

На правах рукописи

МИХАЛИЦКАЯ
Екатерина Викторовна

РЕГУЛЯТОРНЫЕ БЕЛКИ
И МОЗГОВОЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР
ПРИ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ,
АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ И ИХ КОМОРБИДНОСТИ

Специальности:
14.01.06—«Психиатрия»
14.03.03—«Патологическая физиология»

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск–2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт психического здоровья (НИИ психического здоровья Томского НИМЦ).

Научные руководители:

Бохан Николай Александрович, академик РАН, д.м.н., профессор, директор НИИ психического здоровья Томского НИМЦ;

Иванова Светлана Александровна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Официальные оппоненты:

Мазо Галина Элевна, д.м.н., заместитель директора по инновационному научному развитию, научный руководитель отделения трансляционной психиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург);

Березовская Марина Альбертовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии с курсом ПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Красноярск).

Ведущее учреждение: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Чита).

Защита состоится 16 июня 2022 г. в ____ час. на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 002.279.05 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт психического здоровья, по адресу: 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4) и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (<http://tnimc.ru/>).

Автореферат разослан ____ мая 2022 г.

Ученый секретарь совета по защите
докторских и кандидатских диссертаций
Д 002.279.05, к.м.н.



О.Э. Перчаткина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Аффективные расстройства и алкогольная зависимость являются серьезной социально-экономической и медицинской проблемой современного общества в связи с огромным экономическим ущербом вследствие изменения качества жизни пациентов, их инвалидизации, а также потенциальной опасности для здоровья и жизни окружающих (Бохан Н.А. и др., 2006, 2017; Крупицкий Е.М., 2009; Краснов В.Н., 2011; Мандель А.И. и др., 2013; Счастный Е.Д. и др., 2015; Иванец Н.Н. и др., 2016; McNugh R.K., Weiss R.D., 2019). Этиологическая неоднородность и различная выраженность клинических проявлений могут влиять на течение аффективных расстройств и алкогольной зависимости, что затрудняет диагностику данных полиморфных психических заболеваний как при изолированном течении, так и при их коморбидности (Lozupone M. et al., 2017).

Являясь сочетанными заболеваниями, аффективные расстройства и алкогольная зависимость могут оказывать взаимное неблагоприятное действие друг на друга, утяжеляя клиническую картину и влияя на эффективность терапии обоих расстройств.

Известно, что мозговой нейротрофический фактор (BDNF) в значительной степени участвует в регуляции структуры нервной ткани и пластичности нейронов. Там не менее исследования последних лет, касающиеся аффективных расстройств и алкогольной зависимости, в большей степени проводятся с точки зрения нейромедиаторных систем (Waløen K. et al., 2017; Borroto-Escuela D.O. et al., 2021), а механизмам нейропластичности и регуляторным сигнальным путям, которые, в свою очередь, связаны с BDNF, в настоящее время уделяется недостаточное внимание.

Изучение роли мозгового нейротрофического фактора и связанных с ним нейрональных протеинкиназ, транскрипционных факторов и активаторов транскрипции в патогенезе аффективных расстройств и алкогольной зависимости представляется значимым в связи с их важным вкладом в функционирование нервной ткани в норме и при заболеваниях мозга.

Степень разработанности темы исследования. Нарушения, связанные с употреблением алкоголя, являются одними из наиболее частых сопутствующих состояний при расстройствах настроения (Hong M. et al., 2019). Так, данные мета-анализа клинических выборок демонстрируют высокие показатели распространенности алкогольной зависимости среди субъектов с биполярным аффективным расстройством (от 20% до 60%) (Hunt G.E. et al., 2016; Simhandl C. et al., 2016; Azorin J.M. et al., 2017), и не менее высокие – среди субъектов с большим депрессивным расстройством (от 30% до 40%) (Hong M. et al., 2019).

Результаты современных исследований подтверждают высокую частоту сочетанности аффективных расстройств с проблемами злоупотреб-

ления алкоголем (Andersen A.M. et al., 2017; Carton L. et al., 2018). При этом отечественные исследователи активно изучают проблему клинико-динамических особенностей и терапии аффективных расстройств (Симуткин Г.Г., 2010; Краснов В.Н., 2011; Мосолов С.Н., Федорова Е.Ю., 2020), однако в большинстве своем без учета коморбидности с другими психическими и поведенческими расстройствами.

Одной из теорий молекулярных механизмов патогенеза психических расстройств в современной нейробиологии является механизм нейропластичности. Согласно гипотезе нейротрофинов, депрессия является вторичной по отношению к измененной экспрессии BDNF в головном мозге (Molendijk M.L. et al., 2014). Недавно группой ученых было показано, что индукция экспрессии BDNF посредством стимулирующей / модулирующей активности рецепторов TrkB является перспективной стратегией как для нейропротекции, так и для нейрорегенерации (Numakawa T. et al., 2018).

Исследования на людях перекликаются с результатами исследований на животных. Например, посмертное исследование людей с большим депрессивным расстройством, как и у грызунов, подвергшихся стрессу, показало значительное снижение уровня BDNF в гиппокампе и префронтальной коре головного мозга (Karege F. et al., 2005). Большой объем работ связывает депрессию с уменьшением продукции BDNF, что может свидетельствовать о важности нейротрофического фактора в этиологии депрессивных расстройств (Molendijk M.L. et al., 2011; Вялова Н.М., Левчук Л.А., 2014; Troyan A.S., Levada O.A., 2020; Chen S. et al., 2021).

Генетические исследования связывают полиморфизм гена BDNF с обсессивно-компульсивным расстройством (Devlin P., Cao X., Stanfill A.G., 2021) и депрессией (Шмиголь М.В. и др., 2012; Menezes I.C. et al., 2019). И, напротив, показано, что ответ на лечение антидепрессантами сопровождается повышением уровня мРНК BDNF в гиппокампе и префронтальной коре (Duman R.S. et al., 2021) и увеличением концентрации сывороточного BDNF (Molendijk M.L. et al., 2011; Mosiolek A. et al., 2021), который также коррелирует с улучшением памяти и обучения и с редукцией симптомов психических расстройств (Loonen A.J.M., 2013; Иванова С.А. и др., 2018).

Тем не менее данные метаанализа показывают, что существует неоднородность результатов между исследованиями. Так, большие размеры выборки, в целом, связаны с меньшими различиями между группой больных с депрессивными расстройствами и контрольной группой (Molendijk M.L. et al., 2014).

На сегодняшний день известно, что хроническое воздействие этанола у людей сопровождается снижением экспрессии BDNF в гиппокампе (Davis M.I., 2008), и низким уровнем белка BDNF в плазме крови (Joe

К.Н. et al., 2007; Mo M. et al., 2021). Также, показано, что уровень периферического нейротрофического фактора связан с тяжестью алкогольной зависимости (Neupane S.P. et al., 2016), а его восстановление начинается вскоре после прекращения алкоголизации и продолжается в течение нескольких месяцев (Huang M.C. et al., 2008; D'Sa C. et al., 2012).

Известно, что BDNF запускает три важных внутриклеточных сигнальных каскада: PI3K / АКТ сигнальный путь; MAPK / ERK сигнальный путь и PLC γ сигнальный путь (Barfield E.T., Gourley S.L., 2018). Изучаемые внутриклеточные белки (протеинкиназы АКТ, ERK1/2, JNK, p38, p70 S6 kinase, транскрипционные факторы CREB, NF- κ B и активаторы транскрипции STAT3, STAT5) являются ключевыми звеньями данных сигнальных путей (Hers I. et al., 2011; Calati R. et al., 2013; Koga Y. et al., 2019) и регулируют важнейшие функции нейронов в норме (Crisafulli C. et al., 2012; Sun Y. et al., 2015; Barfield E.T., Gourley S.L., 2018) и при патологии (Vetreno R.P., Crews F.T., 2014; Levchenko A. et al., 2018).

Таким образом, изменения, происходящие во внутриклеточных сигнальных путях, связанных с мозговым нейротрофическим фактором, у больных с аффективными расстройствами, с алкогольной зависимостью и их сочетанном течении недостаточно изучены, что обуславливает актуальность данной работы.

Цель работы:

Изучить вклад мозгового нейротрофического фактора и связанных с ним регуляторных белков в формирование и клинические особенности аффективных расстройств, алкогольной зависимости и их сочетанного течения.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать особенности клинического течения аффективных расстройств, алкогольной зависимости и их коморбидности.

2. Изучить вклад мозгового нейротрофического фактора в патогенез и ответ на терапию аффективных расстройств, алкогольной зависимости и их коморбидности.

3. Изучить участие внутриклеточных регуляторных белков (АКТ, MAPK, JNK, p38, p70 S6 kinase, CREB, NF- κ B, STAT3 и STAT5A/B) в формирование аффективных расстройств, алкогольной зависимости и их коморбидности.

4. Выявить ассоциации аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов *BDNF*, *PIP4K2A*, *GSK-3 β* , *AKT1*, *MAPK* с наличием и клинико-динамическими характеристиками аффективных расстройств, алкогольной зависимости и их сочетанного течения.

Научная новизна. Продемонстрированы различия в частоте встречаемости различных нозологических групп аффективных расстройств в группе пациентов с коморбидным течением аффективного расстройства и

алкогольной зависимости и в группе только с аффективной патологией. Было показано, что пациенты с коморбидной патологией имеют более тяжелое течение заболевания: чаще отмечали различные проявления суицидального поведения, демонстрировали, более тяжелое психическое состояние согласно шкале CGI-S.

Продemonстрированы данные о снижении концентрации сывороточного мозгового нейротрофического фактора у пациентов как при изолированной форме алкогольной зависимости, так и при ее коморбидности с аффективными расстройствами, и восстановление его концентрации в процессе терапии.

Показаны различия в содержании внутриклеточных регуляторных белков между исследуемыми группами, а также, выявлены ассоциации полиморфных вариантов rs746203 и rs2230469 гена *PIP4K2A*, rs8136867 гена *MAPK*, rs13321783 и rs6805251 гена *GSK-3 β* с уровнем употребления алкоголя и крейвинга у обследуемых; тяжестью депрессии и тяжестью общего состояния пациентов и с ее динамикой, оцененным по шкалам AUDIT, OKШ, SIGH-SAD и CGI-S.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные данные демонстрируют вклад BDNF и связанных с ним регуляторных белков в развитие алкогольной зависимости и аффективных расстройств и устанавливают специфичность нарушений нейрональных сигнальных путей при данных расстройствах.

В перспективе изучаемые показатели могут быть использованы для выявления потенциальных биомаркеров аффективных расстройств и алкогольной зависимости, и разработки персонализированных подходов к диагностике, лечению и профилактики данных расстройств.

Основные результаты диссертационной работы включены в программу обучения ординаторов и аспирантов НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Пациенты с коморбидным течением аффективных расстройств и алкогольной зависимости характеризуются более тяжелым клиническим течением заболевания: хронизацией аффективной патологии в виде дистимии, частым появлением суицидального поведения, нередко приводящему к суицидальным попыткам, более тяжелым психическим состоянием пациентов по сравнению с группами с изолированными формами патологий.
2. Для пациентов с алкогольной зависимостью как с коморбидным аффективным расстройством, так и без него, характерна низкая концентрация сывороточного мозгового нейротрофического фактора и ее повышение в процессе терапии.
3. Аффективные расстройства сопровождаются активацией BDNF-

связанных внутриклеточных сигнальных путей, проявляющейся в высоком содержании внутриклеточных протеинкиназ (ERK1/2, JNK, p38, AKT) и активатора транскрипции (STAT3) относительно контрольной группы.

4. Полиморфные варианты генов нейрональных протеинкиназ *PI4K2A*, *GSK-3 β* , *AKT1*, *MAPK* ассоциированы с наличием и клинико-динамическими характеристиками аффективных расстройств и алкогольной зависимости.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования обеспечивается репрезентативностью клинического материала, методологией, в полной мере соответствующей цели исследования, использованием современных молекулярно-биологических и молекулярно-генетических методов и методов статистического анализа.

Основные результаты исследовательской работы представлены на научных конференциях российского и международного уровня: IV Российская конференция с международным участием «Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии (Томск, 2018); 32nd ECNP Congress (European College of Neuropsychopharmacology) (Copenhagen, Denmark, 2019); Международный конгресс «Современные технологии в диагностике и терапии психических и неврологических расстройств» (Санкт-Петербург, 2019); Межрегиональная научно-практическая конференция «Психиатрия и наркология в эпоху новых социальных вызовов», приуроченная к 80-летию психиатрической службы и 45-летию наркологической службы Кемеровской области (Кемерово, 2019); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Генетика и фармакогенетика психических заболеваний» (Санкт-Петербург, 2019); VIII Международный молодежный медицинский конгресс «Санкт-Петербургские научные чтения-2019» (Санкт-Петербург, 2019); Конкурс молодых ученых и специалистов (ординаторов и аспирантов), посвященный Дню Науки «Научный потенциал НИИ психического здоровья» (Томск, 2020); BGRS/SB-2020 The 12th International Multiconference “Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology (Novosibirsk, 2020); 28th European Congress of Psychiatry (Madrid, Spain, 2020); Российская конференция с международным участием «Актуальные проблемы нейробиологии психических и аддиктивных расстройств» (Томск, 2020); Конкурс молодых ученых и специалистов «Научный потенциал НИИ психического здоровья» (Томск, 2022).

Исследование поддержано грантами РФФИ (№ 19-315-90032 «Регуляторные киназы и мозговой нейротрофический фактор при алкогольной зависимости и депрессивных расстройствах») и РНФ (№ 19-15-00023 «Клинические особенности и поиск потенциальных биомаркеров коморбидности алкогольной зависимости и аффективных расстройств»).

Личный вклад соискателя. Разработка дизайна и методологии исследования, обзор и анализ литературных данных по теме исследования, лабораторная работа (пробоподготовка, мультиплексный анализ, генотипирование), анализ и интерпретация полученных результатов, статистическая обработка данных и написание всех глав диссертации выполнены лично автором.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационное исследование, посвященное изучению роли мозгового нейротрофического фактора и связанных с ним регуляторных белков в патогенезе и формировании клинических особенностей аффективных расстройств, алкогольной зависимости и их сочетанного течения соответствует шифру специальности 14.01.06–«Психиатрия» и областям исследования п.№1 – «Общие патогенетические основы психической патологии» и п.№4 – «Клиника, диагностика, терапия психических расстройств и реабилитация психически больных», а также формуле специальности 14.03.03–«Патологическая физиология» и областям исследования п.№2 – «Изучение общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний» и п.№5 – «Изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин развития неполного выздоровления и формирования на этой основе последующего состояния предболезни».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 19 работ, 8 из которых статей в журналах, включенных в список ВАК РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов и обсуждения собственных исследований, заключения, практических рекомендаций, выводов, списка использованной литературы, 15 приложений. Работа иллюстрирована 3 рисунками и 37 таблицами. Список литературы содержит 208 источников, из них 47 отечественных и 161 зарубежный автор.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на базе отделения аддиктивных состояний (научный руководитель отделения – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Н.А. Бохан), отделения аффективных состояний (научный руководитель отделения – доктор медицинских наук, профессор Е.Д. Счастный) и лаборатории молекулярной генетики и биохимии (заведующая лабораторией, доктор медицинских наук, профессор С.А. Иванова) научно-исследовательского института психического здоровья Томского

национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук.

Исследование проведено согласно протоколу, который был рассмотрен и утвержден биоэтическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (регистрационный № 407 от 02.10.2018), и выполнялось в соответствии с этическими стандартами, установленными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 года (включая последние поправки).

Объектом исследования стали 268 пациентов (средний возраст $45,3 \pm 11,0$ лет), 47,4% ($n=127$) из которых пациенты с алкогольной зависимостью (МКБ-10: F10.2), 34,3% ($n=92$) – пациенты с аффективными расстройствами (МКБ-10: F31, F32, F33 или F34.1) и 18,3% ($n=49$) – пациенты с коморбидным течением аффективного расстройства и алкогольной зависимости.

В качестве контрольной группы в исследование включены 59 относительно здоровых человек (44 женщины (74,6%) и 15 мужчин (25,4%) в возрасте 52 ($42 - 58$) лет).

Критерии включения пациентов в исследование: согласие пациента на исследование; установленный диагноз аффективного расстройства и/или алкогольной зависимости по МКБ-10; проживание в условиях Западной Сибири не менее 10 лет; возраст 18-65 лет.

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от участия на любом этапе исследования; деменция, умственная отсталость, другие тяжелые органические заболевания головного мозга с выраженными когнитивными нарушениями (энцефалиты, менингиты, последствия ЧМТ и др.); алкогольные психозы; хронические соматические заболевания в стадии обострения или декомпенсации; острые воспалительные и инфекционные заболевания; наличие заболеваний, требующих интенсивной терапии.

В исследование включены 113 (42,2%) женщин и 155 (57,8%) мужчин. Среди пациентов с аффективными расстройствами женщины встречались чаще (79,3%), чем среди пациентов с алкогольной зависимостью (18,1%) или с коморбидностью патологий (34,7%) ($p < 0,001$).

Методы клиничко-психопатологического и психометрического исследования. После подтверждения диагноза для описания тяжести аффективной патологии, крейвинга и индивидуально-личностных особенностей проводилась оценка состояния пациента с применением стандартизированных психометрических самоопросников и клинических шкал:

– шкала SIGH-SAD (Structured Interview Guide For The Hamilton Depression Rating Scale, Seasonal Affective Disorders Version) использовалась для объективной количественной оценки тяжести депрессии и динамики состояния на фоне психофармакотерапии;

– тест AUDIT (англ. Alcohol Use Disorders Identification Test) использовался для раннего выявления проблем, связанных с употреблением алкоголя;

– обсессивно-компульсивная шкала влечения к алкоголю (ОКШ) предназначена для оценки крейвинга за последнюю неделю: частоту и продолжительность мыслей и побуждений, связанных с употреблением алкоголя, их негативное влияние на работоспособность и эмоциональное состояние обследуемого;

– шкала CGI (англ. Clinical Global Impression Scale) определяет тяжесть состояния пациента и его динамику (CGI-S – Severity scale и CGI-I – Improvement scale).

Динамика по шкалам оценивалась с четырехнедельным интервалом.

Лабораторные методы исследования. Взятие периферической венозной крови проводилось утром (с 8 до 9 часов) на голодный желудок в 3 разные вакуумные пробирки типа «Vacutainer» (Becton Dickinson, США): с активатором свертывания, с гепарином лития и с ЭДТА. Исследование осуществлялось в динамике: при поступлении (до начала психофармакотерапии) и через 4 недели (при завершении курса лечения в стационаре).

В качестве исследуемого материала для определения концентрации BDNF в сыворотке крови больных и психически здоровых лиц использовалась сыворотка крови, полученная при центрифугировании крови с активатором свертывания при 2000 об. / мин. при 4°C в течение 20 мин. Определение концентрации BDNF проводили на мультиплексном анализаторе MAGPIX (Luminex, USA) с применением xMAP® Technology. На этом этапе была использована панель HNDG3MAG-36K производства MILLIPLEX® MAP (Merck, Darmstadt, Germany).

Из крови с гепарином лития были выделены мононуклеары на градиенте плотности фиколл-урографина с последующим приготовлением клеточных лизатов с использованием реагентов MILLIPLEX MAP Lysis buffer for Multiplexing (Merck, Германия). Измерение содержания нейронных протеинкиназ AKT, ERK1/2, JNK, p38, p70 S6 kinase, транскрипционных факторов CREB и NF-κβ и активаторов транскрипции STAT3 и STAT5A/B в лизатах моноцитов периферической крови проведено при помощи мультиплексного анализатора MAGPIX с использованием набора 9-Plex Multi-Pathway Total Magnetic Bead Kit MILLIPLEX® MAP (Merck, Darmstadt, Germany). Конечные результаты содержания исследуемых аналитов в мононуклеарах крови представлены в виде отношения к нормализующему контролю GAPDH (Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase).

ДНК выделяли из предварительно замороженной в пробирках с ЭДТА крови в соответствии со стандартным фенол-хлороформным методом.

Генотипирование полиморфных вариантов генов нейрональных протеинкиназ *PIP4K2A* (rs746203, rs2230469), *GSK-3 β* (rs13321783, rs6805251), *AKT1* (rs1130233), *MAPK* (rs8136867, rs3810608) и нейротрофического фактора *BDNF* (rs6265) у здоровых лиц, лиц с алкогольной зависимостью и/или аффективными расстройствами проводили методом ПЦР в реальном времени (Real-time PCR) на амплификаторе Applied Biosystems™ QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США) с использованием наборов TaqMan1 Validated SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, США). Исследование проводилось на базе ЦКП Томского НИМЦ «Медицинская геномика».

Статистическая обработка данных. Обработка данных проведена с использованием пакета стандартных программ Statistica for Windows (V. 12.0). Для оценки параметрических данных 2-х независимых выборок использовался критерий Манна-Уитни; для сравнения множества независимых выборок использовался критерий Краскала-Уоллиса; для сравнения 2-х зависимых выборок – критерий Вилкоксона. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверено на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Для оценки связи качественных признаков использован критерий хи-квадрата Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность при числе степеней свободы равно 1, а также поправка Бонферрони при попарном сравнении более чем 2х групп. Корреляционный анализ по Спирмену применялся для отражения направления и степени выраженности взаимосвязи двух количественных признаков. Для всех анализов различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

2. Результаты исследования и их обсуждение

2.1. Диагностическая структура и клинические особенности аффективных расстройств, алкогольной зависимости и их сочетанного течения

В общей структуре аффективной патологии при коморбидном течении аффективных расстройств и алкогольной зависимости наблюдается равномерное распределение частоты встречаемости диагнозов (дистимия – 30,6%, биполярное аффективное расстройство и депрессивный эпизод – по 20,4%, рекуррентное депрессивное расстройство – 28,6%). При этом обнаружена тенденция к хронизации аффективной патологии относительно группы пациентов без алкогольной зависимости: в группе с коморбидностью дистимия выявлялась статистически значимо чаще (30,6%), чем в группе пациентов только с аффективными расстройствами (9,8%), а в группе пациентов только с аффективной патологией чаще выявлялись единственные депрессивные эпизоды (40,2%), чем в группе с коморбидностью (20,4%). В группе же с аффективными расстройствами доминируют единственные депрессивные эпизоды (40,2%) и рекуррент-

ное депрессивное расстройство (30,4%), и реже встречаются дистимия (10%) и биполярное аффективное расстройство (20%).

Существуют данные о том, что для пациентов с депрессивными расстройствами характерна высокая частота встречаемости суицидальной активности (Chesin M.S., 2017; Schlagbaum P. et al., 2020). В то же время, злоупотребление психоактивными веществами, и в том числе алкоголем, также является серьезным фактором возникновения действий суицидального характера (Rizk M.M. et al., 2021) и до 75% пациентов, имеющих аффективные расстройства и злоупотребляющих алкоголем, в течение жизни предпринимают хотя бы одну попытку суицида (Иванец Н.Н. и др., 2016).

В связи с этим проведена оценка аутоагрессивных тенденций, проявляющихся в суицидальном поведении пациентов (табл. 1).

Таблица 1 – Оценка суицидальной активности в группах исследования

Характеристика суицидальной активности		Пациенты с АЗ	Пациенты с АР	Пациенты с коморбидностью
Характер суицидальной активности	Не было	94,4% (n=119)	64,1% (n=59)	61,2% (n=30)
	Мысли	3,2% (n=4)	18,5% (n=17)	22,4% (n=11)
	Планы	–	5,4% (n=5)	–
	Действия	1,6% (n=2)	8,7% (n=8)	4,1% (n=2)
	Попытки	0,8% (n=1)	3,3% (n=3)	12,2% (n=6)
Алкогольное опьянение при суицидальной активности	Нет	57,1% (n=4)	93,1% (n=27)	50,0% (n=8)
	Да	42,9% (n=3)	6,9% (n=2)	50,0% (n=8)

Примечание: АЗ – алкогольная зависимость; АР – аффективные расстройства.

Показано, что у пациентов с аффективными расстройствами и с коморбидностью патологий чаще ($p < 0,0001$) отмечались проявления суицидального поведения (мысли, планы, действия, попытки): у пациентов с коморбидностью – в 38,8% случаев (n=19), у пациентов с аффективными расстройствами – в 35,9% случаев (n=33), а у пациентов с алкогольной зависимостью – лишь в 5,6% случаев (n=7), что подтверждает литературные данные о высокой частоте возникновения проявлений суицидального поведения у больных с аффективными расстройствами. У пациентов с коморбидностью, наряду с суицидальными мыслями, часто (чаще, чем в группах без коморбидности) отмечались суицидальные попытки (12,2%, n=6). При этом, в 50% случаев проявления суицидального поведения в группе с коморбидностью отмечались в состоянии алкогольного опьянения, а в группах с изолированными формами патологий – реже.

При поступлении в стационар пациенты с аффективными расстройствами и с коморбидностью аффективных расстройств и алкогольной зависимости были сопоставимы по выраженности типичной, атипичной депрессивной симптоматики и суммарному баллу по шкале SIGH-SAD

($p=0,97$, $0,22$ и $0,59$ соответственно) и соответствовали умеренному депрессивному эпизоду. Через 4 недели лечения в стационаре как у пациентов с аффективными расстройствами, так и у пациентов с коморбидностью отмечено статистически значимое снижение тяжести депрессивной симптоматики ($p<0,0001$ для типичной, атипичной симптоматики и суммарного балла по шкале SIGH-SAD), а суммарный балл по шкале SIGH-SAD оценивался как «отсутствие депрессии». К концу курса стационарного лечения (через 4 недели) пациенты с аффективными расстройствами и пациенты с коморбидностью, также были сопоставимы по трем критериям: типичная ($p=0,86$) и атипичная ($p=0,11$) депрессивная симптоматика, и суммарный балл по шкале SIGH-SAD ($p=0,64$).

Исследование степени выраженности патологического влечения к алкоголю по шкале ОКШ проводилось в динамике: при поступлении в стационар и при выписке (через 4 недели). На момент поступления в стационар пациенты с алкогольной зависимостью и пациенты с коморбидностью были сопоставимы по баллам шкалы AUDIT ($p=0,1$) и шкалы ОКШ ($p=0,16$) и по шкале AUDIT соответствовали критериям синдрома зависимости от алкоголя. Через 4 недели лечения в стационаре в обеих группах исследования отмечено статистически значимое снижение патологического влечения к алкоголю, оцененного по шкале ОКШ ($p<0,001$ как для пациентов с алкогольной зависимостью, так и для пациентов с коморбидностью). При этом, на уровне тенденций ($p=0,06$) в группе с коморбидной патологией наблюдались более высокие баллы патологического влечения к алкоголю, оцененного по шкале ОКШ (3 (0–11)), чем в группе пациентов с алкогольной зависимостью без коморбидности (2 (0–7)).

Оценка степени тяжести психического состояния пациента по шкале CGI-S оценивалось на момент поступления в стационар и через 4 недели. Баллы оценки степени тяжести психического состояния пациентов при поступлении в стационар, оцененной по шкале CGI-S, в группе с коморбидностью оказались статистически значимо выше (5 (4–5)), чем в группе пациентов с алкогольной зависимостью (4 (4–5)) ($p<0,0001$) и в группе с аффективными расстройствами (4 (4–5)) ($p<0,0001$). Таким образом, состояние пациентов с коморбидной патологией оценивалось как более тяжелое. После курса лечения в стационаре у пациентов с коморбидностью баллы оценки степени тяжести психического состояния также были выше (2 (2–3)), чем в группе пациентов с алкогольной зависимостью (2 (1–2)) ($p=0,0041$). Эти данные подтверждают тот факт, что, являясь сочетанными заболеваниями, алкогольная зависимость и аффективные расстройства оказывают взаимное неблагоприятное влияние друг на друга, утяжеляя клиническую картину заболеваний (Ерышев О.Ф. и др., 2009; Розин А.И., 2018; Hong M. et al., 2019; Рощина О.В. и др., 2021). В целом, выявлена положительная динамика психического состояния пациентов в

процессе терапии: баллы по шкале CGI-S к моменту выписки из стационара статистически значимо ниже, чем при поступлении ($p < 0,0001$ для всех групп исследования).

Таким образом, выявленные данные подтверждают тот факт, что наличие коморбидности аффективных расстройств и алкогольной зависимости может снижать эффективность терапии (Foulds J.A., 2015) и ухудшать прогноз течения как аддиктивных, так и аффективных расстройств (Винникова М.А., 2017).

2.2. Мозговой нейротрофический фактор у больных с аффективными расстройствами, алкогольной зависимостью и их сочетанным течением

Для пациентов с алкогольной зависимостью, как и для пациентов с коморбидным течением аффективных расстройств и алкогольной зависимости, характерна низкая концентрация BDNF в сыворотке крови ((2908 (2362–3589) и (2862 (2278–3719), соответственно) в сравнении с данным показателем группы здоровых лиц (4578 (3459–5878)) ($p=0,0001$ и $p<0,0001$, соответственно) (табл. 2).

Таблица 2 – Концентрация BDNF в сыворотке крови пациентов исследуемых групп в процессе терапии, Ме (Q1 – Q3), пг/мл

Группы	n	BDNF до терапии	BDNF после терапии	BDNF у психически здоровых лиц
Пациенты с АР	37	3441 (2884 – 4611) * $p=0,33$	3743 (3073,5 – 5711,5) # $p=0,18$	4578 (3459 – 5878) n=43
Пациенты с АЗ	33	2908 (2362 – 3589) * $p < 0,001$	3326,5 (2742,5 – 4133,5) # $p=0,038$	
Пациенты с коморбидностью	37	2862 (2278 – 3719) * $p < 0,001$	3851,5 (3205,5 – 4828) # $p < 0,001$	

Примечание: АР – аффективные расстройства; АЗ – алкогольная зависимость; * – уровень статистической значимости различий при сравнении группы пациентов и здоровых лиц; # – уровень статистической значимости различий при сравнении показателя у пациентов в динамике терапии.

Изучение концентрации BDNF в сыворотке крови пациентов в процессе терапии (на момент поступления в стационар и после курса лечения в стационаре) выявило изменение концентрации BDNF. У пациентов с алкогольной зависимостью наблюдалось статистически значимое повышение концентрации нейротрофического фактора к моменту выписки из стационара (3326,5 (2742,5–4133,5)) ($p=0,038$), как и в группе пациентов с коморбидностью (3851,5 (3205,5–4828)) ($p<0,0001$).

На сегодняшний день известно, что хроническое воздействие этанола у людей ассоциировано с низким уровнем белка BDNF в плазме крови

(Joe K.H. et al., 2007), а также, что восстановление уровня нейротрофических факторов начинается вскоре после прекращения алкоголизации (Huang M.C. et al., 2008; D'Sa C. et al., 2012), что и было продемонстрировано в данной работе.

Большой объем работ показывает, что депрессия связана с уменьшением продукции BDNF (Molendijk M.L. et al., 2011; Вялова Н.М., Левчук Л.А., 2014; Troyan A.S., Levada O.A., 2020; Chen S. Et al., 2021). И, напротив, у лиц с депрессией, проходящих психотерапию или фармакотерапию, наблюдается увеличение концентрации сывороточного BDNF (Molendijk M.L. et al., 2011). Тем не менее, в сыворотке крови пациентов с аффективными расстройствами концентрация BDNF на момент поступления в стационар оказалась незначительно ниже аналогичного показателя у здоровых лиц ($p=0,33$), а после курса лечения в стационаре концентрация BDNF не изменялась ($p=0,18$).

Данные метаанализа демонстрируют, что существует некая неоднородность результатов между исследованиями различных научных групп по изучению концентрации сывороточного BDNF у лиц с депрессивными расстройствами. Так, большие размеры выборки связаны с меньшими различиями между группой больных с депрессивными расстройствами и контрольной группой (Molendijk M.L. et al., 2014).

2.3. Содержание связанных с BDNF внутриклеточных регуляторных белков у больных с аффективными расстройствами, алкогольной зависимостью и с их сочетанным течением

С целью изучения роли регуляторных белков, связанных с BDNF, был проведен мультиплексный анализ лизатов мононуклеаров периферической крови в группе больных с алкогольной зависимостью ($n=52$), с аффективными расстройствами ($n=50$), с коморбидным течением аффективных расстройств и алкогольной зависимости ($n=11$) и здоровых лиц ($n=59$), и получены следующие результаты.

Содержание АКТ в мононуклеарах периферической крови пациентов с текущим аффективным эпизодом на момент поступления в стационар было статистически значимо выше ($0,73 (0,32-1,05)$) аналогичного показателя в контрольной группе ($0,35 (0,14-0,67)$) ($p=0,0091$).

Содержание ERK1/2 в мононуклеарах периферической крови пациентов с аффективными расстройствами было статистически значимо выше ($15,41 (11,1-19,58)$), чем данный показатель в группе больных с алкогольной зависимостью ($9,61 (7,26-14,03)$) ($p=0,0013$) и в контрольной группе ($10,58 (6,77-13,68)$) ($p=0,0025$).

Изучение содержания JNK в мононуклеарах периферической крови показало аналогичный с ERK1/2 результат: у пациентов с аффективными расстройствами оно было статистически значимо выше ($1,21 (0,83-1,75)$), чем в группе больных с алкогольной зависимостью ($0,89 (0,5-1,28)$)

($p=0,022$), и чем в контрольной группе (0,68 (0,5–1,13)) ($p=0,0002$).

Анализ содержания рибосомальной протеинкиназы S6 бета-1 (S6K) в мононуклеарах периферической крови в 4-х исследуемых группах статистически значимых различий не выявило.

Содержание p38 в мононуклеарах периферической крови пациентов с аффективными расстройствами было статистически значимо выше (17,38 (13,43–23,41)), чем данный показатель в группе пациентов с алкогольной зависимостью (10,39 (6,91–15,91)) ($p=0,00003$) и в контрольной группе (11,38 (8,09–15,36)) ($p=0,0001$).

Содержание CREB и NF- κ B в мононуклеарах периферической крови пациентов с текущим аффективным эпизодом на момент поступления в стационар (3,81 (3,21–4,59) и 5,05 (3,03–7,03), соответственно) отличалось от аналогичного показателя группы больных с алкогольной зависимостью (3,23 (1,98–3,91) и 3,92 (1,59–5,34), соответственно) ($p=0,012$ и $p=0,021$).

Исследование содержания STAT3 в мононуклеарах периферической крови показало, что данный показатель был статистически значимо выше у пациентов с аффективными расстройствами (2,37 (1,36–3,71)), чем аналогичный в группе больных с алкогольной зависимостью (1,05 (0,63–2,25)) ($p=0,002$) и в контрольной группе (1,05 (0,71–2,1)) ($p=0,0006$), а содержание STAT5 у пациентов с аффективными расстройствами было статистически значимо выше (0,38 (0,25–0,55)), чем в группе пациентов с алкогольной зависимостью (0,25 (0,11–0,38)) ($p=0,030$).

Таким образом, впервые изучено содержание внутриклеточных нейрональных белков, связанных с BDNF, в моноцитах периферической крови пациентов с аффективными расстройствами, алкогольной зависимостью и их сочетанным течением, и выявлена активация внутриклеточных сигнальных путей у пациентов с аффективными расстройствами, проявляющейся в повышении содержания протеинкиназ AKT, ERK1/2, JNK, p38 и активатора транскрипции STAT3.

2.4. Ассоциация полиморфных вариантов генов *BDNF* и связанных с ним протеинкиназ с алкогольной зависимостью, аффективными расстройствами и их сочетанным течением

Для изучения ассоциации полиморфных вариантов генов нейрональных протеинкиназ и мозгового нейротрофического фактора с алкогольной зависимостью и аффективными расстройствами дополнительно были взяты образцы крови из банка лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Был проведен молекулярно-генетический анализ 8 полиморфных вариантов генов *PIP4K2A* (rs746203, rs2230469), *GSK-3 β* (rs13321783, rs6805251), *AKT1* (rs1130233), *MAPK* (rs8136867, rs3810608) и *BDNF* (rs6265).

Анализ аллельных вариантов изучаемых генов показал, что наблюдаемое распределение частот генотипов соответствует ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга.

Генетические исследования связывают полиморфизм гена *BDNF* с депрессией (Menezes I.C. et al., 2018). Тем не менее, статистически значимых различий в распределении частот аллелей полиморфизма rs6265 гена *BDNF* в исследуемых группах не было выявлено.

В связи с низкой частотой встречаемости Т-аллеля (MAF=0,15), а также малым количеством пациентов, провести адекватный статистический анализ распределения генотипов не представляется возможным.

В таблице 3 представлено распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов гена *PIP4K2A* у пациентов с аффективными расстройствами, алкогольной зависимостью, их коморбидным течением и в группе контроля.

Таблица 3 – Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов гена *PIP4K2A* в исследуемых группах

SNP	Гено- типы/ аллели	Пациенты с АЗ,%	Пациенты с АР,%	Пациенты с АР и АЗ,%	Кон- троль,%	χ^2 , p
rs746203	CC	38 (14,7)	71 (21,5)	6 (12,5)	17 (18,1)	$\chi^2 = 20,0$ $p=0,003$
	CT	107 (41,5)	169 (51,1)	27 (56,3)	41 (43,6)	
	TT	113 (43,8)	91 (27,5)	15 (31,3)	36 (38,3)	
	C	183 (35,5)	311 (47,0)	39 (40,6)	75 (39,9)	$\chi^2 = 16,1$ $p=0,001$
	T	333 (64,5)	351 (53,0)	57 (59,4)	113 (60,1)	
rs2230469	CC	23 (9)	30 (9,2)	7 (15,2)	45 (12,6)	$\chi^2 = 14,3$ $p=0,026$
	CT	98 (38,4)	159 (48,9)	25 (54,3)	154 (43,3)	
	TT	134 (52,5)	136 (41,8)	14 (30,4)	157 (44,1)	
	C	144 (28,2)	219 (33,7)	39 (42,4)	244 (34,3)	$\chi^2 = 9,5$ $p=0,023$
	T	366 (71,8)	431 (66,3)	53 (57,6)	468 (65,7)	

Примечание: АЗ – алкогольная зависимость; АР – аффективные расстройства; χ^2 – критерий согласия Пирсона.

Выявлены статистически значимые различия в распределении аллелей ($\chi^2=16,1$, $p=0,0011$) и генотипов ($\chi^2=20,0$, $p=0,0028$) полиморфного варианта rs746203 гена *PIP4K2A*. TT-генотип rs746203 статистически значимо реже встречался в группе с аффективными расстройствами (27,5%), чем в группе с алкогольной зависимостью (43,8%) ($\chi^2=17,51$, $p=0,0002$ при $p_{кр}=0,0083$). Аллель Т также встречался реже в группе пациентов с аффективными расстройствами (53,0%), чем в группе пациентов с алкогольной зависимостью (64,5%) ($\chi^2=15,79$, $p=0,0001$ при $p_{кр}=0,0083$).

Для пациентов с алкогольной зависимостью, у которых выявлен TT-генотип, характерны более высокие баллы оценки степени тяжести психического состояния на момент поступления в стационар, оцененных по шкале CGI-S (4(4–5)), чем у носителей СТ (4 (3–4)) и CC-генотипов (4 (3–

4)) ($p=0,033$), а для пациентов с сочетанной патологией, носителей ТТ-генотипа, характерны более низкие баллы по шкале AUDIT (20 (12–27)), чем у носителей СТ и СС-генотипов (28 (23–32) и 25,5 (22–29), соответственно) ($p=0,01$).

Из таблицы 3 следует, что при сравнении частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs2230469 гена *PIP4K2A* в исследуемых группах были выявлены статистически значимые различия в распределении как генотипов ($\chi^2=14,33$, $p=0,026$), так и аллелей ($\chi^2=9,57$, $p=0,023$). Группа с пациентами с алкогольной зависимостью в распределении аллелей и генотипов отличалась от группы пациентов с аффективными расстройствами ($\chi^2=3,96$, $p=0,047$ и $\chi^2=7,07$, $p=0,029$, соответственно) и от группы с коморбидностью патологий ($\chi^2=7,38$, $p=0,007$ и $\chi^2=7,80$, $p=0,020$), и в распределении аллелей от контрольной группы ($\chi^2=4,99$, $p=0,025$). ТТ-генотип статистически значимо чаще встречался в группе больных с алкогольной зависимостью (52,5%), чем в группе с аффективными расстройствами (41,8%) и чем в группе с коморбидностью (30,4%). Аллель Т также встречался чаще в группе пациентов с алкогольной зависимостью (71,8%), чем в группе с аффективными расстройствами (66,3%), чем в группе с коморбидностью (57,6%) и чем в группе контроля (65,73%). При этом после введения поправки на множественное сравнение ($p_{\text{кр}}=0,0083$) статистическая значимость различий остается только в распределении генотипов между группой пациентов с алкогольной зависимостью и группой пациентов с коморбидным течением аффективных расстройств и алкогольной зависимости.

Анализ ассоциаций генотипов полиморфного варианта rs2230469 гена *PIP4K2A* с клиническими характеристиками больных выявил, что пациенты с алкогольной зависимостью, у которых выявлено носительство ТТ-генотипа, после курса лечения в стационаре показывают более высокие баллы оценки влечения к алкоголю, оцененного по шкале ОКШ (4 (0–11)), чем носители СТ и СС-генотипов (0 (0–3,5) и 0 (0–2), соответственно) ($p=0,0001$). Также, носители ТТ-генотипа имели более высокие баллы по шкале CGI-I (2 (1–2)), чем носители СТ (1 (1–2)) и СС (1 (1–2)) генотипов ($p=0,023$). При оценке степени тяжести и динамики депрессивной симптоматики, оцененной по шкале SIGH-SAD, в группе пациентов с аффективными расстройствами показано, что носители СС-генотипа rs2230469 имели больший балл при оценке атипичной депрессивной симптоматики (7,5 (5,5–15,5)), чем носители СТ и ТТ генотипов (5 (4–7) и 6 (3–9), соответственно) ($p=0,027$). Больные с сочетанной патологией, у которых выявлено носительство СТ-генотипа rs2230469 гена *PIP4K2A*, характеризовались более высокими баллами по шкале AUDIT и ОКШ на момент поступления в стационар (29 (26–32) и 36 (31–44), соответственно), чем носители СС (20 (10–22) и 23 (13–31), соответственно) и ТТ (21

(14–27) и 23 (4–37), соответственно) генотипов.

Статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs13321783 и rs6805251 гена *GSK-3 β* в исследуемых группах не выявлено. Тем не менее, показано, что у пациентов с алкогольной зависимостью, носителей ТТ-генотипа, до курса лечения в стационаре наблюдались более высокие баллы оценки влечения к алкоголю согласно шкале ОКШ (37 (36–45)), чем у носителей СТ и СС-генотипов (33 (26–39) и 34 (30–44), соответственно) ($p=0,037$). Носители СТ-генотипа rs13321783 гена *GSK-3 β* с аффективными расстройствами характеризовались более высокими баллами атипичной депрессивной симптоматики, оцененной по шкале SIGH-SAD после курса лечения в стационаре, (2 (1 – 4)), чем носители СС (1 (0–2)) и ТТ-генотипов (1 (0–2)) ($p=0,039$), а носители СС-генотипа rs6805251 гена *GSK-3 β* с аффективными расстройствами характеризовались более низкими баллами атипичной депрессивной симптоматики, оцененной по шкале SIGH-SAD после курса лечения в стационаре (1 (0–1)), чем носители СТ (2,5 (0,5–4)) и ТТ-генотипов (2 (0–2)) ($p=0,030$).

В распределении частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs8136867 и rs3810608 гена *MAPK* в исследуемых группах не выявило статистически значимых различий. При этом, у носителей АА-генотипа rs8136867 гена *MAPK* с коморбидным течением расстройств наблюдались более низкие баллы по шкале AUDIT (20 (12–26)), чем у носителей АГ (29 (23–31,5)) и GG (26,5 (21,5–31,5)) генотипов ($p=0,04$).

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1130233 гена *AKT1* у пациентов с аффективными расстройствами, алкогольной зависимостью и их сочетанным течением представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1130233 гена *AKT1* в группах пациентов и в контрольной группе

Генотипы/ аллели	Пациенты с АЗ,%	Пациенты с АР,%	Пациенты с АР и АЗ,%	Контроль,%	χ^2 , p
СС	72 (49)	37 (43)	30 (61,2)	60 (66,7)	-
СТ	65 (44,2)	38 (44,2)	16 (32,7)	27 (30,0)	
ТТ	10 (6,8)	11 (12,8)	3 (6,1)	3 (3,3)	
С	209 (71,1)	112 (65,1)	76 (77,6)	147 (81,7)	$\chi^2 = 13,9$ $p=0,003$
Т	85 (28,9)	60 (34,9)	22 (22,4)	33 (18,3)	

Примечание: АЗ – алкогольная зависимость; АР – аффективные расстройства; χ^2 – критерий согласия Пирсона.

При сравнении 4 групп обнаружены различия в частоте встречаемости аллелей ($\chi^2=13,9$, $p=0,0031$). Попарное сравнение исследуемых групп показало, аллель Т чаще встречался в группе с алкогольной зависимо-

стью (28,9%), чем в контрольной группе (18,3%) ($\chi^2=6,68$, $p=0,0097$). Также обнаружены различия в распределении аллелей группы пациентов с аффективными расстройствами по сравнению с контрольной группой ($\chi^2=12,4$, $p=0,0004$) и по сравнению с группой пациентов с коморбидностью ($\chi^2=4,56$, $p=0,033$). Аллель T rs1130233 чаще встречался в группе пациентов с аффективными расстройствами (34,9%), чем в группе с коморбидностью (22,4%) и чем в контрольной группе (18,3%).

После введения поправки на множественное сравнение ($p_{\text{кр}}=0,0008$) статистическая значимость различий остается только между пациентами с аффективными расстройствами и контролем: в группе больных аллель T встречается чаще, чем в контрольной группе и является относительным фактором риска развития аффективных расстройств ($OR=2,39$, CI 1,46–3,90), в то время, как аллель C является протективным фактором ($OR=0,42$, CI 0,26–0,68).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании продемонстрированы различия в частоте встречаемости различных нозологических групп аффективных расстройств между группой с коморбидным течением аффективного расстройства и алкогольной зависимости и группой с изолированной формой аффективной патологии. В группе пациентов с коморбидным течением аффективных расстройств и алкогольной зависимости дистимия выявлялась статистически значимо чаще, чем в группе пациентов только с аффективными расстройствами, а в группе с “чистой” аффективной патологией чаще выявлялись единственные депрессивные эпизоды, чем в группе с коморбидностью.

Оценка уровня аутоагрессивных тенденций, проявившихся в суицидальном поведении, показала, что у пациентов с коморбидностью чаще отмечались проявления суицидального поведения (мысли, планы, действия, попытки), которые, в отличие от групп с изолированными формами патологий, в 50% случаев проявлялись в состоянии алкогольного опьянения. В то же время, в группе с коморбидностью пациенты чаще совершали суицидальные попытки, чем пациенты только с аффективными расстройствами и пациенты только с алкогольной зависимостью.

В работе было показано, что психическое состояние пациентов согласно шкале CGI-S в группе с коморбидностью на момент поступления в стационар оценивалось как более тяжелое, чем в группах с «чистыми» патологиями. После курса лечения в стационаре психическое состояние пациентов с коморбидностью по-прежнему оценивалось как более тяжелое, чем у пациентов с алкогольной зависимостью без коморбидности.

При изучении концентрации BDNF в сыворотке крови показано, что для пациентов с алкогольной зависимостью как с депрессивной симптоматикой, так и без нее, характерна сниженная концентрация BDNF, и она

изменяется в процессе терапии, что позволяет рассматривать мозговой нейротрофический фактор в качестве дополнительного параклинического критерия в оценке эффективности терапии.

Для пациентов с аффективными расстройствами характерно увеличение содержания внутриклеточных регуляторных белков: АКТ, протеинкиназ семейства MAPK (ERK1/2, JNK, p38) и STAT3. В литературе отсутствуют данные относительно содержания изучаемых внутриклеточных нейрональных белков в моноцитах периферической крови больных с аффективными расстройствами, алкогольной зависимостью и их сочетанным течением, т.к. данное исследование проведено впервые.

В результате молекулярно-генетических исследований между исследуемыми группами выявлены различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов rs746203 и rs2230469 гена *PIP4K2A* и rs1130233 гена *AKT1*; Показано, что аллель Т rs1130233 гена *AKT1* является относительным фактором риска развития аффективных расстройств (OR=2,39, CI 1,46–3,90), в то время, как аллель С является предрасполагающим фактором (OR=0,42, CI 0,26–0,68). Выявлены ассоциации полиморфных вариантов генов *PIP4K2A*, *MAPK* и *GSK-3 β* с клинико-динамическими характеристиками аффективных расстройств и алкогольной зависимости. Так, у пациентов с сочетанной патологией rs2230469*СТ *PIP4K2A*, rs8136867*AG *MAPK* и rs746203*ТТ *PIP4K2A* ассоциированы с большими баллами по шкале AUDIT, а rs2230469*СТ *PIP4K2A* еще и с большими баллами по шкале ОКШ на момент поступления в стационар. У пациентов с алкогольной зависимостью rs13321783*ТТ *GSK-3 β* связан с большими баллами по ОКШ на момент поступления в стационар, rs746203*ТТ *PIP4K2A* – с большими баллами по шкале CGI-S, а rs2230469*ТТ *PIP4K2A* – с большими баллами по шкале CGI-I и ОКШ после 4 недель лечения в стационаре. У пациентов с аффективной патологией rs2230469*СС *PIP4K2A* и rs6805251*СТ *GSK-3 β* оказались ассоциированы с большими баллами атипичной депрессивной симптоматики, оцененных по шкале SIGH-SAD на момент поступления в стационар, и rs13321783*СТ *GSK-3 β* – с большими баллами атипичной депрессивной симптоматики, оцененных по шкале SIGH-SAD после курса психофармакотерапии в стационаре.

На основе литературных данных и результатов собственных исследований составлена гипотетическая схема участия нейрональных белков, связанных с BDNF, в формировании клинико-динамических характеристик аффективных расстройств, алкогольной зависимости и их сочетанного течения (рис. 1).

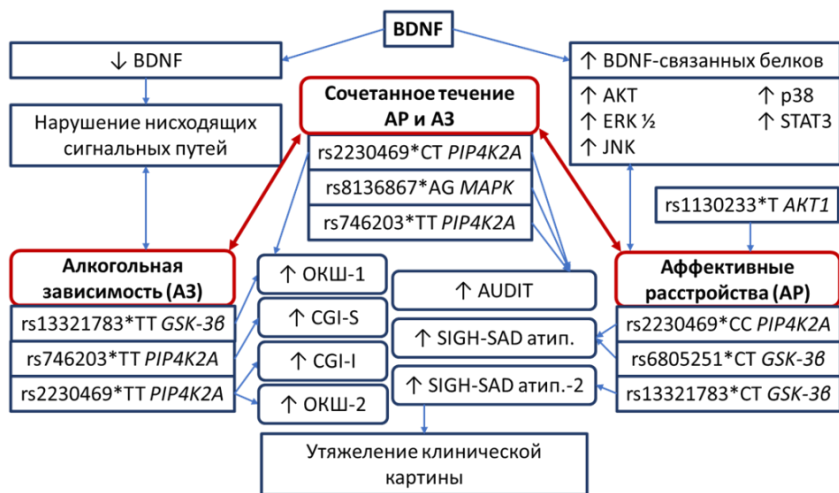


Рисунок 1 – Участие нейрональных белков, связанных с BDNF, в формировании клинко-динамических характеристик аффективных расстройств, алкогольной зависимости и их сочетанного течения.

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить молекулярно-биологические и молекулярно-генетические отличия в механизмах формирования алкогольной зависимости и аффективных расстройств.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В отношении мониторинга суицидальных тенденций рекомендуется обратить более пристальное внимание на пациентов с коморбидным течением аффективных расстройств и алкогольной зависимости для предотвращения возможных суицидальных попыток.

2. При выявлении низкой концентрации BDNF у пациентов рекомендуется применение нейрометаболических препаратов, увеличивающих данный показатель.

3. Для прогнозирования эффективности фармакологической терапии возможно определение генотипов rs2230469 гена *PIP4K2A* у больных с алкогольной зависимостью и rs13321783 гена *GSK-3β* у пациентов с сочетанной патологией.

ВЫВОДЫ

1. Наличие сочетанной патологии ухудшает основные клинко-динамические характеристики как собственно аффективных расстройств, так и алкогольной зависимости:

1.1. Алкогольная зависимость приводит к увеличению случаев хронизации аффективной патологии, проявляющейся в виде дистимии (до 30,6%);

1.2. Коморбидность аффективных расстройств с алкогольной зависимостью приводит к увеличению частоты проявлений суицидального поведения, в том числе к увеличению случаев суицидальных попыток (до 12,2%);

1.3. Наличие сочетанной патологии обуславливает большую тяжесть психического состояния пациентов, согласно шкале CGI-S, по сравнению с группами пациентов с изолированными формами патологий.

2. Низкая концентрация мозгового нейротрофического фактора BDNF играет важную роль в формировании алкоголизма вне зависимости от наличия сочетанной аффективной патологии, а ее повышение ассоциировано с клинической ремиссией.

3. Активация связанных с BDNF внутриклеточных сигнальных путей, проявляющейся в повышении содержания внутриклеточных протеинкиназ AKT, ERK, JNK, p38 и активатора транскрипции STAT3, сопровождается формированием аффективных расстройств.

4. Полиморфные варианты генов нейрональных протеинкиназ *PIP4K2A*, *GSK-3 β* , *AKT1*, *MAPK* вносят вклад в формирование и клинико-динамические характеристики аффективных расстройств и алкогольной зависимости:

4.1. Аллель T rs1130233 гена *AKT1* является относительным фактором риска развития аффективных расстройств;

4.2. У пациентов с сочетанной патологией rs746203*TT гена *PIP4K2A* и rs8136867*AA гена *MAPK* ассоциирован с более низкими баллами по шкале AUDIT; rs2230469*CT гена *PIP4K2A* – с более высокими баллами по шкале AUDIT и ОКШ на момент поступления в стационар; rs2230469*TT – с более высокими баллами по шкале CGI-I;

4.3. У пациентов с алкогольной зависимостью rs2230469*TT гена *PIP4K2A* ассоциирован с более высокими баллами оценки влечения к алкоголю после курса лечения в стационаре и с более высокими баллами улучшения общего состояния, оцененного по шкале CGI-I; rs746203*TT гена *PIP4K2A* – с более высокими баллами оценки степени тяжести психического состояния на момент поступления в стационар; rs13321783*TT гена *GSK-3 β* – с более высокими баллами оценки влечения к алкоголю до курса лечения в стационаре;

4.4. У пациентов с аффективными расстройствами rs2230469*CC гена *PIP4K2A* ассоциирован с более высоким баллами атипичной депрессивной симптоматики при поступлении в стационар; rs13321783*CT гена *GSK-3 β* – с более высокими баллами атипичной депрессивной симптоматики после курса лечения в стационаре; rs6805251*CC гена *GSK-3 β* – с более низкими баллами атипичной депрессивной симптоматики после курса лечения в стационаре.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Роль BDNF в патогенезе неврологических и психических расстройств / Л.А. Левчук, Н.М. Вялова, **Е.В. Михалицкая**, А.А. Семкина, С.А. Иванова // **Современные проблемы науки и образования**. – 2018. – № 6. doi: 10.17513/spno.28267.
2. Investigating the potential role of BDNF and PRL genotypes on antidepressant response in depression patients: a prospective inception cohort study in treatment-free patients / T. Ochi, N.M. Vyalova, I.S. Losenkov, L.A. Levchuk, D.Z. Osmanova, **E.V. Mikhailitskaya**, A.J.M. Loonen, F.J. Bosker, G.G. Simutkin, N.A. Bokhan, B. Wilffert, S.A. Ivanova // **Journal of Affective Disorders**. – 2019. – Vol. 259. – P. 432-439. doi: 10.1016/j.jad.2019.08.058.
3. **Михалицкая, Е.В.** Изучение ассоциации полиморфных вариантов гена PIP5K2A с коморбидным течением алкогольной зависимости и депрессивных расстройств / **Е.В. Михалицкая**, О.В. Рощина, С.А. Иванова, Н.А. Бохан // **Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева**. – 2019. – № 4-1. – С. 124-126. doi: 10.31363/2313-7053-2019-4-1-124-126.
4. Exploring Brain Derived Neurotrophic Factor and Cell Adhesion Molecules as Biomarkers for the Transdiagnostic Symptom Anhedonia in Alcohol Use Disorder and Comorbid Depression / L.A. Levchuk, E.M.G. Meeder, O.V. Roschina, A.J.M. Loonen, A.S. Boiko, **E.V. Michalitskaya**, E.V. Epimakhova, I.S. Losenkov, G.G. Simutkin, N.A. Bokhan, A.F.A. Schellekens, S.A. Ivanova // **Frontiers in Psychiatry**. – 2020. – Vol. 11. – P. 296. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00296.
5. Boiko, A. Cognitive functions and a BDNF gene polymorphism in schizophrenia patients and healthy individuals / A. Boiko, E. **Mikhailitskaya**, E. Kornetova, S. Ivanova // **Cognitive Sciences, Genomics and Bioinformatics (CSGB)**. – 2020. – P. 65-67. doi: 10.1109/CSGB51356.2020.9214770.
6. PIP5K2A (rs10828317) polymorphism in patients with alcohol dependence and affective disorders / **E.V. Mikhailitskaya**, N.M. Vyalova, O.Yu. Fedorenko, O.V. Roshchina, G.G. Simutkin, N.A. Bokhan, S.A. Ivanova // **Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics**. – 2021. – Vol. 13. – № 3. – P. 48-52. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-48-52.
7. Association of PIP4K2A Polymorphisms with Alcohol Use Disorder / O.Y. Fedorenko, **E.V. Mikhailitskaya**, V.A. Toshchakova, A.J.M. Loonen, N.A. Bokhan, S.A. Ivanova // **Genes (Basel)**. – 2021. – Vol. 12. – № 10. – P. 1642. doi: 10.3390/genes12101642.

8. Beta-Endorphin and Oxytocin in Patients with Alcohol Use Disorder and Comorbid Depression / O.V. Roschina, L.A. Levchuk, A.S. Boiko, **E.V. Michalitskaya**, E.V. Epimakhova, I.S. Losenkov, G.G. Simutkin, A.J.M. Loonen, N.A. Bokhan, S.A. Ivanova // **Journal of Clinical Medicine**. – 2021. – Vol. 10. – P. 5696. doi: 10.3390/jcm10235696.
9. The influence of alcohol addiction on cognitive functions of the representatives of indigenous population of Siberia / N. Bokhan, A. Peshkovskaya, A. Mandel, I. Badyrgy, **E. Mikhailickaya** // *Mediterranean Journal of Social Sciences*. – 2015. – Vol. 6. – № 6. – P. 5. doi:10.5901/mjss.2015.v6n6s5p337.
10. Исследование вклада полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов HTR2A и HTR2C в развитие алкогольной зависимости / Е.Г. Полтавская, **Е.В. Михалицкая**, О.Ю. Федоренко, С.А. Иванова, Н.А. Бохан // *Успехи современной науки и образования*. – 2016. – Т. 8. – № 12. – С. 26–31.
11. **Михалицкая, Е.В.** RS2271537 гена триптофан-пирролазы с алкогольной зависимостью в русской популяции / **Е.В. Михалицкая**, Е.Г. Полтавская, А.И. Мандель // *Актуальные вопросы психиатрии и наркологии: Сборник тезисов Юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 35-летию НИИ психического здоровья и 125-летию кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии СибГМУ (Томск, 1 ноября 2016 г.) и II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные проблемы этнокультуральной психиатрии и наркологии», посвященной памяти академика В.Я. Семке (Томск, 2 ноября 2016 г.)*. – Томск: Изд-во «Иван Федоров». – 2016. – С. 116–117.
12. **Михалицкая, Е.В.** Вклад полиморфизма гена серотонинового рецептора HTR2C в развитие алкоголизма: этногенетические различия / **Е.В. Михалицкая**, О.Ю. Федоренко // *Биомаркеры в психиатрии: поиск и перспективы: Сборник тезисов Российской конференции с международным участием и школы-семинара молодых ученых (Томск, 12–13 мая 2016 г.)*. – Томск: Изд-во «Иван Федоров». – 2016. – С. 79–81.
13. **Михалицкая, Е.В.** Межпопуляционное изучение вклада полиморфизма гена MAO A в развитии алкоголизма / **Е.В. Михалицкая**, Е.Г. Полтавская, О.Ю. Федоренко // *Современные проблемы психиатрии и наркологии: Сборник тезисов IV Российской конференции с международным участием (Томск, 22–23 мая 2018 г.)*. – Томск: Изд-во «Иван Федоров». – 2018. – С. 103–104.

14. Assessment of association of polymorphic variants of serotonergic system genes with depressive symptoms, clinical remission and response to antidepressant therapy / **E. Mikhailitskaya**, N. Vyalova, I. Losenkov, G. Simutkin, S. Ivanova, N. Bokhan // *European Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 29. – № 6. – P. S230-S231. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.09.342
15. The potential role of BDNF and prolactin genotypes on antidepressant response in depressive patients / N. Vyalova, T. Ochi, I. Losenkov, L. Levchuk, D. Osmanova, **E. Mikhailitskaya**, A.J.M. Loonen, F.J. Bosker, G. Simutkin, N. Bokhan, B. Wilffert // *European Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 29. – № 6. – P. S355-S356. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.09.511
16. Концентрация сывороточного BDNF у больных с депрессивными расстройствами и алкоголизмом / **Е.В. Михалицкая**, Л.А. Левчук, А.С. Бойко, О.В. Рощина, С.А. Иванова, Н.А. Бохан // *Современные технологии в диагностике и терапии психических и неврологических расстройств: Материалы Международного конгресса (Санкт-Петербург, 17–18 октября 2019 г.)*. – СПб.: Изд-во. НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. – 2019. – С. 43.
17. Изучение ассоциации полиморфных вариантов генов серотонинергической системы с клиническими характеристиками депрессивных расстройств / **Е. Михалицкая**, Н. Вялова, И. Лосенков, Г. Симуткин, С. Иванова, Н. Бохан // *Психиатрия и наркология в эпоху новых социальных вызовов: Материалы Межрегиональной научно-практической конференции, приуроченной к 80-летию психиатрической службы и 45-летию наркологической службы Кемеровской области. (Кемерово, 30–31 октября 2019 г.)*. – Томск; Кемерово: Изд-во «Иван Федоров». – 2019. – С. 139–141.
18. **Михалицкая Е.В.** Уровень нейростероидов у пациентов с коморбидным течением алкогольной зависимости и депрессивных расстройств / **Е.В. Михалицкая**, О.В. Рощина // *Санкт-Петербургские научные чтения-2019: Материалы VIII Международного молодежного медицинского конгресса (Санкт-Петербург, 4–6 декабря 2019 г.)*. – СПб., 2019. – С. 367–368.
19. **Михалицкая, Е.В.** Уровень транскрипционных факторов у больных с алкогольной зависимостью и аффективными расстройствами / **Е.В. Михалицкая**, А.С. Бойко // *Актуальные проблемы нейробиологии психических и аддиктивных расстройств: Сборник тезисов Российской конференции с международным участием (Томск, 6–8 октября 2020 г.)*. – Томск, 2020. – С. 110–112.

Список сокращений

- AЗ – алкогольная зависимость;
- AP – аффективные расстройства;
- МКБ – Международная Классификация Болезней;
- ОКШ – Обсессивно-Компульсивная Шкала влечения к алкоголю;
- АКТ – RAC-alpha serine/threonine-protein kinase – протеинкиназа В;
- AUDIT – Alcohol Use Disorders Identification Test – тест на выявление расстройств, связанных с употреблением алкоголя;
- BDNF – Brain-Derived Neurotrophic Factor – мозговой нейротрофический фактор;
- CGI – The Clinical Global Impressions Scale – шкала глобального клинического впечатления;
- CREB – cAMP Response Element-Binding protein – цАМФ-зависимый транскрипционный фактор;
- ERK – Extracellular signal-Regulated Kinase;
- GSK-3 β – Glycogen Synthase Kinase 3 β – киназа гликогенсинтазы 3 β ;
- GAPDH – GlycerAldehyde 3-Phosphate DeHydrogenase – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа;
- JNK – c-Jun N-terminal Kinases – N-концевая киназа белка c-Jun;
- MAPK – Mitogen-Activated Protein Kinase – митоген-активируемая протеинкиназа;
- NF-k β – Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – транскрипционный фактор k β ;
- p38 – p38 mitogen-activated protein kinases – митоген-активируемая протеинкиназа p38;
- PIP4K2A – Phosphatidylinositol-4-phosphate-5-Kinase type II α – фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-киназы тип II α ;
- PLC – Phosphoinositide phospholipase C – фосфолипаза C;
- S6K – Ribosomal protein S6 kinase beta-1 – рибосомальная протеинкиназа S6 бета-1;
- SIGH-SAD – Structured Interview Guide for the Hamilton depression rating scale, Seasonal Affective Disorders version – структурированное интервью для шкалы депрессии Гамильтона, версия для сезонных аффективных расстройств;
- SNP – однонуклеотидный полиморфизм;
- STAT – Signal Transducer and Activator of Transcription – активатор транскрипции;
- TrkB – Tropomyosin receptor kinase B – тирозинкиназный рецептор B.