

Анализ сетей – это многообещающий подход, способный привести к значительному продвижению вперед в изучении и лечении психических расстройств⁹, однако исследователям нужно с осторожностью делать выводы о причинно-следственных связях, основываясь на анализе сетей, поскольку причинно-следственные связи в моделях остаются неизученными. Оценка надежности и воспроизводимости – это важный шаг, на котором следует сконцентрировать исследовательские усилия в ближайшие годы.

**Denny Borsboom¹, Donald J. Robinaugh¹,
The Psychosystems Group¹, Mijke Rhemtulla²,
Angelique O.J. Cramer³**

¹Department of Psychology, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands;

²Department of Psychology, University of California, Davis, CA, USA; ³Department of Methodology and Statistics, Tilburg University, Tilburg, The Netherlands

The Psychosystems Group includes Sacha Epskamp, Eiko I. Fried,

Lourens J. Waldorp, Claudia D. van Borkulo, and Han L.J. van der Maas.

Перевод: Филиппов Д.С. (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Чумаков Е.М. (Санкт-Петербург)

(World Psychiatry 2018;17(2):143-144)

Библиография

1. Borsboom D. World Psychiatry 2017;16:5-13.
2. Cramer AOJ, van Borkulo CD, Giltay EJ et al. PLoS One 2016;11:e0167490.
3. Fried EI, van Borkulo CD, Cramer AOJ et al. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2017;52:1-10.
4. Epskamp S, Borsboom D, Fried EI. Behav Res Methods 2018;50:195-212.
5. Buhlmann P, van de Geer S. Statistics for high-dimensional data: methods, theory and applications. Berlin: Springer, 2011.
6. Van Borkulo CD, Borsboom D, Epskamp S et al. Sci Rep 2014;4:5918.
7. Borsboom D, Fried EI, Epskamp S et al. J Abnorm Psychol 2017;126:989-99.
8. Fried EI. <http://psych-networks.com/7-new-papers-network-replicability/>.
9. McNally RJ. Behav Res Ther 2016;86:95-104.

DOI:10.1002/wps.20515

Ускоренное биологическое старение при тяжелых психических расстройствах

Даже после усиления контроля над суицидами люди с тяжелыми психическими расстройствами (ТПР) умирают в среднем в более раннем возрасте¹. У них также повышен риск развития соматических болезней, обычно появляющихся в пожилом возрасте, таких как сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, иммунные нарушения и деменция¹.

К многофакторным причинам этого явления относятся генетическая предрасположенность, биологические изменения, вызванные неблагоприятными условиями в детстве, и факторы, связанные с образом жизни. Образ жизни очевидно важен, но он не может полностью объяснить повышенные смертность и заболеваемость у лиц с ТПР, и вследствие этого «ускоренное биологическое старение» все чаще рассматривается как неотъемлемый фактор ТПР, по крайней мере в некоторых случаях^{2,3}.

В той степени, насколько верна эта гипотеза, границы патофизиологии этих болезней расширяются, а сами болезни теперь следует рассматривать не в рамках исключительно «психических расстройств» или болезней мозга, но как мультисистемные болезни всего тела (или, по крайней мере, как болезни с существенной соматической коморбидностью), в которых психиатрическая составляющая является лишь наиболее очевидной патологией³. Понимание медиаторов такого потенциального ускорения старения должно расширить профилактические и терапевтические возможности для улучшения физического и психического здоровья у лиц с данной патологией.

Концепция ускоренного биологического старения при ТПР подтверждается сообщениями об изменении таких биомаркеров старения, как длина теломер лейкоцитов² и эпигенетический возраст⁴. Но на данный момент эти биомаркеры недостаточно изучены, и остаются нерешенными несколько вопросов: а) эти маркеры говорят о старении *per se* или о наличии факторов, способствующих старению? б) между этими маркерами и ТПР существует причинно-следственная связь или только лишь корреляция? в) ускоренное старение характерно для конкретных психических заболеваний или для происходящих физиологических изменений, не зависящих от границ психиатрических диагнозов? г) разные биомаркеры старения говорят об одном и том же

процессе или о разных? В этой статье я даю краткий обзор последних данных, касающихся этих вопросов.

Длина теломер лейкоцитов и эпигенетический возраст в значительной степени характеризуют хронологический возраст с коэффициентом корреляции от $-0,38$ до $-0,51$ (для длины теломер) и $0,96$ (для эпигенетического возраста). Оба маркера имеют сильное прогностическое значение для заболеваемости и смертности, укрепляя мнение о том, что они являются измеряемыми маркерами процесса старения и его темпа. Однако длина теломер лейкоцитов и эпигенетический возраст – это независимые прогностические факторы старения и риска смерти⁵. Следовательно, в то время как оба они измеряют процессы, которые развиваются со старением или связаны со старением, конкретные процессы различны, и лежащие в их основе медиаторы, вероятно, также различаются.

Уменьшение длины теломер может происходить из-за воспаления, окислительного стресса, гормонов стресса и других факторов^{2,3}. Как таковое уменьшение длины теломер может сигнализировать о нарастающем влиянии токсичного клеточного окружения, а не о процессе старения. В действительности существует обратная корреляция между длиной теломер лейкоцитов и воспалением, а также окислительным стрессом^{2,3}. Другим важным фактором, определяющим уменьшение длины теломер, является история митоза клетки, поскольку теломеры не реплицируются полностью после каждого деления клетки, если не действует внутриклеточный фермент теломеразы.

Когда клетки достигают критически короткой длины теломеры, они могут подвергаться репликативному старению, апоптозу, геномной нестабильности или онкогенной трансформации². Это становится проблемой для тканей, в которых митоз необходим для замены клеток, например для гематопоетических стволовых клеток и – что связано с психиатрией – нейрональных стволовых клеток в зубчатой извилине гиппокампа. Немаловажно (в особенности для профилактики), что стресс в начале жизни, даже в утробе матери, ассоциируется с уменьшением длины теломер лейкоцитов у новорожденных и взрослых.

Теломеры при ТПР могут прогрессивно укорачиваться по мере хронизации болезни и/или усиления ее тяжести, но, что

интересно, даже у девушек, никогда не болевших депрессией, но имеющих высокий генетический риск развития депрессии, теломеры короче, чем у девушек с низким генетическим риском, что предполагает наличие генетической (или эпигенетической) связи с укорочением теломер даже до начала болезни. Возможно, короткие теломеры являются фактором риска развития определенных ТПП.

Теломераза характеризуется нестандартным действием, не связанным с длиной теломер, и может обладать прямым антивозрастным, нейротрофическим и антидепрессивным эффектом⁷. В наши дни только начинаются исследования, которые должны прояснить, обеспечивает ли активация теломеразы такие преимущества у людей или опосредует терапевтические эффекты некоторых психотропных препаратов⁸.

Эпигенетический возраст – это более новый кандидат на звание маркера процесса старения, привлечший внимание после сделанного Horvath⁴ открытия «эпигенетических часов», отслеживающих хронологический возраст людей и предсказывающих смертность от разных причин. Работа этих «часов» основана на возрастных изменениях в метилировании 5'-С-фосфат-Г-3' (СрG) сайтов в определенных локусах ДНК. Будучи в основном запрограммированным, метилирование этих сайтов также подвержено влиянию факторов среды.

В отношении эпигенетического возраста при ТПП был проведен значительно меньший объем работы в сравнении с длиной теломер лейкоцитов, и результаты исследования не лишены противоречий. Но, так же как и в случае с укорочением теломер, эпигенетический возраст очевидно зависит от переживаемого стресса, включая даже пренатальный период, что может быть связано с влиянием глюкокортикоидов на метилирование⁹.

Другие субклеточные биомаркеры, хоть и не являющиеся биомаркерами старения (в том числе митохондрии), но имеющие отношение к процессу старения, находятся под воздействием глюкокортикоидов, связаны с длиной теломер и теломеразой и, скорее всего, изменены при ТПП. Митохондриальная патология может быть оценена по митохондриальным мутациям, недостаточному производству энергии, увеличению производства активных форм кислорода и изменению количества копий митохондриальной ДНК. Активно изучаемая при соматических болезнях характеристика митохондрий при ТПП только начинает исследоваться, и некоторые результаты противоречат друг другу. Активно исследуется также связь митохондрий, эпигенетического возраста и длины теломер лейкоцитов¹⁰.

Таким образом, представление о психических болезнях меняется, и в дополнение к нейротрансмиттерам акцент сме-

щается на субклеточные компоненты и процессы. Все или почти все упомянутые биомаркеры не обладают диагностической специфичностью и, скорее, могут быть специфичными для конкретных биохимических нарушений (например, глюкокортикоиды, воспаление, окислительный стресс), которые способствуют появлению психических заболеваний. Исследования подобного рода укрепляют представление о том, что чисто феноменологические диагнозы скрывают биологические основы психиатрической патологии.

Биомаркеры, обсужденные в статье, обычно изучаются в лейкоцитах периферической крови или в слюне. Хотя связь между этими периферическими маркерами и маркерами мозга не определена, они, вероятно, могут способствовать возникновению как соматической, так и психиатрической патологии.

Ключевой областью исследований является определение того, можно ли с помощью лечения замедлить биологическое старение при ТПП. Когда психиатры и другие врачи будут видеть в психической болезни болезнь всего тела, акцент сместится от особенностей поведения к системным, затрагивающим все тело патологиям, а персонализированная медицина будет прицельно заниматься конкретными биологическими показателями.

Owen M. Wolkowitz

University of California San Francisco School of Medicine, San Francisco, CA, USA

Перевод: Филиппов Д.С. (Санкт-Петербург)
Редактура: к.м.н. Чумаков Е.М. (Санкт-Петербург)
(World Psychiatry 2018;17(2):144-145)

Библиография

1. Liu NH, Daumit GL, Dua T et al. World Psychiatry 2017;16:30-40.
2. Lindqvist D, Epel ES, Mellon SH et al. Neurosci Biobehav Rev 2015;55:333-64.
3. Wolkowitz OM, Reus VI, Mellon SH. Dialogues Clin Neurosci 2011;13:25-39.
4. Horvath S. Genome Biol 2013;14:R115.
5. Marioni RE, Harris SE, Shah S et al. Int J Epidemiol 2018;47:356.
6. Gotlib IH, LeMoult J, Colich NL et al. Mol Psychiatry 2015;20:615-20.
7. Jaskelioff M, Muller FL, Paik JH et al. Nature 2011;469:102-6.
8. Bersani FS, Lindqvist D, Mellon SH et al. Drug Discov Today 2015;20:1305-9.
9. Zannas AS, Arloth J, Carrillo-Roa T et al. Genome Biol 2015;16:266.
10. Picard M. J Aging Res 2011;2011:814096.

DOI:10.1002/wps.20546

Эвтаназия в психиатрии

Эвтаназия (physician-assisted death, PAD; термин, охватывающий как назначение, так и применение лекарств для прекращения жизни пациентов) возникла как ответ на тяжелейшие физические страдания множества людей, страдающих такими смертельными заболеваниями, как рак. Учтивая, что жизнь этих людей в любом случае скоро закончится, возможность позволить им избежать боли в последние дни рассматривалась как обязанность врача облегчить страдания. Приняв во внимание подобные аргументы, как минимум шесть стран и пять штатов США узаконили эвтаназию в той или иной форме¹. Однако Бельгия, Нидерланды и Люксембург сделали еще один шаг в этом вопросе, отказавшись считать обязательным наличие смертельного заболевания, тем самым позволяя лицам с психическими расстройствами воспользоваться помощью специалиста для прекращения своей жизни; этот же вопрос сейчас рассматривается в Канаде^{1,2}.

Сторонники эвтаназии при психических расстройствах утверждают, что отказ в доступе к облегчению страданий лицам с такими состояниями является дискриминационным, демонстрируя отказ признать реальность боли, связанной с депрессией, хроническими психотическими расстройствами и другими душевными заболеваниями³. В Бельгии и Нидерландах были созданы клиники для упрощения доступа к эвтаназии, и частота применения данной процедуры увеличивается. Самые последние данные из Нидерландов (с 2015 г.) показывают, что примерно 4,5% всех смертей связаны с использованием эвтаназии, при этом психические расстройства составляют 3% от общего числа⁴. В Бельгии наблюдается аналогичный процент смертей от эвтаназии среди людей, чьи страдания связаны в первую очередь с психическими расстройствами².

В свете растущего применения эвтаназии по показаниям, связанным с психическими расстройствами, следует задуматься