with mental disorders is related with the use of atypical antipsychotics in psychiatry as well. Atypical antipsychotics increase the risk of MS and cardiovascular diseases (CVD), which in turn is associated with pro-inflammatory state, increasing the risk of endothelial dysfunction because of pro-inflammatory factors that impede the synthesis of nitric oxide. Endothelial NO synthase gene is considered as one of candidate genes determining CVD in patients with schizophrenia.

Therefore, the purpose of the study was to investigate the association of promoter polymorphic variant Т-786С (rs2070744) of endothelial NO synthase gene with risk of developing MS in schizophrenia in Russian population.

Material and methods. The study involved 255 schizophrenic patients (body mass index (BMI) from 13.59 kg/m² to 46.61 kg/m²) undergoing treatment in the Department of Endogenous Disorders at Mental Health Research Institute (59 % men and 41 % women aged 30.7±10.4 years), including 28 patients with MS were selected as the study group. The presence of MS was made according to the criteria of the International Diabetes Federation (2005). The comparison group of 164 schizophrenic patients with normal anthropometric (BMI less than or equal to 25 kg/m²) and normal biochemical indicators of carbohydrate and lipid metabolism was formed. Isolation of genomic DNA from venous blood was performed using commercial kits «DNA-extran-1» according to the manufacturer's protocol («Synthol», Russia). Genotyping was performed by allele-specific real-time PCR using thermocycler LightCycler 480 Instrument II («Roche», Switzerland) and commercial kits for PCR developed by «Synthol» (Russia).

Statistical analysis of the distribution of allele frequencies of T-786C polymorphism of endothelial NO synthase gene revealed that the differences between the frequency distributions in compared samples were statistically significant ($\chi^2=4.90$; $p=0.03$): C-allele frequency was higher in schizophrenic patients with MS than in schizophrenic patients with a normal BMI.

A positive association of MS in schizophrenia with allele (OR=1.90; 95 % CI=1.07—3.36), while the T-allele was associated with reduced risk of MS in patients with this disease (OR=0.53; 95 % CI=0.30—0.93). The differences between the distributions of genotype frequencies of this polymorphism in these groups were not significant ($\chi^2=5.26$; $p=0.17$ for TT genotype; $\chi^2=2.33$; $p=0.13$ for TC genotype; $\chi^2=1.32$; $p=0.25$ for the CC genotype).

Based on these results, we can conclude that the promoter T-786C variant of endothelial NO synthase gene may be considered as a potential genetic marker of increased risk of MS in patients with schizophrenia in the Russian population. It is also necessary to further expand the size of the studied samples and the determination of mechanisms in the realization of the effects of this polymorphism in the endothelial NO synthase gene.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПСИХОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТОВ

Хоменко О. П., Агарков А. А.

НИИ психического здоровья, Томск, Россия

В настоящее время развитие отечественной геронтопсихиатрии повлекло за собой активное изучение расстройств невротического и тревожно-депрессивного спектров у пациентов геронтологического профиля (Соколова И. В., Сиденкова А. П., 2014), деменций и болезни Альцгеймера, в том числе с коморбидной соматической патологией (Калын Я. Б., Гаврилова С. М., 2013). Тем не менее совершенно недостаточно изучена тема психотических расстройств у лиц старше 60 лет (Семке А. В., Сиденкова А. П., 2011; Соколова И. В., 2015).

Материал исследования. В 2014 г. нами на базе соматогериатрического отделения ОГБУЗ «ТКПБ» было обследовано 100 пациентов пожилого и старческого возрастов с психотическими расстройствами. В 96 % случаев в преморбиде психотических расстройств в качестве сопутствующих заболеваний были выявлены те или иные острые состояния или соматические расстройства (табл.).

Т а б л и ц а

Коморбидная соматическая патология у лиц пожилого и старческого возрастов с психотическими расстройствами

Тип соматического расстройства	Абс.	%
Гипертоническая болезнь	22	22
Ишемическая болезнь сердца	7	7
Сахарный диабет	3	3
Черепно-мозговая травма	9	9
Острый инфаркт миокарда	5	5
Острое нарушение мозгового кровообращения	12	12
Инфекционные заболевания (пневмония)	4	4
Общий наркоз/оперативное вмешательство	9	9
Злостная алкоголизация (токсические)	1	1
Сочетание заболеваний	24	24
Нет расстройств	4	4

Обсуждение. Из всех сочетанных соматических расстройств в 55 % случаев преобладали различные комбинации сердечно-сосудистой патологии: гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца, хроническая (нарушение ритма сердца, стенокардия, постинфарктный кардиосклероз) – 32 %, ишемическая болезнь сердца хроническая (нарушение ритма сердца) и ишемическая болезнь сердца хроническая (постинфарктный кардиосклероз) – 14 %, гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца острая (острый инфаркт миокарда,

сложные нарушения ритма сердца, впервые возникшие) – 9 %. Острое нарушение мозгового кровообращения в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями зарегистрировано в 11 % случаев.

В 34 % случаев выявлена комбинация заболеваний: острое нарушение мозгового кровообращения и сахарный диабет – 2 %, острое нарушение мозгового кровообращения и алкоголизация – 2 %, острое нарушение мозгового кровообращения и черепно-мозговая травма – 1 %, черепно-мозговая травма и сахарный диабет – 1 %, черепно-мозговая травма и алкоголизация – 2 %; оперативное вмешательство/общий наркоз и сердечно-сосудистые заболевания – 4 %, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет – 5 %, черепно-мозговая травма и сердечно-сосудистые заболевания – 5 %; инфекционные заболевания и сердечно-сосудистые заболевания – 3 %, алкоголизация и сердечно-сосудистые заболевания – 1 %, алкоголизация и инфекционные заболевания – 2 %, сердечно-сосудистые заболевания и сочетания нескольких заболеваний – 6 %.

Таким образом, в 96 % случаев психотических расстройств имеют место экзогенные факторы риска в преморбиде с преобладанием сочетанной соматической патологии. К ним относятся как развитие urgentных состояний, так и наличие хронической соматической патологии, не только декомпенсированной, но и в стадии компенсации. И лишь в 4 % случаев у пациентов пожилого и старческого возрастов в преморбиде психотических расстройств отсутствуют соматические заболевания. Следует обратить внимание, что в 21 % случаев хронических соматических расстройств они находились в стадии декомпенсации перед развитием психоза. Учитывая высокий процент декомпенсированной хронической соматической патологии в преморбиде психозов, возможно говорить о ее влиянии на развитие психотических расстройств.

На основании вышеизложенного отдельно можно выделить такой фактор риска формирования психотических расстройств у лиц пожилого и старческого возрастов, как декомпенсированная патология сердечно-сосудистой системы. В связи с этим необходима своевременная обоснованная качественная компенсация соматической патологии, осуществляемая в рамках профилактических мероприятий психотических расстройств у лиц пожилого и старческого возрастов. Это возможно при осуществлении полипрофессионального подхода к данной категории пациентов.

RISK FACTORS FOR MENTAL DISORDERS IN ELDERLY PERSONS

Khomenko O. P., Agarkov A. A.

Mental Health Research Institute, Tomsk

Currently, development of the national age psychiatry entailed active study of disorders of neurotic and anxiety-depressive spectrum in patients of gerontological profile (Sokolova I.V., Sidenkova A.P., 2014), dementia and Alzheimer's disease, including those with comorbid somatic pathology (Kalyn Y.B., Gavrilova S.M., 2013), but the topic of psychotic disorders in individuals older than 60 years it is poorly understood (Semke A.V., Sidenkova A.P., 2011; Sokolova I.V., 2015).

Material of the investigation. In 2014, on the basis of the Gerontological Department of Tomsk Clinical Psychiatric Hospital 100 elder and senile patients with psychotic disorders were examined.

In 96 % of cases in premorbid of psychotic disorders these or other acute conditions or somatic disorders have been identified as co-occurring diseases (Table).

T a b l e

Comorbid somatic pathology in elderly and senile patients with psychotic disorders

Type of somatic disorder	Abs	%
Hypertension	22	22
Ischemic heart disease	7	7
Diabetes	3	3
Traumatic brain injury	9	9
Acute myocardial infarction	5	5
Cerebral stroke	12	12
Infectious diseases (pneumonia)	4	4
General anesthesia/surgery	9	9
Malignant alcoholism (toxic)	1	1
Combination of diseases	24	24
No disorders	4	4

Discussion. Of all the concomitant somatic disorders in 55 % of cases various combinations of cardiovascular disease dominated: hypertension and ischemic heart disease, chronic (cardiac arrhythmias, angina pectoris, myocardial infarction) – 32 %, ischemic heart disease, chronic (heart rhythm disturbance) and ischemic heart disease, chronic (myocardial infarction) – 14 %, hypertension and ischemic heart disease, acute (acute myocardial infarction, complex cardiac arrhythmias occurred for the first time) – 9 %. Cerebral stroke with cardiovascular disease – 11 %.

In 34 % of cases a combination of diseases was identified: cerebral stroke and diabetes – 2 %, cerebral stroke and alcoholism – 2 %, cerebral stroke and traumatic brain injury – 1 %, traumatic brain injury, and diabetes – 1 %, traumatic brain injury, and alcoholism – 2 %; surgery/general anesthesia and cardiovascular disease – 4 %, cardiovascular disease and diabetes – 5 %, traumatic brain injury and cardiovascular disease – 5 %; infectious diseases and cardiovascular diseases – 3 %, alcoholism and heart disease – 1 %, alcoholism and infectious diseases – 2 %, cardiovascular disease and a combination of several diseases – 6 %.

Thus, 96 % of cases of psychotic disorders there are exogenous risk factors in premorbid combined with prevalence of somatic pathology. These include both the development of urgent conditions and the presence of chronic somatic pathology of not only decompensated but also compensated stage. And in only 4 % of cases elder and senile patients in the premorbid psychotic disorders there are no physical problems. It should be noted that in 21 % of cases of chronic somatic disorders they were at the stage of decompensation before development of psychosis. Given the high percentage of decompensated chronic somatic diseases in premorbid psychoses, we can say about their influence on the development of psychotic disorders.

Based on the above, a risk factor for the formation of psychotic disorders in elder and senile persons may be decompensated pathology of the cardiovascular system. In this connection the qualitative timely compensation of somatic pathology within preventive measures of psychotic disorders in elder and senile persons is necessary. This is possible in the implementation of multiprofessional approach to this category of patients.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТИПИЧНЫХ И АТИПИЧНЫХ НЕЙРОЛЕПТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Цыганков Б. Д.

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Самым тяжелым и труднокурабельным психическим заболеванием является шизофрения. Основным средством лечения шизофрении вот уже в течение 60 лет являются нейролептики. По силе антипсихотической активности классические нейролептики значительно различаются. При этом отмечена зависимость между выраженностью антипсихотического эффекта и побочными экстрапирамидными расстройствами.

Внедрение в практику новых атипичных антипсихотиков не только расширило возможности терапии психических заболеваний, но и выявило отрицательные черты нейролептиков новой генерации. Так, оказалось, что они способны вызывать ряд специфичных метаболических побочных эффектов и осложнений.

Материал исследования. Данное исследование посвящено сравнительному изучению эффективности, побочных эффектов типичных и атипичных нейролептиков. Больные параноидной шизофренией в процессе терапии типичными нейролептиками (145 человек) в сравнении с терапией атипичными нейролептиками (95 человек) и 139 больных параноидной шизофренией с целью изучения когнитивных и негативных нарушений в процессе терапии типичными и атипичными нейролептиками были рассмотрены в сравнительном аспекте.

Методы исследования. В качестве основных инструментов были использованы шкала PANSS и нейрокогнитивные шкалы (тест на беглость речи, тест вербальной памяти, сложная фигура Рея-Остерица, Висконсинский тест сортировки карточек, тест вариабельности внимания).

Для изучения когнитивных и негативных нарушений в процессе терапии типичными и атипичными нейролептиками в исследование включались пациенты в возрасте от 18 до 65 лет с манифестным приступом параноидной шизофрении с приступообразно-прогредиентным или непрерывным типом течения в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10.

Обсуждение результатов. Были рассмотрены и сопоставлены итоги лечения в двух группах больных. Первая группа включала больных, лечение которых осуществлялось этаперазином (51 пациент – 26 женщин и 25 мужчин), зуклопентиксолом (69 больных – 28 женщин и 41 мужчина). Вторую группу составили пациенты, получавшие лечение атипичными нейролептиками – рисперидоном (53 пациента – 25 женщин и 28 мужчин) и кветиапином (42 человека – 20 женщин и 22 мужчины). Эффективность лечения в первой и второй группах существенно не различалась. Малокурабельными в первой группе оказались 18,0 % пациентов, во второй группе – 12,6 %.

Клинико-динамические характеристики негативной симптоматики при параноидной форме шизофрении определяются как типом течения приступа, так и вариантом психофармакотерапии. Снижение выраженности негативной симптоматики, связанной с психозом, происходит на 4–8-й неделе лечения и более интенсивно редуцируется при использовании типичных нейролептиков, но продолжается в течение длительного времени после достижения ремиссии. Меньшая выражен-

ность негативных симптомов в ремиссии наблюдается в подгруппах пациентов с благоприятным типом течения шизофрении независимо от класса нейролептиков.

Выраженные улучшения в процессе психофармакотерапии наблюдались во всех сферах нейрокогнитивных функций после купирования психотической симптоматики, но большая часть показателей продолжала улучшаться и в течение 6 месяцев после наступления ремиссии. Только некоторые из показателей зрительной и слухоречевой памяти приближались к своим значениям в норме, остальные оставались значительно сниженными и после наступления ремиссий.

Для пациентов обеих подгрупп с благоприятным течением приступа выраженность негативной симптоматики через 6 месяцев после начала ремиссии была меньше, чем у пациентов с неблагоприятным типом течения вне зависимости от класса получаемого антипсихотика ($p < 0,05$). Меньший седативный эффект атипичных нейролептиков обеспечивал лучшее выполнение нейрокогнитивных тестов у больных на начальных этапах терапии. Однако после наступления ремиссии и снижения дозировок как типичных, так и атипичных нейролептиков до поддерживающих доз различия в фармакологических подгруппах сглаживались и основную роль играл тип течения приступа.

COMPARATIVE EFFICACY OF SOME TYPICAL AND ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS IN THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA

Tsygankov B. D.

**Moscow State University of Medicine and Dentistry n. a. A. I. Evdokimov,
Moscow, Russia**

Schizophrenia is the severe and devastating mental disorder. Antipsychotics are regarded as its main treatment strategy for the last 60 years. But, the clinical profile of the particular antipsychotics (AP) as well as their side effects might be very different. There is the correlation between the global efficacy of the AP and its extrapyramidal motor dysfunction.

Development of the atypical antipsychotics has expanded the indications for the pharmacotherapy of schizophrenia. On the other hand, it has also led to some unexpected side effects, including specifically metabolic syndrome and some other adverse events.

Material of the investigation. This study was devoted to the comparison of the efficacy and side effect profile of some typical antipsychotics (TAP) and atypical antipsychotics (AAP). Patients with paranoid schizophrenia (according to ICD-10 diagnosis) were treated by the either TAP

(1 group, n=145) or AAP (2 group, n=95). The influence of AP on cognitive functioning and negative symptoms of schizophrenia has also been assessed.

Methods of the investigation. PANSS and some neurocognitive scales (test of fluency, verbal memory test, a test of verbal memory, a complex figure of Ray-Osterica, Wisconsin card sorting test, the test of variables of attention) were the main instruments that we used in the study.

Discussion of results. The patients of the first group were taking perphenazine (n=51) or zyclopenthixol (n=69). The second group patients were treated by either risperidone (n=53) or quetiapine (n=42). The global efficacy of the TAP and AAP did not differ significantly from each other (18.0 % and 12.6 %, respectively).

The clinical profile of negative symptoms was associated with the specific course of schizophrenia and a particular AP used. The severity of negative symptoms due to psychotic signs has been reduced more intensively while using TAP than AAP from the fourth to the eighth week of treatment. After that, it may also last gradually even after achieving the remission. Moreover, the severity of negative symptoms may also depend on the course of disease regardless the particular AP used: the more favorable course, the less severe negative symptoms occurred.

All antipsychotics have improved the different domains of cognitive functioning after reducing of psychotic features. In adding to that, the improvement of cognitive functions may continue up to six months after remission. On the other hand, only the parameters of visual and audio-verbal memory are more likely to reach the normal ranges, but not other cognitive domains which could be decreasing a lot after clinical remission.

Both groups with a favorable course of the disease were characterized by the less severe profile of negative symptoms in comparison with patients with the most severe course regardless the particular AP used. It must be emphasized that after achieving remission and during the maintenance phase of pharmacotherapy the differences between two groups were not too large and were more likely to depend on the course of schizophrenia.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОТЕОМНОГО ПОДХОДА ДЛЯ ПОИСКА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ БИОМАРКЕРОВ БИПОЛЯРНОГО РАССТРОЙСТВА И ШИЗОФРЕНИИ

**Черноносов А. А.¹, Алексеева И. В.¹, Тимофеева Н. А.¹,
Иванова С. А.², Симуткин Г. Г.², Федорова О. С.¹**

¹ ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины,
Новосибирск, Россия

² НИИ психического здоровья, Томск, Россия

Сложность диагностики и классификации психических заболеваний обуславливает необходимость поиска новых биомаркеров.

Целью данной работы являлся поиск кандидатов в биомаркеры биполярного расстройства и шизофрении с помощью протеомного подхода.

Объектами исследования служили образцы сыворотки крови пациентов, проходящих курс стационарного лечения в отделении аффективных состояний, а в качестве контрольной группы была использована сыворотка крови 10 здоровых доноров.

Методы исследования. Белки сыворотки крови разделяли с помощью 2D-гель-электрофореза и анализировали методом MALDI-TOF MS/MS на масс-спектрометре AutoflexSpeed (BrukerDaltonics, Германия).

Обсуждение результатов. На первом этапе работы проводили иммуноаффинную хроматографию для выделения минорных белков крови. После разделения белков с помощью метода двумерного гель-электрофореза участки геля, соответствующие белкам, имеющим отличный от контроля (в большую или меньшую сторону) уровень экспрессии, вырезали и обрабатывали трипсином. Полученный набор пептидов анализировали методом MS и MS/MS. Идентификацию пептидов проводили по базе данных NCBI с использованием поисковой системы Mascot.

В результате был определен набор кандидатов биомаркеров для биполярного расстройства и шизофрении. Были обнаружены различия в уровне белков сыворотки крови, таких как аполипопротеины классов А и С, транстиретин, сывороточный амилоид А1 и ретинол-связывающий белок. Полученные нами данные по различию в концентрации белков сыворотки крови (транстиретина и сывороточного амилоида) хорошо согласуются с результатами работ по изучению спинномозговой жидкости или посмертных тканей мозга с помощью альтернативных подходов (ВЭЖХ с ESIMS с или ВЭЖХ с ЯМР).

THE SEARCH FOR POTENTIAL BIOMARKERS FOR BIPOLAR DISORDER AND SCHIZOPHRENIA USING PROTEOMIC APPROACH

Chernonov A. A.¹, Alexeyeva I. V.¹, Timofeyeva N. A.¹, Ivanova S. A.², Simutkin G. G.², Fedorova O. S.¹

¹**Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russia**

²**Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia**

The difficulty of diagnosis and classification of mental disorders causes necessity of the search for new biomarkers.

The goal of this study was to search for candidates of biomarkers for bipolar disorder and schizophrenia using a proteomic approach.

The objects of the study were blood serum of inpatients under treatment in the Department of Affective States, and the blood serum of 10 healthy donors used as a control group.

Methods of the investigation. Serum proteins were isolated by 2D-gel electrophoresis and were analyzed by MALDI-TOF MS/MS on a mass spectrometer Autoflex Speed (Bruker Daltonics, Germany).

Discussion of results. At the first stage of study, the immune affinity chromatography was performed to isolate the minor blood proteins. After proteins isolation by two-dimensional gel electrophoresis, the gel spots corresponding proteins which have level of expression different from control (up or down), were excised and treated with trypsin. The resulting set of peptides was analyzed by MS and MS/MS. Identification of the peptides was performed at the NCBI database using the Mascot search engine.

In result, a set of candidate biomarker signatures of bipolar disorder and schizophrenia was identified. We observed differences in the serum level of proteins such as apolipoproteins of classes A and C, transthyretin, serum amyloid A1 and retinol-binding protein. These differences in the concentration of serum proteins (transthyretin and serum amyloid) are in good agreement with studies by other research groups who analysed cerebrospinal fluid or post-mortem brain tissues using alternative approaches (high-performance liquid chromatography with electrospray mass spectrometry or high-performance liquid chromatography with nuclear magnetic resonance).

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ КАППА-ОПИОИДНОГО И НОЦИЦЕПТИНОВОГО РЕЦЕПТОРА И ИХ ЭНДОГЕННЫХ ЛИГАНДОВ В МОЗГЕ ПРЕДПОЧИТАЮЩИХ И ОТВЕРГАЮЩИХ АЛКОГОЛЬ КРЫС

**Шагиахметов Ф. Ш., Анохин П. К.,
Ульянова Е. В., Шамакина И. Ю.**

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

Известные в настоящее время четыре типа опиоидных рецепторов можно разделить на две функционально противоположные группы по характеру воздействия на дофаминергическую нейротрансмиссию. Мю- (MOP) и дельта- (DOP) опиоидные рецепторы опосредуют прогедонические эффекты алкоголя, повышая уровень дофамина в прилежащем ядре, тогда как активация каппа-опиоидных (KOP) и ноцицептиновых (NOP) рецепторов, наоборот, снижает его высвобождение.

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что подавление эйфоризирующего эффекта алкоголя за счет блокады MOP-рецепторов несёт в себе лишь ограниченный терапевтический потенциал. Изучение структурно-функциональных особенностей KOP/динорфиновой и NOP/ноцицептиновой опиоидных систем у животных с различными показателями предпочтения алкоголя направлено на выяснение возможности их использования в качестве мишеней для более эффективного лечения алкогольной зависимости.

В настоящей работе мы использовали экспериментальную модель «свободный выбор» для выделения групп животных с одинаковыми начальными показателями предпочтения алкоголя, но различной динамикой потребления во времени и проводили сравнительный анализ экспрессии генов KOP- и NOP-рецепторов и предшественников их эндогенных лигандов – препродинорфина и препроноцицептина (OPRK, OPRL, PDYN и PNOC соответственно) в структурах мезолимбической системы мозга этих животных.

Методы. Исследование проводилось на половозрелых аутбредных самцах крыс линии Wistar. На 60-й день после рождения животные были помещены в индивидуальные клетки с предоставлением «свободного выбора» между 10 % раствором этанола или водой. Потребление этанола и воды измеряли ежедневно, выражая показатель предпочтения этанола в процентах от массы всей потребляемой жидкости. Через 30 дней животные были декапитированы.

Уровни мРНК OPRK, OPRL, PDYN и PNOС определялись в миндалине, вентральном стриатуме и среднем мозге методом ПЦР в реальном времени. Полученные результаты обрабатывали с помощью пакета программ «Statistica 6» с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок и непараметрического U-теста Манна-Уитни.

Результаты. Анализ уровня среднесуточного потребления этанола выявил две группы животных с одинаковыми стартовыми показателями потребления этанола, но разной динамикой потребления в течение периода наблюдения. Группа «А-» состояла из животных с постоянно низким уровнем потребления этанола в течение всего эксперимента ($21,6 \pm 1,8$ % в начале и $21,8 \pm 0,07$ % в конце эксперимента). Группу «А+» составили животные, повысившие потребление этанола ($24,0 \pm 2,6$ % в начале и $39,6 \pm 2,9$ % в конце эксперимента, $p < 0,05$).

Высокая вариабельность показателей экспрессии гена OPRK была характерна для среднего мозга и вентрального стриатума, поэтому достоверных различий между группами не выявлено, однако в группе А+ наблюдалась тенденция к снижению уровня экспрессии гена OPRK. При этом в вентральном стриатуме в группе А+ были достоверно более низкие уровни мРНК PDYN ($0,37 \pm 0,08$; $p < 0,05$), PNOС ($0,65 \pm 0,12$; $p < 0,05$) и OPRL ($0,53 \pm 0,13$) по сравнению с группой А- ($1,03 \pm 0,11$; $1,09 \pm 0,24$ и $1,13 \pm 0,31$). Наиболее выраженные различия между группами наблюдались в миндалине. В группе А+ экспрессия гена OPRK оказалась в 4 раза ниже ($0,26 \pm 0,08$ vs $1,04 \pm 0,1$; $p < 0,05$), а в группе предшественника его эндогенного лиганда PDYN – почти в 2 раза ниже ($0,54 \pm 0,14$ vs $1,05 \pm 0,1$; $p < 0,05$), чем в группе А-. Также в группе А+ наблюдался достоверно более низкий уровень мРНК гена OPRL по сравнению с группой А- ($0,56 \pm 0,17$ vs $1,05 \pm 0,16$; $p < 0,05$). Учитывая важную роль миндалины в контроле потребления алкоголя, можно с осторожностью предполагать, что снижение активности КОР/динорфиновой, NOP/ноцицептиновой систем в этой структуре мозга может быть одним из ключевых механизмов феномена «потери контроля» при формировании зависимости от алкоголя.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о сниженной экспрессии генов, кодирующих КОР- и NOP-рецепторы и их эндогенные лиганды в лимбических структурах мозга крыс, для которых характерен рост потребления алкоголя в условиях «свободного выбора» между раствором этанола и водой. Мы предполагаем, что эти нарушения могут лежать в основе более выраженного положительного подкрепляющего эффекта алкоголя вследствие сниженного тонуса КОР/динорфиновой и NOP/ноцицептиновой нейротрансмиссии у животных с высоким риском формирования алкогольной зависимости.

EXPRESSION OF GENES ENCODING FOR KAPPA-OPIOID AND NOCICEPTIN/ORPHANIN FQ RECEPTORS AND THEIR ENDOGENOUS LIGANDS IN THE BRAIN OF ALCOHOL PREFERRING AND NON-PREFERRING RATS

Shagiakhmetov F. Sh., Anokhin P. K., Ulyanova E. V., Shamakina I. Yu.

FSBI «V. Serbsky Federal Medical Research Center for Psychiatry and Narcology» Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Four opioid receptor types can be divided into two functionally opposite groups according to their effect on the central dopaminergic neurotransmission. MOP and DOP receptors mediate hedonic effects of alcohol by increasing dopamine release in the nucleus accumbens, whereas activation of KOP and NOP (ORL1) receptors decreases dopaminergic tone.

Clinical evidence suggests targeting alcohol-induced euphoria with selective MOP receptor antagonist naltrexone to be of limited therapeutic capacity. Identification of structural and functional characteristics of KOP/dynorphin and NOP/nociceptin opioid systems in animals with different levels of alcohol preference, may contribute to yield more effective treatments for alcohol dependence.

In the current study we used «two-bottles» experimental model to identify rats with constantly low or increasing levels of alcohol consumption and further determine the OPRK, OPRL, PDYN and PNOC genes expression levels in their limbic brain structures.

Methods. Male Wistar rats aged 60 days housed individually were given 24 h free choice between pure water and 10 % ethanol solution. Ethanol and water consumption was determined daily by weighting the bottles and ethanol consumption was calculated in percent of total fluid consumed. On the day 30 animals were decapitated and amygdala, ventral striatum and mid-brain were sampled immediately.

OPRK, OPRL, PDYN and PNOC gene expression was analyzed using real-time PCR (RT-PCR) method. The results were processed by means of the software package Statistica 6 using Student's t test for independent samples and non-parametric Mann-Whitney U-test.

Results. Analysis of the average daily ethanol consumption revealed two groups of animals with different temporal dynamics of ethanol consumption throughout the experimental period. At the start of the experiment groups did not differ in their ethanol preference. Group «A-» consisted of animals with the stable low ethanol consumption throughout the experiment (baseline: 21.6 ± 1.8 %; finally: 21.8 ± 0.07 %). Animals of Group «A+» persistent-

ly increased their ethanol consumption (baseline: 24.0 ± 2.6 %; finally: 39.6 ± 2.9 %; $p < 0.05$).

High variability of OPRK mRNA levels in both groups was observed in the midbrain and ventral striatum, and thus the mRNA levels failed to reach statistically significant differences. However, there was a trend to a lower level of OPRK mRNA in group A+. At the same time, PDYN, PNOC and OPRL mRNA levels were significantly lower in the ventral striatum in group A+ compared to A- group (PDYN: 0.37 ± 0.08 vs. 1.03 ± 0.11 ; PNOC: 0.65 ± 0.12 vs. 1.13 ± 0.31 ; OPRL: 0.53 ± 0.13 vs. 1.09 ± 0.24 ; $p < 0.05$) respectively. Importantly, the most pronounced differences between groups were observed in the amygdala. In the group A+ OPRK gene expression was 4 times lower (0.26 ± 0.08 vs. 1.04 ± 0.1 ; $p < 0.05$), and PDYN mRNA was 2 times lower (0.54 ± 0.14 vs. 1.05 ± 0.1 ; $p < 0.05$) than in the A- group. Lower levels of OPRL (0.56 ± 0.17 vs. 1.05 ± 0.16 ; $p < 0.05$) as well as trend to decreased PNOC mRNA levels were also observed in group A+. Taking into account the importance of amygdala in the regulation of alcohol consumption we can assume that down regulation of KOP/dynorphin and NOP/nociceptin systems tone in this brain area may underlie the «lost of control» phenomenon due to development of alcohol dependence.

Conclusion. We revealed an overall decreased expression of genes coding for key proteins of the KOP/dynorphin and NOP/nociceptin opioid systems in mesolimbic structures of rats with increasing alcohol consumption. These data suggest a decreased tone of dynorphinergic and nociceptinergic neurotransmission and, thus, an increased positive reinforcing effect of alcohol in preferring if compared to non-preferring animals.

ОСОБЕННОСТИ СОЦИАЛЬНОГО СТАТУСА ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Шереметьева И. И.¹, Плотников А. В.²

¹ ГБОУ ВПО Алтайский ГМУ, Барнаул, Россия

² КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая психиатрическая больница им. Ю. К. Эрдмана», Барнаул, Россия

Опасность распространения туберкулеза в условиях Российской Федерации значительно увеличивается при его сочетании с психическими заболеваниями, что связано с низким уровнем санитарно-гигиенической культуры психически больных, отсутствием критики к своему состоянию и, как следствие этого, неправильным подходом к лечению.

Сниженная иммунобиологическая реактивность организма в результате болезненно измененной высшей нервной деятельности, обусловленное психозом неполноценное питание или отказ от пищи, изменения гигиенических навыков и требований, отсутствие социальной и трудовой деятельности также являются важными предикторами возникновения туберкулеза. Поэтому на ухудшение условий содержания эта категория больных реагирует чрезвычайно быстрым и большим увеличением заболеваемости туберкулезом и смертности от него. Все это в равной степени относится как к психически больным, длительно находящимся на лечении в условиях психиатрического стационара, так и к лицам с хроническими психическими заболеваниями, проживающими в условиях психоневрологических интернатов (ПНИ).

Работа проведена на базе фтизиатрического подразделения КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая психиатрическая больница им. Эрдмана Ю. К.» и на кафедре психиатрии и наркологии АГМУ.

Обсуждение результатов. Среди исследованной выборки 14 больных (31,11 %) проживали в городе, 13 (28,89 %) – в сельской местности, 10 (22,22 %) – в интернатах психоневрологического типа, 8 обследованных (17,78 %) являлись лицами БОМЖ. 8,33 % больных не имело никакого образования, 41,67 % – начальное либо незаконченное среднее образование, 44,44 % – среднее и среднее специальное, 2,78 % – высшее. 55,56 % больных злоупотребляли алкоголем, 4,44 % страдали опийной наркоманией. 18 (40,0 %) больных являлись инвалидами по психическому заболеванию, 4 пациента (8,89 %) были инвалидами по соматическому заболеванию (туберкулез, неврологическое заболевание), 4 больных (8,89 %) являлись недееспособными. Лишь один больной был официально трудоустроен.

Таким образом, можно составить условный обобщенный «портрет» больного с сочетанием органического заболевания головного мозга и туберкулеза легких. Это мужчина средних лет, проживающий не в городе и имеющий образование не выше среднего специального, злоупотребляющий алкоголем, не имеющий постоянной работы.

Неблагополучная социальная ситуация, в которой находится большая часть больных, очевидно, создает определенные трудности не только для выявления патологии, но и для реабилитации после курса лечения в стационаре, высока частота повторных госпитализаций. Часто пациенты, выписанные после успешно завершённой интенсивной фазы противотуберкулезной терапии, не принимают противотуберкулезные препараты и вскоре поступают с ухудшением состояния. Поэтому для данного контингента больных социальная поддержка является столь же, если не более важной, чем медицинские мероприятия.

Современные тенденции здравоохранения в России ведут к увеличению объема амбулаторной помощи при одновременном сокращении стационарной. Очевидно, что это предполагает высокую сознательность, социальную зрелость больного. Поэтому данные тенденции никак не должны распространяться на лиц, страдающих психическими заболеваниями в сочетании с туберкулезом легких. Лечение данного контингента больных более эффективно проводить в стационаре, чем в амбулаторных условиях, причем среднюю длительность непрерывного пребывания в стационаре лиц с коморбидной патологией целесообразно продлить до 3 лет, поскольку частые выписки таких больных ведут к хронизации заболевания, увеличению бактериовыделения. Выписку пациентов следует проводить только по достижении стойкого абацелирования и закрытия полостей распада. Необходимы новые нормативные акты, регламентирующие выписку больных с сочетанной патологией.

МОЗАИЧНАЯ АНЕУПЛОИДИЯ В ПОСТМОРТАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА В НОРМЕ И ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: ПОИСК ГЕНОМНЫХ МАРКЕРОВ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Юров Ю. Б.^{1,2,3}, Ворсанова С. Г.^{1,2,3}, Соловьёв И. В.¹, Востриков В. М.¹, Уранова Н. А.¹, Демидова И. А.^{1,2,3}, Юров И. Ю.^{1,2,3,4}

¹ ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

² ОСП ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» Минздрава России, Москва, Россия

³ Московский городской психолого-педагогический университет, Москва

⁴ Российская медицинская академия ПДО, Москва, Россия

Цель исследования. Проверка ранее предложенной гипотезы о возможном вовлечении постзиготических или соматических вариаций генома в патогенез психических болезней, включая шизофрению и аутизм.

Материал и методы. Флуоресцентной гибридизация *in situ* с ДНК-пробами на различные хромосомы (FISH), анализ частоты хромосомных мутаций (анеуплоидии) в клетках постмортальных тканей мозга у 15 больных шизофренией и на 15 контрольных образцах. Для интерфазного анализа вариаций хромосом в клетках мозга использована оригинальная коллекции ДНК зондов на хромосому 1 и половые хромосомы X и Y.

Результаты и заключение. Проведено поисковое исследование по определению частоты мозаичных вариаций половых хромосом X и Y непосредственно в клетках головного мозга в норме и при шизофрении. Частота анеуплоидии с участием половых хромосом X/Y в контроле оставила 0,99 % (медиана 0,8 %; 95 % доверительный интервал: 0,60—1,38 %) и при шизофрении – 2,42 % (медиана 2,4 %, 95 % доверительны интервал: 1,28—3,58 %), $p=0,008$ (Манна-Уитни U-тест для независимых групп). Таким образом, выявлено увеличение уровня мозаичной анеуплоидии с вовлечением половых хромосом мозга при шизофрении. Высказано заключение о том, что мозаичная анеуплоидия, являясь значимым биологическим маркером нестабильности генома, может приводить к выраженному генному дисбалансу и нарушению функциональной активности аномальных нервных клеток и нейронных сетей при различных психических заболеваниях, включая аутизм и шизофрению.

Исследование генетической нестабильности в постмортальных клетках головного мозга при психических заболеваниях осуществлено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 14-35-00060).

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ РИСК ФОРМИРОВАНИЯ ХИМИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТИ КАК ПРЕДИКТОР ПРАВОНАРУШЕНИЙ У ПОДРОСТКОВ

Яковлев А. Н., Бродянский В. М., Витчинкина В. И., Пашкевич Н. В., Коростин М. И., Кибитов А. О.

**ГУЗ «Липецкий областной наркологический диспансер», Липецк, Россия
ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского», Москва, Россия**

Генетический риск химической зависимости может проявляться на донозологическом этапе поведенческими расстройствами, однако характер данного влияния остается неясным.

Целью работы стало изучение воздействия генетического риска химической зависимости на вероятность правонарушений и преступлений у несовершеннолетних, не имеющих химической зависимости на момент обследования.

Материал исследования. В исследовании приняли участие 6 девушек и 20 юношей в возрасте 15—17 лет (средний возраст составил $16,12 \pm 1,05$ года). В исследование включались русские подростки, проживающие в Липецке, в 2015—2016 гг. давшие добровольное согласие на генотипирование.

Из исследования исключались лица, имеющие признаки химической зависимости, больные олигофренией и психотическими расстройствами, а также лица с ограниченными возможностями для адаптации (мигранты, безнадзорные, инвалиды).

По критерию правонарушений обследуемые были разделены на три группы. Первая группа включала в себя 9 человек (34,6 %), совершивших уголовные преступления (кражи, нанесение телесных повреждений, разбой и другие). Вторая группа состояла из 11 человек (42,3 %), привлеченных к административной ответственности за употребление наркотиков и(или) распитие алкоголя в общественных местах. Третья группа (9 человек, 23,1 %) была сформирована из подростков, обратившихся для прохождения медицинских осмотров на предмет годности к обучению в военных вузах и правонарушений не совершавших.

Для расчета индивидуального уровня генетического риска развития химической зависимости использовалось 5 полиморфных локусов 2 ключевых генов системы дофамина: дофаминовых рецепторов типов 2 (*DRD2*) и 4 (*DRD4*) и фермента тирозингидроксилазы (TH). Маркерами общего риска считали генотипы A1/A2 локуса *DRD2* TaqI и N1/N2 локуса *DRD2* NcoI, генотипы 6.6, 7.9 и 8.10 локуса HUMTH01–VNTR; маркерами специфического риска: аллели A2, A4, A7, A8 локуса *DRD4* V48, аллели S локуса *DRD4* V120. Наличие каждого маркера общего риска оценивается в 1 балл, каждый маркер специфического риска – в 0,5 балла. Уровень риска получали суммированием баллов. Исследование строилось как слепое. Специалисты, проводившие генотипирование, не знали данных обследуемых лиц. Для статистического анализа использовался критерии Манна-Уитни (U), Фишера (ϕ).

Обсуждение. В первой и второй группах все обследуемые употребляли алкоголь с частотой 1—2 раза в месяц, предпочитаемым напитком было пиво в дозе в объеме от 0,5 до 1,5 литра. По 1 человеку из первой (11,1 %) и второй (9,1 %) групп наряду с алкоголем употребляли препараты конопли с частотой 1—2 раза в месяц. Достоверной разницы в частоте и интенсивности употребления алкоголя и наркотиков между обследованными первой и второй групп не отмечено. В третьей группе отмечено только употребление алкоголя в сопоставимых с другими группами дозах и частотой.

Низкого уровня или отсутствия генетического риска не имел ни один из обследуемых. Средний уровень генетического риска (1,0 балла) наблюдался у 1 человека (11,1 %) из первой группы, у 4 человек (36,4 %) из второй группы и у 4 человек (66,7 %) из третьей группы ($\phi=2,338$, $p<0,01$ между первой и третьей группой). Повышенный уро-

вень генетического риска (1,5 балла) отмечен у 2 обследуемых (22,2 %) первой группы, у 1 человека (9,1 %) во второй группе и у 1 человека (16,6 %) из третьей группы. Высокий и очень высокие уровни риска найдены у 6 обследованных (66,7 %) первой группы, у 6 человек (54,5 %) из второй группы и у 1 человека (16,7 %) в третьей группе ($\varphi=2,028$, $p \leq 0,05$ между первой и третьей группами).

Усредненное значение генетического риска для первой группы составило $2,05 \pm 0,77$ балла, для второй группы – $2,32 \pm 1,29$ балла, для третьей группы – $1,42 \pm 0,8$ балла ($U=11,5$, $p \leq 0,05$ при сравнении первой и третьей групп). Интересно, что наибольшие значения генетического риска (достигающие 4 баллов) у отдельных лиц были найдены во второй группе, что отразилось в усредненном значении генетического риска, однако в целом высокий и очень высокий генетический риск чаще встречался у лиц, совершивших уголовные преступления.

Таким образом, высокие и крайне высокие уровни генетического риска химической зависимости могут рассматриваться как фактор совершения уголовных преступлений подростками, химической зависимости не имеющими, средний уровень риска наиболее характерен для законопослушных и социально успешных подростков. Лица с административными правонарушениями скорее представляют собой сборную группу и прогноз для них должен быть уточнен при дальнейшем наблюдении. Перспективным направлением для научного поиска является уточнение фенотипических проявлений генетических дисфункций для своевременной профилактической помощи отягощенным лицам.

GENETIC RISK OF CHEMICAL DEPENDENCE AS A PREDICTOR OF OFFENSES AMONG ADOLESCENTS

**Yakovlev A. N., Brodyansky V. M., Vitchinkina V. I.,
Pashkevich N. V., Korostin M. I., Kibitov A. O.**

**Lipetsk Regional Narcological Dispensary, Lipetsk, Russia
V. Serbsky Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology,
Moscow, Russia**

Genetic risk of chemical dependence can manifest itself at the prenosological stage by behavioral disorders, but nature of the effect remains unclear.

The purpose of the work was to study the impact of genetic risk of chemical dependence on the likelihood of offenses and crimes among minors without chemical dependence at the time of the examination.

Material of the investigation. 6 girls and 20 boys aged 15—17 years took part in the study (mean age was 16.12 ± 1.05 years). The study involved Russian adolescents of Lipetsk City, who gave informed consent to genotyping in 2015—2016.

Individuals with signs of chemical dependence, mental retardation and mental disorders, as well as individuals with adjustment disorders (migrants, neglected, disabled persons) were excluded.

The examinees were divided into three groups according to the criterion of offenses. The first group consisted of 9 persons who had committed criminal offenses (theft, infliction of bodily harm, robbery and others). The second group consisted of 11 persons who had been brought to administrative responsibility for drug use and (or) drinking alcohol in public places. The third group (9 persons) was composed of adolescents, who appealed to pass medical examinations for fitness for training at military high schools and had not committed offenses.

To calculate an individual genetic risk of chemical dependence 5 polymorphic loci of 3 key genes of dopamine system were used: D2-type (*DRD2*) and D4-type (*DRD4*) dopamine receptors and tyrosine hydroxylase enzyme (TH). It was considered that general risk markers were genotypes A1/A2 of the *DRD2* TaqI locus and N1/N2 of the *DRD2N* coI locus, genotypes 6.6, 7.9 and 8.10 of the HUMTH01–VNTR locus; specific risk markers: alleles A2, A4, A7, A8 of the *DRD4* V48 locus, S alleles of the *DRD4* V120 locus. The presence of each general risk marker is estimated as one point, each specific risk marker – as 0.5 points. The level of risk was obtained by summing the points. The research was conducted as a blind one. Experts who conducted the genotyping didn't know the data of the probands. For statistical analysis, Mann-Whitney test (U), Fisher's exact test (ϕ) were used.

All the probands in the first and the second groups used alcohol with a frequency of 1—2 times per month, the preferred drink was beer at a dose of 0.5 to 1.5 liters. One person from the first (11.1 %) and the second (9.1 %) groups used cannabis preparations 1—2 times per month along with alcohol. No significant differences in frequency and intensity of alcohol and drug use between the first and second groups were observed. In the third group only the use of alcohol at dosages and frequency comparable with other groups was observed.

Nobody of the probands had low level or absence of genetic risk. The average level of genetic risk (1.0 point) was observed in 1 (11.1 %) person in the first group, 4 (36.4 %) people in the second group and 4 (66.7 %) in the third group ($\phi=2.338$, $p \leq 0.01$ between the first and the third groups). The increased level of genetic risk (1.5 points) was observed in 2 (22.2 %) probands in the first group, in 1 (9.1 %) person in the second group and in 1

(16.6 %) person in the third group. High and very high levels of risk were found in 6 (66.7 %) persons in the first group, in 6 (54.5 %) persons in the second group, and in 1 (16.7 %) person in the third group ($\varphi=2.028$, $p\leq 0.05$ between the first and the third groups).

The average value of the genetic risk for the first group was 2.05 ± 0.77 points, for the second group 2.32 ± 1.29 points, for the third group 1.42 ± 0.8 points ($U=11.5$, $p\leq 0.05$ by comparing the first and the third groups). It is interesting that the highest values of genetic risk (up to 4 points) for individuals were found in the second group that was reflected in the average value of the genetic risk; however, in general, high and very high genetic risk was more common in persons who had committed criminal offenses.

Thus, high and very high levels of genetic risk of chemical dependence can be considered as a factor in the committing the crimes by adolescents, who do not have chemical dependence, the average level of risk is most typical for the law-abiding and socially successful adolescents. Individuals with administrative offenses most likely represent a mixed group and prognosis for them should be clarified in further observation. A promising area for scientific research is to clarify the phenotypic manifestations of genetic dysfunctions for timely preventive care for burdened people.

Содержание

Brian E. Leonard (Ireland, Galway) DEPRESSION, INFLAMMATION AND NEURODEGENERATION; CAN IMMUNE MARKERS HELP TO IDENTIFY NEURODEGENERATIVE CHANGES?	5
Lisanne M. Geers, Dan Cohen, Laura M. Wehkamp, Kai van Hateren, Remco Koster, Olga Yu. Fedorenko, Arkadyi V. Semke, Nikolay A. Bokhan, Svetlana A. Ivanova, Jos G. W. Kosterink, Anton J. M. Loonen, Daan J. Touw (the Netherlands, Russia) DRIED BLOOD SPOT ANALYSIS FOR THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF CLOZAPINE	6
Hemmo A. Drexhage, Laura Grosse (Rotterdam, the Netherlands, Germany) T-CELL DEFECTS LEADING TO EPISODES OF INFLAMMATION. POSSIBILITIES FOR BIOMARKERS OF MAJOR DEPRESSION	7
Hemmo A. Drexhage (the Netherlands) MAJOR MOOD DISORDERS. DISTURBANCES OF A DYNAMIC EQUILIBRIUM WITHIN THE IMMUNE SYSTEM	8
Anton J. M. Loonen (the Netherlands) CIRCUITS REGULATING PLEASURE AND HAPPINESS	10
Агибалова Т. В., Поплевченков К. Н., Кибитов А. О. (Москва) КЛИНИЧЕСКИЕ, ЛИЧНОСТНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ВАРИАНТОВ СОЧЕТАННОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ. ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	12
Анохин П. К., Шагиахметов Ф. Ш., Ульянова Е. В., Шамакина И. Ю. (Москва) ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ АЛЬФА- И ГАММА-СИНУКЛЕИНОВ В МОЗГЕ КРЫС: ЭФФЕКТ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ПЕРИОД ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ	14
Anokhin P. K., Shagiakhmetov F. Sh., Ulyanova E. V., Shamakina I. Yu. (Moscow) α -SYNUCLEIN AND γ -SYNUCLEIN MRNA LEVELS IN THE RAT BRAIN: EFFECT OF ALCOHOL INTOXICATION DURING ADOLESCENCE	16
Анохина И. П. (Москва) АГОНИСТЫ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ЭСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛКОГОЛИЗМЕ	17
Anokhina I. P. (Moscow) DOPAMINE RECEPTORS AGONISTS IN EXPERIMENTAL MODELS OF ALCOHOLISM	19
Ахметова Э. А., Асадуллин А. Р., Галеева Е. Х., Николаев И. В., Яловега А. В. (Уфа) НОВЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ НАРКОТИКИ: ДИНАМИКА УПОТРЕБЛЕНИЯ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН В 2013–2016 ГГ.	20
Akhmetova E. A., Asadullin A. R., Galeeva E. Kh., Nikolaev I. V., Yalovega A. V. (Ufa) NEW SYNTHETIC DRUGS: THE DYNAMICS OF CONSUMPTION OF PSYCHOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN THE TERRITORY OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN FROM 2013 TO 2016	22

Бойко А. С. (Томск) ТАРДИВНАЯ ДИСКИНЕЗИЯ: ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МАРКЁРЫ ДЕСТРУКТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ	23
Boiko A. S. (Tomsk) TARDIVE DYSKINESIA: POTENTIAL MARKERS OF DESTRUCTIVE PROCESSES IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA	25
Боярко Е. Г., Федоренко О. Ю., Воронина Е. Н., Семке А. В., Иванова С. А. (Томск, Новосибирск) ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА <i>DPP6</i> В РАЗВИТИИ ТАРДИВНОЙ ДИСКИНЕЗИИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ АНТИПСИХОТИКАМИ	27
Boyarko E. G., Fedorenko O. Y., Voronina E. N., Semke A. V., Ivanova S. A. (Tomsk, Novosibirsk) TARDIVE DYSKINESIA AND POLYMORPHISMS OF DIPERTIDYL PEPTIDASE-6 GENE IN RUSSIAN SCHIZOPHRENIC PATIENTS	28
Бусурин М. Ю., Айкашев С. А., Цыба И. В., Студзинский О. Г., Николенко В. Ю. (Донецк, ДНР) ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ РЕКУРРЕНТНЫХ ДЕПРЕССИЙ: НОВЫЕ МИШЕНИ И ПОИСК БИОМАРКЕРОВ В ДИМЕНСИЯХ РЕЦЕПТИВНОГО ОПТИЧЕСКОГО ПРОСТРАНСТВА	29
Busurin M. Y., Aykashev S. A., Tsyba I. V., Studzinsky O. G., Nikolenko V. Y. (Donetsk, DPR) PREVENTION OF NONP-PSYCHOTIC RECURRENT DEPRESSION RELAPSES: NEW TARGETS AND BIOMARKERS SEARCH IN RECEPTIVE OPTICAL SPACE DIMENSIONS	32
Веретинская А. Г., Векшина Н. Л., Николаева В. В., Анохина И. П. (Москва) МЕТАБОЛИЗМ КАТЕХОЛАМИНОВ У БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНЫМ ДЕЛИРИЕМ	35
Veretinskaya A. G., Vekshina N. L., Nikolaeva V. V., Anokhina I. P. (Moscow) METABOLISM OF CATECHOLAMINES IN PATIENTS WITH DELIRIUM TREMENS	37
Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б., Куринная О. С., Зеленова М. А., Демидова И. А., Кравец В. С., Юров И. Ю. (Москва) ПОИСК БИОМАРКЁРОВ С ПОМОЩЬЮ МОЛЕКУЛЯРНО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ: ГЕНОМНЫЕ И ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ ПРИ АУТИЗМЕ ...	39
Вялова Н. М., Левчук Л. А., Симуткин Г. Г., Иванова С. А. (Томск) НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ BDNF И NGF И ПОЛИМОРФИЗМ ИХ ГЕНОВ КАК БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДЕПРЕССИИ	40
Vyalova N. M., Levchuk L. A., Simutkin G. G., Ivanova S. A. (Tomsk) NEUROTROPHIC FACTORS BDNF AND NGF AND THEIR GENE POLYMORPHISM AS BIOLOGICAL MARKERS OF DEPRESSION	42
Гафаров В. В., Воевода М. И., Громова Е. А., Максимов В. Н., Гафарова А. В., Гагулин И. В., Панов Д. О. (Новосибирск) НАРУШЕНИЯ СНА И ПОЛИМОРФИЗМ G308A ГЕНА TNF- α В ОТКРЫТОЙ ПОПУЛЯЦИИ В ЗАПАДНОЙ СИБИРИ: ПРОГРАММА ВОЗ MONICA-PSYCHOSOCIAL	43

Гафаров В. В., Воевода М. И., Громова Е. А., Максимов В. Н., Гафарова А. В., Гагулин И. В., Панов Д. О. (Новосибирск) НАРУШЕНИЕ SNA И VNTR ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ <i>DRD4</i> И <i>DAT</i> В ОТКРЫТОЙ ПОПУЛЯЦИИ СРЕДИ МУЖЧИН 25—64 ЛЕТ В РОССИИ/СИБИРИ: ПРОГРАММА ВОЗ MONICA-ПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ ...	44
Голыгина С. Е., Сахаров А. В. (Чита) МЕТОД ЛАЗЕРНОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ В ИЗУЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ СИНДРОМЕ ОТМЕНЫ АЛКОГОЛЯ	45
Дмитриева Е. М., Смирнова Л. П., Серёгин А. А., Логинова Л. В., Летова А. А., Згода В., Семке А. В., Иванова С. А. (Томск, Москва) ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ БЕЛОК-МАРКЕР В КРОВИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ	47
Dmitrieva E. M., Smirnova L. P., Seregin A. A., Loginova L. V., Letova A. A., Zgoda V., Semke A. V., Ivanova S. A. (Tomsk, Moscow) POTENTIAL MARKER PROTEIN DETECTED IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA	49
Дорофейкова М. В., Петрова Н. Н., Дорофейков В. В. (Санкт-Петербург) НЕЙРОНСПЕЦИФИЧНАЯ ЕНОЛАЗА И БЕЛОК S100B У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ: ПОИСК ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ	50
Ермаков Е. А., Смирнова Л. П., Иванова С. А., Диметренок П. С., Бунева В. Н., Невинский Г. А. (Новосибирск, Томск, Владивосток) АНТИТЕЛА С ДНК-ГИДРОЛИЗУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАРКЕР ШИЗОФРЕНИИ	52
Ermakov E. A., Smirnova L. P., Ivanova S. A., Dimetrenok P. S., Buneva V. N., Nevinsky G. A. (Novosibirsk, Tomsk, Vladivostok) ANTIBODIES WITH DNA-HYDROLYZING ACTIVITY AS A PATHOGENETIC MARKER FOR SCHIZOPHRENIA	54
Иванова С. А. (Томск) ФАРМАКОГЕНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ДИСКИНЕЗИЙ	55
Ivanova S. A. (Tomsk) PHARMACOGENETICS OF DRUG-INDUCED DYSKINESIAS	57
Казаковцев Б. А. (Москва) ТИП И СТАДИЯ ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ В ПСИХИАРИИ В СВЕТЕ ДОСТИЖЕНИЙ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ ...	58
Кибитов А. О. (Москва) БИОПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: КРИТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ	59
Kibitov A. O. (Moscow) BIOPSYCHOSOCIAL MODEL OF MENTAL ILLNESSES: CRUCIAL ROLE OF GENETIC FACTORS	61
Курьлев А. А., Бродянский В. М., Чупрова Н. А., Кибитов А. О., Андреев Б. В. (Санкт-Петербург, Москва) СОЧЕТАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ 141CINS/DEL И TAQ1A ГЕНА <i>DRD2</i> СНИЖАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	63

Kurylev A. A., Brodyansky V. M., Chuprova N. A., Kibitov A. O., Andreev B. V. (Saint-Petersburg, Moscow) THE COMBINATION 141C INS/DEL AND TAQ1A OF <i>DRD2</i> GENE LOWERS THE RISK OF DEVELOPMENT OF PARANOID SCHIZOPHRENIA – A PILOT STUDY	65
Левчук Л. А., Вялова Н. М., Бойко А. С., Лосенков И. С. (Томск) УРОВЕНЬ ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ И НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ	66
Levchuk L. A., Vyalova N. M., Boyko A. S., Losenkov I. S. (Tomsk) LEVELS OF HORMONES OF THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL SYSTEM AND NOSOLOGICAL FORMS OF AFFECTIVE DISORDERS	68
Лобачева О. А., Ветлугина Т. П., Семке А. В., Мальцева Ю. Л., Меняйцева Т. А., Гончикова И. А. (Томск) КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АМИСУЛЬПРИДОМ	70
Лосенков И. С., Пожидаев И. В., Османова Д. З., Симуткин Г. Г. (Томск) АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА <i>DRD2</i> С ТЯЖЕЛЮ ДЕПРЕССИВНОЙ СИМПТОМАТИКИ И ОТВЕТМОМ НА ТЕРАПИЮ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ	72
Losenkov I. S., Pozhidaev I. V., Osmanova D. Z., Simutkin G. G. (Tomsk) ASSOCIATION OF <i>DRD2</i> GENE POLYMORPHISM WITH SEVERITY OF DEPRESSIVE SYMPTOMS AND ANTIDEPRESSANT THERAPY RESPONSE IN PATIENTS WITH DEPRESSIVE DISORDERS	74
Мастерова Е. И., Невидимова Т. И., Савочкина Д. Н., Давыдова Т. В., Ветрилэ Л. А., Фомина В. Г., Захарова И. А. (Томск, Москва) РОЛЬ АУТОАНТИТЕЛ К НЕЙРОМЕДИАТОРАМ В ФОРМИРОВАНИИ АДДИКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ	75
Masterova E. I., Nevidimova T. I., Savochkina D. N., Davydova T. V., Vetrile L. A., Fomina V. G., Zakharova I. A. (Tomsk, Moscow) THE ROLE OF AUTOANTIBODIES TO NEUROTRANSMITTERS IN FORMATION OF ADDICTIVE DISORDERS	77
Михалицкая Е. Г., Федоренко О. Ю. (Томск) ВКЛАД ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА СЕРТОНИНОВОГО РЕЦЕПТОРА <i>HTR2C</i> В РАЗВИТИЕ АЛКОГОЛИЗМА: ЭТНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ	79
Mikhailickaya E. G., Fedorenko O. Yu. (Tomsk) CONTRIBUTION OF SEROTONIN RECEPTOR GENE <i>HTR2C</i> POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF ALCOHOLISM: ETHNOGENETIC DIFFERENCES	80
Никитина В. Б., Меняйцева Т. А., Мальцев В. С., Сазонова О. В., Пытина Л. П., Мартыненко Л. И., Мальцева С. Н. (Томск) ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЗАТЯЖНОГО ТЕЧЕНИЯ НЕВРОТИЧЕСКИХ, СВЯЗАННЫХ СО СТРЕССОМ РАССТРОЙСТВ	81

Николишин А. Е., Чупрова Н. А., Бродянский В. М., Кибитов А. О. (Москва) ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗА СРОКОВ ФОРМИРОВАНИЯ И РАЗВИТИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА СЕМЕЙНОЙ ОТЯГОЩЕННОСТИ И ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА	84
Nikolishin A. E., Chuprova N. A., Brodyansky V. M., Kibitov A. O. (Moscow) THE ABILITY TO PREDICT THE TERMS OF FORMATION AND DEVELOPMENT OF ALCOHOL DEPENDENCE USING QUANTITATIVE ANALYSIS OF FAMILIAL VULNERABILITY AND GENETIC RISK	87
Османова Д. З., Федоренко О. Ю. (Томск) ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ ДОФАМИНОВЫХ И СЕРТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И РАЗВИТИЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ НА ФОНЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ	89
Osmanova D. Z., Fedorenko O. Y. (Tomsk) POLYMORPHIC GENE VARIANTS OF DOPAMINE AND SEROTONIN RECEPTORS AND DEVELOPMENT OF HYPERPRLACTINEMIA AGAINST THE BACKGROUND OF ANTIPSYCHOTIC TREATMENT IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA	91
Палаткин В. Я., Блохина Е. А., Кибитов А. О., Бродянский В. М., Вербицкая Е. В., Гриненко А. Я., Сулимов Г. Ю., Крупицкий Е. М., Звартау Э. Э. (Санкт-Петербург, Москва) ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ДОФАМИНОВОЙ И ОПИОИДНОЙ СИСТЕМ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАБИЛИЗАЦИИ РЕМИССИИ ПРИ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОПИАТОВ КОМБИНАЦИЕЙ НАЛТРЕКСОНА И ГУАНФАЦИНА: ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	92
Palatkin V., Blokhina E., Kibitov A., Brodyansky V., Verbitskaya E., Grinenko A., Sulimov G., Krupitsky E., Zvartau E. (St. Petersburg, Moscow) JOINT INFLUENCE OF DOPAMINE AND OPIOID GENE POLYMORPHISMS ON EFFECTIVENESS OF NALTREXONE AND GUANFACINE COMBINATION FOR STABILIZATION OF REMISSION AMONG OPIOID ADDICTS: DOUBLE BLIND RANDOMIZED PLACEBO CONTROLLED PHARMACOGENETIC STUDY	94
Паршукова Д. А., Смирнова Л. П., Бунева В. Н., Семке А. В., Иванова С. А. (Томск, Новосибирск) ПРОТЕОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ IgG БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ БИОМАРКЕР ВЕДУЩЕЙ СИМПТОМАТИКИ	94
Parshukova D. A., Smirnova L. P., Buneva V. N., Semke A. V., Ivanova S. A. (Tomsk, Novosibirsk) PROTEOLYTIC ACTIVITY OF IMMUNOGLOBULINS G OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AS POTENTIAL BIOMARKER FOR DETECTION OF LEADING SYMPTOMATOLOGY ...	98
Пожидаев И. В., Стегний В. Н. (Томск) ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ЦИТОХРОМОВ P450 CYP1A2, CYP2D6 С ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТАРДИВНОЙ ДИСКИНЕЗИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ	99

Pozhidaev I. V., Stegnyy V. N. (Tomsk) THE STUDY OF ASSOCIATION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF THE GENES CYTOCHROME P450 CYP1A2 AND CYP2D6 WITH DRUG-INDUCED TARDIVE DYSKINESIA IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA	101
Проскурякова Т. В., Шохонова В. А., Шамакина И. Ю., Тарабарко И. Е., Анохина И. П. (Москва) УРОВЕНЬ КОРТИКОСТЕРОНА В КРОВИ И ПЛОТНОСТЬ μ-ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В МОЗГЕ САМЦОВ КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И У ИХ ПОТОМСТВА	103
Proskuryakova T. V., Shokhonova V. A., Shamakina I. Yu., Tarabarko I. E., Anokhina I. P. (Moscow) BLOOD CORTICOSTERONE LEVEL AND BRAIN μ-OPIOID RECEPTORS DENSITY IN MALE RATS WITH LONG-TERM ALCOHOL INTOXICATION AND THEIR OFFSPRING	104
Савочкина Д. Н., Назарова И. А., Пешковская А. Г., Радионова Т. С. (Томск) ОСОБЕННОСТИ ВОСПРИЯТИЯ ПОЛОВЫХ ФЕРОМОНОВ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ	106
Savochkina D. N., Nazarova I. A., Peshkovskaya A. G., Radionova T. S. (Tomsk) FEATURES OF SEX PHEROMONES PERCEPTION WHEN FORMING SUBSTANCE DEPENDENCE	107
Савушкина О. К., Бокша И. С., Прохорова Т. А., Терешкина Е. Б., Воробьева Е. А., Помыткин А. Н., Каледва В. Г., Бурбаева Г. Ш. (Москва) АКТИВНОСТЬ ЦИТОХРОМ С ОКСИДАЗЫ, ФЕРМЕНТА ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА, В ТРОМБОЦИТАРНЫХ МИТОХОНДРИЯХ У БОЛЬНЫХ ЭНДОГЕННЫМИ ПСИХОЗАМИ	108
Savushkina O. K., Boksha, I. S., Prokhorova T. A., Tereshkina E. B., Vorobyeva E. A., Pomytkin A. N., Kaleda V. G., Burbaeva G. Sh. (Moscow) ACTIVITY OF CYTOCHROME C OXIDASE, AN ENERGY METABOLISM ENZYME, IN PLATELET MITOCHONDRIA OF PATIENTS WITH ENDOGENOUS PSYCHOSES	110
Серегин А. А., Смирнова Л. П., Дмитриева Е. М., Логинова Л. В., Иванова С. А., Симуткин Г. Г. (Томск) ПОИСК БИОМАРКЕРОВ У БОЛЬНЫХ БИПОЛЯРНЫМ АФФЕКТИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ ...	112
Seregin A. A., Smirnova L. P., Dmitrieva E. M., Loginova L. V., Ivanova S. A., Simutkin G. G. (Tomsk) THE PROBLEM OF THE SEARCH FOR BIOMARKERS IN BIPOLAR DISORDER	114
Сивакова Н. А., Липатова Л. В., Коцюбинский А. П. (Санкт-Петербург) НЕЙРОИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ И АССОЦИИРОВАННЫМИ АФФЕКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ДЕПРЕССИВНОГО СПЕКТРА	116
Смирнова Л. П., Синянский Л. Е., Ермаков Е. А., Меднова И. А., Семке А. В., Иванова С. А. (Томск) ОКСИДОРЕДУКТАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ IGG У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ	118

Smirnova L. P., Sinianskii L. E., Ermakov E. A., Mednova I. A., Semke A. V., Ivanova S. A. (Tomsk) IGG WITH OXIDOREDUCTASE ACTIVITY OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND MULTIPLE SCLEROSIS	119
Соловьева В. А. (Архангельск) МАРКЕРЫ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ЛИЦ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ	121
Solovieva V. A. (Arkhangelsk) MARKERS OF LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH ALCOHOL DEPENDENCE	122
Станишевская А. В., Весела И. В., Львова О. Ф., Анохина И. П. (Москва) ВЛИЯНИЕ НОВЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА АДАПТАЦИЮ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ АЛКОГОЛЬНОГО И МОРФИННОГО АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА	124
Stanishevskaya A. V., Vesela I. V., Lvova O. F., Anokhina I. P. (Moscow) EFFECTS OF NOVEL SYNTHETIC GLUCOCORTICOIDS ON ADAPTATION IN EXPERIMENTAL MODEL OF MORPHINE AND ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME	126
Тигунцев В. В., Пожидаев И. В., Жукова И. А., Воронина Е. Н., Миронюва Ю. С., Вилферд Б., Лунен А. Дж. М. (Томск, Новосибирск, Гронинген) ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ <i>CYP2D6</i> И <i>COMT</i> И ЛЕВОДОПАИНДУЦИРОВАННЫЕ ДИСКИНЕЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА	128
Tiguntsev V. V., Pozhidaev I. V., Zhukova I. A., Voronina E. N., Mironova Yu. S., Wilffert Bob, Loonen Anton J. M. (Tomsk, Novosibirsk, Groningen) <i>CYP2D6</i> AND <i>COMT</i> GENE POLYMORPHISMS IN PARKINSON PATIENTS WITH LEVODOPA-INDUCED DYSKINESIAS	129
Тошачкова В. А., Бахтиари Я., Михайлицкая Е., Куликов А. В., Гусев С. И., Лунен А., Бохан Н. А., Иванова С. А. (Томск, Гронинген, Новосибирск, Кемерово) ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ СЕРОТОНИНОВОГО ОБМЕНА У ЛИЦ С КРИМИНАЛЬНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ	131
Toshchakova V. A., Bakhtiari Ya., Mikhaylitskaya E., Kulikov S. V., Gusev S. I., Bokhan N. A., Loonen A., Ivanova S. A. (Tomsk, Groningen, Novosibirsk, Kemerovo) POLYMORPHISMS OF SEROTONIN-RELATED GENES IN CRIMINAL OFFENDERS IN RUSSIAN POPULATION	133
Фаттахов Н. С., Смирнова Л. П., Паршукова Д. А., Скуратовская Д. А., Литвинова Л. С., Иванова С. А. (Томск, Калининград) ПОЛИМОРФИЗМ Т-786С ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕР ПОВЫШЕННОГО РИСКА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ	135
Fattakhov N. S., Smirnova L. P., Parshukova D. A., Skuratovskaia D. A., Litvinova L. S., Ivanova S. A. (Tomsk, Kaliningrad) T-786C POLYMORPHISM IN ENDOTHELIAL NO SYNTHASE GENE AS A POTENTIAL MARKER OF INCREASED RISK OF METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA	137

Хоменко О. П., Агарков А. А. (Томск) ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПСИХОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕ-СКОГО ВОЗРАСТОВ	139
Khomenko O. P., Agarkov A. A. (Tomsk) RISK FACTORS FOR MENTAL DISORDERS IN ELDERLY PERSONS	141
Цыганков Б. Д. (Москва) СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТИПИЧНЫХ И АТИПИЧНЫХ НЕЙРОЛЕПТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ	142
Tsygankov B. D. (Moscow) COMPARATIVE EFFICACY OF SOME TYPICAL AND ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS IN THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA	144
Черноносков А. А., Алексеева И. В., Тимофеева Н. А., Иванова С. А., Симуткин Г. Г., Федорова О. С. (Новосибирск, Томск) ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОТЕОМНОГО ПОДХОДА ДЛЯ ПОИСКА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ БИОМАРКЕРОВ БИПОЛЯРНОГО РАССТРОЙСТВА И ШИЗОФРЕНИИ ...	146
Chernonosov A. A., Alexeyeva I. V., Timofeyeva N. A., Ivanova S. A., Simutkin G. G., Fedorova O. S. (Novosibirsk, Tomsk) THE SEARCH A POTENTIAL BIOMARKERS FOR BIPOLAR DISORDER AND SCHIZOPHRENIA USING PROTEOMIC APPROACH	147
Шагиахметов Ф. Ш., Анохин П. К., Ульянова Е. В., Шамакина И. Ю. (Москва) ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ КАППА-ОПИОИДНОГО И НОЦИЦЕПТИНОВОГО РЕЦЕПТОРА И ИХ ЭНДОГЕННЫХ ЛИГАНДОВ В МОЗГЕ ПРЕДПОЧИТАЮЩИХ И ОТВЕРГАЮЩИХ АЛКОГОЛЬ КРЫС	148
Shagiakhmetov F. Sh., Anokhin P. K., Ulyanova E. V., Shamakina I. Yu. (Moscow) EXPRESSION OF GENES ENCODING FOR KAPPA-OPIOID AND NOCICEPTIN/ORPHANIN FQ RECEPTORS AND THEIR ENDOGENOUS LIGANDS IN THE BRAIN OF ALCOHOL PREFERRING AND NON-PREFERRING RATS	150
Шереметьева И. И., Плотников А. В. (Барнаул) ОСОБЕННОСТИ СОЦИАЛЬНОГО СТАТУСА ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ	151
Юров Ю. Б., Ворсанова С. Г., Соловьёв И. В., Востриков В. М., Уранова Н. А., Демидова И. А., Юров И. Ю. (Москва) МОЗАИЧНАЯ АНЕУПЛОИДИЯ В ПОСТМОРТАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА В НОРМЕ И ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: ПОИСК ГЕНОМНЫХ МАРКЕРОВ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ	153
Яковлев А. Н., Бродянский В. М., Витчинкина В. И., Пашкевич Н. В., Коростин М. И., Кибитов А. О. (Липецк, Москва) ГЕНЕТИЧЕСКИЙ РИСК ФОРМИРОВАНИЯ ХИМИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТИ КАК ПРЕДИКТОР ПРАВОНАРУШЕНИЙ У ПОДРОСТКОВ	154
Yakovlev A. N., Brodyansky V. M., Vitchinkina V. I., Pashkevich N. V., Korostin M. I., Kibitov A. O. (Lipetsk, Moscow) GENETIC RISK OF CHEMICAL DEPENDENCE AS A PREDICTOR OF OFFENSES AMONG ADOLESCENTS	156

Научное издание

**БИОМАРКЕРЫ В ПСИХИАТРИИ:
ПОИСК И ПЕРСПЕКТИВЫ**

Сборник тезисов

Российской конференции с международным участием
и школы-семинара молодых ученых

Томск, 12—13 мая 2016 г.

Под научной редакцией
члена-корреспондента РАН Н. А. Бохана,
профессора С. А. Ивановой

Редактор И. А. Зеленская

Подписано в печать 26.04.2016 г.
Формат 60x84¹/₁₆.
Бумага офсетная № 1.
Печать ризографическая.
Печ. л. 10,5; усл. печ. л. 9,77; уч.-изд. л. 9,57.
Тираж 500. Заказ № 162482

Издательство «Иван Фёдоров»
634026, г. Томск, ул. Розы Люксембург, 115/1

Тираж отпечатан в типографии «Иван Фёдоров»
634026, г. Томск, ул. Розы Люксембург, 115/1
тел.: (3822) 78-80-80, тел./факс: (3822) 40-79-55
E-mail: mail@if.tomsk.ru

