

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н.Н. БУРДЕНКО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БАКУЛЕВА НАДЕЖДА ИЛЬИНИЧНА

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ТРЕВОЖНО-
ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА С УЧЕТОМ НОСИТЕЛЬСТВА
АНТИГЕНОВ СИСТЕМЫ АВ (0) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ИММУНОКОРРЕКЦИИ**

3.1.17. Психиатрия и наркология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ширяев Олег Юрьевич

Воронеж – 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Определение и распространенность смешанного тревожного и депрессивного расстройства	16
1.2. Симптоматика и особенности течения смешанного тревожного и депрессивного расстройства	18
1.3. Особенности коморбидности смешанного тревожного и депрессивного расстройства с соматическими патологиями	20
1.4. Генетические и нейрохимические факторы в формировании смешанного тревожного и депрессивного расстройства	23
1.5. Роль иммунно-эндокринологических механизмов в развитии смешанного тревожного и депрессивного расстройства	28
1.6. Взаимосвязь носительства антигенов системы АВ(0) и развития тревоги и депрессии. Особенности риска инфицирования различными вирусами при тревоге и депрессии	32
1.7. Фармакологическая терапия смешанного тревожного и депрессивного расстройства	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1. Дизайн исследования	42
2.2. Общая характеристика исследуемой когорты пациентов	43
2.3. Методы исследования	50
2.3.1. Клинико-психопатологический и клинико-катамнестический методы	50
2.3.2. Психометрический метод	51
2.3.3. Клинико-иммуно-лабораторный метод	51
2.3.4. Статистический метод	54
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ ПСИХИЧЕСКОГО СТАТУСА, ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ И ИММУНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ СО СМЕШАННЫМ ТРЕВОЖНЫМ И ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ ДО НАЧАЛА	

СТАНДАРТНОГО И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БЕЗ УЧЕТА НОСИТЕЛЬСТВА ПРОТИВОГЕРПЕСНЫХ АНТИТЕЛ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ КРОВИ.....	58
3.1. Распространенность психопатологических симптомов у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством до начала стандартного и дифференцированного лечения.....	62
3.2. Оценка распространенности иммунопатологических синдромов у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством до начала стандартного и дифференцированного лечения.....	63
3.3. Лабораторная оценка иммуно-метаболических расстройств у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством до начала стандартного и дифференцированного лечения.....	67
ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ НОСИТЕЛЬСТВА ПРОТИВОГЕРПЕСНЫХ АНТИТЕЛ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ КРОВИ НА КЛИНИКО-ИММУНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ СО СМЕШАННЫМ ТРЕВОЖНЫМ И ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ.....	73
4.1. Анализ качественных и количественных корреляций иммуно-метаболических показателей, генетических маркеров крови и противовирусных антител у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством.....	73
4.2. Анализ изменений иммуно-метаболических показателей и генетических маркеров крови у пациентов с СТДР до начала стандартного и дифференцированного лечения.....	79
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ КОРРЕЛЯЦИЙ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ СО СМЕШАННЫМ ТРЕВОЖНЫМ И ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ.....	85
5.1. Корреляционная оценка клинико-лабораторных показателей в объединенной когорте всех участников исследования с СТДР	86
5.2. Корреляционная оценка клинико-лабораторных показателей у пациентов с СТДР до начала фармакологического лечения в зависимости от носительства противовирусных антител.....	90

5.3. Корреляционная оценка клинико-лабораторных показателей у пациентов с СТДР до начала стандартного и дифференцированного фармакологического лечения в зависимости от носительства феноизотипов по системе АВ(0).....	97
ГЛАВА 6. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БАЗОВОГО ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ЕГО КОМБИНАЦИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТОМ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТОМ У ПАЦИЕНТОВ СО СМЕШАННЫМ ТРЕВОЖНЫМ И ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ.....	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	117
ВЫВОДЫ	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	128

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Согласно данным эпидемиологии, депрессии различной тяжести и расстройства тревожного спектра являются одними из самых распространенных групп психических расстройств в мире. Проведенные за последние три десятилетия исследования свидетельствуют о том, что число пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами превышает количество больных с другими психическими заболеваниями. Распространённость тревожно-депрессивных расстройств среди общего числа населения составила 6,0 % в течение года, и 12,9% в течение всей жизни [212], что ведет к увеличению экономической нагрузки на систему здравоохранения и снижению работоспособности населения. Помимо этого, ухудшение психического состояния в ряде случаев усугубляет течение уже имеющихся соматических заболеваний или ведет к их развитию. Так называемая **тревожная депрессия** — состояние психического здоровья человека, проявляющееся подавленным настроением, тревогой, беспокойством, чувством надвигающейся катастрофы, смерти или тяжелого заболевания. Справочник МКБ-10 классифицирует это состояние как «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство», и присваивает код F41.2. Международная классификация болезней 11-го пересмотра предполагает перемещение расстройства из рубрики «Тревожные расстройства» в раздел депрессивных расстройств. В зарубежной литературе используют также термины “Mixed Anxiety and Depressive Disorder” или «MADD». В англоязычном классификаторе «Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders» 5-го издания используется определение "Other specified depressive disorder with anxious distress". В работу над Международной Классификацией Болезней 11-го пересмотра были включены ученые и клиницисты Всемирной Психиатрической Ассоциации (ВПА). Их опыт показал необходимость более четкого формулирования диагностических критериев СТДР. В Рубрикаторе «МКБ-11» нозология «Смешанное тревожное и

депрессивное расстройство» находится в рубрике «Депрессивные расстройства», 6A73.

Современные научные представления о причинах формирования тревоги и депрессии позволяют сделать вывод о том, что в основе этого лежат нарушения ряда систем и функций: иммунной, эндокринной, дофаминергической, норадреналинергической, серотонинергической и других нейромедиаторных систем. Кроме того, нельзя исключать из причин и инфекционный компонент. Также многие авторы указывают на достоверную связь носительства разных фenoизоrрупп системы АВ(0) и риска возникновения психических, инфекционных [42], сердечно – сосудистых заболеваний, онкологических патологий и острого нарушения мозгового кровообращения. Исследования, проводимые по всему миру, доказывают существование связи между принадлежностью к группе крови по системе АВ(0) и способностью сопротивляться стрессу [127].

Нельзя не учитывать тесную корреляцию между функционированием регуляторных систем – иммунной и центральной нервной. Данные свидетельствуют об изменении реактивности астроглиальных клеток (расположенных в медиальной префронтальной коре, гиппокампе, миндалине головного мозга) под воздействием различных стрессовых факторов. В свою очередь, это опосредованно влияет на выброс факторов воспаления BDNF, NGF, GDNF, а также глюкокортикоидных гормонов. Накопление этих веществ приводит к общей иммуносупрессии и изменению гормонального и иммунного статусов. Вышеуказанное изменение морфологии нейронов и клеток глии головного мозга вызывает нейровоспаление и активацию микроглиальных клеток, происходящие на фоне развития депрессии и тревоги. Указанные механизмы находят свое отражение в результатах лабораторного исследования иммунного статуса у пациентов с тревогой и депрессией и в проявлении психопатологических симптомов у таких пациентов.

Исследования, проводимые по всему миру за последние 30 лет, демонстрируют, что рост пациентов с тревогой и депрессией продолжается [202]. В имеющихся источниках научных данных отмечается, что потеря или снижение

трудоспособности, связанные с тревожно-депрессивными проявлениями, играет значительную роль в увеличении финансовой и социальной нагрузки на общество. Выдвигается предположение, что тревога и депрессия являются важным фактором риска развития различных форм зависимостей и ухудшают течение коморбидных соматических патологий [55].

Тем не менее, критерии установления диагноза размыты, что делает невозможным выделение лишь одного из компонентов: тревожного или депрессивного. Исходя из этого, необходимо оценивать полную картину развернутой тревожной и депрессивной симптоматики. В международных классификациях, таких как МКБ-10, МКБ-11, DSM-V, этому состоянию уделяется значительное внимание, поскольку оно часто не может быть диагностировано по отдельным симптомам тревоги или депрессии, что усложняет процесс лечения. На сегодняшний день принято считать, что данное расстройство проявляется через такие симптомы, как тревожность, беспокойство, повышенная утомляемость, подавленное настроение, сложности с концентрацией, проблемы со сном (как бессонница, так и сонливость), плаксивость, агрессивное поведение, низкая самооценка. Также часто наблюдаются пессимистический настрой по отношению к текущим и будущим событиям, слабость и внутреннее напряжение. Многие пациенты жалуются на ухудшение памяти. Помимо психических симптомов, смешанное тревожное и депрессивное расстройство сопровождается целым рядом соматических проявлений, таких как боли в желудке и сердце, ощущение "кома в горле", учащенное сердцебиение, диарея и другие боли. Также пациенты сообщают о скачках артериального давления, сухости во рту, частых позывах к мочеиспусканию, вздутии живота, повышенной потливости, головных болях и мышечных спазмах [57].

Особую актуальность, с учетом особенностей современной экономической и социо-демографической ситуации, в рамках изучения проявлений смешанного тревожного и депрессивного расстройства приобретают вопросы коморбидных с изучаемой нозологической единицей соматических заболеваний. Важным представляется оценить взаимосвязь наличия смешанного тревожного и

депрессивного расстройства и иммунологических, неврологических, сердечно – сосудистых, гематологических и гастроэнтерологических заболеваний. Вследствие недостаточной эффективности имеющегося на данный момент лечения научное сообщество озабочено поисками новых способов коррекции иммунопатологических состояний у пациентов психиатрического профиля^{1,2,3,4}.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Цель исследования: повышение эффективности стандартной психофармакологической терапии у пациентов-носителей противогерпесных антител и генетических маркеров крови со смешанным тревожным и депрессивным расстройством и иммуно-метаболическими нарушениями путем иммуномодуляции.

Задачи исследования:

1. Оценка выраженности психопатологических проявлений у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством.
2. Оценка иммуно-метаболического статуса и выявление иммунопатологических синдромов у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством с формированием диагностических формул.
3. Выявление носительства антител к вирусам герпесной группы (вирус Эпштейн-Барра, цитомегаловирус, вирус простого герпеса человека) и антигенов системы АВ(0), и оценка их влияния на клинико-лабораторные показатели

¹ Цит. по статье Современные представления о нейрохимических, иммунологических и генетических аспектах тревоги и депрессии (обзор литературы) / А. М. Земсков, Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев [и др.] // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2023. – Т. 11, № 4. – С. 581-593. – DOI 10.23888/HMJ2023114581-593

² Цит. по статье Особенности иммуно-метаболического статуса у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, А. М. Бочарников, О. Ю. Ширяев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 1. – С. 83-91. – DOI 10.33920/med-01-2401-08

³ Цит. по статье Взаимосвязь симптомов тревоги, депрессии и иммуно-метаболических показателей у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев, В. А. Земскова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 2. – С. 173-183. – DOI 10.33920/med-01-2402-01

⁴ Цит. по статье Актуальные вопросы современных подходов фармакологической терапии тревоги и депрессии: сочетание антиоксидантного и антидепрессивного лечебного воздействия (обзор литературы) / Н. И. Бакулева, А. М. Земсков, Д. В. Ливенцева [и др.] // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 295-302. – DOI 10.23888/HMJ2024122295-302

пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством с последующим корреляционным анализом.

4. Сравнительный анализ изменения выраженности психопатологических проявления и клинико-лабораторных показателей при назначении стандартной психофармакологической терапии и ее комбинации с метаболическим препаратом Этилметилгидроксипиридина сукцинатом у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством.
5. Оценка изменения выраженности психопатологических симптомов и клинико-лабораторных показателей через 15 дней, 90 дней у пациентов, получавших разные схемы терапии.

Личный вклад автора

Автором была определена актуальность исследования, разработаны методология проведения и дизайн исследования, выполнен сравнительный анализ ряда научных трудов российских и зарубежных авторов по теме исследования. Автор обследовала всех пациентов, принявших участие в исследовании (проведение клинической беседы и психометрического обследования с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии, проведение анкетирования с помощью Анкеты выявления клинических симптомов иммунологических расстройств, оформление первичной медицинской документации, забор венозной крови для иммунологического и метаболического исследований), выполнила маршрутизацию участников исследования в иммунологическую лабораторию. Автор самостоятельно осуществляла систематизацию полученных данных, статистическую обработку, анализ и изложение результатов исследования в тексте диссертационной работы.

Обоснованность и достоверность научных положений

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным объемом проведенных клинико-лабораторных и экспериментальных исследований, а также их статистическим анализом. Работа опирается на значительное количество клинико-лабораторных данных, полученных с

использованием современных методов обработки информации и оборудования, а также на практическое внедрение результатов в реальных условиях.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка взаимосвязи выраженности психопатологических проявлений смешанного тревожного и депрессивного расстройства и носительства антигенов системы АВ(0). Впервые были произведены оценка и анализ иммунного и метаболического статусов у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством. Дана характеристика особенностей клинических проявлений при смешанном тревожном и депрессивном расстройстве у пациентов с иммунологическими и метаболическими нарушениями. Впервые проведен сравнительный анализ эффективности стандартной психофармакологической терапии при лечении смешанного тревожного и депрессивного расстройства с ее комбинацией с метаболическим средством Этилметилгидроксипиридина сукцинатом. Впервые отмечено, что назначение метаболического препарата Этиметилгидроксипиридин сукцината сопровождалось снижением выраженности психопатологических проявлений смешанного тревожного и депрессивного расстройства.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Детализированы до уровня формул клиничко-лабораторные маркеры иммуно-метаболических расстройств и мишени действия стандартного психофармакологического лечения и метаболического препарата у пациентов с СТДР. Оценен рейтинг влияния на иммуно-метаболические нарушения носительства антител против ВЭБ+ЦМВ+ВПГ, ВЭБ+ЦМВ, ВЭБ+ВПГ, генетических маркеров крови. На клинической модели смешанного тревожного и депрессивного расстройства показано формирование статистически значимых корреляций иммунологических, метаболических, клинических показателей, что подтверждает связь психического и иммуно-метаболического статусов.

Разработаны основные векторы повышения эффективности фармакологической терапии у пациентов с СТДР и иммунологическими и метаболическими нарушениями. Полученные клинические результаты

способствуют снижению сроков нетрудоспособности данной когорты пациентов и уменьшению экономического бремени, связанного с нетрудоспособностью пациентов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У 29% пациентов, страдающих смешанным тревожным и депрессивным расстройством, выявляются выраженные изменения параметров иммунного и метаболического статусов, носительство вирусов герпесной группы (вирус простого герпеса человека, вирус Эпштейн-Барра, цитомегаловирус) в хронической и острой формах.

2. Пациенты, страдающие смешанным тревожным и депрессивным расстройством, разделяются на разные по численности группы, объединенные по признаку носительства антигенов системы АВ(0) и резус-фактора, антител к вирусам герпесной группы, и выявляют качественные и количественные модификации классического и метаболического иммунитета в зависимости от указанных параметров.

3. Сочетание стандартной психофармакологической терапии с метаболическим препаратом у пациентов исследуемой когорты оказывает более выраженное влияние на редукцию психопатологических проявлений смешанного тревожного и депрессивного расстройства, сочетанная нормализация иммунологических и метаболических показателей, и снижение общего времени нетрудоспособности, при этом отмечается дифференцированный клинико-лабораторный эффект стандартной ПФТ.

4. У пациентов с СТДР возможна упрощенная диагностика иммуно-метаболических расстройств на долабораторном уровне с помощью анкетирования.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры психиатрии с наркологией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской

Федерации и в лечебный процесс Казенного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер».

Апробация результатов

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры психиатрии с наркологией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации «27» сентября 2024 года, протокол № 4.

Основные положения, изложенные в диссертации, были доложены на российских и международных конференциях: на XVIII Региональной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Инновационные технологии диагностики и профилактики заболевания, стандарты лечения, медицинское оборудование и материалы на службе здоровья нации» (Воронеж, 2020); Региональной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Инновационные разработки молодых ученых Воронежской области на службу региона» (Воронеж, 2020); 21-й Межвузовской научно – практической заочной онлайн – конференции «Актуальные вопросы психиатрии, наркологии и медицинской психологии» (Воронеж, 2021); Международной конференции «Иностранные языки в медицинском образовании и здравоохранении – 2022» (Воронеж, 2022); Межрегиональной научно-практической конференции "Актуальные вопросы психиатрии, наркологии и медицинской психологии" (Воронеж, 2022); Всероссийском научно-исследовательском конкурсе «Актуальные вопросы современной науки» (Москва, 2022); XVIII Международной (XVII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2023); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы психиатрии, наркологии и медицинской психологии» (Воронеж, 2023); Международной научной конференции «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration» («Научные исследования стран ШОС: синергия и интеграция») (Пекин, 2023); Межвузовском международном

конгрессе «Высшая школа: научные исследования» (Москва, 2023); XV Всероссийской научно-практической онлайн-конференции с международным участием «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей» (Москва, 2023); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы оказания психиатрической помощи» (Воронеж, 2023); 24 Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы психиатрии, наркологии и медицинской психологии» (Воронеж, 2024).

Публикации

По материалам диссертации опубликованы 22 печатные работы, включая 8 статей в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 3 монографии, 1 учебное пособие. Получено 3 патента: на государственную регистрацию базы данных (№ 2021621893, дата регистрации в Реестре баз данных 07.09.2021 г.), программы для ЭВМ (№ 2023661666, дата регистрации в Реестре программ для ЭВМ 01.06.2023 г.), на изобретение (патент № 2817950, дата регистрации в Государственном реестре изобретений 23.04.2024 г.).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 154 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 214 источников, из них 109 работы отечественных и 105 работ зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 17 таблицами, 12 рисунками и 2 клиническими примерами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Расстройства тревожно-депрессивного спектра представляют собой одну из самых распространенных категорий психических заболеваний, согласно эпидемиологическим данным, собранным за последние десятилетия. Тревога и депрессия оказывают значительное влияние как на психическое, так и физическое здоровье, повышая риск манифестации сопутствующих психосоматических заболеваний и ухудшая качество жизни пациентов. Статистически продемонстрировано, что такие расстройства поражают до 6,0 % населения в течение года, и 12,9% в течение всей жизни [212], что сопровождается серьезной экономической и демографической нагрузкой на систему здравоохранения. Снижение производительности труда и дополнительные медицинские расходы ведут к увеличению общего социального и экономического бремени.^{5,6,7,8}

Научные подходы современности выдвигают предположение о вовлеченности ряда систем в формирование тревоги и депрессии: отмечаются нарушения иммунной, эндокринной, дофаминергической, норадреналинергической, серотонинергической и других нейромедиаторных систем [49, 89, 94], что приводит к усилению интереса к исследованиям на стыке психиатрии и иммунологии⁹. Помимо этого, имеются данные и о связи

⁵ Цит. по статье Особенности иммуно-метаболического статуса у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, А. М. Бочарников, О. Ю. Ширяев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 1. – С. 83-91. – DOI 10.33920/med-01-2401-08

⁶ Цит. по статье Взаимосвязь симптомов тревоги, депрессии и иммуно-метаболических показателей у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев, В. А. Земскова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 2. – С. 173-183. – DOI 10.33920/med-01-2402-01

⁷ Цит. по статье Влияние носительства противогерпесных антител на клинико-лабораторные показатели пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, В. А. Земскова, О. Н. Чопоров [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2023. – № 3. – С. 33-40. – DOI 10.14427/jipai.2023.3.33

⁸ Цит. по статье Актуальные вопросы современных подходов фармакологической терапии тревоги и депрессии: сочетание антиоксидантного и антидепрессивного лечебного воздействия (обзор литературы) / Н. И. Бакулева, А. М. Земсков, Д. В. Ливенцева [и др.] // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 295-302. – DOI 10.23888/HMJ2024122295-302

⁹ Цит. по статье Исключительные и парадоксальные явления в иммунологии / Н. И. Бакулева, З. А. Воронцова, А. М. Земсков, О. Ю. Ширяев // Вестник новых медицинских технологий. – 2022. – Т. 29, № 1. – С. 53-58. – DOI 10.24412/1609-2163-2022-1-53-58

носительства разных фенотипов системы АВ(0) и риска возникновения психических, инфекционных [42, 48], сердечно-сосудистых, онкологических и неврологических заболеваний. По данным общемировых исследований, существует связь между принадлежностью к фенотипу крови по системе АВ(0) и способностью сопротивляться стрессу [127]. По другим данным [41], регуляторные системы – иммунная и центральная нервная – тесно связаны, регулируются двунаправленно и одинаково распространены по организму¹⁰. Иммунный и гормональный статусы меняются у пациентов с тревогой и депрессией под воздействием нейровоспаления и активации микроглиальных клеток [16, 78, 123]. Изменяющаяся реактивность астроглии под воздействием стрессовых факторов влияет на выработку факторов воспаления BDNF, NGF, GDNF, а также глюкокортикоидных гормонов, что ведет к иммуносупрессии. Существующие изменения в иммуно-лабораторных параметрах могут быть связаны с психоэмоциональным состоянием, что делает исследования этой темы актуальными в контексте изучения тревожной депрессии [17, 44, 45]. Исходя из вышесказанного, использование иммунотерапии в тактике лечения пациентов с тревогой и депрессией соответствует актуальным научным подходам.

Помимо этого, учитывая высокое экономическое и социальное бремя вследствие повышения уровня заболеваемости тревогой и депрессией, научное сообщество озабочено поисками способов эффективной коррекции иммунопатологических состояний у пациентов психиатрического профиля.

Таким образом, цель настоящего обзора – изучение связи между тревогой, депрессией и иммунными механизмами их формирования, генетическими и молекулярными аспектами их патогенеза, а также существующими способами медикаментозной коррекции указанных состояний.

¹⁰ Цит. по статье Исключительные и парадоксальные явления в иммунологии / Н. И. Бакулева, З. А. Воронцова, А. М. Земсков, О. Ю. Ширяев // Вестник новых медицинских технологий. – 2022. – Т. 29, № 1. – С. 53-58. – DOI 10.24412/1609-2163-2022-1-53-58

1.1. Определение и распространенность смешанного тревожного и депрессивного расстройства

Тревожная депрессия — состояние психики человека, характеризующееся не только сниженным настроением, беспокойством, ощущением приближающейся катастрофы, смерти или неизлечимой болезни, но и целым спектром других соматических и психических симптомов. Справочник МКБ-10 классифицирует это состояние как «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство», и присваивает код F41.2. Данный тип расстройства сочетает в себе проявления тревоги и депрессии в равной мере, однако ни одно из этих состояний не доминирует, а степень выраженности симптоматики не позволяет выделить одно из них для постановки отдельного диагноза.

По данным ряда исследователей, количество пациентов с тревогой и депрессией превышает число больных с иными психическими заболеваниями [202, 211]. Еще в прошлом столетии было выявлено, что распространённость таких расстройств среди общего числа населения достигала 10 %, а до 30% всех обратившихся в поликлиническое звено пациентов имели расстройства тревожно-депрессивного спектра [110].

Кроме того, снижение работоспособности и, как следствие, увеличенное финансовое бремя общества, сопровождающие течение тревоги и депрессии, являются важным звеном социального функционирования. По данным исследователей, возникновение тревоги и депрессии у пациента могут привести к возникновению любой формы зависимости и сопровождаются ухудшением течения коморбидных соматических заболеваний [10, 55, 96]. Нельзя исключать и того, что депрессивные расстройства являются главной причиной случаев завершённых суицидов, число которых возросло как в Российской Федерации, так и в мире, особенно, после пандемии SARS CoVID-19 [27, 199]. Помимо этого, рядом исследователей отмечаются значительные изменения аффективной сферы, в том числе, манифестация тревоги и депрессии, у пациентов, перенесших CoVID-19 [4, 18, 52, 84, 101].

В МКБ-11 «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство» перемещено из рубрики «Тревожные расстройства» в раздел депрессивных расстройств. В зарубежной литературе используются также термины “Mixed Anxiety and Depressive Disorder” или «MADD». В англоязычном классификаторе «Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders» 5-го издания используется определение "Other specified depressive disorder with anxious distress" [61, 185].

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) различают следующие расстройства, связанные с тревожным и депрессивным состояниями, и подлежащие классификации в рубрике «Другие тревожные расстройства» (F41) [32, 99]:

F 41.0 Паническое расстройство (эпизодическая пароксизмальная тревожность)

F 41.1 Генерализованное тревожное расстройство

F 41.2 Смешанное тревожное и депрессивное расстройство

F 41.3 Другие смешанные тревожные расстройства

F 41.8 Другие уточненные тревожные расстройства

F 41.9 Тревожное расстройство неуточненное

Обращаясь к истории психиатрии, можно выяснить, что, начиная с конца XIX века, вплоть до 1970-х гг., тревога и депрессия широко рассматривались в психоаналитическом сообществе как разные проявления одного и того же спектра аффективных расстройств. Однако, дальнейшее развитие психофармакологии в середине 50-х привело к созданию препаратов, имевших антидепрессивное (например, трициклические антидепрессанты), или анксиолитическое (бензодиазепиновые транквилизаторы) действие, что, в целом, усиливало разделение тревоги и депрессии. В Диагностическом рубрикаторе DSM-III [139] указывалось, что тревога и депрессия – это отдельные расстройства. В 1990 г. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) одобрила издание новой Международной Классификации Болезней 10-го пересмотра [164], в котором смешанное тревожное и депрессивного расстройство уже было включено как отдельное заболевание (F41.2) в рубрику тревожных расстройств. Позднее

появились дополнительные указания по диагностическим критериям для применения среди пациентов со СТДР [128]. Диагностический рубрикатор DSM-IV продолжал предлагать довольно размытые критерии диагноза СТДР [192]. При разработке Рубрикатора DSM-V группа ученых, работавших над рубрикой «Расстройства настроения», предложила подробно и четко описать диагностические критерии смешанного тревожного и депрессивного расстройства [149].

Вместе с тем, многие ученые продолжают отмечать размытые границы между тревожным и депрессивным компонентами изучаемого заболевания [133]. Таким образом, вопрос рубрикации и определения четких диагностических критериев смешанного тревожного и депрессивного расстройства остается открытым.

В связи с отсутствием необходимых данных клинических исследований, диагноз «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство» был оценен как недостаточно надежный [141, 142]. Таким образом, СТДР не было включено в финальную версию Рубрикатора DSM-5, выпущенную в 2013 году [138]. В работу над Международной Классификацией Болезней 11-го пересмотра были включены ученые и клиницисты Всемирной Психиатрической Ассоциации (ВПА). Их опыт показал необходимость более четкого формулирования диагностических критериев СТДР. В Рубрикаторе «МКБ-11» нозология «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство» находится в рубрике «Депрессивные расстройства», 6A73 [159].

1.2. Симптоматика и особенности течения смешанного тревожного и депрессивного расстройства

Как указывалось выше, критерии установления диагноза размыты, что делает невозможным выделение лишь одного из компонентов: тревожного или депрессивного. Исходя из этого, необходимо оценивать полную картину развернутой тревожной и депрессивной симптоматики.

Во многих работах упоминается, что при сочетании тревоги и депрессии у одного пациента его состояние сильно ухудшается, характеризуется более ранней манифестацией заболевания, повышенным суицидальным риском и количеством рецидивов, отмечается и снижение эффективности антидепрессивных препаратов, а также более частое появление негативных побочных эффектов [62, 125]. Отечественные и зарубежные авторы упоминают повышение коморбидности тревоги и депрессии у одного пациента с возрастом и выдвигают гипотезу о прямой связи такой коморбидности и отягощенной психопатологической наследственности и дисфункции в сетях нейронов, отвечающих за обработку эмоций [57, 129]. Помимо этого, масштабные исследования показали, что коморбидность тревоги и депрессии у одного пациента значительно уменьшает его работоспособность, снижает продуктивность и является причиной около четверти всех прогулов работы [205].

В МКБ-10 отсутствуют точные критерии нозологической формы «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство, F41.2», но указывается необходимость использования этой рубрики, если у пациента одновременно наблюдаются симптомы как тревоги, так и депрессии, при этом ни один радикал не преобладает. В настоящее время в качестве проявлений указанного расстройства принято рассматривать такие симптомы, как тревога, беспокойство, повышенная утомляемость, сниженное настроение, трудности с концентрацией внимания, бессонница или сонливость, плаксивость, раздражительность, сниженная самооценка. Пациенты часто испытывают чувство пессимизма по отношению к текущим и будущим событиям, слабость, внутреннее напряжение. Многие пациенты упоминают ухудшение памяти. Смешанное тревожное и депрессивное расстройство характеризуется, помимо психопатологических симптомов, и разнообразными физическими проявлениями: от болей в области желудка, сердца до чувства «кома в горле», учащенного сердцебиения, диареи, разнообразных болей. Пациенты также сообщают об изменениях артериального давления, сухости во рту, частых позывах на мочеиспускание, вздутии живота, потливости, головных болях, мышечных подергиваниях [57].

Особую актуальность, с учетом особенностей современной экономической и социо-демографической ситуации, в рамках изучения проявлений смешанного тревожного и депрессивного расстройства приобретают вопросы коморбидных с изучаемой нозологической единицей соматических патологий. Важным представляется оценить взаимосвязь наличия смешанного тревожного и депрессивного расстройства и различных заболеваний соматического профиля: иммунологических, неврологических, сердечно-сосудистых, гематологических и гастроэнтерологических.

1.3. Особенности коморбидности смешанного тревожного и депрессивного расстройства с соматическими патологиями

В настоящее время увеличение частоты возникновения расстройств тревожно-депрессивного спектра связывают с общим ростом частоты хронических соматических заболеваний в популяции. Кроме того, увеличение распространенности тревоги и депрессии связывают с возросшим уровнем стресса, информационной нагрузки, увеличивающейся урбанизацией и возрастанием количества пожилых людей в популяции. Установлено, что распространенность тревожно-депрессивных состояний увеличивается с возрастом, который сам по себе зачастую ассоциирован с ухудшением соматического состояния человека, снижением его трудоспособности и социального функционирования [57].

Как показывают исследования, клинически выраженные симптомы тревоги и депрессии имеют от 25% до 50% всех обращающихся за амбулаторной помощью пациентов [12]. Результаты масштабного российского исследования КОМПАС показали высокую распространенность подобных расстройств в общей медицинской практике [29]. Несмотря на это, по данным литературы, до 80% этих симптомов не диагностируется должным образом при обращении в амбулаторное звено [11]. Все это приводит к повышенной нагрузке на систему здравоохранения, и связанному с этим увеличению экономического бремени, повышению риска инвалидизации. Тревножно-депрессивные состояния, коморбидные соматическим патологиям,

утяжеляют их течение, увеличивают сроки медицинской реабилитации и возвращения к полноценной жизни и ухудшают качество жизни пациентов [14, 33].

Ряд авторов указывают на существование общих для тревожно-депрессивных расстройств и соматических заболеваний пулов генетического риска, при это манифестация одного из них может влиять на дебют другого. Такое явление получило название генетической коморбидности [51]. Доказано, что манифестация симптомов тревоги и депрессии является фактором риска возникновения таких соматических расстройств, как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, диабет, ожирение, некоторых дерматологических и даже онкологических заболеваний [30, 210]. По данным некоторых отечественных авторов, риск смерти после перенесенного приступа нестабильной стенокардии или острого инфаркта миокарда, коморбидных с расстройствами тревожно-депрессивного спектра, увеличивается почти в 7 раз [88].

Замечено, что пациенты с коморбидными основному заболеванию тревогой и депрессией, характерными проявлениями и жалобами прежде всего обращаются к врачам общего профиля, в том числе, врачам-кардиологам, гастроэнтерологам, эндокринологом, неврологам и терапевтам. Согласно данным некоторых исследователей, пациенты с тревожно-депрессивным расстройством в 2 раза чаще посещают невролога, в 6 раз чаще кардиолога и почти в 2 раза чаще госпитализируются, чем пациенты без тревожно-депрессивных проявлений в анамнезе [166].

Согласно данным отечественного исследования, самые высокие уровни тревоги и депрессии наблюдались у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [35]. Результаты многолетних исследований позволяют утверждать, что тревожно-депрессивные состояния выступают самостоятельными факторами риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) [81, 136, 206]. Некоторые исследователи считают, что расстройства тревожно-депрессивного спектра значительно ухудшают течение сердечной патологии и влияют на комплаенс пациентов [86]. Такие пациенты значительно меняют свое поведение,

больше курят, употребляют алкоголь, не уделяют достаточное время физической активности и правильному питанию, что ухудшает течение соматического заболевания [88]. Федеральный центр пограничной психиатрии утверждает, что встречаемость пограничных психопатологических расстройств, и, особенно, тревожно-депрессивных, среди пациентов поликлинического звена достигает почти 52 % [3].

L. Aguera и соавт. проводили эпидемиологическое исследование в 2010 г. Авторы анализировали депрессивную и тревожную симптоматику у более, чем 3000 пациентов с хронической болью в первичном звене [173]. По результатам исследования симптомы тревоги и депрессии наблюдались почти у 80% испытуемых (чаще у женщин). Кроме того, исследования показали, что пациенты с тревогой и депрессией в 3 раза чаще жалуются на хроническую боль, чем пациенты без психического заболевания [193]. Bair M. et al. показали в своих исследованиях, что в поликлиническом звене почти 70 % пациентов, страдающих депрессией, указывали на умеренную боль, тогда как пациенты без депрессии и тревоги предъявляли аналогичные жалобы лишь в 40% случаев [137].

Множеством авторов отмечается коморбидность онкологических заболеваний с расстройствами тревожно-депрессивного спектра. Некоторые исследования показывают, что до 40% всех пациентов онкологического профиля имеют тревожные и депрессивные расстройства [40, 50].

Ряд исследований обращает внимание, что до 70 % всех пациентов, обращающихся к гастроэнтерологам, страдают функциональными нарушениями, при этом почти половина из них нуждается только в коррекции психического состояния [67]. Е.Е. Горячева в своем исследовании 2015 года изучала пациентов, находящихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении по поводу ГЭРБ и СРК и сделала следующие выводы: почти 80% опрошенных пациентов проявляли депрессивную симптоматику, и 30 % – тревожную, причем тревожно-депрессивная симптоматика выходила у всех больных на передний план, превосходя даже гастроэнтерологические жалобы [24]. Кроме того, автор отмечала, что лишь добавление психофармакологической терапии к базовому

гастроэнтерологическому лечению позволило эффективно скорректировать состояние. Данные других исследований также подтверждают полученные Е.Е. Горячевой результаты [96]. Также, данные литературы свидетельствуют о влиянии тревоги и депрессии на возникновение воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), и о том, что тревога и депрессия ухудшают течение соматической патологии и значительно снижают качество жизни пациентов [135].

Исследователи свидетельствуют и более высоких уровнях тревоги и депрессии у пациентов с лишним весом/ожирением [117]. Отечественные клиницисты регистрируют повышенные уровни тревоги и депрессии у пациентов с ревматическими заболеваниями [105].

Высокие уровни тревоги и депрессии наблюдаются и у пациентов с социальной фобией и расстройствами пищевого поведения [7, 14, 100]. Помимо этого, у пациентов с тревогой и депрессией выявляются когнитивные нарушения, уменьшая социальную адаптированность таких пациентов и ухудшая течение [33].

Коморбидность тревоги и депрессии со столь широким спектром соматических патологий говорит о возможных нарушениях во всех системах организма: от сердечно-сосудистой до иммунной. Более глубокое изучение этих взаимосвязей может привести к полному пониманию всех механизмов формирования расстройств тревожно-депрессивного спектра. Кроме того, важно помнить и о глубинных процессах, происходящих на генетическом и молекулярном уровнях. Следующие разделы позволят ближе осветить проблематику связи иммунной системы и психического статуса, а также, особенности генетических и нейрохимических факторов формирования смешанного тревожного и депрессивного расстройства.

1.4. Генетические и нейрохимические факторы в формировании смешанного тревожного и депрессивного расстройства

Существует ряд нейробиологических теорий, подтверждающих тот факт, что тревога и депрессия представляют собой разные проявления одной и той же

патологии, связанной с общими «дистресс»-факторами [134, 184, 191, 204, 209]. Еще в 1991 году была предложена трехсторонняя модель развития аффективных расстройств, включающая в себя общий дистресс-фактор, физиологическое гипервозбуждение (особенно, при тревоге) и ангедонию (наиболее часто при депрессии) [126]. Тем не менее, результаты проведенных исследований не полностью показывали, каким образом тревога и депрессия воздействуют на всю лимбическую систему головного мозга и приводят к морфологическому изменению нейронов таких структурных образований, как миндалина, гиппокамп, поясная извилина, стриатум и передняя фронтальная кора [198]. Согласно исследованиям ряда ученых, применявших магнитно-резонансную томографию (МРТ) для изучения головного мозга, депрессия и тревога способствуют атрофии серого вещества [151] и уменьшению объема головного мозга [121]. Однако, полученные данные свидетельствуют о недостаточно изученных механизмах формирования тревоги и депрессии.

В научном сообществе нет единого мнения о причинах возникновения тревоги и депрессии, в связи с чем выдвигается целый ряд гипотез. В следующих абзацах будут рассмотрены наиболее актуальные из них.

1. Нарушение деятельности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси (ГГА-оси)

Длительное воздействие стресса считается одним из ключевых факторов, способствующих развитию депрессии [85]. В ответ на стрессовое воздействие человеческий организм активирует работу ГГА-оси. Исследования показывают, что под влиянием стресса клетки паравентрикулярного ядра гипоталамуса выделяют в гипофиз аргинин-вазопрессин и кортикотропин-рилизинг фактор [143]. Это запускает производство адренокортикотропного гормона, стимулирующего выработку глюкокортикоидов и минералокортикоидов в надпочечниках, в частности, кортизола. Рецепторы головного мозга реагируют на возросший уровень этих гормонов через механизм отрицательной обратной связи [143]. Кортикостероидные гормоны играют важную роль в реакции организма на стресс, регулируя его эндокринный и иммунный ответ [182]. Многие авторы указывают,

что возросший уровень кортизола приводит к усиленной активации глюкокортикоидных рецепторов (Glucocorticoid receptor, GR) [177]. Исследования ряда авторов показывают, что долгий стресс приводит к нарушению их работы, поломке механизмов обратной связи и возникновению, как следствие, разнообразных поведенческих изменений [160, 177]. Кроме того, зарубежные исследователи в своих работах показывают, что количество глюкокортикоидных рецепторов при тревоге и депрессии снижается [195]. Множество клинических данных подтверждают связь нарушения ГГА-оси с возникновением тревожной и депрессивной симптоматики. Зарубежные авторы утверждают, что у пациентов с тревогой и депрессией повышается уровень кортизола в плазме крови и слюне, а также, наблюдается увеличение уровня кортикотропин-рилизинг-фактора в лимбических структурах головного мозга [120]. Посмертное изучение образцов головного мозга (в частности, паравентрикулярного ядра) пациентов с депрессией и симптомами тревоги показало, что количество нейронов, вырабатывающих аргинин-вазопрессин, было увеличено на 50% [169].

2. Моноаминовая гипотеза возникновения депрессии и тревоги

Большое количество ученых утверждает, что недостаток моноаминов (дофамина, серотонина и норадреналина) в головном мозге ведет к возникновению тревожных и депрессивных состояний [170]. Обмен этих веществ непосредственно влияет на регуляцию многих психических функций человека. В основе моноаминергической гипотезы возникновения депрессивных и тревожных состояний лежит десенситизация и снижение количества серотонинергических рецепторов [177]. Часть серотонинергических рецепторов (5-НТ_{1А}) функционирует как соматодендрические ауторецепторы [153]. Исследователи, применявшие методы позитронно – эмиссионной томографии (ПЭТ), отмечают в своих работах, что активация данных ауторецепторов существенно снижает частоту импульсиво серотонин-содержащих нейронов в области ядер шва, что, в свою очередь, приводит к проявлению симптомов тревоги и депрессии [180]. Многие авторы подтверждают тесную корреляцию системы серотонинового обмена с нейротрофинами [82]. Кроме того, исследователи указывают и на тесную связь

норадреналина и ответа организма на стресс [197]. Множество работ посвящены и изучению дофамина – моноамина, который непосредственно вовлечен в формирование тревоги и депрессии [118]. В исследованиях авторы отмечали изменения функции дофаминергических нейронов в таких структурах головного мозга, как область вентромедиальной префронтальной коры и вентральная область покрышки [118]. Было также обнаружено снижение выработки дофамина в лимбической системе головного мозга [140].

Помимо основных моноаминов, в формировании тревоги депрессии важную роль играют другие нейромедиаторы. Так, многими авторами подчеркивалась роль глутамата и ГАМК в патологических процессах: значительно нарушается баланс торможения и возбуждения [144]. Исследователи, изучавшие спинномозговую жидкость пациентов с депрессивной и тревожной симптоматикой, доказали снижение количества ГАМК в образцах [144].

3. Генетические факторы возникновения депрессии

Значительный вклад в формирование тревоги и депрессии вносят генетические факторы. Последние исследования показали, что до 42% случаев депрессии и тревоги были связаны с наследственными факторами [203]. Ученые по всему миру исследуют связь генетических механизмов и возникновения тревожной и депрессивной симптоматики. Так, зарубежными исследователями было установлено, что гомозиготный полиморфизм ассоциируется с повышенным уровнем тревожности, более быстрым развитием депрессии и значительно меньшей эффективностью антидепрессивной терапии [214]. Исследователи выдвинули гипотезу, что одновременное носительство гомозиготного полиморфизма C(-1019)G гена 5-HT1A и гена BDNF с заменой валина на метионин в кодоне 66 (Val66Met) хотя бы в одном из аллелей увеличивает вероятность развития тревожно-депрессивного состояния в 3 раза [214]. Ученые также выдвинули теорию о том, что с развитием тревожных и депрессивных симптомов были связаны рецепторы 5-HT1B и 5-HT2C [170]. Доказано, что наличие полиморфизма 5HTTLRP (44bp Ins/Del) в промоторе гена транспортера серотонина (SLC6A4) [116] связано с увеличенным риском депрессии и тревожных

расстройств с более тяжелым их течением [200, 213]. Также, обнаружена связь возникновения тревоги и депрессии с геном апополипротеина E (APOE) [200].

Множество ученых посвятило свои работы изучению полиморфизма Val66Met гена BDNF, тесно связанного с развитием тревоги и депрессии [122]. Было установлено, что у носителей аллеля Met данного гена наблюдались уменьшение общего объема гиппокампа головного мозга, усиленная реакция миндалины на отрицательные стимулы и изменение уровня секреции BDNF [183]. В развитии тревожно-депрессивных состояний задействовано множество других генов и аллелей: SNP в гене CREB1, отвечающий за выработку нейротрофина [183], гены, кодирующие работу рецепторов дофамина (DRD2, DRD4) и пр. [183, 190].

Можно сказать, что предрасположенность к тревожно-депрессивным состояниям связана с работой большого количества генов. Но нельзя забывать о том, что это лишь часть от общего количества факторов, влияющих на проявление симптоматики. Так, под влиянием факторов окружающей среды и личности самого человека могут возникать и эпигенетические изменения генома, непосредственно влияющие на развитие тревоги и депрессии [124, 130]. Ученые указывают следующие эпигенетические механизмы: ацетилирование гистонов, метилирование ДНК и регуляция некодирующих участков РНК [198]. Таким образом, в ряде работ описана обнаруженная связь метилированного промоторного участка гена BDNF с депрессивной симптоматикой [112]. Эпигенетические изменения обнаружены, также, в генах, участвующих в контроле работы ГГА – оси [146]. Так, при изучении ацетилирования гистонов в посмертных образцах головного мозга пациентов с депрессией и без нее, Н.Е. 3rd Covington et al., показали, что ацетилирование гистонов по остаткам H3K14 в области прилежащих ядер было более выражено у больных депрессией, а также отмечался сниженный уровень гистондеацетилазы-2 [113].

Важным представляется отметить связь микро-РНК с тревожно-депрессивными состояниями, выявленную многими исследователями. В исследованиях отмечается, что обнаруженная взаимосвязь позволяет рассматривать микро-РНК как возможный биомаркер для диагностики депрессии

и тревоги, а также для оценки ответа на антидепрессивную медикаментозную терапию [174]. В частности, Gururajan с коллегами выявили значительное снижение экспрессии микроРНК let-7c и let-7b у пациентов с депрессией и тревогой, которые не поддаются стандартной фармакотерапии [175]. Рядом автором указывается выраженное снижение экспрессии таких микро-РНК, как miR-142-5p, miR-142-3p, miR-494, miR-376a, miR-496, miR-369-3p, miR-23b, в префронтальной коре головного мозга больных с тревогой и депрессией [174]. Данные доклинических исследований, полученные исследователями, указывают на связь этих микро-РНК с реакцией пациентов на антидепрессивное лечение [176].

Недавние исследования также подчеркивают значимость экзосом (межклеточных комплексов) в коммуникации между клетками. Экзосомы переносят в клетки молекулы ДНК, мРНК, микро-РНК и белковые компоненты. Экзосомы, продуцируемые астроцитами, оказывают нейропротекторное воздействие, способствуя улучшению нейропластичности благодаря прионному белку PrP, который защищает нейроны головного мозга от гипоксии и окислительного стресса [174].

Указанные факторы связаны и с иммунными и эндокринологическими механизмами, участвующими в развитии тревоги и депрессии [89, 94]. Однако, текущий уровень научного познания пока не позволяет четко обозначить связь между определенными генетическими факторами и развитием депрессии и тревоги.

1.5. Роль иммуно-эндокринологических механизмов в развитии смешанного тревожного и депрессивного расстройства

Множество исследований, ведущихся в последние годы, показывают, что между психическим состоянием человека и его иммунной системой существует связь. Некоторые исследования выявляют взаимосвязь между иммунной, лимбической и эндокринной системами и исследуют их роль в возникновении тревожно-депрессивных расстройств [38, 102]. Иммунная и психическая системы регулируются двунаправленно, имеет общую доминанту управления, общие

рецепторы и гуморальные регуляторы [41, 44, 45]. Исходя из этого, необходимо изучать и иммунологические аспекты формирования тревоги и депрессии.

Хронический стресс, являющийся предиктором многих психических заболеваний, в том числе и смешанного тревожного и депрессивного расстройства, связан с высокой выработкой медиаторов воспаления и увеличенным риском развития инфекционных заболеваний и хронического системного воспаления. Провоспалительные цитокины активируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, что увеличивает выработку кинуренина, который опосредованно влияет на снижение выработки серотонина [54]. Тревожные и депрессивные состояния могут провоцироваться различными иммунными реакциями организма [165].

Изменение реактивности астроглиальных клеток под влиянием различных стрессоров приводит к нейровоспалению, которое происходит через выброс таких веществ, как BDNF, NGF, GDNF и глюкокортикоидные гормоны [162]. Указанные факторы приводят к появлению иммуносупрессии и изменению гормонального и иммунного статусов. Таким образом, можно говорить о возникновении некоего «порочного круга» – стресс вызывает изменения морфологии и нейронов головного мозга, а, значит, изменения гормонального и иммунного статусов, что, в свою очередь, провоцирует усиление симптоматики тревожно-депрессивного расстройства.

Так, в условиях отсутствия тревоги и депрессии нейроны вырабатывают хемокин фракталкин (CX3CL1) и колониестимулирующий фактор-1 (CSF1), влияющие на иммунные клетки [162]. Исследования показали, что у трансгенных экспериментальных мышей с рецессией гена CX3CR1 угнетены нейронные связи гиппокампа и общий нейрогенез, и обнаруживаются признаки тревоги и депрессии [132]. Кроме того, ряд авторов отмечает в своих работах, что в плазме крови и ликворе пациентов с тревогой и депрессией увеличивается содержание провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли TNF, интерлейкины IL-6 и IL-1 [162]. Помимо этого, отмечается и изменения практически во всех иммунологических и метаболических показателях у пациентов с тревогой и

депрессией [41]. Таким образом, можно предположить, что нейровоспаление является важным компонентом в развитии тревожной и депрессивной симптоматики. Рассмотрим этот фактор подробнее.

Данные исследований о влиянии антидепрессантов на иммунную систему подтверждают роль нейровоспаления в развитии тревожных и депрессивных состояний. Несколько авторов отмечают, что использование антидепрессантов снижает уровни IL-6, фактора некроза опухоли, IL-10 и хемокина CCL-2 в плазме крови [177]. К.М. Kulmatycki и коллеги продемонстрировали связь между повышенной активностью провоспалительных медиаторов и сниженной эффективностью антидепрессивной терапии [168]. Эти же авторы подчеркивают, что нейровоспаление может усиливать устойчивость к медикаментозному лечению тревоги и депрессии, отмечая корреляцию между увеличенной экспрессией генов провоспалительных цитокинов и сниженной реакцией на антидепрессанты [168].

Исследования указывают, что воздействие стрессоров на организм значительно влияет на функционирование иммунной системы, провоцируя нейровоспаление. Так, симпатическая система, как участник ответа организма на воздействие стресса, напрямую связана с ГГА – осью [162]. Под воздействием стрессовых факторов симпатическая система усиливает выработку норадреналина, который стимулирует активность прогениторных иммунных клеток и вызывает увеличение количества гранулоцитов и моноцитов в крови [179]. Milenkovic V. M. и коллеги отмечают в своих исследованиях, что стресс активирует специфические сигнальные пути: паттерны, связанные с патогенами (PAMP), и молекулярные фрагменты, связанные с опасностью (DAMP). Эти сигнальные пути способствуют выбросу провоспалительных цитокинов [207].

В иммунном ответе на стресс участвует, также, и специальный олигомерный комплекс, отвечающий за активацию иммунного ответа – инфламасома NLRP3 [152]. Инфламасома провоцирует выброс провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 β (IL-1 β) и интерлейкина 18 (IL-18) [172]. Инфламасома запускает воспалительный каскад, ведущий к пироптозу – программируемой клеточной гибели [119]. Ряд авторов подтверждает связь системы инфламасомы с тревожно-

депрессивной симптоматикой, не получающих лечения, выявив в сыворотке крови повышение экспрессии NLRP3 и уровня IL-1, что опосредованно влияет на тяжесть заболевания [203].

Сегодняшний уровень исследований позволил рассматривать непосредственную связь психической дезадаптации с изменением иммунных и эндокринологических показателей [1, 187]. Особое место среди них занимает гипофизарный гормон пролактин. Имеющиеся литературные данные указывают на повышение уровня пролактина при стрессовых состояниях [155, 157], и связывают это явление с участием гормона в предотвращении отрицательного влияния стрессорных факторов на защитные функции организма [156, 181]. Многочисленные научные данные свидетельствуют о повышенных значениях тревоги и депрессии у женщин с повышенным уровнем пролактина в сыворотке крови [188].

Все больше данных, полученных в исследованиях, свидетельствуют о том, что при воздействии стрессовых факторов в организме повышается уровень циркулирующего кортизола. Кортизол – это глюкокортикоидный гормон, уменьшающий интенсивность воспаления через угнетение высвобождения провоспалительных цитокинов. Так, было показано, что острое и хроническое стрессовое воздействие увеличивает риск клинически более выраженного соматического заболевания. По данным исследований S. Cohen и соавт., в которых участники подвергались воздействию вируса, вызывающего симптомы простуды, наиболее выраженная соматическая симптоматика (затруднение носового дыхания и выделения из носа) отмечалась у испытуемых, находившихся в длительном (хроническом) стрессовом состоянии [127]. По данным исследователей G. Hodes с соавт., в иммунной системе исследованных ими мышей присутствовали индивидуальные различия, способствовавшие устойчивости или восприимчивости к стрессу [161]. Так, было показано, что у стрессоустойчивых мышей определялся более низкий уровень провоспалительного цитокина IL – 6 в ответ на воздействие острого стресса, чем у восприимчивых к стрессу мышей. Ученые объясняют это явление глюкокортикостероидной резистентностью – феноменом, когда организм

восприимчивых к стрессу мышей адаптировался к первоначальному увеличению секреции кортизола путем снижения реактивности иммунных клеток. Таким образом, воздействие хронического стресса коррелирует с повышенной глюкокортикостероидной активностью, а, следовательно, и более высоким риском развития инфекционных заболеваний.

1.6. Взаимосвязь носительства антигенов системы АВ(0) и развития тревоги и депрессии. Особенности риска инфицирования различными вирусами при тревоге и депрессии

Резюмируя вышесказанное, можно предположить, что патогенез тревоги и депрессии регулируется множеством процессов, происходящих на различных уровнях организации организма. Исходя из этого, на текущий момент научного развития невозможно выделить единственную причину формирования патологических процессов в психике. Соответственно, можно предполагать о различных гипотезах, описывающих вклад того или иного фактора в формирование тревоги и депрессии.

По имеющимся научным данным [41, 42, 94], между носительством определенных групп системы АВ(0) и риском возникновения некоторых психических и инфекционных заболеваний существует связь. По данным исследований А.А. Зайченко [36], уровень депрессии у носителей группы крови АВ (как у женщин, так и у мужчин) был достоверно выше, чем у носителей других групп.

Нельзя исключать и инфекционный компонент патогенеза тревоги и депрессии. Так, Nobuyuki Kobayashi с соавт. утверждают, что вирус простого герпеса человека типа 6В достоверно увеличивает риск возникновения депрессии и тревоги [158]. Также, по имеющимся научным данным, вирус простого герпеса человека вызывал у пациентов с расстройствами настроения инфекционное поражение мозжечка головного мозга [114]. Указанный вирус имеет специфический белок его латентной фазы SITH-1, чьи антитела обнаруживались в значительно большем количестве у пациентов с депрессией и тревогой, чем у лиц

без психических нарушений [158]. Согласно предположению ученых [158], изначально вирус простого герпеса человека типа 6В попадает в органы дыхания, откуда проникает в астроциты обонятельных луковиц, связанных с головным мозгом и являющихся также и иммунным органом [145]. По данным исследования, у экспериментальных мышей после заражения их вирусом простого герпеса человека 6В и перехода острой инфекции в латентную фазу уменьшался объем луковиц, а тест с подвешиванием за хвост показал, что зараженные мыши чаще оставались неподвижными, что косвенно указывает на признаки депрессии [158].

C. Conejero-Goldberg et al. выделил герпесвирусы и *Toxoplasma gondii* в орбитальной лобной коре головного мозга у пациентов с расстройствами настроения и биполярным аффективным расстройством [208].

Некоторые научные данные свидетельствуют о статистически значимом изменении вирусного статуса (вирус Эпштейн-Барра, цитомегаловирус, вирус простого герпеса человека) у пациентов, страдающих смешанным тревожным и депрессивным расстройством [76]. Однако, согласно полученным результатам исследований, носительство вирусов герпесной группы не приводило к влиянию на психический статус пациентов [19].

Тем не менее, в настоящее время не существует достаточного количества исследований, говорящих о связи носительства определенных антигенов системы АВ (0) и риском возникновения тревоги и депрессии. Также, крайне малое количество источников может подтвердить взаимосвязь наличия тревоги и депрессии и повышенного риска инфицирования вирусами простого герпеса человека, Эпштейн-Барра и цитомегаловирусом. Важным является дальнейшее изучение этой темы, чтобы обеспечить, в будущем, комплексный подход к пониманию патогенеза тревоги и депрессии.

1.7. Фармакологическая терапия смешанного тревожного и депрессивного расстройства

Как уже упоминалось ранее, гетерогенный характер депрессии и тревоги значительно затрудняет поиск эффективных методов их лечения. При терапии

смешанного тревожно-депрессивного расстройства необходимо учитывать оба аспекта патологии — и тревожные, и депрессивные проявления. В этой связи актуально использование антидепрессантов, обладающих одновременно антидепрессивным и анксиолитическим эффектом. Более того, в последние годы появились новые подходы к лечению тревоги и депрессии [2]. Однако в современной литературе недостаточно данных, которые могли бы служить руководством для практикующих клиницистов при выборе дифференцированных терапевтических стратегий [71, 93, 97, 108, 194]. Кроме того, на текущем этапе развития науки отсутствуют чёткие биомаркеры, позволяющие точно оценить эффективность антидепрессивной терапии. Помимо этого, в лечении некоторых случаев тревоги и депрессии используются и так называемые «малые» нейрорептики и другие психотропные препараты [1, 28].

Одновременно с этим, данные многочисленных клинических исследований предоставляют возможность чётко оценить особенности различных групп антидепрессантов и провести их дифференциацию внутри каждой группы. Например, такой побочный эффект некоторых антидепрессантов, как сонливость, может быть использован у пациентов с жалобами на бессонницу. Прибавка массы тела может быть положительным «побочным эффектом» у пациентов со сниженным аппетитом и потерей массы тела. Напротив, антидепрессант, имеющий в числе своих побочных эффектов снижение аппетита, может быть использован у пациентов с гиперфагией.

В целом, при выборе антидепрессанта необходимо руководствоваться знаниями о вовлеченности ряда медиаторных систем в патогенез депрессии и тревоги, что было описано в предыдущих главах настоящего обзора. Ряд исследований подтвердил явную роль медиаторных систем в развитии тревожных и депрессивных расстройств, изучая антидепрессивное действие антагониста NMDA-рецепторов — кетамина [167]. Кетамин воздействует на глутаматергическую систему, блокируя NMDA-рецепторы, расположенные на тормозных ГАМК-ергических интернейронах [167]. Кетамин также способствует восстановлению нарушенной работы ГАМК-системы, которая связана с

тревожными и депрессивными состояниями. В частности, в некоторых исследованиях показано, что однократное применение кетамина увеличивает уровень пре- и постсинаптических маркеров GAD65/67, везикулярного транспортера ГАМК и гефрина, недостаток которых наблюдается при тревоге и депрессии [171].

Исследователи отмечают, что С-стереоизомер кетамина прошел фазу III клинических испытаний и получил одобрение Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для использования в лечении клинической депрессии и тревожных расстройств [144]. Однако, указанное вещество относится к списку наркотических средств и психотропных препаратов, оборот которых запрещен в Российской Федерации. Вследствие этого, данный абзац носит образовательный характер.

На данном этапе развития психиатрии, для лечения смешанного тревожного и депрессивного расстройства, в качестве препаратов первой линии относятся антидепрессанты групп ОИМАО, СИОЗС, NaССа и СИОЗСиН [59]. Эти препараты обладают хорошей переносимостью, тщательно изучены и могут использоваться как в психиатрии, так и в общей медицинской практике [71, 93, 97, 108, 194]. Исследования, проводимые по всему миру, показывают высокую эффективность (от 60% до 80%) антидепрессантов при лечении симптомов тревоги и депрессии как изолированно, так и в рамках смешанного тревожного и депрессивного расстройства [6, 56, 63, 72, 109]. Кроме того, они имеют массу достоинств:

1. Минимальная выраженность нежелательных побочных явлений, что оказывает прямое влияние на комплаенс.
2. Относительная безопасность при возможной передозировке этих препаратов [73, 131, 178, 186].
3. Низкий индекс взаимодействия с другими лекарственными препаратами.
4. Возможность терапии фиксированными дозами или низкая потребность в титрации дозы.

Рассмотрим группу препаратов, применяемых в качестве терапии первой линии при расстройствах тревожно-депрессивного спектра.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) являются одной из самых распространенных групп антидепрессантов, используемых как в психиатрической практике, так и в общей медицине. Механизм их действия заключается в блокировке обратного захвата серотонина пресинаптическими нейронами, что приводит к увеличению концентрации в синаптической щели. Согласно данным некоторых исследователей, СИОЗС в первую очередь воздействуют на определенный подтип серотониновых рецепторов – 5HT-1 [58], хотя возможны и другие механизмы взаимодействия. Разные представители группы обладают различными эффектами. Например, Флуоксетин чаще всего используется для терапии адинамической депрессии с доминированием апатического или тоскливого радикала [92]. Напротив, Флувоксамин особенно эффективен при терапии депрессивных состояний, сопровождающихся выраженной тревожностью, включая случаи смешанного тревожного и депрессивного расстройства [92]. Другие препараты этой группы (Сертралин, Циталопрам, Пароксетин) отказывают лечебное действие и на депрессии и выраженным моторным и идеаторным торможением, и на тревожные ажитированные депрессии [72]. Кроме того, исследования показывают высокую эффективность СИОЗС при лечении панических атак и социальной фобии [31].

СИОЗС практически не оказывают действия на адренергическую и холинергическую системы. Тем не менее, среди нежелательных эффектов терапии отмечены нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, тошнота, рвота, диарея, нарушения сексуальной функции, ослабление эрекции, частичная или полная аноргазмия [59]. Также, в первые дни применения флуоксетина у большинства пациентов наблюдается инициальное нарастание тревоги. Но, с другой стороны, ряд рандомизированных клинических плацебо – контролируемых исследований показал, что флуоксетин обладает выраженным отсроченным противотревожным эффектом, помимо антидепрессивного [111, 147].

Особого внимания заслуживает ряд препаратов последнего поколения с одним из ярких представителей: препаратом Флувоксамин. Флувоксамин – представитель группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина,

антидепрессант, обладающий и анксиолитическим действием [68]. По сравнению с другими препаратами этой группы, лучше переносится, так как обладает менее выраженной антихолинергической активностью [68]. Препарат избирательно подавляет обратный захват серотонина нейронами из синаптической щели, блокируя работу мембранного насоса на пресинаптической мембране. Это способствует усилению серотонинергической передачи и снижению скорости метаболизма серотонина. Он также ингибирует обратный захват серотонина в тромбоцитах, оказывая минимальное влияние на обратный захват дофамина и норадреналина. Препарат практически не влияет на гистаминергические, альфа- и бета-адренергические, м-холинергические, дофаминергические рецепторы, а также на рецепторы 5-HT₁ и 5-HT₂. Последние исследования безопасности Флувоксамина отмечают его высокий уровень безопасности: прием Флувоксамина не является причиной отмены грудного вскармливания [150]. Препарат зарегистрирован более, чем в 80 странах для лечения депрессий различного генеза и обсессивно-компульсивного расстройства. В Российской Федерации применение Флувоксамина разрешено не только у взрослых, но и у детей и подростков.

Однако, в отличие от других препаратов из группы СИОЗС, повышает активность ГАМК-ергической системы и тормозит катаболизм мелатонина, благодаря чему обладает выраженным противотревожным действием и влияет на качество и длительность сна, что может быть эффективным при сочетании тревоги и депрессии [13, 104]. Также, ряд исследователей свидетельствует о кардиопротективных, анальгезирующих и противовоспалительных свойствах указанного препарата, что может быть использовано при лечении депрессивных состояний, коморбидных не только с тревогой, но и с болевым синдромом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, воспалительным сдвигом в цитокиновом профиле и метаболическими нарушениями [154, 196, 201]. Зарубежные авторы упоминают и о выявленных иммуномодулирующих свойствах Флувоксамина [148].

Таким образом, Флувоксамин обладает рядом преимуществ по сравнению с другими представителями группы СИОЗС в отношении лечения смешанного

тревожного и депрессивного расстройства, обладая сбалансированным – не только антидепрессивным, но и анксиолитическим – действием, благодаря σ -1-агонистическому механизму действия.

Введение в тактику лечения пациентов с психическими заболеваниями иммунотерапии находит свое отражение в истории. Развитие психонейроиммунологии берет свое начало в работах И.П. Павлова, М. Щедловски и др. Особого упоминания требуют и работы Л.А. Стукаловой, разивавшей методологию иммунотерапии пациентов с шизофренией в г. Воронеже [98]. В целом, психоиммунология является быстро развивающимся и актуальным направлением дополнительной терапии психических заболеваний [189]. Препараты, воздействующие на иммунную систему, могут оказаться перспективными для терапии депрессии и тревожных состояний [43, 46, 69]. Исследования продемонстрировали, что блокировка рецепторов для DAMP (молекулярных фрагментов, связанных с повреждениями и вызывающих неинфекционное воспаление) и PAMP (молекулярных фрагментов, вызывающих воспалительную реакцию при воздействии инфекционных агентов) способствует снижению выраженности депрессивных и, возможно, тревожных симптомов [162]. Таким образом, препараты, обладающие противовоспалительным и иммуностимулирующим действием, могут быть перспективными в терапии депрессивных и тревожных состояний [9, 90].

Препараты, обладающие антигипоксантным, мембранопротекторным и антиоксидантным действием также заслуживают особого внимания [9, 20, 34].¹¹ На сегодняшний день указанные препараты находят широкое применение в клинической практике в Российской Федерации¹². Например, препараты тиоктовой кислоты могут оказывать влияние на антиоксидантную активность, а, значит, и метаболический иммунитет, однако, оказывают сниженное воздействие на соматический статус пациентов [79]. Кроме того, в исследовании

¹¹ Цит. по статье Метаболическая и иммуномодулирующая терапия в лечении осложненных гнойно-воспалительных заболеваний / В. А. Земскова, Н. И. Бакулева, Ю. А. Трубочанина [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 89-93. – DOI 10.24412/2075-4094-2023-4-3-1

¹² Там же.

Н.П. Портянниковой с соавт. показано невыраженное влияние препаратов тиоктовой кислоты на психоэмоциональный статус пациенток гинеколога, в частности, на уровень тревоги и депрессии [83]. Полученные результаты, с одной стороны, позволяют ожидать улучшения показателей метаболического иммунитета, с другой же стороны, приводят к ограниченным возможностям применения тиоктовой кислоты у пациентов с тревогой, депрессией и выраженным астеническим радикалом.

Другие препараты, созданные на основе эндогенного антиоксиданта глутатиона, показывают также высокую степень влияния на метаболический иммунитет и устранение токсических эффектов других лекарственных средств. Однако, в литературе отсутствуют сведения, указывающие на возможное воздействие препаратов глутатиона на психический статус, особенно, у пациентов с тревогой и депрессией [5].

Экзогенные антиоксиданты (токоферол) также показывают высокую эффективность в отношении антиокислительной активности у пациентов с дегенеративными заболеваниями скелетно-мышечной системы, однако, данные о возможном влиянии на психопатологические проявления у пациентов с расстройствами тревожно-депрессивного спектра отсутствуют [5].

Упоминания заслуживает и аминокислота глицин, обладающая антиоксидантными, анитоксическими, энергогенными свойствами, а также регулирующая работу NMDA-рецепторов, а также препараты на ее основе. Имеющиеся научные данные позволяют сделать вывод о способности глицина уменьшать выраженность психоэмоционального стресса, снижать в некоторой степени депрессивные проявления, улучшать циркадные ритмы, оказывать влияние на алгетическую систему [65]. Помимо этого, указана и некоторая антивирусная способность глицина [65]. Однако, глицин в указанных исследованиях предполагается рассматривать, в первую очередь, как антигипоксанта́льный препарат, так как сведения о его иммуномодулирующих свойствах противоречивы.

Другим представителем антиоксидантных средств может служить Этилметилгидроксипиридина сукцинат. Препарат является производным витамина В₆ (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина) и янтарной кислоты, может обладать антиоксидантным, антигипоксическим, ноотропным, противосудорожным, анксиолитическим, и, по некоторым данным, иммуномодулирующим действием [38, 41, 77, 107]. В исследовании с использованием лабораторных животных был продемонстрирован цереброактивный эффект, снижающий летальность у крыс, на модели пневмококкового бактериального менингита [91].

Выявлено эффективное действие Этилметилгидроксипиридина сукцината на снижение воспаления пародонта у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [15]. Воронежские ученые в своем исследовании изучали действие Этилметилгидроксипиридина сукцината на микроциркуляцию в капиллярной сети глаз и выявили достоверное увеличение скорости зрительно-моторных реакций, а также улучшение когнитивных функций у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [103].

Препарат показал свою высокую эффективность и в коррекции постковидного синдрома у пациентов с цереброваскулярными нарушениями: в исследовании он улучшал когнитивные функции, купировал состояние астении и инсомнические нарушения [60]. Другое подобное исследование показало улучшение электрокардиографических, эхокардиографических и лабораторных показателей у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и постковидным синдромом [64]. Включение этилметилгидроксипиридина сукцината в терапию у пациентов с ОНМК (острой и острой период) позволило достоверно нормализовать гомеостаз и липидные показатели крови (в сравнении с группой пациентов, получающих базовое лечение) [74].

По изложенным научным данным можно сделать вывод и о влиянии этилметилгидроксипиридина сукцината и на метаболический иммунитет – указанный препарат подавляет перекисное окисление липидов, усиливает работу антиоксидантной системы, повышая активность супероксиддисмутазы и ингибируя свободно-радикальные реакции. Кроме того,

этилметилгидроксипиридина сукцинат оказывает антистрессовое, энергогенное и анксиолитическое действие, что особенно актуально в рамках астенического и тревожного радикалов при течении смешанного тревожного и депрессивного расстройства [25, 87]. Однако, имеющиеся научные данные в недостаточной мере раскрывают потенциал этилметилгидроксипиридина сукцината в отношении воздействия на конкретные тревожно-депрессивные проявления и иммунологические нарушения.

На основании вышенаписанного можно предположить, что этилметилгидроксипиридина сукцинат, в сравнении с другими антигипоксантами средствами, проявляет более высокую активность не только в отношении психопатологических проявлений, но и возможных иммунологических нарушений, что делает его препаратом выбора в данном исследовании.

Таким образом, в лечении смешанного тревожного и депрессивного расстройства важно придерживаться комплексного подхода, учитывая все большую актуальность мультимодальной стратегии лечения во многих областях медицины. Данные литературы свидетельствуют о многофакторной природе тревоги и депрессии. Существующие же методы лечения зачастую не приводят к желаемому терапевтическому эффекту. Тем не менее, влияние иммунной системы, факт носительства вирусов герпесной группы и генетических маркеров крови недостаточно изучены, что приводит к необходимости более глубокого исследования темы с целью повышения эффективности стандартной психофармакологической терапии и повышения качества жизни пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Исследование проводилось на базе дневного стационара Казенного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер», являющегося клинической базой кафедры психиатрии с наркологией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; с использованием ресурса иммунологической лаборатории Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД». ^{13,14}

При проведении исследования соблюдались этические нормы, сформулированные в Хельсинской декларации 1964 года в модификации 41 Всемирной Ассамблеи (Гонконг, 1989 г.) и 52-й Генеральной ассамблеи ВМА (Эдинбург, Шотландия, 2000 г.), в Лиссабонской Декларации о правах пациентов (34-я ВМА, Лиссабон, Португалия, 1981 г.), в разделе V Кодекса врачебной этики, принятого на II-м Всероссийском Пироговском съезде врачей (1997 г.).

Исследование было одобрено на заседании Этического комитета ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко» МЗ РФ (протокол № 4 от 21.09.2020 г.), на заседании Проблемной комиссии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко» МЗ РФ (протокол № 1 от 28.09.2020 г.), на заседании Ученого совета ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко» МЗ РФ (протокол № 4 от 24.11.2020 г.), на заседании Локального Этического Комитета КУЗ ВО «ВОКПНД» (Протокол № 02\1 от 17.12.2020 г.).

¹³ Цит. по статье Особенности иммуно-метаболического статуса у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, А. М. Бочарников, О. Ю. Ширяев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 1. – С. 83-91. – DOI 10.33920/med-01-2401-08

¹⁴ Цит. по статье Взаимосвязь симптомов тревоги, депрессии и иммуно-метаболических показателей у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев, В. А. Земскова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 2. – С. 173-183. – DOI 10.33920/med-01-2402-01

Пациенты имели право прекратить свое участие в исследовании в любое время, независимо от причины. Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Пациенты, находящиеся под наблюдением врача-психиатра с диагнозом «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство»;
2. Возраст пациентов 22-55 лет;
3. Наличие письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании;
4. Отсутствие в момент проведения исследования в качестве медикаментозной терапии любых препаратов, кроме Флувоксамина.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Наличие соматической или инфекционной патологии в периоде обострения;
2. Наличие онкологической патологии в анамнезе;
3. Наличие сахарного диабета любого типа в анамнезе;
4. Наличие тяжелых аллергических заболеваний/реакций в анамнезе;
5. Наличие любой лекарственной непереносимости;
6. Наличие экзогенно-органического поражения ЦНС (черепно-мозговые травмы, опухоли, нарушения мозгового кровообращения, нейроинфекции в анамнезе);
7. Наличие химической зависимости в анамнезе;
8. Наличие ВИЧ-инфекции/аутоиммунных заболеваний в анамнезе;
9. Наличие любого психического расстройства, кроме смешанного тревожного и депрессивного расстройства;
10. Отказ пациента принимать участие в исследовании.

2.2. Общая характеристика исследуемой когорты пациентов

На этапе скрининга в исследование было отобрано 154 пациента, соответствующих критериям включения, а после исключения пациентов, не соответствовавших этим критериям, в исследование было включено 100 пациентов.

Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Все пациенты находились под наблюдением врачей-психиатров КУЗ ВО «ВОКПНД» и проходили лечение в дневном стационаре КУЗ ВО «ВОКПНД» на момент участия в исследовании. Всем пациентам в дневном стационаре врачом-психиатром был выставлен диагноз «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство». Возраст пациентов был от 22 до 55 лет (средний $38,5 \pm 6,7$ лет), гендерный состав – 61 женщина, 39 мужчин (негетерогенный гендерный состав определялся количеством подходящих под критерии включения в исследование пациентов). По данным анамнеза пациенты находились на стационарном лечении в дневном стационаре КУЗ ВО «ВОКПНД» от 1 до 5 раз. Никто из включенных в исследование пациентов не обращался за помощью к психиатру как минимум 1 год до начала исследования.^{15,16}

При включении в исследование каждый пациент давал информированное согласие. Данные о пациенте, анамнестические сведения, результаты исследования заносились в «Индивидуальную карту пациента». По мере включения в исследование каждый участник проходил психопатологическое обследование, анкетирование для выявления иммунопатологических симптомов, общеклиническое и психометрическое обследование.

Дизайн исследования приведен на рисунке 2.2.1.

¹⁵ Цит. по статье Особенности иммуно-метаболического статуса у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, А. М. Бочарников, О. Ю. Ширяев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 1. – С. 83-91. – DOI 10.33920/med-01-2401-08

¹⁶ Цит. по статье Взаимосвязь симптомов тревоги, депрессии и иммуно-метаболических показателей у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев, В. А. Земскова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 2. – С. 173-183. – DOI 10.33920/med-01-2402-01

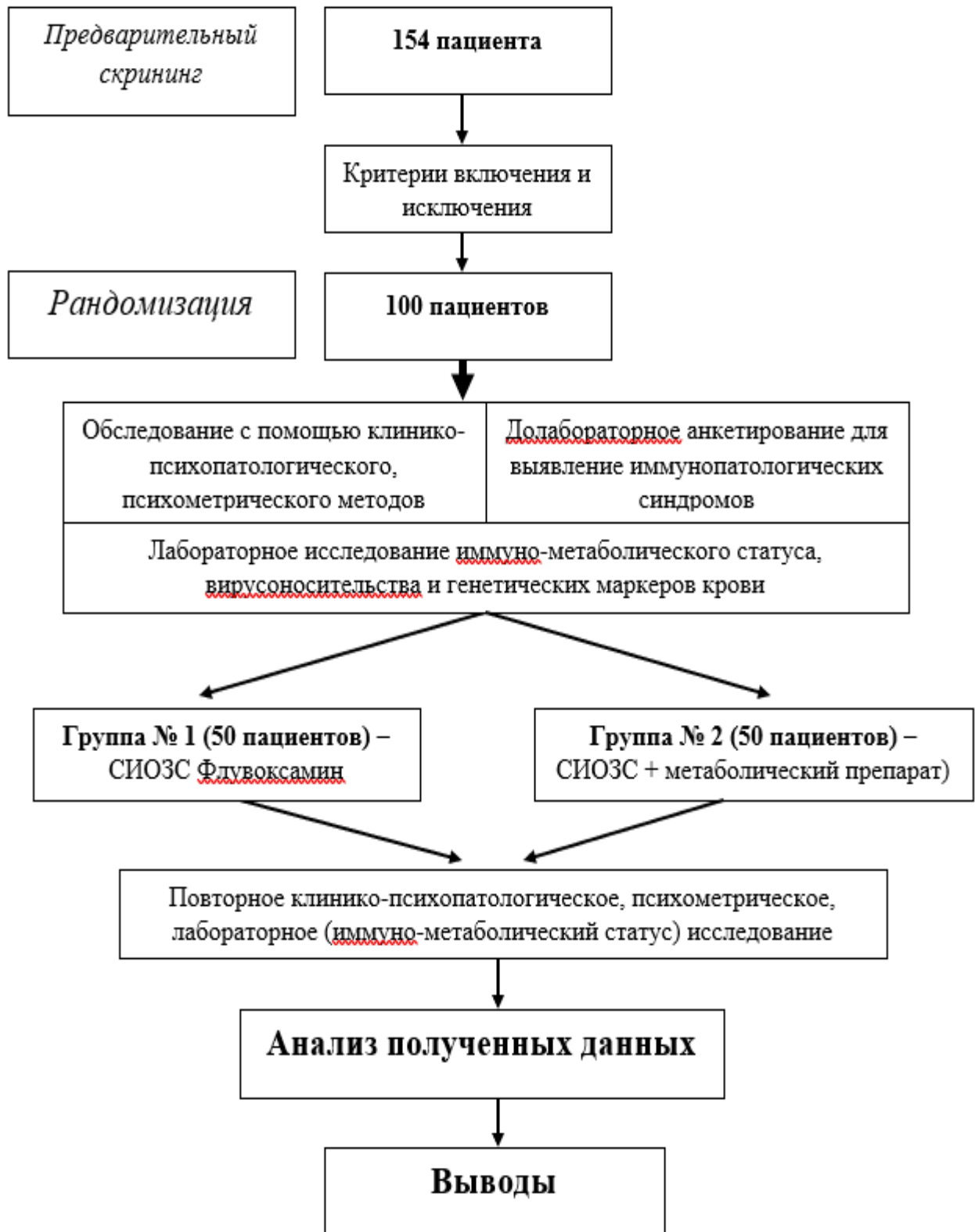


Рисунок 2.2.1 – Дизайн исследования

В таблице 2.2.1 приведено распределение пациентов с данным заболеванием по гендерному составу. Разнородный гендерный состав определялся по соответствию подходящих под критерии включения и исключения в исследование пациентов.

Таблица 2.2.1 – Распределение пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством по гендерному составу^{17,18}

Нозологическая форма	Число пациентов		
	Всего	Мужчины	Женщины
Смешанное тревожное и депрессивное расстройство	100	39	61

В таблице 2.2.2 приведено распределение пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством согласно вариантам лечения.

Таблица 2.2.2 – Распределение пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством согласно вариантам лечения

Нозологическая форма	Количество пациентов	Схема лечения
Смешанное тревожное и депрессивное расстройство	50 человек	Стандартная психофармакологическая терапия (ПФТ)
	50 человек	ПФТ+метаболический препарат

В таблице 2.2.3 приведено распределение пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством по наличию антител к вирусам герпесной группы.

¹⁷ Цит. по статье Особенности иммуно-метаболического статуса у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, А. М. Бочарников, О. Ю. Ширяев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 1. – С. 83-91. – DOI 10.33920/med-01-2401-08

¹⁸ Цит. по статье Взаимосвязь симптомов тревоги, депрессии и иммуно-метаболических показателей у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев, В. А. Земскова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 2. – С. 173-183. – DOI 10.33920/med-01-2402-01

Таблица 2.2.3 – Распределение пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством по наличию противовирусных антител^{19,20}

Противовирусные антитела	Количество пациентов (n)	% пациентов от общего числа
ВЭБ+ЦМВ+ВПГ	58	58
ВЭБ+ЦМВ	25	25
ВЭБ+ВПГ	17	17

Примечания: ВЭБ – Вирус Эпштейн-Барра, ЦМВ – цитомегаловирус, ВПГ – вирус простого герпеса человека.

В таблице 2.2.4 приведено распределение пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством по наличию генетических маркеров крови по системе АВ(0).

Таблица 2.2.4 – Распределение пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством по наличию генетических маркеров крови

Генетические маркеры крови	Количество пациентов	% пациентов от общего числа
I (0)	32	32
II (A)	42	42
III (B)	26	26
Rh+	71	71
Rh-	29	29

В таблице 2.2.5 представлена частота встречаемости психопатологических симптомов у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством.

¹⁹ Цит. по статье Особенности иммуно-метаболического статуса у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, А. М. Бочарников, О. Ю. Ширяев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 1. – С. 83-91. – DOI 10.33920/med-01-2401-08

²⁰ Цит. по статье Взаимосвязь симптомов тревоги, депрессии и иммуно-метаболических показателей у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев, В. А. Земскова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 2. – С. 173-183. – DOI 10.33920/med-01-2402-01

Таблица 2.2.5 – Психопатологические симптомы у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством (частота встречаемости)^{21,22}

Психопатологические симптомы (сформированные на основании жалоб пациентов, критериев МКБ-10 и данных шкалы HADS)	Σ пациентов	% пациентов от общего числа
1.Тревога, беспокойство	100	100
2.Утомляемость	88	88
3.Сниженное настроение	95	95
4.Расстройства внимания	87	87
5.Нарушения сна.	100	100
6.Плаксивость	100	100
7.Раздражительность	51	51
8.Сниженная самооценка	74	74
9. Соматические симптомы	85	85
10. Ощущение «кома в горле»	73	73
11.Пессимизм	98	98
12.Физическая слабость	100	100
13.Внутреннее напряжение	77	77
14.Астения	85	85
15.Расстройства памяти	96	96

Стандартная ПФТ, сроки лечения, методы лабораторного мониторинга пациентов, страдающих СТДР были стандартизованы в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными «Российским обществом психиатров» 24.08.2021 г. Исследование проводилось открытым способом. Все пациенты соблюдали режим назначенной терапии и наблюдались на всех этапах лечения. В качестве психофармакологической терапии все пациенты принимали препарат из группы СИОЗС Флувоксамин (как препарат выбора в текущем исследовании, обладающий не только антидепрессивным и анксиолитическим, но и иммуностропным действием) в дозировке от 50 мг до 100 мг перорально 1 раз в день на ночь. В качестве метаболитического препарата был избран Этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозировке 125 мг по 3 раза в день

²¹ Цит. по статье Особенности иммуно-метаболического статуса у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, А. М. Бочарников, О. Ю. Ширяев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 1. – С. 83-91. – DOI 10.33920/med-01-2401-08

²² Цит. по статье Взаимосвязь симптомов тревоги, депрессии и иммуно-метаболических показателей у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев, В. А. Земскова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 2. – С. 173-183. – DOI 10.33920/med-01-2402-01

перорально независимо от приема пищи в течение 14 дней.

Группа пациентов с СТДР из 100 человек (39,0 % мужчин и 61,0% женщин, в возрасте от 22 до 52 лет), была разделена на 2 подгруппы, рандомизированные по полу, возрасту, соответствию критериям включения и исключения. В каждую группу было включено по 50 человек, получающих Флувоксамин перорально 1 раз в день на ночь в дозировке 50-100 мг (группа № 1) и ту же дозировку Флувоксамина в сочетании с метаболическим препаратом Этилметилгидроксипиридина сукцинатом в дозировке 125 мг по 3 раза в день перорально независимо от приема пищи (группа № 2) в течение 14 дней согласно инструкции препарата.

Обследование проводилось четырехкратно – до начала лечения (Визит 1) (1 день поступления в стационар), на 1 день лечения (Визит 2), на 15 день лечения (Визит 3), а также катамнестически через 3 месяца после выписки из дневного стационара (Визит 4).

В качестве группы сравнения в исследование включались 30 человек, от 22 до 55 лет, 17 женщин, 13 мужчин, давших свое письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, не имевших любой психической или соматической патологии, не подходивших ни под один критерий включения в исследование [41]. Все участники группы сравнения заполняли Информационный листок участника группы сравнения. В соответствии с Национальным стандартом «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности» №348-ст от 29.12.2006 г., каждая лаборатория должна установить ее собственные референсные значения, используя данные от ее установленного в лаборатории оборудования и методов, что подтверждает необходимость включения в исследование группы сравнения, состоящей из здоровых людей. Этилметилгидроксипиридина сукцинат обладает антиоксидантными, антигипоксантами и мембранопротекторными свойствами, подавляет процессы перекисного окисления липидов, активирует супероксиддисмутазу, улучшает соотношение липидов и белков, а также нормализует структуру и функции клеточных мембран. Препарат регулирует работу мембрано-связанных ферментов (кальций-независимой фосфодиэстеразы,

аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), а также рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК- и ацетилхолинового), что повышает их способность к связыванию с лигандами и поддерживает структурную целостность биомембран. Кроме того, он снижает уровень ферментативной токсемии и эндогенной интоксикации. Поскольку у участников исследования предположительно имеется в наличии патология иммуно-метаболической системы, Этилметилгидроксипиридина сукцинат стал препаратом выбора, как обладающее эффектом ингибции свободно-радикального окисления и повышения активности супероксиддисмутазы (СРО- и АОС-зависимые звенья иммунитета) средство.

2.3. Методы исследования

В работе использовались следующие методы исследования:

1. клинико-психопатологический;
2. психометрический;
3. клинико-катамнестический;
4. клинико-иммуно-лабораторный (оценка результатов общего клинического анализа крови, иммунного статуса, включая ориентировочный и аналитический тесты, выявление с помощью вирусологического исследования вирусоносительства, оценка резус-фактора и генетических маркеров крови по системе АВ(0));
5. статистический.

2.3.1. Клинико-психопатологический и клинико-катамнестический методы

Проводился опрос пациента (клиническая беседа) и анализ данных медицинской документации. Выяснялся подробный анамнез заболевания, особенности течения расстройства. Оценивались как вербальные, так и невербальные проявления СТДР. Клиническая оценка и диагностика СТДР проводилась на основании МКБ-10. Клинические методы обследования пациентов включали оценку психиатрических симптомов: тревога, беспокойство, утомляемость, сниженное настроение, расстройства внимания, нарушения сна,

плаксивость, раздражительность, сниженная самооценка, соматические симптомы, ощущение «кома в горле», пессимизм, физическая слабость, внутреннее напряжение, астения, расстройства памяти. Указанные симптомы были сформированы путем анализа субъективных жалоб пациентов, данных шкалы HADS и анамнеза.

2.3.2. Психометрический метод

Психометрическая оценка проводилась с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale) – шкала, разработанная A.S. Zigmond, R.P. Snaitth для первичной оценки наличия симптомов тревоги и депрессии, в том числе, в психиатрических стационарах. В настоящем исследовании была использована Госпитальная шкала тревоги и депрессии (далее «Шкала»), состоящая из 14 пунктов: 7 подпунктов определения симптомов тревоги, 7 подпунктов определения симптомов депрессии. Пациентам было предложено самостоятельно заполнить Шкалу на отдельном бланке, в течение 10-15, не обсуждая свои ответы с кем-либо. К каждому вопросу прилагалось 4 варианта ответа. По завершению заполнения Шкалы баллы, набранные при обследовании, подсчитывались и суммировались. На основании полученных данных оценивалось наличие симптомов тревоги и депрессии.

2.3.3. Клинико-иммуно-лабораторный метод

У пациентов производился забор венозной крови из вены на локтевом сгибе в количестве 30 мл в пробирки «Vacurette» (GreinerBio-One, Австрия) с калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА-К3) [37]. В качестве лабораторного оборудования для определения гематологических маркеров воспаления (содержания лейкоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов (палочко- и сегментоядерных лейкоцитов), эозинофилов, моноцитов, СОЭ) использовали гематологический анализатор «SwelabAlfaBasic», Швеция, реактивы и контрольные материалы BouleMedical, Швеция (Таблица 2.3.1).

Таблица 2.3.1 – Сокращения и единицы измерения иммуно-метаболических показателей в норме

Показатель	Сокращение	Единицы измерения
Т-клетки - CD45+CD3+	Т	0,8-2,2 *10 ⁹ л
Т-хелперы - CD45+CD3+CD4+	Тх	0,6-1,6*10 ⁹ л
Т-цитотоксические - CD45+CD3+CD8+	Тц	0,19-0,65*10 ⁹ л
Активированные Т-лимфоциты CD3+HLA-DR	Так	0,03-0,2*10 ⁹ л
НК-клетки CD3-CD16-CD56+	НК	0,09-0,6*10 ⁹ л
CD18-маркер адгезии	Мад	0,09-0,6*10 ⁹ л
В-клетки - CD19+	В-кл	0,1-0,5*10 ⁹ л
Иммунные глобулины М	IgA	0,8-3,2 г/л
Иммунные глобулины А	IgM	0,5-2,7 г/л
Иммунные глобулины G	IgG	6,6-15,0 г/л
Циркулирующие иммунные комплексы	ЦИК	0-55 УЕ
Молекулы средней массы	МСМ	40-70 УЕ
Фагоцитарный показатель	ФП	55-90%
Фагоцитарное число	ФЧ	5-9 МТ
НСТ-тест спонтанный	НСТсп	5-12%
НСТ-тест активированный	НСТак	10-35%
Интерлейкин 4	ИЛ4	19,6 пкг/мл
Интерлейкин 6	ИЛ6	16,3 пкг/мл
Интерлейкин 8	ИЛ8	14,1 пкг/мл
Фактор некроза опухолей-альфа	ФНО-α	0,2 пкг/мл
Интерлейкин 10	ИЛ10	0,09-0,6*10 ⁹ л
Малоновый диальдегид	МДА	1,4+-0,1мкМ/л
Диеновые конъюгаты	ДК	30,3+-0,04 отн. ед. плот./мл
Кетодиены	КД	19,2+-0,02 отн. ед. плот./мл
Основания Шиффа	ОШ	30,04+-2,9 отн. ед. плот./мл
Битирозиновые сшивки	БС	0,3+-0,02 ОЕ/мл
Антиоксидантная активность крови	ОАА	65,3+-1,3мкМ/л
Витамин Е	ВЕ	20,9+-3,8мкМ/л
Супероксиддисмутаза	СОД	0,9+-0,03Пк/мл
Церулоплазмин	ЦП	264,2+-29,9 мкМ/л
Каталаза	К	31,1+-1,43мкМ/л

С помощью опросных анкет у пациентов определяли клинические иммунопатологические синдромы – иммунодефицитный, инфекционный, аллергический, аутоиммунный, лимфопролиферативный. На основании результатов анкетирования были сформированы группы риска развития иммунопатологических состояний и группы повышенного риска развития указанных состояний (при комбинации синдромов) (см. далее). Трактовка данных Анкеты выявления клинических симптомов иммунологических расстройств осуществлялась согласно следующему алгоритму [75].

Имунодефицитный синдром выставлялся при наличии 3-х положительных ответов на любые вопросы соответствующего раздела Анкеты.

Инфекционный синдром выставлялся при положительном ответе на 2 вопроса соответствующего раздела Анкеты.

Имунопатологический, лимфопролиферативный, аллергический синдромы выставлялись при положительном ответе на 1 вопрос соответствующих разделов Анкеты.

По итогам трактовки производилось заключение о принадлежности участника исследования к группе риска. Пациент относится к группе риска развития иммунологического расстройства при наличии хотя бы одного иммунопатологического синдрома, и к группе повышенного риска в случае наличия комбинации любых иммунопатологических синдромов.

Кроме этого, у участников исследования полуколичественным методом определяли наличие антител класса G против цитомегаловируса (ЦМВ), вируса простого герпеса (ВПГ), вируса Эпштейна-Барра (ВЭБ), их комбинаций и рутинными способом – антигены системы АВ(0) и резус-фактор крови [95].

Имунологическое обследование пациентов проводили на проточном цитофлуориметре NAVIOS Beckman Coulter; с помощью моноклональных антител CYTO-STATtetraCHROM идентифицировали клоны, субклоны лимфоцитов, клетки с адгезивными рецепторами; методом проточной цитометрии оценивали поглотительную способность фагоцитов; кислородзависимый метаболизм

нейтрофилов оценивали с помощью теста с нитросиним тетразолием; содержание циркулирующих иммунных комплексов оценивали спектрофотометрически по Haskova с полиэтиленгликолем; концентрацию иммунных глобулинов основных классов – турбодиметрическим методом на биохимическом анализаторе Chospitec, Голландия; уровень цитокинов определяли иммуноферментным методом на наборах фирмы «Протеиновый контур» [106].

Исследование параметров оксидативного стресса (факторов и белков свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантной системы АОС) осуществляли на спектрофотометре «MultiskanGo», (ThermoFisherScientific, Финляндия) с использованием сыворотки крови, полученной стандартным методом (центрифугирование при 3000 оборотах/мин в течение 10 минут).

2.3.4. Статистический метод

Главными принципами планирования контролируемого клинико-лабораторного мониторинга пациентов являлись рандомизация, репрезентативность групп пациентов, стандартизация сроков обследования и современных клинико-лабораторных методов обследования, формирование группы сравнения – здоровых лиц, давших письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Репрезентативность выборки определяли по формуле Л.Е. Холодова и В.П. Яковлева:

$$n = \frac{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}{(M_1 - M_2)^2} \quad (1),$$

где величины M_1 и M_2 – средние значения показателей в группе, σ_1 и σ_2 – средние квадратические отклонения, которые приближенно рассчитывают требуемое число пациентов в группе для получения объективных выводов.

Нормальность распределения показателей осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова [22], коэффициента вариации [21, 53]. С учетом нормальности показателей выбирали статистические критерии достоверности

различий – параметрический, Стьюдента [8] или непараметрический, Вилкоксона-Манна-Уитни [26].

Для устранения лабораторных ошибок определяли и исключали из анализа выскакивающие значения тестов из цифровых рядов по Йетсу [8].

Общие количественные изменения слагаемых иммуно-лабораторного статуса характеризовали динамикой средних величин параметров от исходного уровня, частотным, результирующим частотным анализом при выявлении количества (%) пациентов, в группе с значимой (II-III степенью иммунных расстройств) по конкретным показателям иммунограмм, методами графической визуализации параметров [42, 75, 95].

Качественные вариации иммунного статуса определяли путем расчёта степени иммунологических расстройств отдельных показателей по формуле:

$$\left(\frac{\text{показатель} \cdot \text{больного}}{\text{показатель} \cdot \text{здорового}} \cdot -1 \right) \times 100\% \quad (2),$$

Согласно формуле, при изменении величин параметров до 33% выставляется III незначимая степень иммунологических расстройств, от 34 до 66% — значимая II степень, выше 66% — выраженная I степень иммунных расстройств, которая при получении знака «-» характеризовалась как иммунологическая недостаточность (СИН), а со знаком «+» — гиперфункция иммунной системы (ГИС).

Из общего числа изученных лабораторных параметров пациентов традиционными методами выявляли показатели, достоверно отличные от заданного уровня, из которых с помощью коэффициента диагностической ценности (K_j), рассчитываемого по формуле [23]:

$$K_j = \frac{2 \cdot (\delta_1^2 + \delta_2^2)}{(M_2 - M_1)^2} \quad (3),$$

(где δ_1 и δ_2 – средние квадратичные отклонения, M_1 – средние арифметические величины показателей здоровых лиц, M_2 – у пациентов), из опытной группы идентифицировали сигнальные тесты с следующей трактовкой –

чем меньше по модулю рассчитанная величина K_j , тем выше уровень отличий данного параметра от заданного уровня. По первым 3 тестам согласно вышеприведенной методике определения степени изменения параметров формировали формулу расстройств иммунной системы (ФРИС), состоящую из 3 ключевых параметров, с указанием вектора и степени их вариаций от уровня нормы.

Этот же метод использовался и трактовался для определения формул гематологических (ФГР) расстройств.

Тот же коэффициент K_j позволял определить формулу мишеней иммунокоррекции (ФМИ) комплекса стандартной ПФТ с иммуномодулятором на основе учета аналогичных вариаций параметров от фоновых значений показателей у пациентов до лечения. На основании данных определения ФМИ, с помощью формулы:

$$\left\{ \left[\frac{P_{исх} - P_{тт}}{P_{исх}} \right] - \left[\frac{P_{исх} - P_{м}}{P_{исх}} \right] \right\} * 100\% \quad (4),$$

где $P_{исх}$ – исходное значение параметра, $P_{тт}$ – значение параметра после стандартной ПФТ, $P_{м}$ – значение параметра после лечения сочетанием стандартной ПФТ с иммуномодулятором. Особенного внимания заслуживает выявление «собственного» иммуотропного эффекта иммуномодулятора (ФМИсоб), независимого от стандартной ПФТ.

Достоверность результатов лабораторного обследования доказывалась с помощью параметрического (критерий Стьюдента) и непараметрического (критерий Вилкоксона-Манна-Уитни) критериев [66]. Дополнительно у пациентов по методу А.М. Земскова и соавт. [41, 42] рассчитывали степень и ранги изменений величин отдельных и сгруппированных показателей от уровня нормы по следующей шкале – предельные вариации показателей на 66-100% (1 степень, ранг), средние вариации показателей – 33-66% (2 степень, ранг), минимальные вариации показателей – <33 (3 степень, ранг).

Корреляционный анализ полученных данных реализовали по методу

Спирмена с определением внутрисистемных (между иммуно-иммунологическими или метаболично-метаболическими параметрами); межсистемных (между иммунологическими и метаболическими показателями) и внесистемных (между лабораторными тестами и клиническими симптомами) статистически значимых связей [37]. Увеличение числа корреляций косвенно отражает напряжение в изучаемой системе и эффективность ее функционирования.

Поскольку массив лабораторных данных (31 лабораторный тест, 100 участников исследования, 2 группы испытуемых лиц) был значительным, для интерпретации вариаций показателей использовались методы формализованной математической оценки [102]. Для анализа результатов использовалась графическая визуализация показателей пациентов относительно нормализованных значений здоровых лиц. Для интегрального сопоставления лабораторные показатели пациентов группировали по звеньям классического и метаболического иммунитета:

1. Клеточное звено (К) – Т-лимфоциты, Т-хелперы, Т-цитотоксические лимфоциты, Т-активные лимфоциты, натуральные киллеры;
2. Гуморальное звено (Г) – В-лимфоциты, IgM, IgA, IgG, циркулирующие иммунные комплексы, молекулы средней массы;
3. Фагоцитарное звено (Ф) – молекулы адгезии, фагоцитарный показатель, фагоцитарное число, НСТ-тест спонтанный, НСТ-тест активированный;
4. Цитокиновое звено (Ц) – Интерлейкин-4, интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-10, ФНО- α ;
5. СРО-зависимое звено – малоновый диальдегид, кетодиены, диеновые конъюгаты, основания Шиффа, битирозиновые сшивки;
6. АОС-зависимое звено – общая антиокислительная активность крови, витамин Е, супероксиддисмутаза, церулоплазмин, каталаза.

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ ПСИХИЧЕСКОГО СТАТУСА, ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ И ИММУНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ СО СМЕШАННЫМ ТРЕВОЖНЫМ И ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ ДО НАЧАЛА СТАНДАРТНОГО И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БЕЗ УЧЕТА НОСИТЕЛЬСТВА ПРОТИВОГЕРПЕСНЫХ АНТИТЕЛ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ КРОВИ

Согласно цели исследования, оценивали психический статус, анамнез, жалобы, наличие симптомов тревоги и депрессии с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии, наличие иммунопатологических синдромов с помощью анкетирования у 100 пациентов психиатрического дневного стационара КУЗ ВО «ВОКПНД», находящихся под наблюдением с диагнозом «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство» до начала лечения в психиатрическом дневном стационаре (1 день поступления). При опросе пациентов, сборе анамнеза клинически значимые жалобы тревожно-депрессивного характера (сниженное настроение, чувство внутреннего напряжения, нарушение сна и др.) отмечали 143 пациента из 154 обследованных пациентов (92,8%). В дальнейшем, после пре-скрининга в соответствии с Критериями включения и исключения из 115 оставшихся пациентов 100 пациентов предъявляли жалобы тревожно-депрессивного характера. В дальнейшем в исследование были включены и рандомизированы эти 100 пациентов. 52 пациента были исключены из исследования. Принципы рандомизации и описание групп подробно изложены в главе 2.

Клинические особенности смешанного тревожного и депрессивного расстройства можно продемонстрировать на примере 2 клинических примеров.

Клинический пример 1.

Пациент О., 28 лет. Наследственность п/патологически не отягощена. Родился от нормально протекавшей беременности в срок, единственным ребенком в семье. Рос и развивался соответственно возрасту, воспитывался отцом и матерью. Отмечает, что «доверительных отношений особо не было с родителями». В школу пошел в 7 лет, учился на 3 и 4, отношения с одноклассниками описывает, как «нормальные». Окончил педагогический колледж и университет. Из увлечений отмечает компьютерные игры. Работает учителем, не женат, детей нет. Пять лет состоял в отношениях с девушкой, в 2019 году разорвал отношения после измены партнерши. Тяжело переживал расставание, снизилось настроение, стал «слишком раним и чувствителен». Пытался заводить новые знакомства, на фоне чего появилась тревога, что в новых отношениях повторится сценарий с изменой. Обращался к психологу по совету друга 1,5 года назад, два месяца посещал сеансы психотерапии, улучшения состояния не отметил. Ощутимое ухудшение около двух месяцев назад. Обратился за помощью к психиатру КУЗ ВО ВОКПНД, было рекомендовано лечение в дневном стационаре. Поступил в дневной стационар, осмотрен врачом-психиатром в день поступления. При осмотре предъявляет жалобы на снижение настроения, тревожность «по пустякам», плаксивость, плохой сон, плохой аппетит, страхи, «вспышки раздражения по поводу и без».

При осмотре внешне опрятен. Двигательно несколько суетлив. Ориентирован в полном объеме. Предъявляет вышеуказанные жалобы, фиксирован на своих переживаниях, многословно их описывает. Эмоционально лабилен, тревожен. Настроение снижено. Вегетативные реакции яркие. На момент осмотра острой психопродукции в виде бреда и обманов восприятия не выявляет. Мышление с сохраненной логической связью. Интеллект, память без грубых нарушений. Критика к своему состоянию в полном объеме, просит помощи. На момент осмотра суицидальные и агрессивные мысли отрицает, суицидальные и агрессивные тенденции поведением не выявляет. Сон нарушен: не приносит бодрости, трудно засыпать. Аппетит снижен без потери веса.

Диагноз: F41.2 – смешанное тревожное и депрессивное расстройство.

Пациенту было предложено принять участие в исследовании. Пациент дал письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Было проведено экспериментально-психологическое исследование уровня тревоги и депрессии (шкала HADS). Пациенту было предложено заполнить Анкету для выявления иммунопатологических синдромов. Пациенту были даны инструкции о необходимости прийти на Визит 2 натощак для забора венозной крови.

На визите 2 произведен забор венозной крови в количестве 30 мл для дальнейшего исследования.

В данном клиническом примере смешанное тревожное и депрессивное расстройство возникло у личности с психастеническими преморбидными чертами. С 2019 года отмечается возникновение тревожно-депрессивной симптоматики легкого уровня. Смешанное тревожное и депрессивное расстройство возникло на фоне острого стресса, в клинической картине преобладают тревожные и депрессивные проявления. Ведущий клинический синдром: тревожная депрессия.

Данные психометрического обследования: Госпитальная шкала тревоги и депрессии, подшкала тревоги – 11 баллов, подшкала депрессии – 12 баллов.

Клинический пример 2.

Пациентка А., 32 года. Наследственность психопатологически не отягощена. Родилась вторым ребенком в семье от нормально протекавшей беременности в срок. Имеет старшего брата. Росла и развивалась соответственно возрасту. В школу пошла в 7 лет, училась на 4 и 5. Окончила школу с серебряной медалью. Отношения с родителями в детстве и юности описывает, как «близкие, всегда очень беспокоились за меня, и я переживала, когда они ссорились». Поступила в университет по специальности «Экономист», по окончании ВУЗа по специальности не работала. Окончила курсы дизайнеров, делает сайты на заказ. В 2017 году вышла замуж, проживает с мужем и его родителями (переехала после заключения брака). Спустя несколько месяцев начала получать «упреки и едкие комментарии» в свой адрес от свекрови, начались ссоры. Мужу не рассказывала, не хотела расстроить конфликтом с его матерью. Позднее муж встал на сторону

матери, стал говорить пациентке, что та «все придумывает». Стала отмечать понижение продуктивности на работе, нежелание возвращаться домой из-за конфликта со свекровью, снижение настроение, тревогу о будущем брака. За помощью к психиатру не обращалась. Последнее ухудшение около месяца назад. Обратилась за помощью к психиатру. Было рекомендовано лечение в дневном стационаре.

Поступила в дневной стационар, осмотрена врачом-психиатром в день поступления. При осмотре предъявляет жалобы на плохое настроение, тревогу, внутреннее напряжение, «ком в горле стоит», «дрожь по телу», головные боли, боли в мышцах, утомляемость, плохой сон по ночам, плохой аппетит, «слишком остро на все реагирую».

При осмотре внешне опрятна. Двигательно суетлива. Ориентирована в полном объеме. Предъявляет вышеуказанные жалобы, фиксирована на переживаниях о браке, боится, что свекровь разрушит его. Эмоционально лабильна, тревожна. Фон настроения снижен. Вегетативные реакции выраженные. На момент осмотра острой психопродукции в виде бреда и обманов восприятия не выявляет. Мышление с сохраненной логической связью. Интеллект, память без грубых нарушений. Критика к своему состоянию в полном объеме, просит помощи. На момент осмотра суицидальные и агрессивные мысли отрицает, суицидальные и агрессивные тенденции поведением не выявляет. Сон нарушен: поверхностный, не приносит бодрости. Аппетит снижен, похудела на 3 кг за месяц.

Диагноз: F41.2 – смешанное тревожное и депрессивное расстройство.

Пациенту было предложено принять участие в исследовании. Пациент дал письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Было проведено экспериментально-психологическое исследование уровня тревоги и депрессии (шкала HADS). Пациенту было предложено заполнить Анкету для выявления иммунопатологических синдромов. Пациенту были даны инструкции о необходимости прийти на Визит 2 натощак для забора венозной крови.

На визите 2 произведен забор венозной крови в количестве 30 мл для дальнейшего исследования.

В данном клиническом примере смешанное тревожное и депрессивное расстройство возникло у личности с повышенной сензитивностью. С 2017 года отмечается возникновение тревожно-депрессивной симптоматики легкого уровня. В данном клиническом примере смешанное тревожное и депрессивное расстройство возникло на фоне острого стресса. В клинической картине преобладают тревожные, сенесталгические, соматические проявления. Ведущий клинический синдром: тревожная депрессия.

Данные психометрического обследования: Госпитальная шкала тревоги и депрессии, подшкала тревоги – 14 баллов, подшкала депрессии – 12 баллов.

3.1. Распространенность психопатологических симптомов у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством до начала стандартного и дифференцированного лечения

В качестве исследованных психопатологических симптомов оценивали тревогу и беспокойство, утомляемость, сниженное настроение, рассеянное внимание, нарушения сна, плаксивость, раздражительность, сниженная самооценка, соматические симптомы, ощущение «кома в горле», пессимизм, слабость, внутреннее напряжение, астения, нарушения памяти. Указанные симптомы были сформированы на основании жалоб пациентов и по результатам обработки количества баллов, набранных при заполнении Госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Полученные данные представлены в таблице 2.2.5 (глава 2).

Как следует из данных таблицы 2.2.5, у пациентов с СТДР в 100% случаев отмечались тревога и беспокойство, нарушения сна, плаксивость, слабость. Практически у всех пациентов (в 98% случаев) отмечался пессимизм, чуть реже – расстройства памяти, физическая слабость (у 96% пациентов) и сниженное настроение (у 95% всех пациентов). 88% от всех исследованных пациентов демонстрировали утомляемость, 87% – рассеянное внимание, а 85% – соматические симптомы и астению. У 77% участников исследования выявлялось

чувство внутреннего напряжения, у 74% пациентов была снижена самооценка, и 73% от всех опрошенных пациентов предъявляли жалобы на ощущение «кома в горле». Помимо этого, 51% пациентов жаловались на раздражительность.^{23,24}

3.2. Оценка распространенности иммунопатологических синдромов у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством до начала стандартного и дифференцированного лечения

Как известно из литературы, основные иммунопатологические синдромы – иммунодефицитный, инфекционный, аллергический, аутоиммунный, лимфопролиферативный – формируются у лиц с иммунологическими расстройствами [75]. Их выявление с использованием «Анкеты выявления клинических симптомов иммунологических расстройств» является доступным клиническим методом диагностики иммунологических расстройств без лабораторного обследования пациентов. Иммунопатологические синдромы оценивались у участников исследования при использовании следующих типовых анкет, представленных в таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1 – Анкета выявления клинических симптомов иммунологических расстройств (Земсков А.М. и соавт., 2008)

1. Иммунодефицитный синдром	Да/Нет
1. Хроническое течение широкого спектра заболеваний, вторичные осложнения в анамнезе	
2. Частые охлаждения, перегревания, смена климатических поясов, стрессы в анамнезе	
3. Обменные нарушения: ожирение, истощение, нерациональное питание, потеря белков, нарушения кишечного всасывания в анамнезе	
4. Перенесение в последние 3-6 месяцев больших операций, ожогов, физических нагрузок, наркозов, облучения, плазмафереза и др. в анамнезе	
5. Длительный прием иммуностропных препаратов - цитостатиков, кортикостероидов, антибактериальных и других лекарственных препаратов в анамнезе	
6. Тонзилэктомия, аппендэктомия, спленэктомии в анамнезе	
7. Значительные кровопотери, пересадка чужеродных органов и тканей в анамнезе	

²³ Цит. по статье Особенности иммуно-метаболического статуса у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, А. М. Бочарников, О. Ю. Ширяев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 1. – С. 83-91. – DOI 10.33920/med-01-2401-08

²⁴ Цит. по статье Взаимосвязь симптомов тревоги, депрессии и иммуно-метаболических показателей у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев, В. А. Земскова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 2. – С. 173-183. – DOI 10.33920/med-01-2402-01

Продолжение таблицы 3.2.1

8. Преклонный возраст, злокачественный климакс на момент осмотра	
9. Тяжелые отравления, токсикозы в анамнезе	
10. Операционные вмешательства, обменные переливания крови в анамнезе	
2. Инфекционный синдром	Да/Нет
1. Частота ОРВИ более 3-6 раз в год у взрослых и детей.	
2. Атипичная температурная реакция при инфекциях (высокая лихорадка, отсутствие температурных реакций, длительный субфебрилитет).	
3. Хронические гнойничковые поражения кожи, подкожно-жировой клетчатки, мягких тканей.	
4. Рецидивирующее и хроническое течение ХОБЛ.	
5. Желудочно-кишечные проявления (гастроэнтеропатии, диарея, дисбактериоз, кандидамикозы, холецистит, панкреатит).	
6. Хронические поражения урогенитального тракта (пиелонефрит, цистит, хламидиоз, гарднереллёз, микоплазмоз, синдром Рейтера).	
7. Хронические инфекции ЛОР-органов, глаз, ротовой полости	
8. Вирусно-, бактерионосительство, персистирующие вирусные инфекции.	
9. Туберкулёз, токсоплазмоз, бруцеллёз, проказа, сифилис.	
10. Грибковые, протозойные инфекции, глистная инвазия.	
11. Сепсисы, септикопиемии, перитониты, абсцессы лёгких и других органов.	
3. Аллергический синдром	Да/Нет
1. Пищевая непереносимость.	
2. Лекарственная непереносимость. Тяжелые прививочные реакции. Острая сывороточная болезнь, Д-пеницилламиновая нефропатия, лекарственная тромбоцитопения в анамнезе.	
3. Перенесение в анамнезе анафилактических шоков, отеков Квинке, синдрома Лайелла, Стивена-Джонсона, лекарственной болезни, других аллергических реакций в анамнезе.	
4. Выраженные аллергические реакции на укусы насекомых, растения, запахи, косметику, домашнюю пыль, химические вещества, биопрепараты в анамнезе.	
5. Атопическая, экзогенная, эндогенная бронхиальная астма, поллинозы, аллергические конъюнктивиты, риниты в анамнезе.	
6. Глистная инвазия в анамнезе.	
7. Холодовая аллергия в анамнезе.	
8. Ложная (псевдо-) аллергия в анамнезе.	
9. Атопический дерматит, нейродермит в сочетании с повышенной чувствительностью к ОРВИ, пиодермией.	

Продолжение таблицы 3.2.1

4. Аутоиммунный, иммунокомплексный синдром	Да/Нет
1. Заболевания с аутоиммунным компонентом (аутоиммунная гемолитическая анемия, системная красная волчанка, пернициозная анемия, аутоиммунная нейтропения, тромбоцитопения, синдром Шегрена, болезнь Уиппла, Бехчета, Гудпасчера, системные васкулиты, сахарный диабет 1-го типа в анамнезе.	
2. Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, эссенциальная криоглобулинемия, склеродермия в анамнезе.	
3. Почечные болезни (острый гломерулонефрит, болезнь Берже, почечный трансплантат) в анамнезе.	
4. Кожные болезни (герпетиформный дерматит, пемфигус, пемфигоид) в анамнезе.	
5. Болезни желудочно-кишечного тракта (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, активный гепатит, первичный билиарный цирроз печени) в анамнезе.	
6. Неврологические заболевания (подострый склерозирующий панэнцефалит, амиотрофический боковой склероз, рассеянный склероз) в анамнезе.	
7. Болезни эндокринной системы (хронический аутоиммунный тиреоидит, ювенильный диабет) в анамнезе.	
8. Аллогенная трансплантация в анамнезе.	
9. Признаки повышенной утомляемости, слабости, нарушения сна, синдрома раздражения слизистых оболочек в анамнезе.	
5. Лимфопролиферативный синдром	Да/Нет
1. Симптоматичный (вторичный) лимфопролиферативный синдром в анамнезе.	
2. Лимфоаденопатия, лимфадениты, хронические тонзиллиты, гипоплазия лимфатических узлов в анамнезе.	
4. Гепатомегалия, спленомегалия в анамнезе.	
5. Инфекционный мононуклеоз в анамнезе.	
6. Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) в анамнезе.	
7. Неходжкинские лимфомы в анамнезе.	
8. Лимфома Беркитта в анамнезе.	
9. Саркоидоз в анамнезе.	
10. Макроглобулинемия, поликлональная гипергаммаглобулинемия в анамнезе.	
11. Наличие любых злокачественных новообразований.	

Трактовка данных Анкеты выявления клинических симптомов иммунологических расстройств осуществляется согласно алгоритму (иммунодефицитный синдром – при наличии 3-х положительных ответов на данный раздел, инфекционный синдром – при наличии 2-х положительных ответов в данном разделе, иммунопатологический, лимфопролиферативный, аллергический синдромы – при одном положительном ответе в каждом разделе) [75].

По итогам трактовки производится заключение о принадлежности участника исследования к группе риска. Пациент относится к группе риска развития иммунологического расстройства при наличии хотя бы одного иммунопатологического синдрома, и к группе повышенного риска в случае наличия комбинации любых иммунопатологических синдромов.

Распределение участников исследования по признаку наличия одного иммунопатологического синдрома (группа риска развития иммунологических расстройств) представлено в таблице 3.2.2.

Таблица 3.2.2 – Распределение иммунопатологических синдромов у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством (группа риска развития иммунологических расстройств)

Имунопатологические синдромы	Количество пациентов	% пациентов от общего числа
Иммунодефицитный	30	30
Инфекционный	6	6
Σ пациентов из группы риска	36	36

Примечание – Σ – сумма.

Распределение участников исследования по признаку наличия комбинации иммунопатологических синдромов (группа повышенного риска развития иммунологических расстройств) представлено в таблице 3.2.3.

Таблица 3.2.3 – Распределение иммунопатологических синдромов у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством (группа повышенного риска развития иммунологических расстройств)

Комбинации синдромов	Количество пациентов	% пациентов от общего числа
Инфекционный + иммунодефицитный	25	25%
Инфекционный + аллергический	3	3%
Инфекционный + лимфопролиферативный	1	1%
Σ пациентов из группы повышенного риска	29	29%

Примечание – Σ – сумма.

По результатам трактовки данных анкетирования выявлено, что у участников исследования в 30% и 6% случаев встречались изолированные иммунодефицитный и инфекционный синдромы соответственно, что составило суммарную группу риска развития иммунологических расстройств в 36%. Особого внимания заслуживает распределение пациентов в группу повышенного риска развития иммунологических расстройств (наличие у пациента более чем одного иммунопатологического синдрома). Комбинация инфекционного и иммунодефицитного синдромов отмечалась у 25 пациентов (25%), инфекционный и аллергический синдромы сочетались у 3 пациентов (3%), сочетание инфекционного и лимфопролиферативного синдромов было выявлено у 1 пациента, что составляет 1% от общего числа обследованных пациентов. Данные, представленные в таблице 3.2.3, суммировались в количестве 29 пациентов (29%) и сформировали группу пациентов повышенного риска развития иммунологических расстройств.

3.3. Лабораторная оценка иммуно-метаболических расстройств у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством до начала стандартного и дифференцированного лечения

Целью лабораторной оценки было изучение на лабораторном уровне иммуно-метаболических нарушений у пациентов с СТДР до начала стандартного психофармакологического и дифференцированного лечения с формализацией полученных результатов в диагностические формулы.

У пациентов традиционными методами определяли рутинные гематологические маркеры воспаления (лейкоциты, лимфоциты, незрелые и зрелые палочко- и сегментоядерные нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, СОЭ). С помощью спектрофотометрических, турбодиметрических, иммуно-ферментных приборов (спектрофотометра HAVIOS Beckman Coulter, MultiskanGo», ThermoFisherScientific, Финляндия; биохимического анализатора Chospitec; гематологического анализатора «SwelabAlfaBasic», Швеция), моноклональных антител CYTO-STAT tetra CHROM, наборов цитокинов фирмы «Протеиновый

контур», выявляли клоны и субклоны лимфоцитов, показатели фагоцитоза (фагоцитарное число и фагоцитарный показатель), циркулирующие иммунные комплексы, молекулы средней массы, про- и противовоспалительные цитокины, параметры свободно-радикального окисления липидов и белков (СРО), факторы их антиоксидантной нейтрализации (АОС) [41, 47].^{25,26}

В рисунке 3.3.1 обобщены итоги определения изменений гематологических показателей от нормы у пациентов с СТДР с помощью частотного анализа. Указанный вид анализа определяет процент больных в популяции с заданными критичными значениями показателей [42].

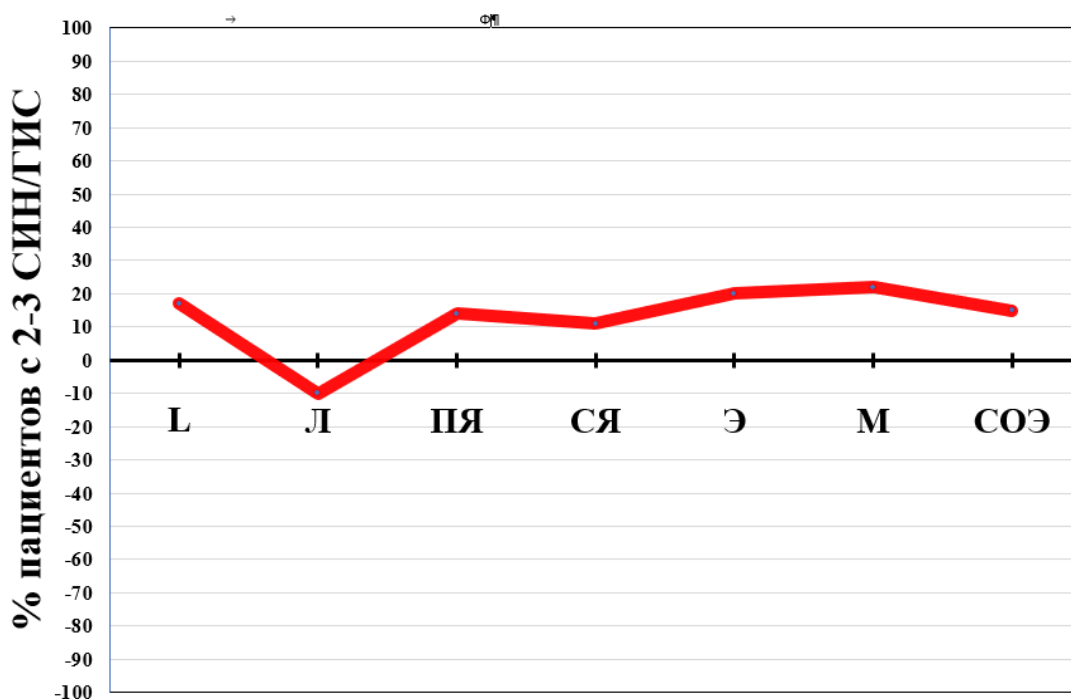


Рисунок 3.3.1 – Отличия гематологических показателей от нормы до начала стандартного и дифференцированного лечения пациентов с СТДР по частотному анализу

Обозначения: L – лейкоциты, Л – лимфоциты, ПЯ – палочкоядерные лимфоциты, СЯ – сегментоядерные лимфоциты, Э – эозинофилы, М – моноциты, СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СИН/ГИС – степень иммунной

²⁵ Цит. по статье Особенности иммуно-метаболического статуса у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, А. М. Бочарников, О. Ю. Ширяев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 1. – С. 83-91. – DOI 10.33920/med-01-2401-08

²⁶ Цит. по статье Взаимосвязь симптомов тревоги, депрессии и иммуно-метаболических показателей у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев, В. А. Земскова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 2. – С. 173-183. – DOI 10.33920/med-01-2402-01

недостаточности/гиперфункции иммунной системы 2-3 степени – на 33-66% от всех показателей; (+,-) – вектор динамики параметров от нормы.

Иллюстративно показаны изменения лейкоцитов, лимфоцитов различных фракций, эозинофилов, моноцитов и СОЭ у пациентов. Данные рисунка 3.3.1 свидетельствуют, что изменения гематологических показателей от заданного уровня нормы у участников исследования оказались статистически незначимыми, поскольку находились в интервале от 12% до 17% изменений всех параметров (при $p > 0,05$). Учитывая полученные данные именно по указанным параметрам (L, Л, ПЯ, СЯ, Э, СОЭ), их дальнейшее определение и корреляционный анализ не проводились за неинформативностью.

Результаты частотной оценки изменений иммуно-метаболических параметров отражены в рисунке 3.3.2. Для удобства показатели по горизонтальной оси обозначены цифрами от 1 до 31, расшифровка которых приведена ниже в разделе «Обозначения».

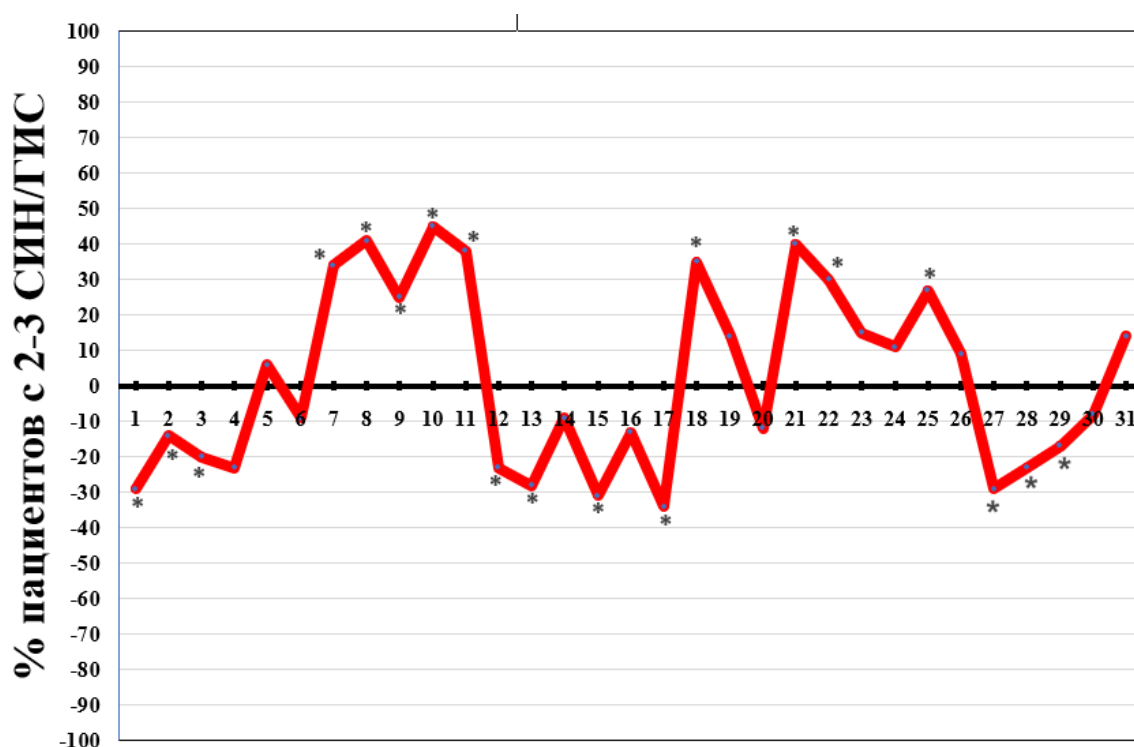


Рисунок 3.3.2 – Графическая визуализация отличий иммуно-метаболических показателей от нормы у пациентов с СТДР до начала стандартного и дифференцированного лечения по частотному анализу

Обозначения: 1 – Т-лимфоциты (Т), 2 – Т-хелперы (Тх), 3 – Т-цитотоксические лимфоциты (Тц), 4 – Т-активные лимфоциты (Так), 5 – натуральные киллеры (НК), 6- В- В-лимфоциты (В), 7-9 - IgA, IgM, IgG – иммунные глобулины классов А, М, G, 10 – циркулирующим иммунные комплексы (ЦИК), 11 – молекулы средней массы (МСМ), 12 – молекулы адгезии фагоцитов (Мад), 13 – фагоцитарный показатель (ФП), 14 – фагоцитарное число (ФЧ), 15 – спонтанный НСТ-тест (НСТсп), 16 – активированный НСТ-тест (НСТак), 17 – интерлейкин-4 (ИЛ-4), 18 – интерлейкин-6 (ИЛ-6), 19 – интерлейкин-8 (ИЛ-8), 20 – интерлейкин-10 (ИЛ-10), 21 – фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- α), 22 – малоновый диальдегид, 23 – диеновые конъюгаты (ДК), 24 – кетодиены (КД), 25 – основания Шиффа(ОШ), 26 – битирозиновые сшивки (БС), 27 – антиокислительная активность плазмы крови (ОАА), 28 – витамин Е (ВЕ), 29 – супероксиддисмутаза (СОД), 30 – церулоплазмин (ЦП), 31 – каталаза (К); * – статистическая достоверность отличий от нормы при $P < 0,05$; СИН/ГИС – степень иммунной недостаточности/гиперфункции иммунной системы 2-3 степени – на 33-66% от всех показателей; (+,-) – вектор динамики параметров от нормы.

Как следует из данных рисунка 3.3.2, по частотному анализу у испытуемых лиц отмечалась статистически значимая супрессия уровня Т-лимфоцитов, регуляторных субпопуляций с супрессорными свойствами – Т-цитотоксических лимфоцитов, Т-активных лимфоцитов. Это сочеталось с гипериммуноглобулинемией по трем основным классам иммунных белков (IgG, IgM, IgA), иммуно-агрессивных циркулирующих иммунных комплексов, концентрацией маркеров токсикоза – молекул средней массы. Фагоцитоз (ФП, ФЧ) оказался супрессированным, так же, как и уровень маркеров адгезии. Цитокины характеризовались снижением образования противовоспалительных ИЛ-4 на фоне стимуляции провоспалительных ИЛ-6 и ФНО- α . СРО- и АОС-зависимые метаболические параметры обследованных пациентов оказались в противофазе – была выявлена активация двух иммуносупрессирующих факторов – МДА и ОШ, и снижение трех антиоксидантных факторов – ОАА, ВЕ, СОД. Дальнейший анализ показал полярные вариации сгруппированных по звеньям иммунитета показателям

в ряде случаев. Так, клеточные факторы оказались супрессированными по 4 показателям из 5 (Т, Тх, Тц, Т-ак). Гуморальные факторы были увеличены по 5 параметрам из 6 (IgA, IgM, IgG, ЦИК, МСМ). Фагоцитарные факторы были стимулированы по 4 тестам поглотительной и метаболической способности нейтрофилов из 5 (Мад, ФП, НСТсп, НСТак). Иммуносупрессивные факторы СРО-зависимого звена оказались активированными по 2 параметров из 5 (МДА, ОШ) и подавленными по 3 антиоксидантным механизмам из 5 (ОАА, ВЕ, СОД). При изучении концентрации сывороточных цитокинов установлен дисбаланс 3 из 5 противо- и провоспалительных вариантов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α).

Налицо сложная альтернативная вариация содержания иммуно-метаболических параметров, на фоне слабо выраженных изменений гематологических маркеров воспаления, что свидетельствует об особом механизме патогенеза психического заболевания, далекого от иммунологических механизмов.

Дополнительную информацию дает определение с помощью коэффициента диагностической ценности сигнальных тестов диагностических формул изменений отдельно иммунологических и метаболических механизмов единого системного иммунитета. Формула расстройств иммунной системы, сформированная на основании полученных данных, (ФРИС – Тх⁻1IgG⁻1НСТсп⁻1) включает предельное (>66%) снижение содержания у пациентов с СДР количества Т-хелперов, гипоиммуноглобулинемию по классу G и подавление оперативной кислородной активности фагоцитов (по методу спонтанного НСТ-теста).

Формула же метаболических расстройств, сформированная на основании анализа параметров метаболического иммунитета (ФМР – ОШ⁺1ВЕ⁻1МДА⁺1) свидетельствует значительное (1 ранга) накопление концентрации иммуносупрессивных оснований Шиффа, снижение уровня антиоксидантного витамина Е и стимуляцию основного фактора СРО –малонового диальдегида.

Выводы главы 3.

Таким образом, оценивая вышеизложенные данные можно сделать ряд следующих выводов:

1. Группа обследованных пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством является достаточно однородной по наличию психопатологических симптомов с частотой встречаемости от 50% до 100%.^{27,28}
2. У тех же пациентов на долабораторном уровне путем анкетирования выявляется формирование иммунопатологических синдромов. В группу риска развития иммунологических расстройств вошли 36% пациентов, в группу повышенного риска развития иммунологических расстройств вошли 29% пациентов, что означает наличие у участников исследования иммунологических расстройств суммарно в 65%.
3. У пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством выявляется подавление клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета.^{29,30}
4. У пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством выявляется активация гуморального звена иммунитета.³¹
5. У пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством при анализе метаболического иммунитета лабораторным способом отмечается дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов на фоне активации перекисного окисления липидов и блокировки ферментативных и неферментативных механизмов антиоксидантной системы.³²

²⁷ Цит. по статье Особенности иммуно-метаболического статуса у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, А. М. Бочарников, О. Ю. Ширяев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 1. – С. 83-91. – DOI 10.33920/med-01-2401-08

²⁸ Цит. по статье Взаимосвязь симптомов тревоги, депрессии и иммуно-метаболических показателей у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев, В. А. Земскова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 2. – С. 173-183. – DOI 10.33920/med-01-2402-01

²⁹ Цит. по статье Особенности иммуно-метаболического статуса у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, А. М. Бочарников, О. Ю. Ширяев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 1. – С. 83-91. – DOI 10.33920/med-01-2401-08

³⁰ Цит. по статье Взаимосвязь симптомов тревоги, депрессии и иммуно-метаболических показателей у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев, В. А. Земскова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 2. – С. 173-183. – DOI 10.33920/med-01-2402-01

³¹ Там же.

³² Там же.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ НОСИТЕЛЬСТВА ПРОТИВОГЕРПЕСНЫХ АНТИТЕЛ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ КРОВИ НА КЛИНИКО-ИММУНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ СО СМЕШАННЫМ ТРЕВОЖНЫМ И ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

Глава посвящена изучению влияния носительства антител к вирусам герпесной группы (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ), антигенов системы АВ(0) и резус-фактора на частоту встречаемости психопатологических симптомов и изменения иммуно-метаболических показателей у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством. Расчет проводили между носителями I(0), II(A), III(B) феноизотипов, и носителями Rh(+), Rh(-). IV(AB) феноизограмма в расчетах не участвовала вследствие низкой распространенности данной группы крови в общей популяции. Комбинация вирусоносительства ЦМВ и ВПГ не представлена вследствие отсутствия выявления указанного сочетания у исследуемого контингента. Все участники исследования являлись носителями I(0), II(A), III(B) феноизотипов, и носителями Rh(+), Rh(-) по системе АВ(0).

4.1. Анализ качественных и количественных корреляций иммуно-метаболических показателей, генетических маркеров крови и противовирусных антител у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством

При анализе лабораторных данных пациентов с СТР были получены результаты, представленные в таблицах 4.1.1-4.1.3 и рисунках 4.2.1, 4.2.2.

Таблица 4.1.1 – Распределение симптомов тревоги и депрессии (в %) у пациентов с СТР в зависимости от носительства противогерпесных антител и генетических маркеров крови^{33,34,35}

Симптомы	Количество обследованных пациентов		Антитела против			Генетические маркеры крови				
	n	%	ВЭБ+ЦМВ+ВПГ	ВЭБ+ЦМВ	ВЭБ+ВПГ	I (0)	II (A)	III (B)	Rh +	Rh -
1.Тревога, беспокойство	100	100	100	92	94	95	95	79	97	100
2.Утомляемость	88	88	88	76	71	92	92	88	93	72
3.Сниженное настроение	95	95	100	100	88	87	87	83	77	63
4.Расстройства внимания	87	87	91	84	53	79	79	88	85	69
5.Нарушения сна	100	100	100	88	76	95	95	92	73	83
6.Плаксивость	100	100	97	92	100	89	89	79	77	72
7.Раздражительность	51	51	52	60	59	74	74	71	73	79
8.Сниженная самооценка	74	74	88	88	71	62	92	83	82	59
9.Соматические симптомы	85	85	98	92	83	96	96	83	85	72
10.Ощущение «кома в горле»	73	73	91	80	76	82	82	88	73	69
11.Пессимизм	98	98	100	100	88	87	87	75	82	62
12.Физическая слабость	100	100	93	84	53	82	82	71	77	66
13.Внутреннее напряжение	77	77	86	60	59	89	89	96	82	72
14.Астения	85	85	95	84	71	76	76	75	73	86
15.Расстройства памяти	96	96	100	88	94	95	95	96	73	93
Средний %	73,3		85,6	73,6	75,7	75	82	77,8	80,6	74,9

³³ Цит. по статье Особенности иммуно-метаболического статуса у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, А. М. Бочарников, О. Ю. Ширяев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 1. – С. 83-91. – DOI 10.33920/med-01-2401-08

³⁴ Цит. по статье Взаимосвязь симптомов тревоги, депрессии и иммуно-метаболических показателей у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев, В. А. Земскова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 2. – С. 173-183. – DOI 10.33920/med-01-2402-01

³⁵ Цит. по статье Влияние носительства противогерпесных антител на клинико-лабораторные показатели пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, В. А. Земскова, О. Н. Чопоров [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2023. – № 3. – С. 33-40. – DOI 10.14427/jipai.2023.3.33

Из данных таблицы 4.1.1 следует, что носительство антител против сочетаний ВЭБ+ЦМВ+ВПГ, ВЭБ+ЦМВ, ВЭБ+ВПГ, I, II, III групп крови и резус-фактора практически не влияют на частоту встречаемости психопатологических симптомов у пациентов с СТДР. Влияние вышеперечисленных 8 факторов (противовирусные антитела и генетические маркеры крови) на иммуно-метаболический статус участников исследования оказалось трехфазным – стереотипным; дифференцированно количественным и дифференцировано качественным. Рассмотрим подробнее каждую фазу.

Стереотипность реагирования лабораторных параметров выразилась в общей тенденции подавления клеточных, фагоцитарных, АОС-зависимых показателей и стимуляции гуморальных и СРО-зависимых показателей.

Количество измененных от уровня нормы сгруппированных по звеньям иммунитета показателей зависело от вышеперечисленных гуморальных факторов влияния.

Наконец, расчет качественных показателей диагностических формул иммуно-метаболических расстройств детализировал сигнальные мишени каждого воздействия и позволил сгруппировать полученные результаты в таблицы 4.1.2 и 4.1.3.

Таблица 4.1.2 – Наличие изменений иммуно-метаболического статуса у пациентов с СТДР до начала стандартного и дифференцированного лечения

Показатели	Σ пациентов	Антитела против			Генетические маркеры крови				
		ВЭБ+ ЦМВ+ ВПГ	ВЭБ+ ЦМВ	ВЭБ+ ВПГ	I (0)	II (A)	III(B)	Rh+	Rh-
T	–	–	–		–	–		–	–
Tx	–	–	–	–	–		–	–	+
Tц	–	–		–	+	–	–	–	–
Так	–	–	–		–	–	–	–	–
НК			–			+	–	–	–
B			–		–	–			–
IgA	+	+	+	+				+	+
IgM	–	+		+	+	–	–	–	–
IgG	–	–	–		–	–	–	–	–
ЦИК	+	+	+	+	+	+	+	+	
MCM	+	+	+	+		+	+	+	

Продолжение таблицы 4.1.2

Показатели	Σ пациентов	Антитела против			Генетические маркеры крови				
		ВЭБ+ ЦМВ+ ВПГ	ВЭБ+ ЦМВ	ВЭБ+ ВПГ	I (0)	II (A)	III(B)	Rh+	Rh-
Мад	–	–	–		–	–		–	–
ФП	–	–		–	–	–	+	–	–
ФЧ		–	–	–		–		–	
НСТсп	–	–		–		–	–	–	–
НСТак	–	–			–		–		
ИЛ-4	–	–	–	–	–	–		+	–
ИЛ-6	+	+	+	+	+	+	+	+	
ИЛ-8	+	+	+	+		+			
ИЛ-10		–	–			+	–	–	–
ФНО-α		+		+		+	+		
МДА		+	+	+	+	+	+	+	
ДК		+					+		
КД		+		+	+			+	
ОШ	+	+	+		+	–	–	+	
БС		+		+	+	+			
ОАА	–	–	–	–	–	–		–	–
ВЕ	–	–				–	–		
СОД	–	–	–		–	–		–	–
ЦП		–		–	–			–	
К		–	–	–	–	–			
Средний %	74	94	65	65	68	81	58	74	52

Примечания: Т – Т-лимфоциты, Тх – Т-хелперы, Тц – Т-цитотоксические лимфоциты, Так – Т-активные лимфоциты, НК – натуральные киллеры, В – В-лимфоциты, ЦИК – циркулирующим иммунные комплексы, МСМ – молекулы средней массы, Мад – молекулы адгезии фагоцитов, ФП – фагоцитарный показатель, ФЧ – фагоцитарное число, НСТсп – спонтанный НСТ-тест, НСТак – активированный НСТ-тест, ИЛ4 – интерлейкин-4, ИЛ6 – интерлейкин-6, ИЛ8 – интерлейкин-8, ИЛ10 – интерлейкин-10, ФНО-α – фактор некроза опухолей-альфа, МДА – малоновый диальдегид, ДК – диеновые конъюгаты, КД – кетодиены, ОШ – основания Шиффа, БС – битиризиновые сшивки, ОАА – антиокислительная активность плазмы крови, ВЕ – витамин Е, СОД – супероксиддисмутаза, ЦП – церулоплазмин, К – каталаза.

Таблица 4.1.3 – Анализ качественных и количественных изменений иммуно-метаболических показателей от нормы у пациентов с СТДР до начала базового и дифференцированного лечения

Показатели	ФРИС	ФМР	% отличий от нормы						
			К	Г	Ф	Ц	СРО	АОС	Σ
Σ пациентов	Tx ⁻ IgG ⁻ ₁ НСТсп ⁻ ₁	ОШ ⁺ ВЕ ⁻ ₁ МДА ⁺ ₁	80/1	83/1	80/1	60/1	20/3	60/2	74/1 (10/II)
ВЭБ+ЦМВ+ВПП	НК ⁻ T ⁻ ₁ ЦИК ⁺ ₂	СОД ⁺ ОАА ⁻ К ⁻ ₁	80/1	83/1	100/1	100/1	100/1	100/1	94/1 (8/I)
ВЭБ+ЦМВ	Tц ⁻ ФП ⁻ ₂ ИЛ8 ⁺ ₂	КД ⁺ МДА ⁺ К ⁻ ₂	40/2*	67/1	60/2*	80/1*	60/2*	60/2*	65/2 (12/IV)*
ВЭБ+ВПП	ЦИК ⁺ IgA ⁺ ₂ ИЛ4 ⁻ ₂	БС ⁺ ОШ ⁺ ₂ ОАА ⁻ ₂	80/1	83/1	40/2*	80/1*	40/2*	60/2*	65/2 (11/III)*
I (0)	Tц ⁺ IgM ⁺ ₂ ИЛ4 ⁻ ₂	СОД ⁻ К ⁻ ОШ ⁺ ₁	80/1	67/1	60/2	40/2	80/1	80/1	65/2 (10/II)
II (A)	НК ⁺ Мад ⁻ ₂ МСМ ⁺ ₁	МДА ⁺ БС ⁺ К ⁻ ₂	80/1	83/1	80/1	100/1	69/1	80/1	81/1 (8/I)
III (B)	Так ⁻ Tц ⁻ ₁ ИЛ6 ⁺ ₁	ДК ⁺ ВЕ ⁻ ОШ ⁻ ₃	80/1	67/1	60/2	60/2	60/2	20/3	58/2 (13/III)
Rh+	Tц ⁻ IgA ⁺ ₂ НСТсп ⁺ ₁	ОАА ⁻ ЦП ⁻ ₂ КД ⁺ ₂	100/1	83/1	80/1	60/2	60/2	60/2	74/1 (9/I)
Rh-	Так ⁻ Tx ⁻ ₂ ФП ⁻ ₂	ОАА ⁻ СОД ⁻ ₁ ОШ ⁺ ₃	100/1	67/1	60/2	40/2	0/3	40/2	52/2 (13/II)

Примечания: Т – Т-лимфоциты, Тх – Т-хелперы, Тц – Т-цитотоксические лимфоциты, Так – Т-активные лимфоциты, НК – натуральные киллеры, В – В-лимфоциты, ЦИК – циркулирующим иммунные комплексы, МСМ – молекулы средней массы, Мад – молекулы адгезии фагоцитов, ФП – фагоцитарный показатель, ФЧ – фагоцитарное число, НСТсп – спонтанный НСТ-тест, НСТак – активированный НСТ-тест, ИЛ4 – интерлейкин-4, ИЛ6 – интерлейкин-6, ИЛ8 – интерлейкин-8, ИЛ10 – интерлейкин-10, ФНО-α – фактор некроза опухолей-альфа, МДА – малоновый диальдегид, ДК – диеновые конъюгаты, КД – кетодиены, ОШ – основания Шиффа, БС – битиризиновые сшивки, ОАА – антиокислительная активность плазмы крови, ВЕ – витамин Е, СОД – супероксиддисмутаза, ЦП – церулоплазмин, К – каталаза, числитель дроби - % отличий от нормы, знаменатель дроби – снижающийся ранг изменений от 1 до 3, Σ – сумма; данные числителя в скобках – сумма рангов изменений, данные знаменателя в скобках – снижающийся уровень отличий (от I до III); * - достоверность отличий от ВЭБ+ЦМВ+ВПП при P < 0,05, ФРИС – формула расстройств иммунной системы, ФМР – формула метаболических расстройств.

Как следует из данных таблиц 4.1.1 и 4.1.2, сочетание у одного пациента трех видов антител (против ВЭБ, ЦМВ и ВПП) обусловило достоверные количественные изменения от нормы 4 клеточных, 5 гуморальных, 5 фагоцитарных, 5 цитокиновых, 5 СРО-зависимых и 5 АОС-зависимых показателей.

Комбинация антител против ВЭБ+ЦМВ вела к изменению 4 клеточных, 4 гуморальных, 3 фагоцитарных, 3 цитокиновых, 2 СРО-зависимых и 3 АОС-зависимых показателей, а комбинация антител против сочетания ВЭБ+ВПГ – к изменению 2 клеточных, 4 гуморальных, 3 фагоцитарных, 3 цитокиновых, 2 СРО-зависимых и 3 АОС-зависимых показателей. Носительство 3 видов антител относительно комбинаций ВЭБ+ЦМВ и ВЭБ+ВПГ обусловило значимое увеличение выраженности изменений 6 и 5 звеньев иммуно-метаболического иммунитета соответственно.

Снижающийся рейтинг изменений лабораторных показателей ранговым методом под влиянием носительства противовирусных антител расположился в следующем порядке: наибольшие изменения показателей наблюдались при сочетании у одного пациента сразу 3 видов антител: к вирусу Эпштейн-Барра, цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса человека. Несколько меньшим было количество измененных показателей у пациентов, сочетающих в себе антитела к 2 вирусам: вирусу Эпштейн-Барра и цитомегаловирусу. Наименьшее же количество измененных лабораторных показателей демонстрировали пациенты с антителами к вирусу Эпштейн-Барра и вирусу простого герпеса человека.

«Полученные данные были сведены в формулы иммуно-метаболических расстройств, которые выглядели следующим образом: ФРИС $Tx^{-1}IgG^{-1}HCTsp^{-1}$ и ФМР $СОД^{+2}ОАА^{-2}K^{-1}$ – при сочетании 3 видов антител (ВЭБ+ЦМВ+ВПГ), что принципиально отличалось от формул пациентов с сочетанием 2 видов антител. Формулы у таких пациентов выглядели так: ФРИС $Tc^{-2}ФП^{-2}ИЛ8^{+2}$ и ФМР $КД^{+2}МДА^{+1}K^{-2}$ (Антитела к ВЭБ+ЦМВ); ФРИС $ЦИК^{+1}IgA^{+2}ИЛ4^{-2}$ и ФМР $БС^{+2}ОШ^{+2}ОАА^{-2}$ (антитела к ВЭБ+ВПГ). Следует обратить внимание, что отличия состава сигнальных иммунологических формул в зависимости от носительства видов противовирусных антител составили 100%, а метаболических – 66%».^{36,37}

³⁶ Цит. по статье Особенности иммуно-метаболического статуса у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, А. М. Бочарников, О. Ю. Ширяев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 1. – С. 83-91. – DOI 10.33920/med-01-2401-08

³⁷ Цит. по статье Взаимосвязь симптомов тревоги, депрессии и иммуно-метаболических показателей у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев, В. А. Земскова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 2. – С. 173-183. – DOI 10.33920/med-01-2402-01

4.2. Анализ изменений иммуно-метаболических показателей и генетических маркеров крови у пациентов с СТДР до начала стандартного и дифференцированного лечения

Определенные закономерности лабораторных нарушений обнаружены у пациентов, распределенных по признаку разных феноизотипов по системе АВ(0). Отличия иммуно-метаболических показателей от нормы у носителей I(0), II(A) III(B) феноизотипов до начала стандартного и дифференцированного лечения визуализированы в сводном рисунке 4.2.1.

Обозначения: окружность – нормализованные значения показателей здоровых лиц; ломаная линия – иммуно-метаболический профиль пациентов с СТДР, окружность со звездочкой – выявление достоверных изменений параметра, 1 – Т-лимфоциты (Т), 2 – Т-хелперы (Тх), 3 – Т-цитотоксические лимфоциты (Тц), 4 – Т-активные лимфоциты (Так), 5 – натуральные киллеры (НК), 6- В- В-лимфоциты (В), 7-9 - IgA, IgM, IgG – иммунные глобулины классов А, М, G, 10 – циркулирующим иммунные комплексы (ЦИК), 11 – молекулы средней массы (МСМ), 12 – молекулы адгезии фагоцитов (Мад), 13 – фагоцитарный показатель (ФП), 14 – фагоцитарное число (ФЧ), 15 – спонтанный НСТ-тест (НСТсп), 16 – активированный НСТ-тест (НСТак), 17 – интерлейкин-4 (ИЛ-4), 18 – интерлейкин-6 (ИЛ-6), 19 – интерлейкин-8 (ИЛ-8), 20 – интерлейкин-10 (ИЛ-10), 21 – фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- α), 22 – малоновый диальдегид, 23 – диеновые конъюгаты (ДК), 24 – кетодиены (КД), 25 – основания Шиффа(ОШ), 26 – битирозинные сшивки (БС), 27 – антиокислительная активность плазмы крови (ОАА), 28 – витамин Е (ВЕ), 29 – супероксиддисмутаза (СОД), 30 – церулоплазмин (ЦП), 31 – каталаза (К).

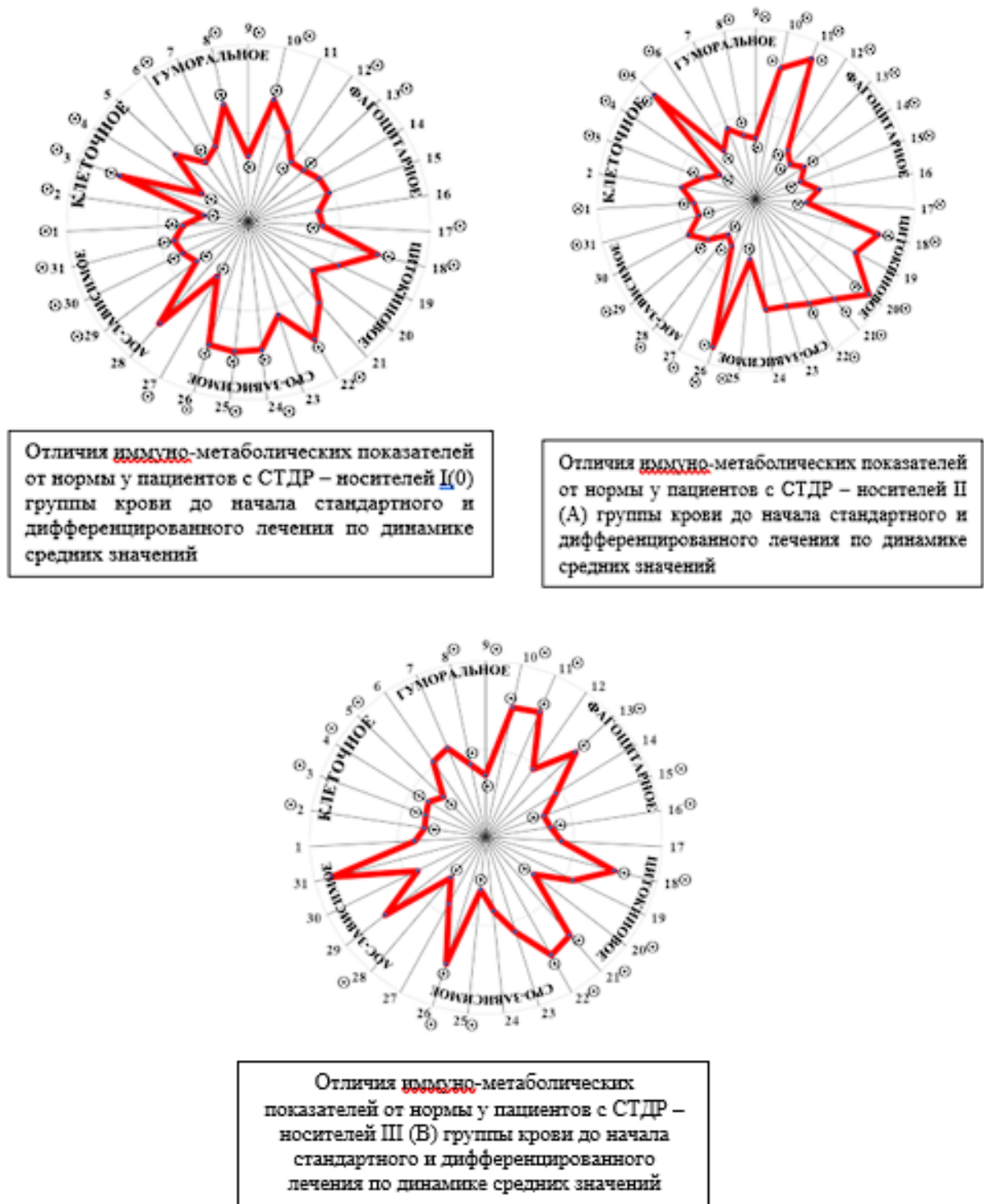


Рисунок 4.2.1 – Графическая визуализация отличий иммуно-метаболических показателей от нормы у пациентов с СТДР – носителей I(0), II(A) III(B) фенотипов до начала стандартного и дифференцированного лечения по динамике средних значений

Отличия иммуно-метаболических показателей от нормы у носителей Rh(-), Rh(+) фенотипов до начала стандартного и дифференцированного лечения визуализированы в сводном рисунке 4.2.2.

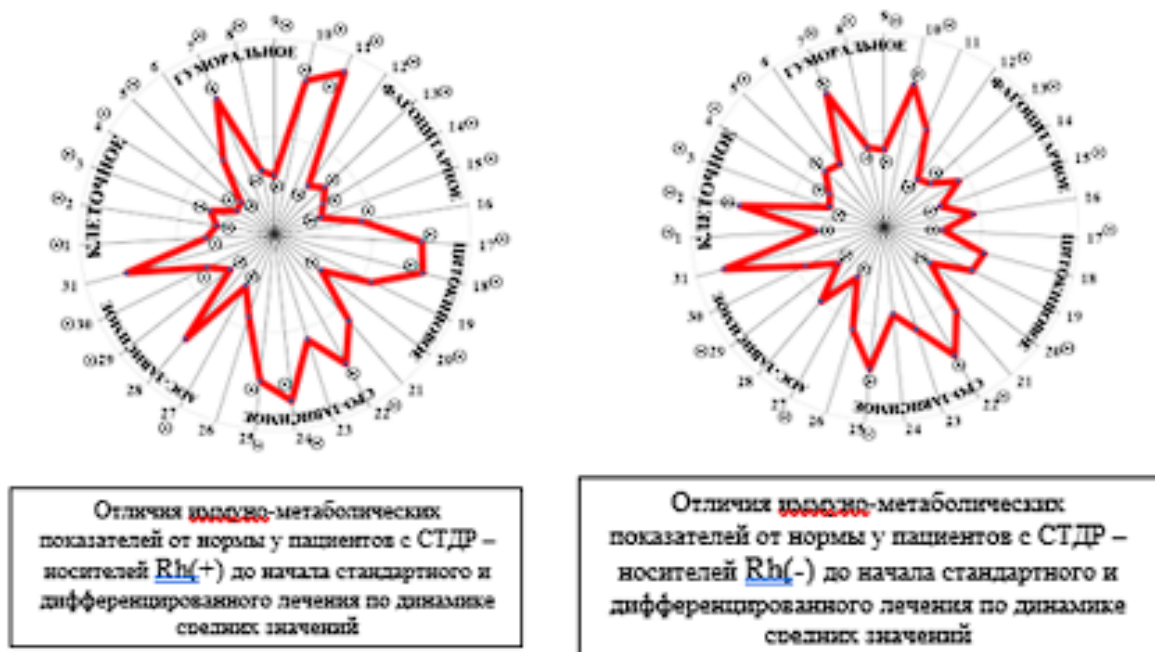


Рисунок 4.2.2 – Графическая визуализация отличий иммуно-метаболических показателей от нормы у пациентов с СТДР – носителей Rh(+) и Rh(-) до начала стандартного и дифференцированного лечения по динамике средних значений

Обозначения: окружность – нормализованные значения показателей здоровых лиц; ломаная линия – иммуно-метаболический профиль пациентов с СТДР, окружность со звездочкой – выявление достоверных изменений параметра, 1 – Т-лимфоциты (Т), 2 – Т-хелперы (Тх), 3 – Т-цитотоксические лимфоциты (Тц), 4 – Т-активные лимфоциты (Так), 5 – натуральные киллеры (НК), 6- В- В-лимфоциты (В), 7-9 - IgA, IgM, IgG – иммунные глобулины классов А, М, G, 10 – циркулирующим иммунные комплексы (ЦИК), 11 – молекулы средней массы (МСМ), 12 – молекулы адгезии фагоцитов (Мад), 13 – фагоцитарный показатель (ФП), 14 – фагоцитарное число (ФЧ), 15 – спонтанный НСТ-тест (НСТсп), 16 – активированный НСТ-тест (НСТак), 17 – интерлейкин-4 (ИЛ-4), 18 – интерлейкин-6 (ИЛ-6), 19 – интерлейкин-8 (ИЛ-8), 20 – интерлейкин-10 (ИЛ-10), 21 – фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-α), 22 – малоновый диальдегид, 23 – диеновые

конъюгаты (ДК), 24 – кетодиены (КД), 25 – основания Шиффа(ОШ), 26 – битиризиновые сшивки (БС), 27 – антиокислительная активность плазмы крови (ОАА), 28 – витамин Е (ВЕ), 29 – супероксиддисмутаза (СОД), 30 – церулоплазмин (ЦП), 31 – каталаза (К).

В объединённой группе пациентов с СТДР, независимо от феноизо групп по системе АВ(0), установлены стандартные, общие для всех обследованных пациентов изменения ряда иммунологических показателей – Т-хелперов, Т-активных лимфоцитов, IgM, IgG, циркулирующих иммунных комплексов, ФП, ИЛ-6, а также фактора свободно-радикального окисления липидов – малонового диальдегида.. Такие же результаты анализа изменений показаны при изучении динамики сгруппированных (клеточных, гуморальных и суммарных) лабораторных параметров, представленных в таблицах 4.1.1-4.1.3. При этом итоговая количественная ранговая оценка у носителей I(0) группы крови позволила сделать вывод об изменении следующего количества показателей: 4 клеточных, 4 гуморальных, 2 фагоцитарных, 2 цитокиновых, 4 СРО-зависимых и 4 АОС-зависимых (в сумме 20 показателей). При принадлежности ко II(A) группе крови у участников исследования выявлялись изменения 4 клеточных, 5 гуморальных, 4 фагоцитарных, 5 цитокиновых, 3 СРО-зависимых и 3 АОС-зависимых (в сумме 24) показателей. Принадлежность к при III(B) группе крови инициировала изменения 4 клеточных, 4 гуморальных, 3 фагоцитарных, 3 цитокиновых, 2 СРО-зависимых и 1 АОС-зависимого (в сумме 19) показателей. Резус-фактор же влиял на изменения показателей следующим образом. Положительный резус-фактор характеризовался изменениями 4 клеточных, 5 гуморальных, 4 фагоцитарных, 3 цитокиновых, 3 СРО-зависимых и 2 АОС-зависимых (в сумме 21) показателей. Отрицательный же резус-фактор предполагал изменения 5 клеточных, 4 гуморальных, 4 фагоцитарных, 1 цитокиновых, 2 СРО-зависимых и 2 АОС-зависимых (в сумме 18) показателей.

Наибольшие количественные изменения иммуно-метаболической реактивности установлены у пациентов с СТДР при обладании II(A) группой крови, чуть меньшая реактивность отмечалась у пациентов с I(0) группой крови, наименьшая – у пациентов с III(B) группой крови. Влияние резус-фактора на

лабораторные показатели также было существенным: выраженность иммуно-метаболических расстройств была значительно выше у обладателей положительного резус-фактора.

В то же время качественная реакция лабораторных показателей пациентов, о чем судили по составу формул иммунных и метаболических расстройств, оказалась полностью зависимой от наличия генетических маркеров крови. Так, ведущими иммунологическими показателями при носительстве I(0) группы крови ($Tc^{+1}IgM^{+2}ИЛ4^{-2}$) оказались – Т-цитотоксические лимфоциты, иммунные глобулины М, противовоспалительный ИЛ-4, а ведущими метаболическими показателями при I(0) группе крови ($СОД^{-2}К^{-2}ОШ^{+1}$) – супероксиддисмутаза, каталаза, основания Шиффа. II(A) группа крови у пациентов с СДР (согласно ФРИС $НК^{+1}Мад^{-2}МСМ^{+1}$) была ассоциирована с накоплением натуральных киллеров, молекул средней массы, недостаточностью носительства маркера адгезии. В то же время и ФМР ($МДА^{+1}БС^{+2}К^{-2}$) свидетельствовала об увеличении образования факторов СРО – малонового диальдегида, битирозиновых сшивок на фоне снижения уровня антиоксидантного фермента каталазы. Феноизотип III(B) у участников исследования (согласно ФМР $Так^{-2}Тц^{-1}ИЛ6^{+1}$ и $ДК^{+2}ВЕ^{-1}ОШ^{-3}$) приводил к угнетению образования Т-активных и Т-цитотоксических лимфоцитов, увеличению концентрации провоспалительного ИЛ-6 и увеличению концентрации диеновых конъюгат, оснований Шиффа с торможением образования витамина Е.

Состав типовых формул расстройств иммунной системы у пациентов с Rh(+) – (ФРИС $Тц^{-2}IgA^{+2}НСТсп^{+1}$ и $ОАА^{-1}ЦП^{-2}КД^{+2}$) и Rh(-) – (ФРИС $Так^{-2}Тх^{-2}ФП^{-2}$ и $ОАА^{-2}СОД^{-1}ОШ^{+3}$) свидетельствует об изменениях клеточного (Тц), гуморального (IgA), фагоцитарного (НСТсп) и двух клеточных (Так, Тх) и фагоцитарного (ФП) тестов с различиями на 100%. Маркерными метаболическими параметрами у пациентов из указанных двух групп (ФМР $ОАА^{-1}ЦП^{-2}КД^{+2}$ и $ОАА^{-2}СОД^{-1}ОШ^{+3}$) оказались антиокислительная активность крови, церулоплазмин, кетодиены; ОАА, супероксиддисмутаза, основания Шиффа с отличиями по двум слагаемым формул из трех.

Выводы главы 4.

1. Носительство противовирусных антител обуславливает или является результатом изменений параметров классического и метаболического иммунитета у пациентов с СТДР, что имеет патогенетическое и диагностическое значение.
2. «При смешанном тревожном и депрессивном расстройстве формируется супрессия клеточных, фагоцитарных, антиоксидантных параметров иммуно-метаболического статуса.
3. При смешанном тревожном и депрессивном расстройстве формируется стимуляция гуморальных и метаболических параметров иммуно-метаболического статуса.
4. При смешанном тревожном и депрессивном расстройстве формируется дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, особенно, при носительстве антител против сочетания всех 3 вирусов (вирус Эпштейн-Барра, цитомегаловирус, вирус простого герпеса человека) и фенотипов II(0) и Rh(+) по системе АВ(0).
5. Влияние вышеперечисленных факторов на клинический психопатологический статус пациентов отсутствует.»^{38,39}

³⁸ Цит. по статье Особенности иммуно-метаболического статуса у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, А. М. Бочарников, О. Ю. Ширяев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 1. – С. 83-91. – DOI 10.33920/med-01-2401-08

³⁹ Цит. по статье Взаимосвязь симптомов тревоги, депрессии и иммуно-метаболических показателей у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев, В. А. Земскова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 2. – С. 173-183. – DOI 10.33920/med-01-2402-01

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ КОРРЕЛЯЦИЙ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ СО СМЕШАННЫМ ТРЕВОЖНЫМ И ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

Объективным методом, объединяющим разрозненные клинико-лабораторные показатели в единую функциональную систему, является корреляционный анализ, оперирующий внутрисистемными (между иммунными показателями), межсистемными (между иммунными и метаболическими показателями) и внесистемными (между иммунными, метаболическими и клиническими показателями) корреляциями. При адекватно реагирующей системе количество интеграций значительное, при патологических процессах напряжение (количество корреляций) в клинико-лабораторной системе снижается. Для достижения достоверности полученных данных учитывались только статистически значимые корреляционные связи показателей, с соответствующим коэффициентом $r > 0,6$.

Целью исследования в настоящем разделе было проведение корреляционного анализа с использованием четырех принципов. Данные, обработанные при помощи корреляционного анализа, были получены на обследовании до начала фармакологической терапии и деления пациентов на 2 описанных в главе 2 группы. Для удобства корреляционный анализ проводился по 4 векторам-группам:

1. Объединенная когорта всех участников исследования с диагнозом «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство»
2. Сформированная группа участников исследования по наличию единственной разновидности антител к любому из изучаемых вирусов (вирус Эпштейн-Барра, цитомегаловирус, вирус простого герпеса человека)

3. Сформированные группы участников исследованию по наличию комбинации противовирусных антител: ВЭБ+ЦМВ+ВПГ, ВЭБ+ЦМВ, ВЭБ+ВПГ.
4. Сформированные группы участников исследования по наличию того или иного фенотипа по системе АВ(0) (группы крови и резус-фактор).

5.1. Корреляционная оценка клинико-лабораторных показателей в объединенной когорте всех участников исследования с СТДР

Как было описано ранее, вначале корреляционный анализ клинических и лабораторных показателей был проведен на группе, объединяющей всех участников исследования, независимо от вирусоносительства и обладания фенотипом по системе АВ(0). В таблице 5.1.1 представлено количество статистически значимых внутри-, меж- и внесистемных связей иммуно-метаболических показателей объединённой группы пациентов с СТДР.

Таблица 5.1.1 – Ассоциированные клинико-лабораторные параметры пациентов с СТДР до начала базового и иммунометаболического лечения^{40,41}

Показатели	Корреляционное соответствие между показателями			Σ связей (шт.)
	Внутрисистемные связи (между иммунными показателями)	Межсистемные связи (между иммунными и метаболическими показателями)	Внесистемные связи (между иммунно-метаболическими показателями и психопатологическими симптомами)	
Т-клетки	-НСТак	-ОШ		2
Т-хелперы	+ФЧ			1
Т-цитотоксические лимфоциты	+Мад, +ФЧ, +ИЛ-4		-симптом № 8 (сниженная самооценка)	4
НК	-ИЛ10	-СОД	+симптом № 12 (слабость)	3
В		-ОАА, -ВЕ		2
IgA				0
IgM				0

⁴⁰ Цит. по статье Особенности иммуно-метаболического статуса у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, А. М. Бочарников, О. Ю. Ширяев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 1. – С. 83-91. – DOI 10.33920/med-01-2401-08

⁴¹ Цит. по статье Взаимосвязь симптомов тревоги, депрессии и иммуно-метаболических показателей у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев, В. А. Земскова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 2. – С. 173-183. – DOI 10.33920/med-01-2402-01

Продолжение таблицы 5.1.1

Показатели	Корреляционное соответствие между показателями			Σ связей (шт.)
	Внутрисистемные связи	Межсистемные связи	Внесистемные связи	
IgG	+ЦИК, +Мад	-ДК, -ЦП	+симптомы № 3 (сниженное настроение), +симптом № 11 (пессимизм), +симптом № 12 (слабость)	7
ЦИК	+Мад	-МДА	+симптом № 3 (сниженное настроение), -симптом № 11 (пессимизм)	4
МСМ		-СОД		1
Мад	+Тц, +В, +IgG, +ЦИК, +ИЛ4		+ симптом № 3 (сниженное настроение), +симптом № 7 (раздражительность), +симптом № 11 (пессимизм), -симптом № 12 (слабость)	9
ФП	+ИЛ4	+МДА		2
ФЧ	+Тх, +Тц		-симптом № 8 (сниженная самооценка), +симптом № 9 (соматические симптомы)	4
НСТсп			+симптом № 11 (пессимизм)	1
НСТак	-Т	-ЦП		2
ИЛ4	+Тц, +В, +Мад, +ФП		-симптом № 8 (сниженная самооценка), -симптом № 9 (соматические симптомы)	6
ИЛ6	-НК	-ДК, +СОД	- симптом № 12 (слабость)	4
ИЛ10	-В	-ОШ, +БС, +ОАА, +ВЕ		5
ФНО-α		+МДА, -ВЕ		2

Продолжение таблицы 5.1.1

Метаболические	Внутрисистемные связи	Межсистемные связи	Внесистемные связи	
МДА		-ЦИК, +ФП, +ФНО		3
ДК				
ДК		-ИЛ10		1
ОШ		-Т, -ИЛ10	+симптом № 7 (раздражительность)	3
БС	-ОАА, -ВЕ	-ИЛ10		3
ОАА	-БС, +ВЕ, +К	-В, +ИЛ10		5
ВЕ	-БС, +ОАА	-В, +ИЛ10,- ФНО- α	+симптом № 12 (слабость)	6
СОД	+ЦП	-НК, -МСМ, +ИЛ10		4
ЦП	+СОД	-IgG, -НСТак		3
К		+ОАА		1
Σ связей ИП	24	18	17	59
Σ связей МП	9	18	2	29

Примечания: Т – Т-лимфоциты, Тх – Т-хелперы, Тц – Т-цитотоксические лимфоциты, Так – Т-активные лимфоциты, НК – натуральные киллеры, В – В-лимфоциты, ЦИК – циркулирующим иммунные комплексы, МСМ – молекулы средней массы, Мад – молекулы адгезии фагоцитов, ФП – фагоцитарный показатель, ФЧ – фагоцитарное число, НСТсп – спонтанный НСТ-тест, НСТак – активированный НСТ-тест, ИЛ4 – интерлейкин-4, ИЛ6 – интерлейкин-6, ИЛ8 – интерлейкин-8, ИЛ10 – интерлейкин-10, ФНО- α – фактор некроза опухолей-альфа, МДА – малоновый диальдегид, ДК – диеновые конъюгаты, КД – кетодиены, ОШ – основания Шиффа, БС – битиризиновые сшивки, ОАА – антиокислительная активность плазмы крови, ВЕ – витамин Е, СОД – супероксиддисмутаза, ЦП – церулоплазмин, К – каталаза, Σ – сумма связей, (+,-) – положительные, отрицательные статистически значимые корреляционные связи; №№ 1-12 – номера психопатологических симптомов.

Данные таблицы 5.1.1. свидетельствуют, что лабораторные иммуно-метаболические параметры пациентов оказались способными образовать достоверные корреляционные связи как друг с другом, так и с клиническими симптомами. При этом внутрисистемные достоверные корреляционные связи (иммуно-иммунных и метаболично-метаболических показателей) составили 29 наименований; межсистемные связи (между иммунными и метаболическими показателями) отмечались в количестве 18; внесистемные статистически значимые связи (между иммунными и метаболическими показателями и психопатологическими симптомами) были представлены в количестве 29 связей.

«Психопатологические симптомы у пациентов с СТР (сниженное настроение и самооценка, раздражительность, слабость, соматические симптомы,

пессимизм) оказались связанными со следующими иммунными показателями: Т-цитотоксическими лимфоцитами, натуральными киллерами, IgG, ЦИК, маркерами адгезии, фагоцитарным числом и фагоцитарным показателем, НСТ-тестом спонтанным и ИЛ-4, ИЛ-6. Психопатологические симптомы заболевания (раздражительность, слабость) были ассоциированными и с метаболическими параметрами – уровнями оснований Шиффа, витамина Е и каталазы. Возникает вывод, что математически значимая ассоциированность лабораторных и клинических показателей имеет принципиальное значение».^{42,43}

Дополнительную информационную ценность несет формирование статистически значимых корреляционных связей детализированных лабораторных показателей участников исследования, сгруппированных по отдельным звеньям иммунитета и клиническим параметрам (психопатологическим симптомам). Так, выявлено, что Т-клетки (показатели клеточного звена) у испытуемых лиц были достоверно связаны с фагоцитарным, цитокиновым, СРО- и АОС-зависимыми звеньями иммунитета, и психопатологическими симптомами СТДР. Гуморальные тесты (В-звено) оказались согласованными с гуморальным, фагоцитарным, СРО- и АОС-зависимыми звеньями иммунитета и психопатологическими симптомами СТДР. Фагоцитарная активность нейтрофилов (Ф-звено) ассоциировалась с клеточным, гуморальным, цитокиновым, АОС- и СРО-зависимыми звеньями иммунитета, а также с психопатологическими симптомами. Цитокиновое звено и его показатели статистически значимо влияли на клеточное, гуморальное, фагоцитарное, АОС- и СРО-зависимые звенья иммунитета, и психопатологические симптомы. Обращает на себя особое внимание, что во всех случаях в ассоциацию стандартно вступали метаболико-антиоксидантные факторы (АОС- и СРО-зависимые звенья) и психопатологические симптомы всех пациентов с СТДР. При

⁴² Цит. по статье Особенности иммуно-метаболического статуса у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, А. М. Бочарников, О. Ю. Ширяев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 1. – С. 83-91. – DOI 10.33920/med-01-2401-08

⁴³ Цит. по статье Взаимосвязь симптомов тревоги, депрессии и иммуно-метаболических показателей у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев, В. А. Земскова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 2. – С. 173-183. – DOI 10.33920/med-01-2402-01

этом, ассоциации между Т-, В-, фагоцитарным и цитокиновым звеньями существенно варьировала.

Помимо этого, были выявлены ассоциации уже упоминавшихся ранее иммуно-метаболических формул с другими клинико-лабораторными показателями участников исследования. Так, ведущие иммунологические показатели (ФРИС $Tx^{-1}IgG^{-1}HCTsp^{-1}$) оказались связанными с фагоцитарным числом, циркулирующими иммунными комплексами, носителями маркеров адгезии, диеновыми конъюгатами, церулоплазмином, и психопатологическими симптомами – сниженным настроением, пессимизмом, утомляемостью и слабостью. Основные метаболическими показатели (ФМР $OШ^{+1}BE^{-1}MДА^{+1}$) также были ассоциированы с другими лабораторно-клиническими параметрами участников исследования – Т-лимфоцитами, противовоспалительным ИЛ-10, битирозиновыми сшивками, антиоксидантной активностью крови, В-клетками, уровнем ФНО- α , циркулирующими иммунными комплексами, фагоцитарным показателем и психопатологическими симптомами – раздражительностью, утомляемостью, слабостью.

5.2. Корреляционная оценка клинико-лабораторных показателей у пациентов с СТДР до начала фармакологического лечения в зависимости от носительства противовирусных антител

Следующим шагом корреляционного анализа стало изучение интегративных возможностей в лабораторной сфере под влиянием носительства отдельных моновидов противовирусных антител у пациентов с СТДР (лишь к одному из указанных вирусов).

Было выявлено, что титр антител против цитомегаловируса у пациентов с СТДР коррелировал с натуральными киллерами, Т-цитотоксическими лимфоцитами, фагоцитарным показателем и фагоцитарным числом, уровнем IgG. Антитела против вируса простого герпеса человека у участников исследования были связаны с уровнем Т-клеток, Т-цитотоксических лимфоцитов, натуральных киллеров, Т-хелперов, носителей маркера адгезии, фагоцитарного числа. В свою

очередь, антитела против вируса Эпштейн-Барра ассоциировались с Т-цитотоксическими лимфоцитами, оперативной и резервной метаболической активностью нейтрофилов, уровнем IgG.

Обращает на себя внимание меньшее количество статистически значимых корреляционных связей между одним из видов антител и иммуно-метаболическими показателями, что свидетельствует о меньшей напряженности классического и метаболического иммунитета при наличии моноантител.

Иная картина была выявлена при дальнейшем корреляционном анализе иммуно-метаболических показателей у участников исследования – носителей той или иной комбинации противовирусных антител. Данные о наличии положительной или отрицательной статистически значимой корреляционной связи между иммуно-метаболическими показателями и антителами против комбинаций или изолированных видов противовирусных антител представлены в таблице 5.2.1.

Таблица 5.2.1 – Ассоциации иммуно-метаболических показателей с антителами против вирусов герпесной группы у пациентов с СТДР до начала стандартного и дифференцированного фармакологического лечения^{44,45}

Показатели	Антитела против		
	ВЭБ+ЦМВ+ВПГ	ВЭБ+ЦМВ	ВЭБ+ВПГ
Т-лимфоциты	–	–	
Т-хелперы	–	–	–
Т-цитотоксические лимфоциты	–		–
Т-активные лимфоциты	–	–	
Натуральные киллеры		–	
В-клетки		–	
IgA	+	+	+
IgM	+		+
IgG	–	–	
ЦИК	+	+	+
Молекулы средней массы	+	+	+
Маркеры адгезии	–	–	

⁴⁴ Цит. по статье Особенности иммуно-метаболического статуса у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, А. М. Бочарников, О. Ю. Ширяев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 1. – С. 83-91. – DOI 10.33920/med-01-2401-08

⁴⁵ Цит. по статье Взаимосвязь симптомов тревоги, депрессии и иммуно-метаболических показателей у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев, В. А. Земскова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 2. – С. 173-183. – DOI 10.33920/med-01-2402-01

Продолжение таблицы 5.2.1

Показатели	Антитела против		
	ВЭБ+ЦМВ+ВПГ	ВЭБ+ЦМВ	ВЭБ+ВПГ
Фагоцитарный показатель	–		–
Фагоцитарное число	–	–	–
НСТ-тест спонтанный	–		–
НСТ-тест активированный	–		
ИЛ-4	–	–	–
ИЛ-6	+	+	+
ИЛ-8	+	+	+
ИЛ-10	–	–	
ФНО- α	+		+
Малоновый диальдегид	+	+	+
Диеновые конъюгаты	+		
Кетодиены	+		+
Основания Шиффа	+	+	
Битирозинозные сшивки	+		+
Общая антиоксидантная активность крови	–	–	–
Витамин Е	–		
Супероксиддисмутаза	–	–	
Церулоплазмин	–		–
Каталаза	–	–	–
Средний %	94	65	65

Примечания: ЦИК – циркулирующим иммунные комплексы, ИЛ4 – интерлейкин-4, ИЛ6 – интерлейкин-6, ИЛ8 – интерлейкин-8, ИЛ10 – интерлейкин-10, ФНО- α – фактор некроза опухолей-альфа, (+,-) – положительные, отрицательные статистически значимые корреляционные связи; ВЭБ – вирус Эпштейн-Барра, ЦМВ – цитомегаловирус, ВПГ – вирус простого герпеса человека.

При оценке количества статистически значимых корреляций лабораторно-клинических показателей у пациентов с СТДР, сгруппированных по наличию трех (ВЭБ+ЦМВ+ВПГ) и двух (ВЭБ+ЦМВ и ВЭБ+ВПГ) видов противогерпесных антител, установлен особый порядок снижения числа статистически значимых связей. Так, наличие комбинации всех трех видов антител (ВЭБ+ЦМВ+ВПГ) вело к образованию 42, 13, 24 статистически значимых связей соответственно. Носительство комбинации ВЭБ+ЦМВ инициировало выявление уже 49, 20 и 41 достоверных связей между иммуно-метаболическими показателями и

психопатологическими симптомами. Наконец, самое большое количество статистически значимых корреляционных связей отмечалось у носителей комбинации ВЭБ+ВПГ – 50, 18 и 47 связей. Это позволяет сделать вывод об упрощении числа статистически значимых корреляций, что свидетельствует о снижении общего уровня иммунологической реактивности [39].

При качественном сопоставительном анализе вовлеченности параметров в ассоциации были показаны отличия у пациентов с СТДР из двух указанных групп (наличие моновида противовирусных антител и наличие комбинации противовирусных антител) по корреляционной активности. Так, в ассоциацию вступали 6 иммунных (Т-цитотоксически лимфоциты, Т-активные лимфоциты, молекулы средней массы, маркеры адгезии, НСТ-тест активированный, уровень ФНО- α), 2 метаболических (кетодиены, каталаза) показателя и 9 психопатологических симптомов (тревога и беспокойство, расстройства внимания, нарушения сна, плаксивость, раздражительность, ощущение «кома в горле», внутреннее напряжение, астения, расстройства памяти).

Еще более демонстративные отличия были установлены при анализе числа статистически значимых корреляционных связей слагаемых формул иммунологических и метаболических расстройств у участников исследования.

«У пациентов с антителами к 3 видам вирусов (ВЭБ+ВПГ+ЦМВ), согласно ФРИС ($\text{НКТ}_3\text{Т}_3\text{ЦИК}^+_1$), уровень натуральных киллеров был положительно достоверно связан с уровнем ИЛ-6, отрицательно достоверно связан с уровнем супероксиддисмутазы и психопатологическим симптомом № 12 – слабостью. В этой же группе слагаемое формулы – Т-лимфоциты – было положительно достоверно связано со спонтанным НСТ-тестом, отрицательно достоверно связано с уровнем оснований Шиффа. Наконец, последняя часть формулы – уровень ЦИК – была положительно достоверно связана с уровнем IgG, маркеров адгезии и психопатологическим симптомом № 12 – слабостью. У испытуемых лиц с комбинацией антител к ВЭБ+ВПГ, согласно ФРИС ($\text{ЦИК}^+_3\text{IgA}^+_2\text{ИЛ4}^-_2$) выявлялась следующая последовательность ассоциаций. Уровень ЦИК оказался отрицательно ассоциированным с уровнями В-лимфоцитов, супероксиддисмутазы,

психопатологическими симптомами астенией и расстройствами памяти, и положительно – со спонтанным НСТ-тестом. Уровень IgA оказался отрицательно достоверно связан с психопатологическими симптомами № 8 и 14 (сниженная самооценка и астения) и положительно – с психопатологическим симптомом № 6 (плаксивостью). Интерлейкин-4 положительно достоверно ассоциировал с уровнем кетодиенов и диеновых конъюгатов. У пациентов с комбинацией антител к ВЭБ+ЦМВ, согласно ФРИС (T_{c2}^{-} FP_{2}^{-} $IL8^{+2}$), уровень Т-цитотоксических лимфоцитов отрицательно ассоциировал с уровнями В-лимфоцитов и IgG, положительно – с уровнями Т-хелперов и ЦИК. Фагоцитарный показатель, как второе слагаемое формулы, был положительно достоверно связан с уровнями Т-лимфоцитов, молекул средней массы, психопатологическим симптомом № 8 – сниженной самооценкой. Отрицательную статистически значимую корреляционную связь он формировал лишь с фагоцитарным числом. Наконец, ИЛ-8 образовывал достоверные положительные статистические связи с уровнями ФНО- α , Т-хелперов и психопатологическим симптомом № 14 – астенией». ^{46,47}

«Дальнейший анализ уже метаболических показателей с формированием формул метаболических расстройств позволил выявить следующие закономерности. У пациентов с антителами к 3 видам вирусов (ВЭБ+ВПГ+ЦМВ), согласно ФМР ($СОД^{+2}$ $ОАА^{-2}$ $МДА^{+1}$), супероксиддисмутаза была положительно достоверно связана с уровнями церулоплазмينا и ИЛ-6, отрицательно – с уровнями натуральных киллеров, молекул средней массы и сниженным настроением (психопатологический симптом № 3). В этой же группе пациентов общая антиоксидантная активность крови (ОАА) была положительно достоверно связана с уровнями витамина Е, каталазы, Т-лимфоцитов, Т-хелперов и расстройствами памяти (психопатологический симптом № 15). Отрицательно это слагаемое формулы было достоверно связано с уровнем битирозиновых сшивок, Т-активных

⁴⁶ Цит. по статье Особенности иммуно-метаболического статуса у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, А. М. Бочарников, О. Ю. Ширяев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 1. – С. 83-91. – DOI 10.33920/med-01-2401-08

⁴⁷ Цит. по статье Взаимосвязь симптомов тревоги, депрессии и иммуно-метаболических показателей у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев, В. А. Земскова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 2. – С. 173-183. – DOI 10.33920/med-01-2402-01

лимфоцитов и IgG. Последняя часть формулы – малоновый диальдегид – была положительно достоверно связана с уровнем ФНО- α , фагоцитарным показателем, и отрицательно – с уровнем ЦИК и расстройствами памяти (психопатологический симптом № 15). У участников исследования с комбинацией антител к ВЭБ+ВПГ, согласно ФМР ($BC^+_2OШ^+_2 OAA^-_2$) выявлялась следующая последовательность ассоциаций. Уровень битирозиновых сшивок положительно коррелировал лишь с психопатологическим симптомом № 6 – плаксивостью, отрицательно – с общей антиокислительной активностью крови и уровнем витамина Е. Основания Шиффа, как второе слагаемое формулы, образовали положительную достоверную связь с психопатологическим симптомом № 11 (пессимизмом) и отрицательную – с маркерами адгезии. Общая антиокислительная активность крови, последняя часть формулы у этой группы пациентов с СТДР, вступала в достоверную положительную корреляционную связь с уровнями битирозиновых сшивок, Т-лимфоцитов, Т-хелперов и психопатологическим симптомом № 15 (расстройствами памяти). Отрицательные достоверные связи эта часть формулы формировала с уровнями каталазы, Т-активных лимфоцитов и IgG. У пациентов с комбинацией антител к ВЭБ+ЦМВ, согласно ФМР ($KД^+_2MДА^+_1K^-_2$), части формулы выявляли следующие статистически значимые корреляционные связи. Уровень кетодиенов положительно коррелировал с уровнем битирозиновых сшивок, отрицательно – с уровнями витамина Е, каталазы, психопатологическим симптомом № 13 (внутреннее напряжение). Уровень малонового диальдегида формировал положительную достоверную связь с уровнем оснований Шиффа, отрицательную – с общей антиоксидантной активностью крови. Наконец, уровень каталазы положительно коррелировал с уровнем церулоплазмينا и психопатологическим симптомом № 6 – плаксивостью. Отрицательную статистически значимую корреляционную связь он формировал лишь с уровнем

кетодиенов». ^{48,49}

«Приведенные данные свидетельствуют о существенной разнице способности иммуно-метаболических показателей пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством образовать статистически значимые корреляционные связи друг с другом в зависимости от наличия трех или двух видов антител к вирусам герпесной группы.

Отдельного обсуждения требуют данные формирования достоверных корреляционных связей между иммуно-метаболическими показателями и психопатологическими симптомами у пациентов с СТДР. Носители антител сразу против 3 видов вирусов (ВЭБ+ЦМВ+ВПГ) выявляли следующую статистически значимую корреляцию: уровни Т-хелперов, Т-цитотоксических лимфоцитов, ИЛ-4, ИЛ-6, оснований Шиффа и каталазы коррелировали с раздражительностью, сниженной самооценкой, соматическими симптомами (неврологическими, диспепсическими, кардиологическими). Уровни натуральных киллеров, IgG, маркеров адгезии, ИЛ-6, ЦИК, витамина Е, фагоцитарное число образовывали связи с утомляемостью и пессимизмом. При наличии антител к комбинации ВЭБ+ЦМВ, уровни IgG, IgM, IgA, молекул средней массы, ЦИК, витамина Е, каталазы, малонового диальдегида, церулоплазмина и общая антиокислительная способность крови образовали статистически значимые корреляционные связи с плаксивостью, сниженной самооценкой, сниженной памятью, астенией и соматическими симптомами. Уровни же ИЛ-10, супероксиддисмутазы и каталаза коррелировали с пессимизмом, чувством «кома в горле», внутренним напряжением и астенией. Наконец, носители комбинации антител к ВЭБ+ВПГ выявляли следующие достоверные корреляционные связи: уровни Т-лимфоцитов, ЦИК, IgM, общая антиокислительная активность крови и фагоцитарное число были

⁴⁸ Цит. по статье Особенности иммуно-метаболического статуса у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, А. М. Бочарников, О. Ю. Ширяев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 1. – С. 83-91. – DOI 10.33920/med-01-2401-08

⁴⁹ Цит. по статье Взаимосвязь симптомов тревоги, депрессии и иммуно-метаболических показателей у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев, В. А. Земскова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 2. – С. 173-183. – DOI 10.33920/med-01-2402-01

ассоциированы с нарушениями сна, раздражительностью, слабостью и утомляемостью».^{50,51}

5.3. Корреляционная оценка клинико-лабораторных показателей у пациентов с СТДР до начала стандартного и дифференцированного фармакологического лечения в зависимости от носительства феноизотипов по системе АВ(0)

Дальнейшей мишенью корреляционной оценки стало изучение изменений клинико-лабораторных параметров под влиянием носительства того или иного феноизотипа по системе АВ(0). Результаты, полученные в ходе этого анализа, представляли собой понимание о наличии отрицательной или положительной статистически значимой корреляции между иммуно-метаболическими параметрами и носительством разных феноизогеупп по системе АВ(0). Комбинированные сведения визуализированы в таблице 5.3.1.

Таблица 5.3.1 – Корреляции иммуно-метаболических показателей с учетом носительства генетических маркеров крови по системе АВ(0) у пациентов с СТДР до начала стандартного и дифференцированного фармакологического лечения

Показатели	Генетические маркеры крови				
	I (0) группа крови	II (A) группа крови	III (B) группа крови	Rh(+)	Rh(-)
T	-	-		-	-
Tx	-		-	-	+
Tц	+	-	-	-	-
Так	-	-	-	-	-
НК		+	-	-	-
B	-	-			-
IgA				+	+
IgM	+	-	-	-	-
IgG	-	-	-	-	-
ЦИК	+	+	+	+	
MCM		+	+	+	

⁵⁰ Цит. по статье Особенности иммуно-метаболического статуса у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, А. М. Бочарников, О. Ю. Ширяев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 1. – С. 83-91. – DOI 10.33920/med-01-2401-08

⁵¹ Цит. по статье Взаимосвязь симптомов тревоги, депрессии и иммуно-метаболических показателей у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев, В. А. Земскова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 2. – С. 173-183. – DOI 10.33920/med-01-2402-01

Продолжение таблицы 5.3.1

Показатели	Генетические маркеры крови				
	I (0) группа крови	II (A) группа крови	III (B) группа крови	Rh(+)	Rh(-)
Мад	–	–		–	–
ФП	–	–	+	–	–
ФЧ		–		–	
НСТсп		–	–	–	–
НСТак	–		–		
ИЛ-4	–	–		+	–
ИЛ-6	+	+	+	+	
ИЛ-8		+			
ИЛ-10		+	–	–	–
ФНО- α		+	+		
МДА	+	+	+	+	
ДК			+		
КД	+			+	
ОШ	+	–	–	+	
БС	+	+			
ОАА	–	–		–	–
ВЕ		–	–		
СОД	–	–		–	–
ЦП	–			–	
К	–	–			
Средний %	68	81	58	74	52

Примечания: Т – Т-лимфоциты, Тх – Т-хелперы, Тц – Т-цитотоксические лимфоциты, Так – Т-активные лимфоциты, НК – натуральные киллеры, В – В-лимфоциты, ЦИК – циркулирующим иммунные комплексы, МСМ – молекулы средней массы, Мад – молекулы адгезии фагоцитов, ФП – фагоцитарный показатель, ФЧ – фагоцитарное число, НСТсп – спонтанный НСТ-тест, НСТак – активированный НСТ-тест, ИЛ4 – интерлейкин-4, ИЛ6 – интерлейкин-6, ИЛ8 – интерлейкин-8, ИЛ10 – интерлейкин-10, ФНО- α – фактор некроза опухолей-альфа, МДА – малоновый диальдегид, ДК – диеновые конъюгаты, КД – кетодиены, ОШ – основания Шиффа, БС – битиризиновые сшивки, ОАА – антиокислительная активность плазмы крови, ВЕ – витамин Е, СОД – супероксиддисмутаза, ЦП – церулоплазмин, К – каталаза, Σ – сумма, (+,-) – положительные, отрицательные статистически значимые корреляционные связи; Rh – резус-фактор.

При дальнейшей обработке результатов были сформированы типовые формулы иммунологических и метаболических расстройств, в которых был отражен расчет статистически значимых корреляционных связей между иммуно-метаболическими показателями и носительством определенных фенотипов по системе АВ(0) у пациентов, страдающих смешанным тревожным и депрессивным расстройством. Итоги корреляционного расчета статистически значимых связей визуализированы в рисунках 5.3.1-5.3.5.

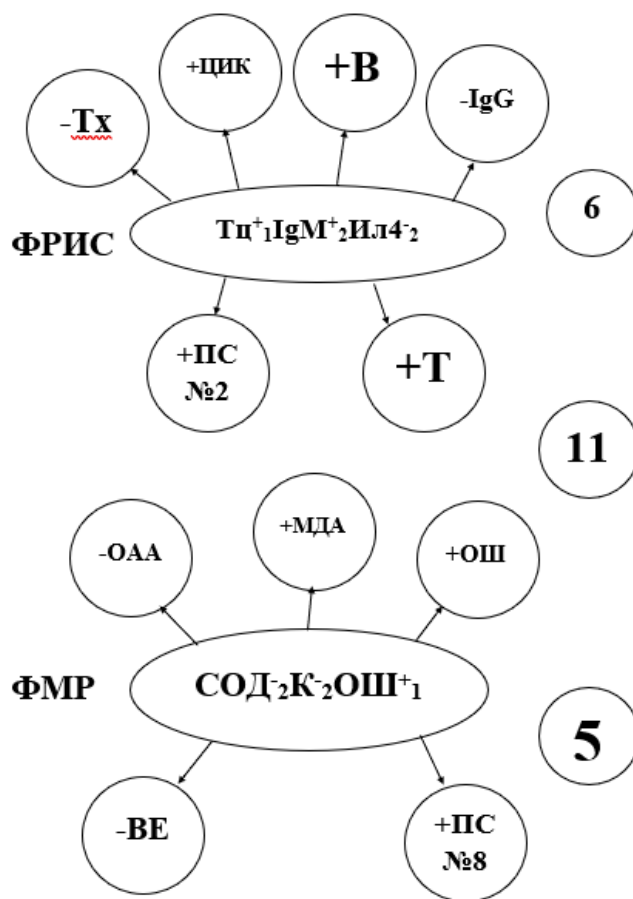


Рисунок 5.3.1 – Статистически значимые корреляционные связи клинико-лабораторных показателей у пациентов с СТДР, носителей феноизоотипа I(0) по системе АВ(0)

Обозначения: Тх – Т-хелперы, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, В – В-клетки, IgG – иммуноглобулин класса G, IgM – иммуноглобулин класса M, Т – Т-лимфоциты, ОАА – общая антиокислительная активность крови, МДА – малоновый диальдегид, ОШ – основания Шиффа, ВЕ – витамин Е, Тц – Т-цитотоксические лимфоциты, ИЛ4 – интерлейкин-4, СОД – супероксиддисмутаза, К – каталаза, (+,-) – положительная/отрицательная статистически значимая корреляционная связь, ФМР – формула метаболических расстройств, ФРИС – формула расстройств иммунной системы, ПС № 2 – психопатологический симптом № 2 (утомляемость), ПС № 8 – психопатологический симптом № 8 (сниженная самооценка).

Как становится понятным из данных рисунка, иммунные показатели у носителей феноизотипа I(0) образуют 6 статистически значимых корреляционных связей между собой и психопатологическим симптомом (утомляемостью).

Метаболические показатели образуют несколько меньшее количество подобных связей – всего 5, включая связь с психопатологическим симптомом № 8 (сниженной самооценкой). В сумме количество достоверных связей между клинико-иммуно-метаболическими параметрами у пациентов с СТДР – носителями феноизогруппы I(0) составило 11.

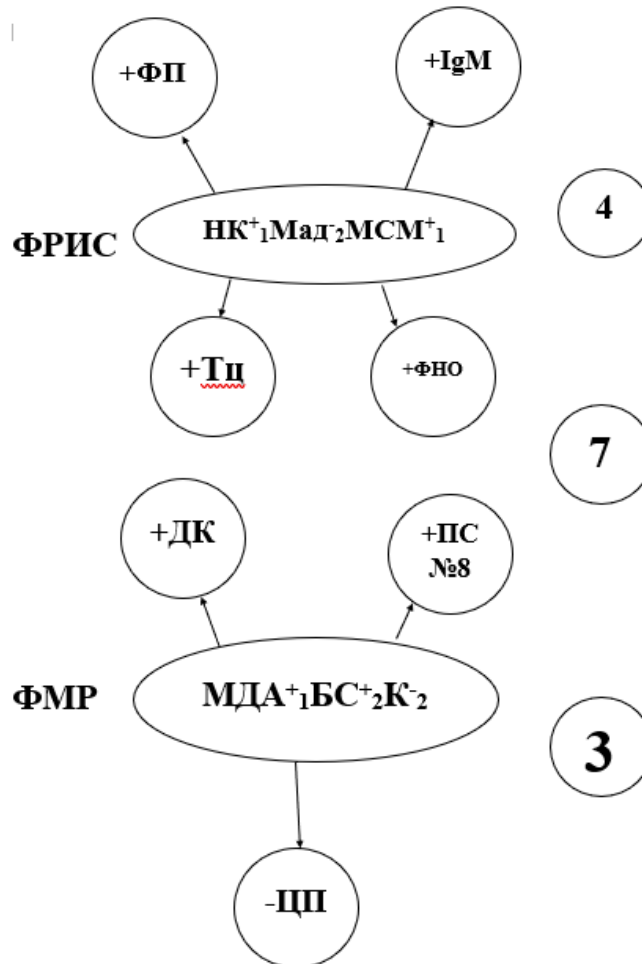


Рисунок 5.3.2 – Статистически значимые корреляционные связи клинико-лабораторных показателей у пациентов с СТДР, носителей феноизогруппы II(0) по системе АВ(0)

Обозначения: Тц – Т-цитотоксические лимфоциты, IgM – иммуноглобулин класса М, ФП – фагоцитарный показатель, ФНО – фактор некроза опухолей-альфа, НК – натуральные киллеры, Мад – маркеры адгезии, МСМ – молекулы средней массы, ДК – диеновые конъюгаты, МДА – малоновый диальдегид, BC – битирозиновые сшивки, К – каталаза, ЦП – церулоплазмин, (+,-) – положительная/отрицательная статистически значимая корреляционная связь,

ФМР – формула метаболических расстройств, ФРИС – формула расстройств иммунной системы, ПС № 8 – психопатологический симптом № 8 (сниженная самооценка).

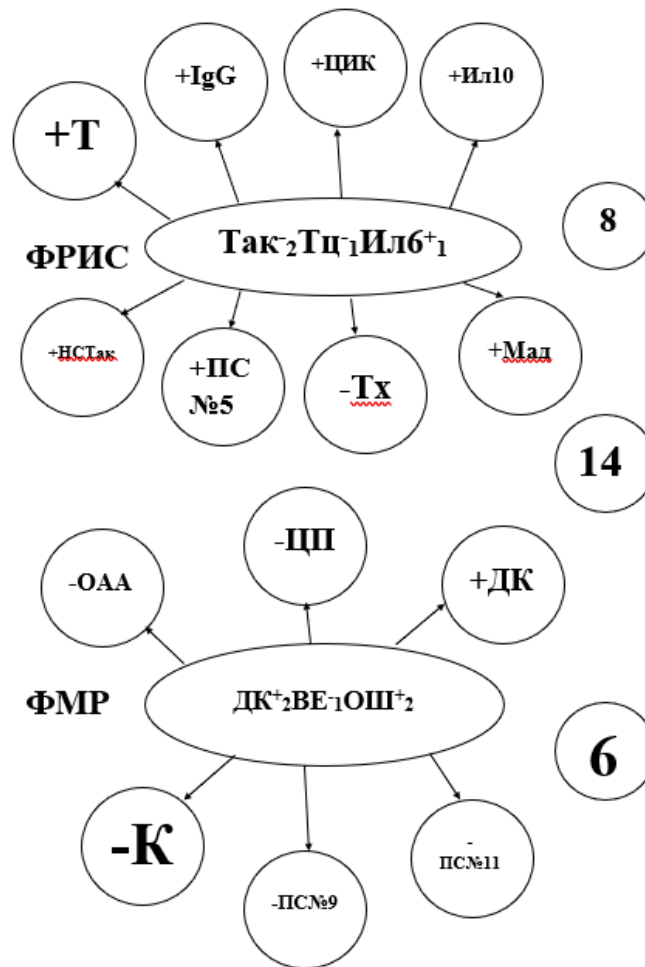


Рисунок 5.3.3 – Статистически значимые корреляционные связи клинико-лабораторных показателей у пациентов с СТДР, носителей феноизогруппы III(B) по системе АВ(0)

Обращает на себя внимание, что иммунные показатели образуют 4 статистически значимых корреляционных связей только между собой, психопатологические симптомы не вступают в корреляцию у носителей феноизогруппы II(A). Метаболические показатели образуют меньшее количество подобных связей – всего 3. При этом, метаболические параметры вступают в связь не только между собой, но и с психопатологическим симптомом № 8 – сниженной самооценкой. Всего количество достоверных связей между клинико-иммуно-метаболическими параметрами у пациентов с СТДР – носителями феноизогруппы

II(A) составляло 7, что меньше, чем количество статистически значимых корреляционных связей у носителей I(0) группы крови.

Обозначения: Т – Т-лимфоциты, IgG – иммуноглобулин класса G, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, ИЛ10 – интерлейкин-10, НСТак – активированный НСТ-тест, Тх – Т-хелперы, Так – Т-активные лимфоциты, Тц – Т-цитотоксические лимфоциты, Ил6 – интерлейкин-6, ВЕ – витамин E, ОШ – основания Шиффа, Мад – маркеры адгезии, ОАА – общая антиокислительная активность крови, ЦП – церулоплазмин, ДК – диеновые конъюгаты, К – каталаза, (+,-) – положительная/отрицательная статистически значимая корреляционная связь, ФМР – формула метаболических расстройств, ФРИС – формула расстройств иммунной системы, ПС № 5 – психопатологический симптом № 5 (нарушения сна), ПС № 9 – психопатологический симптом № 9 (соматические симптомы), ПС № 11 – психопатологический симптом № 11 (пессимизм).

Как понятно из данных рисунка 5.3.3, иммунные показатели образуют 8 достоверных положительных и отрицательных связей между собой и психопатологическим симптомом № 5 – нарушениями сна. Метаболические показатели образуют 6 статистически значимых корреляционных связей, причем 2 из них – с психопатологическими симптомами №№ 9 и 11 (соматические симптомы, пессимизм). Сумма достоверных связей между клиник-иммуно-метаболическими показателями у носителей III(B) феноизо группы с диагнозом «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство» составляет 14.

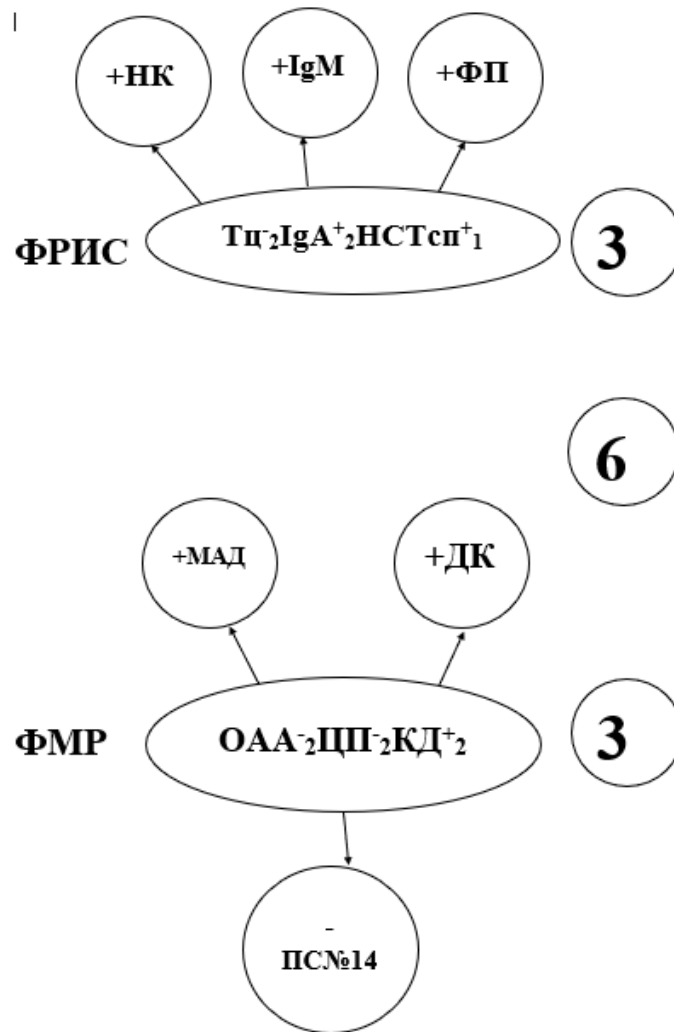


Рисунок 5.3.4 – Статистически значимые корреляционные связи клинко-лабораторных показателей у пациентов с СТДР, носителей положительного резус-фактора по системе АВ(0)

Обозначения: НК – натуральные киллеры, IgM – иммуноглобулин класса М, Тц – Т-цитотоксические лимфоциты, IgA – иммуноглобулин класса А, НСТсп – спонтанный НСТ-тест, ОАА – общая антиокислительная активность крови, ЦП – церулоплазмин, КД – кетодиены, ФП – фагоцитарный показатель, МАД – малоновый диальдегид, ДК – диеновые конъюгаты, (+,-) – положительная/отрицательная статистически значимая корреляционная связь, ФМР – формула метаболических расстройств, ФРИС – формула расстройств иммунной системы, ПС № 14 – психопатологический симптом № 14 (астения).

Из анализа данных рисунка 5.3.4 можно сделать вывод, что иммунные показатели образуют 3 достоверных положительных и отрицательных связей только между собой. Метаболические показатели образуют также 3 статистически

значимых корреляционных связи, включая 1 связь – с психопатологическим симптомом № 14 (астения). Сумма статистически значимых корреляционных связей между клинико-иммуно-метаболическими показателями у носителей положительного резус-фактора у участников исследования со смешанным тревожным и депрессивным расстройством составляла 6.

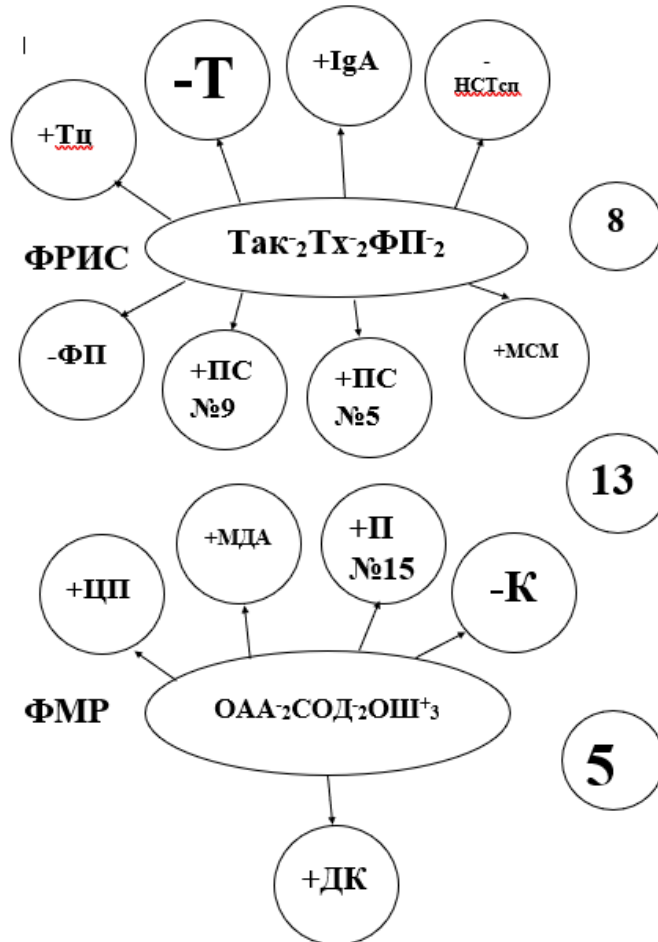


Рисунок 5.3.5 – Статистически значимые корреляционные связи клинико-лабораторных показателей у пациентов с СТДР, носителей отрицательного резус-фактора по системе АВ(0)

Обозначения: Т – Т-лимфоциты, IgA – иммуноглобулин класса А, Тц – Т-цитотоксические лимфоциты, НСТсп – спонтанный НСТ-тест, Так – Т-активные лимфоциты, Тх – Т-хелперы, ФП – фагоцитарный показатель, МСМ – молекулы средней массы, ЦП – церулоплазмин, МДА – малоновый диальдегид, К – каталаза, ДК – диеновые конъюгаты, ОАА – общая антиокислительная активность крови, СОД – супероксиддисмутаза, ОШ – основания Шиффа, (+,-) –

положительная/отрицательная статистически значимая корреляционная связь, ФМР – формула метаболических расстройств, ФРИС – формула расстройств иммунной системы, ПС № 5 – психопатологический симптом № 5 (нарушения сна), ПС № 9 – психопатологический симптом № 9 (соматические симптомы), ПС № 15 – психопатологический симптом № 15 (расстройства памяти).

Обращает на себя внимание, что иммунные показатели у пациентов-носителей отрицательного резус-фактора по системе АВ(0) коррелируют между собой и психопатологическими симптомами (нарушения сна, соматические симптомы), образуя связи в количестве 8 штук. Метаболические же параметры у этой группы пациентов коррелировали с 4 метаболическими же показателями и 1 психопатологическим симптомом № 15 (расстройствами памяти). Сумма достоверных связей между клинико-иммуно-метаболическими показателями у носителей отрицательного резус-фактора с диагнозом «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство» составляет 13.

Как следует из представленных данных, наибольшее напряжение иммуно-метаболических показателей по числу статистически значимых корреляций установлено при носительстве III(B) группы крови по системе АВ(0), у резус-отрицательных пациентов – 14 и 13 корреляций соответственно. Снижение выраженных коррелятивных реакций наблюдалось у носителей маркера I(0) – 11 корреляций. Наконец, самая низкая выраженность реактивности наблюдалась у пациентов с феноизо группой II(A) и обладании Rh(+) – 7 и 6 ассоциаций соответственно.

В числе сопряженных иммуно-метаболических лабораторных параметров у пациентов с СТДР с разными генетическими маркерами крови значились – Т-клетки, их регуляторные субпопуляции (Т-хелперы, Т-цитотоксические лимфоциты, Т-активные лимфоциты), иммунные глобулины основных классов (IgG, IgG, IgM), циркулирующие иммунные комплексы, молекулы средней массы, поглотительная и метаболическая способность фагоцитов, цитокин ФНО- α ; факторы свободно-радикального окисления и антиоксидантной системы крови. Важным обстоятельством является множество статистически значимых

корреляций лабораторных показателей с психопатологическими симптомами – утомляемостью, слабостью, сниженной самооценкой, соматическими симптомами, пессимизмом, расстройствами памяти, нарушениями сна. При этом, обращает на себя внимание, что в корреляцию вступали не все психопатологические симптомы, выявленные у пациентов с СТДР.

Выводы главы 5.

1. «Приведенные данные свидетельствуют о существенных отличиях способностей иммуно-метаболических лабораторных параметров пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством образовывать статистически значимые корреляционные связи между собой и психопатологическими симптомами в зависимости от наличия трех или двух видов противогерпесных антител.
2. Корреляционный анализ выявил связь изменений клинико-иммуно-метаболических показателей пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством в зависимости от носительства видов противогерпесных антител и генетических маркеров крови. По-видимому, указанные изменения являются согласованными элементами единого патогенетического механизма у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством.
3. В числе иммуно-метаболических лабораторных параметров у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством с разными генетическими маркерами крови, которые вступали в статистически значимые корреляционные связи, выявлялись все субпопуляции Т-звена иммунитета (клеточного), показатели цитокинового, фагоцитарного, СРО- и АОС-зависимого. Это означает вовлеченность всех звеньев иммунитета в объединенный патологический процесс у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством.
4. В ходе корреляционного анализа было выявлено множество достоверных связей иммуно-метаболических параметров и наличия разных генетических маркеров крови с рядом психопатологических симптомов. При этом, в

корреляцию вступали не все психопатологические симптомы, выявленные у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством.»^{52,53}

⁵² Цит. по статье Особенности иммуно-метаболического статуса у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, А. М. Бочарников, О. Ю. Ширяев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 1. – С. 83-91. – DOI 10.33920/med-01-2401-08

⁵³ Цит. по статье Взаимосвязь симптомов тревоги, депрессии и иммуно-метаболических показателей у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев, В. А. Земскова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 2. – С. 173-183. – DOI 10.33920/med-01-2402-01

ГЛАВА 6. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БАЗОВОГО ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ЕГО КОМБИНАЦИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТОМ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТОМ У ПАЦИЕНТОВ СО СМЕШАННЫМ ТРЕВОЖНЫМ И ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

Целью данной главы была комплексная оценка клинико-лабораторной эффективности базового психофармакологического и комбинированного с метаболическим препаратом этилметилгидроксипиридина сукцинатом лечения пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством.

Общая характеристика дизайна исследования и исследуемой когорты приведена в главе 2.

В таблице 6.1 приведены результаты оценки клинического эффекта двух вариантов лечения пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством.

Установлено, что стандартная психофармакологическая терапия смешанного тревожного и депрессивного расстройства привела к статистически достоверному изменению по среднему проценту наличия психопатологических симптомов. В среднем, частота симптомов снизилась с 75,3 до 38,9%, при $p < 0,05$. Дополнительное назначение Этилметилгидроксипиридина сукцината (группа № 2) в целом повысило устранение психопатологических симптомов в сравнении с базовым психофармакологическим лечением (группа № 1). У пациентов достоверно снизилась частота тревоги и беспокойства, сниженного настроения, нарушений сна, плаксивости, агрессивности, имитации соматических симптомов, пессимизма, слабости, внутреннего напряжения, астении, расстройств памяти.

Таблица 6.1 – Оценка частоты встречаемости психопатологических симптомов (в %) у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством до и после дифференцированного лечения

Психопатологические симптомы	% частоты психопатологических симптомов		
	Данные Визита 1	Стандартное психофармакологическое лечение (Флувоксамин)	Флувоксамин + Этилметилгидроксипиридина сукцинат
1.Тревога и беспокойство	100	37	17*
2.Утомляемость	88	40	23
3.Сниженное настроение	95	57	10*
4.Рассеянное внимание	87	30	20
5.Нарушения сна	100	47	23*
6.Плаксивость	100	53	17*
7.Раздражительность	51	23	10
8.Сниженная самооценка.	74	33	13*
9.Соматические симптомы	85	27	20
10.Ощущение «кома в горле»	73	40	13
11.Пессимизм.	98	37	17*
12.Слабость	100	63	17*
13.Внутреннее напряжение	77	37	10*
14. Астения	85	30	6*
15.Расстройства памяти.	96	30	10*
Средняя сумма в %	75,3	38,9	15,1**
% количества нормативных параметров	0	0	73,3

Примечания: * – статистически значимая достоверность отличий нормативных параметров от стандартного психофармакологического лечения, при $P < 0,05$; ** – статистически значимая достоверность отличий нормативных параметров от % средних значений показателей при $P < 0,05$.

Установлено, что стандартная психофармакологическая терапия смешанного тревожного и депрессивного расстройства привела к статистически достоверному изменению по среднему проценту наличия психопатологических симптомов. В среднем, частота симптомов снизилась с 75,3 до 38,9%, при $p < 0,05$. Дополнительное назначение Этилметилгидроксипиридина сукцината (группа № 2) в целом повысило устранение психопатологических симптомов в сравнении с базовым психофармакологическим лечением (группа № 1). У пациентов достоверно снизилась частота тревоги и беспокойства, сниженного настроения,

нарушений сна, плаксивости, агрессивности, имитации соматических симптомов, пессимизма, слабости, внутреннего напряжения, астении, расстройств памяти.

В среднем частота клинических признаков заболевания пациентов составила 15,1%, средний процент нормализации измененных параметров оказался высоким – 73,3%. Действие стандартного психофармакологического лечения на иммуно-метаболический статус участников исследования отражалось в стимуляции уровня Т-клеток, снижении уровней IgG, ЦИК, МСМ, носителей маркера адгезии, провоспалительного ИЛ-6, каталазы и увеличении уровня концентрации метаболических параметров: диеновых конъюгатов, оснований Шиффа, витамина Е.

Нормализующее действие назначенных лекарственных препаратов (Флувоксамин и Этилметилгидроксипиридина сукцинат) в группе № 2 выразилось в сохранении у пациентов с СТДР иммунологической патологии по 20 лабораторным параметрам из 31. К ним относились Т-зависимые (Т-клетки, Т-хелперы, Т-цитотоксические лимфоциты, Т-активные лимфоциты), гуморальные (сывороточные иммунные глобулины трех основных классов, иммуноактивные ЦИК и молекулы средней массы), фагоцитарные (носители маркера адгезии и активированный НСТ-тест), цитокиновые (все показатели), СРО-зависимые (малоновый диальдегид, битирозиновые сшивки), АОС-зависимые (супероксиддисмутаза и каталаза) показатели.

Дополнительное назначение пациентам с СТДР метаболического препарата Этилметилгидроксипиридина сукцината (группа № 2) обусловило повышение мобильного действия комплексного лечения на лабораторный статус. У пациентов отмечалось накопление Т-клеток, Т-активных лимфоцитов, IgG, фагоцитарного числа, активированного НСТ-теста, уровня антиокислительной активности крови, супероксиддисмутазы. Это сочеталось со снижением содержания агрессивных молекул средней массы, интерлейкина-10, малонового диальдегида, кетодиенов, оснований Шиффа.

Налицо нормализующий лабораторный эффект метаболического препарата в группе № 2, приведший к достижению нормализации иммуно-метаболических параметров. Подробная визуализация этого представлена на рисунке 6.1.

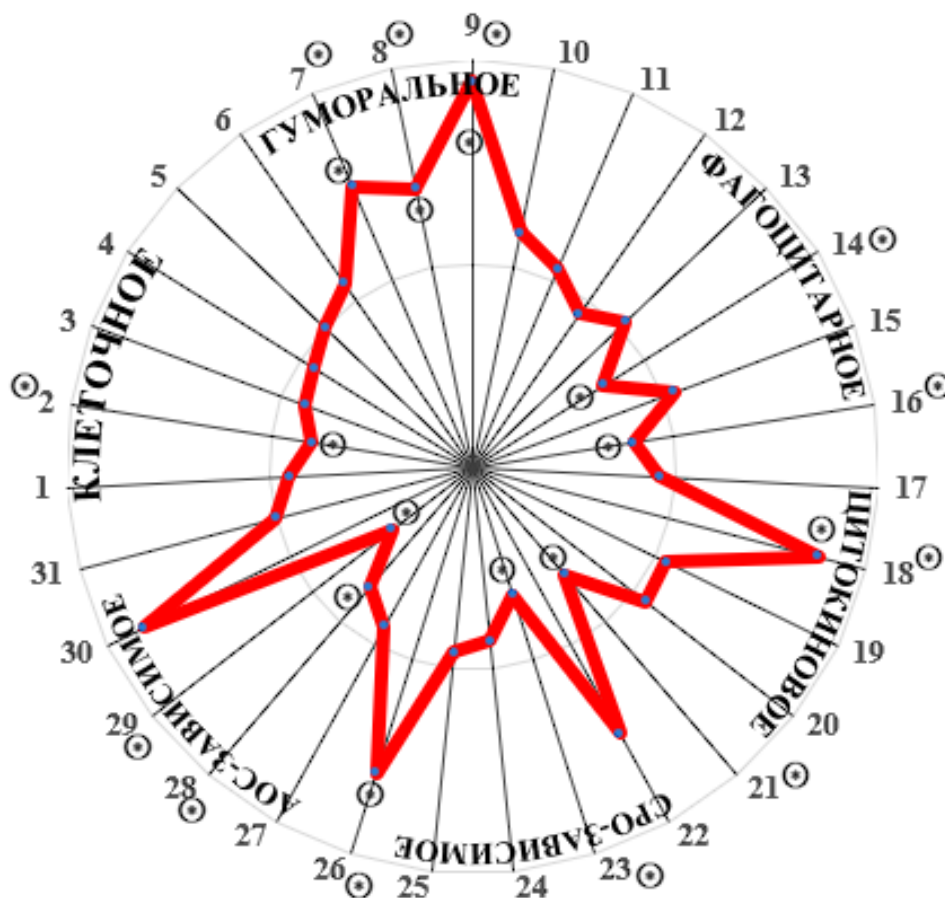


Рисунок 6.1 – Графическая визуализация нормализующих отличий иммуно-метаболических показателей от исходного уровня у пациентов с СТДР после стандартного психофармакологического лечения по динамике средних значений

Обозначения: окружность – нормализованные значения показателей здоровых лиц; ломаная линия – иммуно-метаболический профиль пациентов с СТДР, окружность со звездочкой – выявление достоверных изменений параметра, 1 – Т-лимфоциты (Т), 2 – Т-хелперы (Тх), 3 – Т-цитотоксические лимфоциты (Тц), 4 – Т-активные лимфоциты (Так), 5 – натуральные киллеры (НК), 6- В- В-лимфоциты (В), 7-9 - IgA, IgM, IgG – иммунные глобулины классов А, М, G, 10 – циркулирующим иммунные комплексы (ЦИК), 11 – молекулы средней массы (МСМ), 12 – молекулы адгезии фагоцитов (Мад), 13 – фагоцитарный показатель (ФП), 14 – фагоцитарное число (ФЧ), 15 – спонтанный НСТ-тест (НСТсп), 16 –

активированный НСТ-тест (НСТак), 17 – интерлейкин-4 (ИЛ-4), 18 – интерлейкин-6 (ИЛ-6), 19 – интерлейкин-8 (ИЛ-8), 20 – интерлейкин-10 (ИЛ-10), 21 – фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- α), 22 – малоновый диальдегид, 23 – диеновые конъюгаты (ДК), 24 – кетодиены (КД), 25 – основания Шиффа(ОШ), 26 – битирозиновые сшивки (БС), 27 – антиокислительная активность плазмы крови (ОАА), 28 – витамин Е (ВЕ), 29 – супероксиддисмутаза (СОД), 30 – церулоплазмин (ЦП), 31 – каталаза (К).

У пациентов с СТДР нормализующее действие комплексного лечения (антидепрессант + метаболик) выразилось в сохранении изменений лишь 12 лабораторных показателей из 31 изученных – Т-хелперов, IgA, IgM, IgG, фагоцитарного числа, активированного НСТ-теста, интерлейкина-6, фактора некроза опухолей- α , диеновых конъюгат, битирозиновых сшивок, витамина Е, супероксиддисмутаза.

Для количественной оценки были сопоставлены величины клинико-лабораторных параметров пациентов с СТДР после базового и дифференцированного лечения (Данные Визита 3). Сопоставление производилось от значений, полученных на Визите 1, от уровня нормативных значений у здоровых лиц, от уровня значений, получавших стандартное психофармакологическое лечение. Детализированный качественный анализ эффекта воздействий осуществляли при математическом определении состава сигнальных показателей в формулах итоговых иммуно-метаболических расстройств (ФИМРит) и в формулах итоговых мишеней иммуно-метаболической коррекции (ФМКит). Сводные данные этих видов анализа представлен в таблице 6.2.

Таблица 6.2 – Итоговая количественная и качественная эффективность базового и дифференцированного фармакологического лечения смешанного тревожного и депрессивного расстройства по сгруппированным клинико-лабораторным параметрам

Показатели	Данные Визита 1	Эффект стандартной ПФТ (Визит 3)		Стандартная ПФТ + Этилметилгидроксипиридина сукцинат. (Визит 3)	
		Мобильный	Нормализующий	Мобильный	Нормализующий
Клинические (психопатологические симптомы)	73**	36*	100**	60****	73*****
Клеточные	80**	40*	80**	40*	20*****
Гуморальные	83**	33*	83**	50*	50*****
Фагоцитарные	80**	20*	40**	40****	40**
Цитокиновые	80**	20*	100**	60****	40****
СРО-зависимые	40**	40*	40**	60****	40**
АОС-зависимые	60**	40*	40**	60****	40**
Средний %	81,3 **	32,7*	69**	52,9****	43,3** ***
ФИМРит		IgA ⁺ ₃ Мад ₃ Тц ⁻ ₂		IgG ⁺ ₃ СОД ⁻ ₃ BC ⁺ ₂	
ФИМКит		Тц ⁺ ₂ ЦИК ⁻ ₂ BE ⁺ ₂		IgG ⁺ ₂ МСМ ⁻ ₃ КД ⁻ ₃	

Примечания: * – достоверность отличий от исходного уровня, при $P < 0,05$, ** – достоверность отличий от нормы при $P < 0,05$, *** – достоверность отличий от эффекта стандартной психофармакологической терапии при $P < 0,05$; ФИМРит – формула итоговых иммуно-метаболических расстройств; ФИМКит – формула итоговой иммуно-метаболической коррекции, ПФТ – психофармакологическая терапия, СРО-зависимые показатели – показатели свободно-радикального окисления, АОС-зависимые показатели – показатели антиокислительной системы крови.

Из данных таблицы 6.2 можно сделать вывод, что мобильное действие стандартной ПФТ и ее комбинации с Этилметилгидроксипиридина сукцината оказалось качественно ориентированным на все изученные клинико-лабораторные показатели пациентов с СТР. Количественно эффект стандартной ПФТ выражался в изменении 32,7% клинико-иммуно-метаболических параметров, а эффект комбинации (стандартная ПФТ + метаболический препарат) приводил к

изменению 52,9% клинико-иммуно-метаболических параметров, при $P < 0,05$ в обоих случаях.

Итоговая нормализация клинико-иммуно-метаболических параметров по мобильному и нормализующему эффекту от исходного уровня составила 81,3% и 69% (в случае получения стандартной ПФТ), при $P > 0,05$. После дополнительного назначения метаболика изменились 81,3% и 43,3% клинико-иммуно-метаболических параметров, при $P < 0,05$.

При сравнении эффективности двух вариантов лечения смешанного тревожного и депрессивного расстройства выявлено значимое повышение под влиянием метаболика мобильного эффекта по клиническим, фагоцитарным, цитокиновым, СРО-, АОС-зависимым и суммарным показателям. При этом, преимущественная нормализация была достигнута по психопатологическим симптомам, клеточным, гуморальным, цитокиновым, суммарным иммунологическим показателям. Дальнейший анализ формулы эффектов фармакологического лечения ($Tc^{+2}ЦИК^{-2}BE^{+2}$) показал, что базовая ПФТ пациентов с СТДР наибольшее влияние оказывала на уровни Т-цитотоксических лимфоцитов, циркулирующих иммунных комплексов и антиоксидантного витамина Е. анализ формулы эффектов комбинации стандартной ПФТ и иммунометаболического лечения ($IgG^{+2}MCM^{-3}KD^{-3}$) позволил сделать вывод о наибольшем влиянии этой комбинации на уровни IgG, молекул средней массы и кетодиенов. Обращает на себя внимание, что содержание уровней Т-цитотоксических лимфоцитов, витамина Е, IgG увеличивалось, а уровни ЦИК, молекул средней массы и кетодиенов снижались. Формула отличий от нормы у пациентов с СТДР после использования только стандартной ПФТ (в группе № 1) – $IgA^{+3}Maд^{-3}Tc^{-2}$ – свидетельствовала о минимальном (менее 33%) увеличении концентрации IgA на фоне снижения клеток-носителей маркера адгезии и Т-цитотоксических супрессоров 3 и 2 степени соответственно. Комбинация же стандартной ПФТ и метаболического препарата, согласно формуле $IgG^{+3}COД^{-3}BC^{+2}$, показала успешную коррекцию лабораторных нарушений: содержание IgG

было минимальным, как и уровень супероксиддисмутазы, на фоне стимуляции образования иммуносупрессивных битиразиновых сшивок средней 2 степени.

В исходном периоде (на скрининге и Визите № 1) у пациентов с СТДР ключевая формула расстройств ($Tx^{-1}IgG^{-1}HCTcp^{-1}$) свидетельствовала о предельном, 1 степени ($> 66\%$) увеличении содержания Т-хелперов, IgG, а также предельной степени кислородного метаболизма нейтрофилов периферической крови.

Графически сводные данные об эффективности изолированного и дифференцированного лечения пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством по завершению исследования представлены на рисунке 6.2.

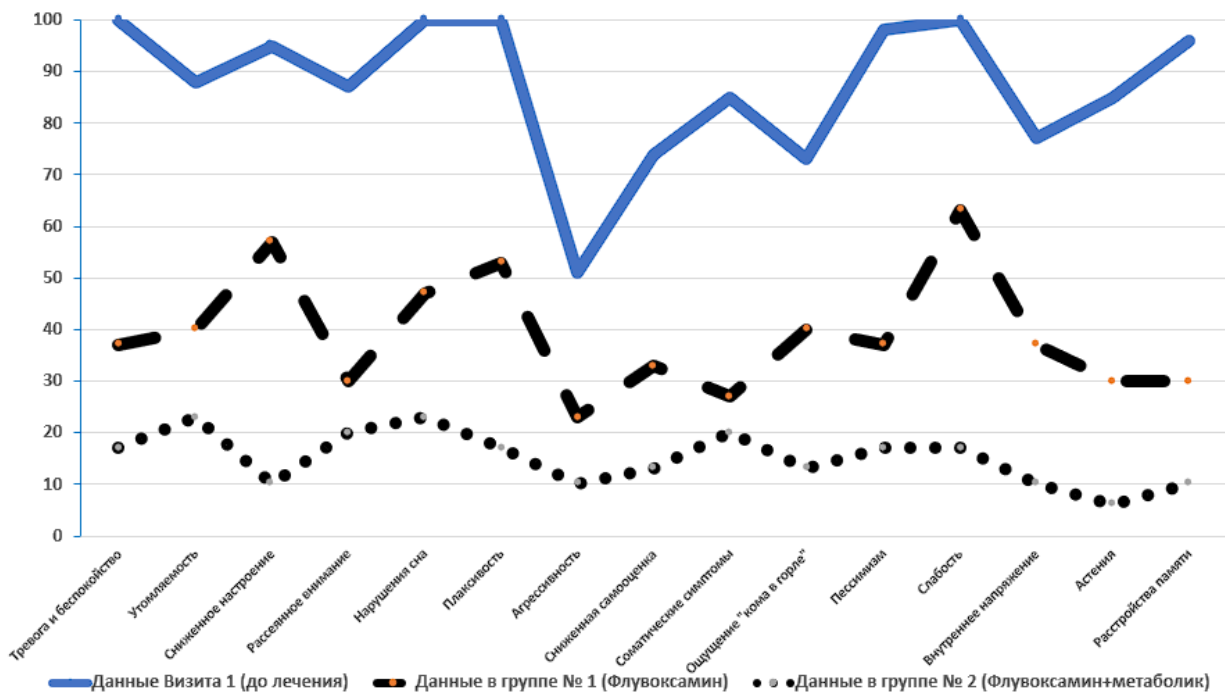


Рисунок 6.2 – Графическая визуализация эффективности изолированного и дифференцированного лечения пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством по завершению исследования

Таким образом, установлено, что стандартная ПФТ смешанного тревожного и депрессивного расстройства обуславливает положительные тенденции в коррекции клинико-лабораторных расстройств с низким уровнем нормализации. Включение в фармакологический алгоритм лечения пациентов с СТДР

метаболического препарата Этилметилгидроксипиридина сукцината ведет к более выраженной коррекции клинических, клеточных, гуморальных, цитокиновых и суммарных лабораторных показателей, в сравнении с изолированной монотерапией антидепрессантом [80].

В частности, по результатам обработки данных, полученных с помощью клинико-психопатологического и психометрического методов, выявлено снижение внутреннего напряжения, беспокойства, аффективных нарушений, тревоги, нарушений сна и аппетита, уменьшение выраженности астенического синдрома, соматических проявлений, ангедонистических симптомов, утомляемости, расстройств памяти. Все пациенты демонстрировали также снижение количества баллов, набранных по Госпитальной шкале тревоги и депрессии.

Выводы главы 6

1. Стандартная психофармакологическая терапия смешанного тревожного и депрессивного расстройства приводит к статистически значимому изменению наличия психопатологических симптомов.
2. Дополнительное назначение Этилметилгидроксипиридина сукцината повысило устранение психопатологических симптомов в сравнении с базовым психофармакологическим лечением. У пациентов достоверно снизилась частота тревоги и беспокойства, сниженного настроения, нарушений сна, плаксивости, раздражительности, соматических симптомов, пессимизма, слабости, внутреннего напряжения, астении, расстройств памяти.
3. Дополнительное включение в комплексное лечение смешанного тревожного и депрессивного расстройства метаболического препарата Этилметилгидроксипиридина сукцината обуславливает выраженную коррекцию психического статуса пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством с существенной нормализацией клеточных, гуморальных, цитокиновых и суммарных лабораторных показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема расстройств тревожно-депрессивного спектра в психиатрической и общемедицинской практике чрезвычайно актуальна. Зачастую, тревога и депрессия выступают «масками» соматических и, особенно, иммунологических заболеваний.

Тот факт, что распространенность тревоги и депрессии выше, чем распространенность других психических заболеваний [202, 211]. По данным исследователей еще недавнего прошлого распространенность расстройств тревожно депрессивного спектра среди всех пациентов амбулаторной сети составляла до 30% [110].

Выявление расстройств тревожно-депрессивного спектра является важной задачей, учитывая потерю трудоспособности у таких пациентов, влекущую увеличение финансового бремени общества. Помимо этого, тревога и депрессия ухудшают течение существующих соматических заболеваний и в ряде случаев приводят к развитию различных форм химической зависимости [55]. Впечатляющая часть таких пациентов не выявляется своевременно, что ухудшает течение тревоги и депрессии, лишает пациентов возможности адекватной психофармакологической терапии и ведет к переходу заболеваний в хроническую форму. Эффективность медицинской помощи оказывается снижена, а экономический вред лишь увеличивается.

Из доступной литературы известно, что относительно малоразработанной является тема коморбидности расстройств тревожно-депрессивного спектра, сопровождающихся иммунологической патологией. Кроме того, недостаточно освещены в современной литературе и данные о сопряженности наличия тревоги и депрессии и носительства различных феноизотипов по системе АВ(0) и антигенов к вирусам герпесной группы (вирус Эпштейн-Барра, цитомегаловирус, вирус простого герпеса человека). Тем не менее, замечено, что пациенты с коморбидными

основному заболеванию тревогой и депрессией прежде всего обращаются к врачам общего профиля амбулаторной сети [166]. Федеральный центр пограничной психиатрии представил данные, согласно которым расстройствами тревожно-депрессивного спектра страдают до 52% всех пациентов поликлинического звена [3].

Международные исследования показывают, что симптомы тревоги и депрессии отмечаются у 80% всех пациентов с синдромом хронической боли [173]. Отечественные же ученые выявляют повышенный уровни тревоги и депрессии у пациентов с ревматическими заболеваниями [105].

С другой стороны, рядом ученых постулируется связь между лимбической и иммунной системами, делая вывод о двунаправленной регуляции центральной нервной и иммунной систем [38, 102]. Доказано, что тревога и депрессия могут возникать в качестве ответа на иммунные реакции [165]. Это подтверждает возникновение нейровоспаления при развитии тревоги и депрессии. Ряд авторов в своих работах указывает на влияние антидепрессантов на иммунную систему [168, 177]. Таким образом, множество исследований позволило рассматривать непосредственную связь психической дезадаптации с изменением иммунных показателей [1, 187].

Также, научные источники свидетельствуют, что между носительством определенных групп системы АВ(0) и риском возникновения некоторых психических и инфекционных заболеваний существует связь [42]. По данным исследований А.А. Зайченко [36], уровень депрессии у носителей IV(AB) фенотипа был достоверно выше, чем у носителей других групп. С другой стороны, в настоящее время не существует достаточного количества исследований, говорящих о связи носительства определенных антигенов системы АВ (0) и риском возникновения тревоги и депрессии. Также, крайне малое количество источников может подтвердить взаимосвязь наличия тревоги и депрессии и повышенного риска инфицирования вирусами простого герпеса человека, Эпштейн – Барра и цитомегаловирусом.

Так как развитие тревоги и депрессии является каскадом из целого ряда патологических механизмов, нельзя исключать и инфекционный компонент этого патогенеза. Японский исследователь Nobuyuki Kobayashi с соавт. приходит к выводу, что наличие вируса простого герпеса человека типа 6В достоверно увеличивает риск возникновения депрессии и тревоги [158].

В противовес ему, Conejero-Goldberg С. с соавт. выделил герпесвирусы и *Toxoplasma gondii* в орбитальной лобной коре головного мозга у пациентов с расстройствами настроения и биполярным аффективным расстройством.

Таким образом, учитывая недостаточно выраженный клинический эффект уже существующих методов фармакологического лечения смешанного тревожного и депрессивного расстройства, авторы считают, что терапия данного заболевания должна проводиться мультидисциплинарно с обязательным учетом данных долабораторной оценки наличия иммунопатологических синдромов.

Целью данного исследования явилось повышение эффективности стандартной психофармакологической терапии у пациентов-носителей противогерпесных антител и генетических маркеров крови со смешанным тревожным и депрессивным расстройством и иммуно-метаболическими нарушениями путем иммуномодуляции.

Для достижения данной цели были решены следующие задачи. Была проведена оценка клинико-психопатологическим методом психического статуса у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством. Выяснилось, что у исследованных пациентов психопатологические симптомы формировались в диапазоне от 57% до 100%. Все избранные для исследования психопатологические симптомы наблюдались у каждого участника исследования.

Проведена оценка клиническим и лабораторными методами иммуно-метаболического статуса и иммунопатологических синдромов у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством с формированием диагностических формул. Было обнаружено, что моно- и комбинированные иммунопатологические синдромы выявлялись в диапазоне от 29% до 36% всех пациентов. Особого внимания заслуживает факт подавления клеточного,

фагоцитарного звеньев иммунитета, на фоне стимуляции гуморального звена, антиоксидантной системы и дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов.

Были проведены выявление носительства антител к вирусам герпесной группы (вирус Эпштейн-Барра, цитомегаловирус, вирус простого герпеса человека) и антигенов системы АВ(0) и оценка их влияния на клинко-лабораторные показатели пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством с проведением дальнейшего корреляционного анализа. Установлено, что наиболее выражено у пациентов-участников исследования на иммуно-метаболический статус влияли комбинация антител к 3 вирусам (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ), носительство носительство III(B) феноизо группы и носительство Rh(-) по системе АВ(0). Чуть менее выражено на изменения иммунологических и метаболических лабораторных показателей влияли антитела к комбинации 2 видов антител (ВЭБ+ЦМВ, ВЭБ+ВПГ), носительство I(0) феноизо группы. Меньше всего на лабораторный статус испыту носительство II(A) феноизо группы, носительство Rh(+). Особого внимания обращает факт отсутствия влияния носительства определенных генетических маркеров крови и вирусоносительства на психический статус когорты исследованных пациентов. Корреляционный анализ выявил статистически значимые связи иммуно-метаболических параметров между собой и рядом психопатологических симптомов – утомляемостью, нарушениями сна, сниженной самооценкой, соматическими симптомами, пессимизмом, астенией, раздражительностью, физической слабостью, сниженным настроением, соматическими симптомами и расстройствами памяти.

Проведен сравнительный анализ клинко-лабораторной эффективности стандартной психофармакологической терапии и ее комбинации с метаболическим препаратом Этилметилгидроксипиридина сукцинатом у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством посредством оценки катамнестического результата в указанные в дизайне исследования сроки. Показано, что применение стандартной психофармакологической терапии у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством обуславливает статистически значимую мобильность клинко-лабораторных

параметров от исходного уровня в среднем на 32,7%, в основном, влияя на Т-цитотоксические лимфоциты, циркулирующие иммунные комплексы, антиоксидантный витамин Е.

Разработана комплексная программа на основе психофармакологической терапии для коррекции смешанного тревожного и депрессивного расстройства на фоне наличия иммунопатологических синдромов [80]. Показано, что у пациентов, принимавших Этилметилгидросипиридина сукцинат в сочетании с базовой психофармакологической терапией, отмечается снижение выраженности психопатологических симптомов (тревога, сниженное настроение, беспокойства, соматические и астенические симптомы, расстройства памяти и внимания, нарушения сна и аппетита), что дополняется улучшением показателей Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (снижение набранных баллов), а также положительная динамика иммуно-метаболических лабораторных показателей уже на 15 день терапии. Через 90 дней эффект сохраняется, что было подтверждено клинической беседой катанестически. У пациентов, принимавших Этилметилгидроксипиридина сукцинат отмечается на 20% более выраженное мобильное влияние на клинико-лабораторные показатели по сравнению с пациентами, принимавшими лишь стандартную психофармакологическую терапию. Мишенями комбинированного лечения в этом случае стали иммуноглобулины G, маркеры токсикоза – молекулы средней массы, агрессивный фактор окисления липидов и белков – кетодиены.

Основным результатом данной работы следует считать выявление актуальности проблемы смешанного тревожного и депрессивного расстройства у пациентов с иммуно-метаболическими нарушениями с учетом носительства определенных генетических маркеров крови и антигенов к вирусам герпесной группы, а также разработку психофармакотерапевтических подходов к коррекции смешанного тревожного и депрессивного расстройства, в которой важную роль может играть применение метаболического препарата Этилметилгидроксипиридина сукцината в дозировке 125 мг 3 раза в сутки внутрь в течение 14 дней.

Таким образом, работу можно считать завершенной, так как цель, поставленная в начале исследования, достигнута, а все задачи – решены. Тем не менее, исследуемое в работе научное направление сохраняет свои перспективы, так как остаются нерешенными ряд других вопросов, например, необходимость применения профилактических курсов Этилметилгидроксипиридина сукцината у данной когорты пациентов, возможность применения других иммуномодуляторов и иммунокорректоров в комплексном лечении подобных пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У всех пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством отмечалось формирование психопатологических симптомов, моно- и комбинированных иммунопатологических синдромов, а также подавление клеточного, фагоцитарного иммунитета, активация гуморального иммунитета, дисбаланс механизмов антиоксидантной системы.
2. Носительство антител к вирусам герпесной группы и разных генетических маркеров крови у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством обуславливает или является результатом изменений иммуно-метаболических показателей со следующим снижающимся рейтингом активности факторов: антитела к комбинации вируса Эпштейн-Барра, цитомегаловируса и вируса простого герпеса человека, носительство III(B) феноизо группы, носительство Rh(-), антитела к комбинации вируса Эпштейн-Барра и цитомегаловируса, антитела к комбинации вируса Эпштейн-Барра и вируса простого герпеса человека, носительство I(0) феноизо группы, носительство II(A) феноизо группы, носительство Rh(+). Влияния указанных факторов на психический статус пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством не выявлено.
3. Корреляционный анализ показал статистически значимую ассоциацию изменений всего спектра иммуно-метаболических лабораторных показателей пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством (носителей противовирусных антител, антигенов системы АВ(0) и Rh-фактора) между собой и психопатологическими симптомами – утомляемостью, нарушениями сна, сниженной самооценкой, соматическими симптомами, пессимизмом, астенией, раздражительностью, физической слабостью, сниженным настроением, соматическими симптомами и расстройствами памяти.

4. Применение стандартной психофармакологической терапии у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством обуславливает статистически значимую мобильность психопатологических симптомов, иммуно-метаболических лабораторных параметров от исходного уровня на 20-40% (в среднем на 32,7%). Выявлено, что иммуно-метаболическими мишенями лечебного воздействия оказались Т-цитотоксические лимфоциты, циркулирующие иммунные комплексы, антиоксидантный витамин Е.
5. При включении в стандартную психофармакологическую терапию пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством иммунометаболического препарата Этилметилгидроксипиридина сукцината отмечалось повышение мобильного влияния на клинико-лабораторные показатели на 40-60% (в среднем на 52,9%) на фоне нормализации клинических, клеточных, гуморальных, цитокиновых и суммарных лабораторных показателей. В этом случае, мишенями комбинированного лечения стали иммуноглобулины G, маркеры токсикоза – молекулы средней массы, агрессивный фактор окисления липидов и белков – кетодиены. Кроме того, выраженность психопатологических симптомов также снижалась.
6. Установлено, что при назначении стандартной психофармакологической терапии смешанного тревожного и депрессивного расстройства отмечалось статистически достоверное изменение по среднему проценту наличия психопатологических симптомов. В среднем, частота симптомов снизилась с 75,3 до 38,9%, при $p < 0,05$. При дополнительном назначении Этилметилгидроксипиридина сукцината отмечалось снижение выраженности психопатологических симптомов в сравнении с базовым психофармакологическим лечением. У пациентов достоверно снизилась частота тревоги и беспокойства, сниженного настроения, нарушений сна, плаксивости, агрессивности, соматических симптомов, пессимизма, физической слабости, внутреннего напряжения, астении, расстройств памяти.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Анализ данных работы позволяет рекомендовать врачам-психиатрам уделять внимание возможным признакам иммунологических расстройств у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством с последующей долабораторной диагностикой в случае обнаружения признаков иммунологических расстройств и дальнейшей маршрутизацией пациента к врачу-иммунологу.

2. Результаты проведенной работы позволяют рекомендовать обращать внимание врачам-иммунологам на возможные симптомы смешанного тревожного и депрессивного расстройства у всех пациентов с иммуно-метаболическими расстройствами.

3. При обнаружении у пациента симптомов смешанного тревожного и депрессивного расстройства, следует рекомендовать пациенту консультацию врача-психиатра.

4. Специализированная помощь данной категории пациентов должна включать проведение клинико-психопатологического, психометрического обследования, а также применения анкетирования с помощью Анкеты выявления клинических симптомов иммунологических расстройств с последующим назначением психофармакологической терапии. Можно рекомендовать прием Этилметилгидроксипиридина сукцината в дозе 125 мг 3 раза в день перорально курсом 14 дней.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- DSM-5 – Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition — Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания
- HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная шкала тревоги и депрессии)
- IgA – иммуноглобулин класса А
- IgG – иммуноглобулин класса G
- IgM – иммуноглобулин класса M
- L – лейкоциты
- БС – битирозиновые сшивки
- В – В-клетки
- ВЕ – витамин Е
- ГИС – гиперфункция иммунной системы
- ДК – диеновые конъюгаты
- ИЛ-10 – интерлейкин 10
- ИЛ-4 – интерлейкин 4
- ИЛ-6 – интерлейкин 6
- ИЛ-8 – интерлейкин 8
- К – каталаза
- Л – лимфоциты
- М – моноциты
- Ма – маркер адгезии
- МДА – малоновый диальдегид
- МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
- МКБ-11 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

- МСМ – молекулы средней массы
- НК – натуральные киллеры
- НСТак – активированный тест с нитросиним тетразолием
- НСТсп – спонтанный тест с нитросиним тетразолием
- ОАА – общая антиокислительная активность плазмы крови
- ОШ – основания Шиффа
- ПФТ – психофармакологическая терапия
- ПЯ – палочкоядерные лимфоциты
- СИН – степень иммунной недостаточности
- СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- СИОЗСН – селективные ингибиторы захвата серотонина и норадреналина
- СОД – супероксиддисмутаза
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СРО – свободно-радикальное окисление липидов и белков
- СТДР – смешанное тревожное и депрессивное расстройство
- СЯ – сегментоядерные лимфоциты
- Т – Т-клетки
- Так – активированные Т-лимфоциты
- Тх – Т-хелперы
- Тц – Т-цитотоксические супрессоры
- ФМР – формула метаболических расстройств
- ФНО- α – фактор некроза опухолей- α
- ФП – фагоцитарный показатель
- ФРИС – формула расстройств иммунной системы
- ФЧ – фагоцитарное число
- ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
- ЦП – церулоплазмин
- Э – эозинофилы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азимова, Ю. Э. Клиническая эффективность и безопасность пролонгированной формы алимемазина у пациентов с генерализованным тревожным расстройством / Ю. Э. Азимова, Ю. П. Сиволап, К. А. Ищенко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15, № 3. – С. 68-75. – DOI 10.14412/2074-2711-2023-3-68-75. – EDN MJUTMM.
2. Актуальные вопросы современных подходов фармакологической терапии тревоги и депрессии: сочетание антиоксидантного и антидепрессивного лечебного воздействия (обзор литературы) / Н. И. Бакулева, А. М. Земсков, Д. В. Ливенцева [и др.] // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 295-302. – DOI 10.23888/HMJ2024122295-302. – EDN HBVYAU.
3. Александровский, Ю. А. Пограничные психические расстройства. – Москва «Медицина», 2000. – 241 с. [Электронный ресурс] // URL: <http://drlev.ru/book/aleksandrovskiy.pdf> (дата обращения 16.09.2023)
4. Анализ аспектов развития тревожных и депрессивных расстройств среди студентов высших медицинских учебных заведений, перенесших COVID-19 / А. С. Нилова, Н. В. Филиппова, Ю. Б. Барыльник [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 5. – С. 306-313. – DOI 10.33920/med-01-2305-01. – EDN ZGGYYS.
5. Андрианова, Е. В. Биохимические механизмы действия антиоксидантов / Е. В. Андрианова, Д. В. Горбунова, М. А. Пахомов // Химия в медицине: опыт, проблемы, перспективы : материалы I межвузовской научно - практической конференции, Тверь, 18 сентября 2020 года. – Тверь: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Тверская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020. – С. 9-13. – EDN WZXCSC.

6. Артюх, В. В. Место антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в терапии юношеских депрессий (клинико-терапевтические корреляции и возрастные особенности) : специальность 14.00.18. – «Психиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Артюх Виктория Валерьевна ; ФГБНУ «Научный центр психического здоровья РАМН». - Москва, 2005. – 28 с.

7. Афанасьев, С. О. Социальная тревога и расстройства пищевого поведения у студентов медицинского вуза / С. О. Афанасьев, О. Ю. Ширяев. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью "Издательство Ритм", 2023. – 112 с. – ISBN 978-5-00208-039-7. – EDN OPJWEL.

8. Ашмарин, И. П. Статистические методы в микробиологических исследованиях [Текст] / И. П. Ашмарин, А. А. Воробьев. – Ленинград : Медгиз. [Ленингр. отд-ние], 1962. – 180 с.

9. Бакулева, Н. И. Перспективные подходы в терапии тревоги и депрессии: обзор литературы / Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2021. – № 84. – С. 87-92. – EDN HWOSMM.

10. Бакулева, Н. И. Течение смешанного тревожного и депрессивного расстройства у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта / Н. И. Бакулева, Д. В. Ливенцева // Болезнь и здоровый образ жизни : XI Московская международная научно-практическая студенческая конференция к 20-летию факультета клинической психологии и социальной работы, Москва, 02 декабря 2022 года. – Москва: Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, 2022. – С. 70-72. – EDN NXHIPO.

11. Барышев, А. Н. Возможности скрининга тревоги и депрессии в общей врачебной практике (пилотное исследование) / А. Н. Барышев, К.Н. Егоров // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 75-ой научной сессии сотрудников университета, Витебск, 29–30 января 2020 года. – Витебск: Витебский государственный медицинский университет, 2020. – С. 518-520. – EDN KTYAYM.

12. Барышев, А. Н. Скрининг тревоги и депрессии у пациентов амбулаторно-поликлинической сети при помощи компьютерной программы «Профилактика» / А.Н. Барышев, К.Н. Егоров // Достижения фундам., клин. медицины и фармации : материалы 74 науч. сессии ВГМУ, Витебск, 23–24 янв. 2019 г. / под ред. А. Т. Щастного. – Витебск : ВГМУ, 2019. – С. 416–418.

13. Беккер, Р. А. Тревожные и диссомнические депрессии: клиника, диагностика, терапия и эффективность препарата Рокона® (флувоксамин) / Р. А. Беккер, Ю. В. Быков // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 17-23.

14. Бохан, Н. А. Коморбидные психические расстройства и качество жизни пациентов с социальной фобией / Н. А. Бохан, А. В. Диденко, О. К. Аленина // Психиатрия. – 2022. – Т. 20, № 2. – С. 14-23. – DOI 10.30629/2618-6667-2022-20-2-14-23. – EDN SRDMTS.

15. Бугорков, И. В. Оценка эффективности применения препарата "Мексидол" в комплексном лечении больных генерализованными заболеваниями тканей пародонта / И. В. Бугорков, Е. В. Бухтиярова, И. А. Бугоркова // Университетская клиника. – 2020. – № 1(34). – С. 38-42. – DOI 10.26435/UC.V0I1(34).502. – EDN FXITEE.

16. Вариации иммунограммы среди пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством с учетом носительства вирусов герпесной группы / Н. И. Бакулева, А. М. Земсков, Д. В. Ливенцева [и др.] // Актуальные вопросы современной науки : Сборник трудов по материалам XI Всероссийского конкурса научно-исследовательских работ, Уфа, 26 декабря 2022 года. Том Часть 4. – Уфа: Общество с ограниченной ответственностью "Научно-издательский центр "Вестник науки", 2022. – С. 43-49. – EDN BGKOTQ.

17. Взаимосвязь симптомов тревоги, депрессии и иммуно-метаболических показателей у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев, В. А. Земскова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 2. – С. 173-183. – DOI 10.33920/med-01-2402-01. – EDN USYBSW.

18. Влияние медицинской реабилитации на состояние микроциркуляции и активности воспаления у пациентов после перенесенной пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) / И. Е. Бабушкин, Т. В. Кулишова, Н. Ю. Карелова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 6-1. – С. 156. – DOI 10.17513/spno.32335. – EDN IFFDBJ.

19. Влияние носительства противогерпесных антител на клинико-лабораторные показатели пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н.И. Бакулева, В.А. Земскова, О.Н. Чопоров [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2023. – № 3. – С. 33-40. DOI 10.14427/jipai.2023.3.33

20. Гематологический профиль при однократном воздействии различных видов гипоксии на фоне курсового приема антигипоксанта / С. В. Лисина, И. И. Шахматов, В. М. Вдовин, А. А. Блажко // Бюллетень медицинской науки. – 2022. – № 1(25). – С. 88-91. – DOI 10.31684/25418475_2022_1_88. – EDN TOWCХК.

21. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – Пер. с англ. – М., Практика, 1998. – 459 с.

22. Гласс, Дж. Статистические методы в педагогике и психологии / Дж. Гласс, Дж. Стэнли. – М.: Изд-во «Прогресс», 1976. – 495 с.

23. Горелик, А. Л. Методы распознавания: Учеб. Пособие / А. Л. Горелик, В. А. Скрипкин. – 2-е изд., 1984. – 208 с.

24. Горячева, Е. Е. Структура депрессивных расстройств у пациентов с функциональной патологией желудочно-кишечного тракта / Е. Е. Горячева // Медицинский альманах. – 2015. – №1 (36). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/struktura-depressivnyh-rasstroystv-u-patsientov-s-funktsionalnoy-patologией-zheludochno-kishechnogo-trakta> (дата обращения: 21.09.2023).

25. Государственный реестр лекарственных средств России [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>

26. Гублер, Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов [Текст] / Е. В. Гублер. – Ленинград : Медицина.

Ленингр. отд-ние, 1978. – 296 с.

27. Демографический ежегодник России 2021: [Электронный ресурс] // Федеральная служба государственной статистики. URL: https://rosstat.gov.ru/bgd/regl/B21_16/Main.htm (дата обращения 12.10.2023)

28. Депрессивные расстройства и их фармакотерапия в рутинной клинической практике / С. Н. Мосолов, В. А. Парфенов, А. В. Амелин [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15, № 5. – С. 54-64. – DOI 10.14412/2074-2711-2023-5-54-64. – EDN RPPWKW.

29. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС / Р. Г. Оганов, Л. И. Ольбинская, А. Б. Смулевич [и др.] // Кардиология. – 2004. – Т. 44, № 1. – С. 48. – EDN OJKJTX.

30. Депрессия как предиктор соматических заболеваний: патофизиологические предпосылки и генетический риск / Н. Г. Незнанов, Г. Э. Мазо, Г. В. Рукавишников, А. О. Кибитов // Успехи физиологических наук. – 2017. – Т. 48, № 4. – С. 29-39. – EDN ZMRGRR.

31. Дробижев, М. Ю. Диагностика и лечение депрессий в неврологической практике: современное состояние проблемы / М. Ю. Дробижев, О. В. Воробьева // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 96-98. – EDN XILRTB.

32. Другие тревожные расстройства (F41): [Электронный ресурс] // МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра. URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=4244> (дата обращения 13.09.2023)

33. Емелин, К. Э. Влияние когнитивных нарушений на социальное функционирование больных с непсихотическими депрессивными расстройствами (клинико-терапевтический анализ) : специальность 14.01.06 "Психиатрия" : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Емелин Климентий Эрнесович, 2021. – 131 с. – EDN AFSCMP.

34. Жариков, А. Ю. Метаболический синдром: этиология, патогенез и методы моделирования (обзор литературы) / А. Ю. Жариков, С. С. Белокуров, А. А. Чударева // Бюллетень медицинской науки. – 2024. – № 1(33). – С. 99-105. – DOI 10.31684/25418475-2024-1-99. – EDN YVIZIP.

35. Жаткина, И. Н. Распространенность и выраженность тревожно-депрессивных расстройств у больных неврологического профиля [Электронный ресурс] // Огарев-online. – 2014. – №14. – Режим доступа: <https://journal.mrsu.ru/arts/rasprostranennost-i-vyrazhennost-trevozhno-depressivnykh-rasstrojstv-u-bolnykh-nevrologicheskogo-profilya>

36. Зайченко, А. А. Конституциональная психология мужчин с параноидной шизофренией / А. А. Зайченко, Е. А. Лебедева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2009. – № 3(11). – С. 69-77. – EDN KXJANZ.

37. Земсков, А. М. Иммунология системных заболеваний : монография / А. М. Земсков, М. А. Луцкий, О. Н. Чопоров. – Германия : LAP LAMBERT Acad. Publ., 2017. – 116 с. – ISBN 978-3-330-04757-0. – Текст : электронный. – URL: <https://new.znaniium.com/catalog/product/1058142>

38. Земсков, А. М. Метаболический иммунитет. Метаболические расстройства, диагностика, коррекция, иммунотерапия / А. М. Земсков, В. А. Земскова, Т. А. Бережнова. – LAP LAMBERT Academic Publishing, 2020. – 392 с.

39. Земсков, А. М. Основы микробиологии и иммунологии. Среднее профессиональное образование : учебник / А. М. Земсков. – Под редакцией А. М. Земскова, З. А. Воронцова, В. А. Земскова [и др.]. – Москва, Кнорус, 2019, 240 с.

40. Иванов, С. В. Депрессивные расстройства в онкологии (обзор) / С. В. Иванов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 11-2. — С. 104-109.

41. Избранные проблемы клинической иммунологии / А. М. Земсков, В. М. Земсков, В. А. Земскова [и др.]. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью "Русайнс", 2022. – 264 с. – ISBN 978-5-4365-9862-8. – EDN SSKQBY.

42. Иммунная реактивность и генетические маркеры крови / А. М. Земсков, В. М. Земсков, А. В. Караулов [и др.]. – Москва: Издательство Москва, 1999. – 310 с.

43. Иммуно-метаболическая терапия в лечении комплексной патологии

гноино-воспалительных заболеваний / В.А. Земскова, Н.И. Бакулева, Ю.А. Трубчанина [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2023. – №3. – С. 56-59. DOI 10.24412/1609-2163-2023-3-56-59. EDN OIUGYZ.

44. Иммуно-оксидантный стресс в инфекционной патологии / А. М. Земсков, В. А. Земскова, М. А. Земсков [и др.]. Том 1. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью "Русайнс", 2023. – 220 с. – ISBN 978-5-466-04392-1. – EDN EQNAYА.

45. Иммуно-оксидантный стресс в инфекционной патологии / А. М. Земсков, В. А. Земскова, М. А. Земсков [и др.]. Том 2. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью "Русайнс", 2023. – 336 с. – ISBN 978-5-466-04393-8. – EDN XXLCWL.

46. Иммуноглобулины - настоящее и будущее иммунотерапии / А. М. Земсков, В. А. Земскова, Н. И. Бакулева [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2021. – № 86. – С. 61-72. – EDN FTJRMJ.

47. Иммунология : учебник / Р. М. Хаитов. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 496 с.

48. Инфекции в XXI веке : учебное пособие / под ред. А.М. Земскова. – Москва : ИНФРА-М, 2022. – 1236 с. – (Высшее образование). – ISBN 978-5-16-111134-5. – Текст : электронный. – URL: <https://znanium.com/catalog/product/1911722>. – Режим доступа: по подписке.

49. Исключительные и парадоксальные явления в иммунологии / Н. И. Бакулева, З. А. Воронцова, А. М. Земсков, О. Ю. Ширяев // Вестник новых медицинских технологий. – 2022. – №1. – С. 53-58. DOI 10.24412/1609-2163-2022-1-53-58

50. Касимова, Л. Н. Аффективные расстройства у онкологических больных и их коррекция (обзор литературы) / Л. Н. Касимова, И. И. Китаева // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 28-38. – EDN FMPZEE.

51. Кибитов, А. С. Депрессия и соматические заболевания: генетическая коморбидность // VI Международный интернет-конгресс специалистов по внутренним болезням (14-17 февраля 2017 г.). – М.: Видокс,

2017. – С. 130-132.

52. Клинико-динамические особенности течения непсихотических психических расстройств у лиц, перенесших COVID-19 / И. И. Шереметьева, А. Е. Строганов, Ю. А. Трунова [и др.] // Бюллетень медицинской науки. – 2022. – № 4(28). – С. 20-26. – DOI 10.31684/25418475-2022-4-20.

53. Кокс, Д. Прикладная статистика. Принципы и примеры / Д. Кокс, Э. Снелл. – Пер. с англ, 1984. – 200 с.

54. Комарова, О. Н. Взаимосвязь стресса, иммунитета и кишечной микробиоты / О. Н. Комарова, А. И. Хавкин // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 18-24. – DOI 10.15690/pf.v17i1.2078. – EDN QZSQDS.

55. Коморбидные сочетания алкогольной зависимости и депрессивных расстройств / А. И. Розин, О. В. Рощина, А. Г. Пешковская, И. И. Белокрылов // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2018. – № 4(101). – С. 40-45. – DOI 10.26617/1810-3111-2018-4(101)-40-45. – EDN VOWDBS.

56. Костюкова, Е. Г. Дифференцированный подход к применению антидепрессантов / Е. Г. Костюкова, С. Н. Мосолов // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 3. – С. 2-10. – EDN RDRDDL.

57. Котова, О. В. Современные методы диагностики и лечения тревожных и депрессивных расстройств / О. В. Котова, А. А. Беляев, Е. С. Акарачкова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5, № 10. – С. 648-653. – DOI 10.32364/2587-6821-2021-5-10-648-653. – EDN CQIXKM.

58. Краснов, В. Н. Расстройства аффективного спектра / В. Н. Краснов. – Москва : Практическая медицина, 2011. – 432 с.

59. Крылов, В. И. Депрессии в общемедицинской практике: клиника, диагностика, терапия / В.И. Крылов // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 1999. – № 4. – С. 35-40.

60. Кузнецова, Е. Б. Эффективность препарата Мексидол в коррекции постковидного синдрома у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями / Е. Б. Кузнецова, Е. А. Салина, Н. С. Кузнецов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 5. – С. 117-122. –

DOI 10.17116/jnevro2023123051117. – EDN PEODLA.

61. Кулыгина, М. А. От МКБ-10 к МКБ-11: основные изменения в диагностике психических расстройств / М. А. Кулыгина // Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы : Сборник материалов научно-практической онлайн-конференции, Москва, 16 ноября 2020 года. – Москва: ООО "Издательский дом КДУ", "Университетская книга", 2021. – С. 191-198. – EDN PTRYDG.

62. Мазо, Г. Э. Мерцающая грань между депрессией и тревогой: клинические и генетические аспекты / Г. Э. Мазо, Е. Д. Касьянов, А. О. Кибитов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2022. – Т. 32, № 4. – С. 50-58. – EDN DZUDRS.

63. Мазо, Г. Э. Терапевтически резистентные депрессии / Г. Э. Мазо, Н. Г. Незнанов // Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. – 2013. – 448 с. URL [<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24379093>] (дата обращения 21.03.2021)

64. Макарова, Е. В. Мексидол в лечении пациентов с постковидным синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях терапевтического стационара / Е. В. Макарова, И. В. Родионова, Л. А. Мосина // Многопрофильный стационар. – 2023. – Т. 10, № 1. – С. 51-52. – EDN VQJCIU.

65. Макарова, Л. М. Современный взгляд на роль глицина в организме и его возможный терапевтический потенциал / Л. М. Макарова, В. Е. Погорелый // Состояние, проблемы, перспективы развития современной науки и образования : монография. – Петрозаводск : Международный центр научного партнерства «Новая Наука» (ИП Ивановская И.И.), 2021. – С. 199-219. – DOI 10.46916/22102021-2-978-5-00174-346-0. – EDN VMTPAX.

66. Мамаев, А. Н. Статистические методы в медицине / А. Н. Мамаев, Д. А. Кудлай. – Москва : Практическая медицина, 2021. – 136 с.

67. Махов, В. М. Коморбидность дисфункциональных расстройств органов пищеварения / В. М. Махов, Л. В. Ромасенко, Т. В. Турко // РМЖ. Приложение. Болезни органов пищеварения. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 37-42.

68. Машковский, М. Д. Лекарственные средства [Текст] : пособие для врачей / М. Д. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : Новая волна, 2005. – 1200 с. : ил. – Библиогр. в подстроч. примеч. – ISBN 5-7864-0203-7

69. Метаболическая и иммуномодулирующая терапия в лечении осложненных гнойно-воспалительных заболеваний / В.А. Земскова, Н.И. Бакулева, Ю.А. Трубчанина [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2023. – №4. – Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-4/3-1.pdf>. DOI 10.24412/2075-4094-2023-4-3-1. EDN KJWHJK

70. Микробиология для медицинских специальностей : Учебник / А. М. Земсков, В. М. Земсков, Н. П. Мамчик [и др.]. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью "Издательство "КноРус", 2020. – 296 с. – (Бакалавриат и специалитет). – ISBN 978-5-406-01996-2. – EDN GOQICJ.

71. Мозгачева, Е. С. Эффективность и безопасность антидепрессантов с мультимодальным механизмом действия в терапии депрессивных расстройств у пациентов кардиологического профиля / Е. С. Мозгачева, А. А. Щелчкова, Ю. Б. Барыльник // Week of Russian science (WeRuS-2023) : Сборник материалов XII Всероссийской недели науки с международным участием, посвященной Году педагога и наставника, Саратов, 18–21 апреля 2023 года / Редколлегия: Н.А. Наволокин, А.М. Мыльников, А.С. Федонников. – Саратов: Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, 2023. – С. 641-642. – EDN KWMBTG.

72. Мосолов, С. Н. Актуальные вопросы фармакотерапии депрессий / С. Н. Мосолов, Е. Г. Костюкова // Новые достижения в терапии психических заболеваний. – Москва, 2002. – С. 211-231. – EDN QUGAHF.

73. Мосолов, С. Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) / С. Н. Мосолов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 11-2. – С. 29-40. – EDN PYWSWN.

74. Новикова, Л. Б. Применения препарата Мексидол® в острейшем и остром периодах ишемического инсульта / Л. Б. Новикова, К. М. Шарапова, Л. Р.

Шарафутдинова // Терапия. – 2019. – Т. 5, № 5. – С. 226-229. – EDN PWEBLH

75. Новые принципы оценки и коррекции иммунологических расстройств / А. М. Земсков, В. М. Земсков, И. Э. Есауленко [и др.]. – Москва : Триада-Х, 2008. – 336 с. – ISBN 5-8249-0138-4. – EDN QLQNGR.

76. Носительство противогерпесных антител как маркер иммунологических расстройств у лиц со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, В. А. Земскова, Ю. А. Трубчанина [и др.] // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского, Москва, 27–29 марта 2023 года, – М.:Медицинское Маркетинговое агентство, 2023. – С. 17.

77. Окислительный стресс в патогенезе инсульта / М. А. Луцкий, Н. Э. Есауленко, Р. В. Тонких, А. П. Анибал // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № S21. – С. 37-42. – EDN IJRTYR.

78. Особенности иммуно-метаболического статуса у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством / Н. И. Бакулева, А. М. Бочарников, О. Ю. Ширяев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 1. – С. 83-91. – DOI 10.33920/med-01-2401-08. – EDN WJYTSL.

79. Оценка эффективности использования препарата тиоктовой кислоты в комбинированной терапии синдрома ангиодистонии и полинейропатии / Н. Н. Малютина, А. Ф. Болотова, Р. Б. Еремеев, Д. Ю. Соснин // Пермский медицинский журнал. – 2020. – Т. 37, № 4. – С. 17-25. – DOI 10.17816/pmj37417-25. – EDN WYVDLJ.

80. Патент № 2817950 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/15, А61К 31/44, А61Р 25/18. Способ повышения эффективности базовой психофармакологической терапии смешанного тревожного и депрессивного расстройства : № 2023132158 : заявл. 06.12.2023 : опубл. 23.04.2024 / Н. И. Бакулева, А. М. Земсков, О. Ю. Ширяев ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Воронежский

государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN GEUQQE.

81. Погосова, Г. В. Депрессия – новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти / Г. В. Погосова // Кардиология. – 2002. – Т. 42, № 4. – С. 86-90. – EDN MOTBDP.

82. Попова, Н. К. Нейротрофические факторы (BDNF, GDNF) и серотонинергическая система мозга обзор / Н. К. Попова, Т. В. Ильчибаева, В. С. Науменко // Биохимия. – 2017. – Т. 82, № 3. – С. 449-459. – EDN YKUPYL.

83. Портянникова, Н. П. Тревожные состояния у пациенток гинеколога и методы их коррекции / Н. П. Портянникова, Е. П. Шатунова, О. Б. Неганова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 114-119. – DOI 10.20953/1726-1678-2022-5-114-119. – EDN KBOJMV.

84. Психические расстройства непсихотического уровня в период пандемии коронавирусной инфекции / И. И. Шереметьева, Ю. А. Трунова, А. В. Плотников, Е. О. Кулешова // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 1. – С. 36-41. – DOI 10.33920/med-01-2401-04.

85. Психология стресса и методы его профилактики: учебно-методическое пособие / Авт.-сост. – ст. преп. В.Р. Бильданова, доц. Г.К. Бисерова, доц. Г.Р. Шагивалеева. – Елабуга: Издательство ЕИ КФУ, 2015. – 142 с.

86. Психоэмоциональные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: масштабы проблемы, вопросы диагностики / Р. Г. Оганов, Г. В. Погосова, Г. М. Дюкова, А. В. Федотова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – Т. 4, № 6-1. – С. 82-88. – EDN IJVVEV.

87. Регистр лекарственных средств России РЛС [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/etilmetilgidroksipiridina-sukcinat-31332>

88. Ромасенко, Л. В. Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания / Л. В. Ромасенко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2009. – № 3-4. – С. 8-10. – EDN LAAZDF.

89. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021621893 Российская Федерация. Эпидемиологические, иммунологические,

нейрохимические и генетические аспекты смешанного тревожного и депрессивного расстройства и современные методы его терапии: реестр литературы : № 2021621787 : заявл. 02.09.2021 : опубл. 07.09.2021 / Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев. – EDN EMVVMD.

90. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023661666 Российская Федерация. Персонафицированное составление схемы иммунотерапии для пациентов-носителей противогерпесных антител, страдающих смешанным тревожно и депрессивным расстройством : № 2023619969 : заявл. 20.05.2023 : опубл. 01.06.2023 / Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев, В. А. Земскова, А. М. Земсков ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN EYXZFK.

91. Скачилова, С. Я. Исследование церебропротективных свойств препарата "Мексидол" на модели пневмококкового бактериального менингита в экспериментальных условиях / С. Я. Скачилова, А. А. Агаркова // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2020. – Т. 6, № 3. – С. 384-396. – DOI 10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-8. – EDN GJSSXG.

92. Смулевич, А. Б. Депрессии в общей медицинской практике / А.Б. Смулевич. – Москва, 2000. – 160 с.

93. Современные подходы к терапии депрессивных расстройств у пациентов кардиологического профиля / Н. В. Филиппова, Ю. Б. Барыльник, Т. М. Богданова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 4. – С. 282-290. – DOI 10.33920/med-01-2304-05. – EDN JBYULN.

94. Современные представления о нейрохимических, иммунологических и генетических аспектах тревоги и депрессии (обзор литературы) / А. М. Земсков, Н. И. Бакулева, О. Ю. Ширяев [и др.] // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2023. – Т. 11, № 4. – С. 581-593. – DOI 10.23888/HMJ2023114581-593. – EDN OPJBYH.

95. Справочник клинического иммунолога / Под редакцией проф. А.М. Земскова, В.М. Земскова, В.А. Черешнева – Москва : ТРИАДА-Х, 2013. – 462 с. –

ISBN 978-5-8249-0179-5. – EDN ZHPFVB.

96. Сравнительный анализ эффективности терапии смешанного тревожного и депрессивного расстройства, коморбидного с патологией желудочно-кишечного тракта / Н. И. Бакулева, А. В. Андриянова, Е. С. Мямина [и др.] // Высшая школа: научные исследования. Материалы Межвузовского международного конгресса (г. Москва, 15 сентября 2023 г.). Том 1. – Москва: Издательство Инфинити, 2023. – 202 с.

97. Сравнительный фармакоэпидемиологический анализ структуры назначения антидепрессантов при лечении тревожно-депрессивных расстройств / Ю. Б. Барыльник, Н. В. Филиппова, Н. В. Маслова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2022. – № 5. – С. 313-323. – DOI 10.33920/med-01-2205-01. – EDN DTJARI.

98. Стукалова, Л. А. Динамика клинико-иммунологических показателей у терапевтически резистентных больных шизофренией в процессе лечения плазмаферезом / Л.А. Стукалова, Л.В. Барабанова, Н.А. Петров [и др.] // Актуальные проблемы медицины. Юбилейный сборник науч. трудов. – Т. 1. – Воронеж: ВГМА, 1993. – С. 92-88.

99. Тиганов, А. С. Эндогенные депрессии : вопросы классификации и систематики / А. С. Тиганов // В кн. : Депрессия и коморбидные расстройства / Под ред. проф. А. Б. Смулевича. – М., 1997. – С. 12-26.

100. Тревожно-депрессивная симптоматика в структуре расстройств пищевого поведения у подростков / С. А. Пахомова, Ю. С. Абросимова, Ю. Б. Барыльник, П. А. Батракова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 11-2. – С. 22-29. – DOI 10.17116/jnevro202312311222. – EDN BBQKGL.

101. Тревожно-депрессивные расстройства при COVID-19 / И.И. Шереметьева, А.Е. Строганов, Ю.А. Трунова [и др.] // Материалы Российской конференции с международным участием, посвященной 75-летию алтайской психиатрии и 65-летию кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО АГМУ Минздрава РФ, «Психиатрия Алтайского края:

от Эрдмана Ю.К. и до сегодняшних дней». Бюллетень медицинской науки, – 2023. – С. 10-12.

102. Триггерная роль иммунологических механизмов в индукции и лечении заболеваний / А. М. Земсков, В. М. Земсков, И. Э. Есауленко [и др.] // Успехи современной биологии. – 2016. – Т. 136. – № 4. С. 323-334.

103. Фармакологические эффекты препарата мексидол при лечении сахарного диабета 2 типа / Н. Ю. Гончарова, Е. С. Кетова, С. А. Корчагина, Д. В. Ивахненко // Молодежный инновационный вестник. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 495-497. – EDN GAYVZE.

104. Федотова, А. В. Тревожно-депрессивные расстройства в общеклинической практике / А. В. Федотова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – Т. 4, № 3. – С. 83-90. – EDN JTNWFV.

105. Флейшман, А. В. Расстройства тревожно-депрессивного спектра у больных с ревматическими заболеваниями / А. В. Флейшман // Клиническая медицина и фармакология. – 2020. – Т. 6, № 4. – С. 18-22. – DOI 10.12737/2409-3750-2021-6-4-18-22. – EDN UERYKI.

106. Хайдуков, С. В. Проточная цитометрия как современный метод анализа в биологии и медицине / С. В. Хайдуков, А. В. Зурочка // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 4-5. – С. 373-378. – EDN RRWKOJ.

107. Эрлих, А. Д. Изучение доказательной базы использования препаратов, содержащих этилметилгидроксипиридина сукцинат, у пациентов с инсультом и его последствиями / А. Д. Эрлих, Н. А. Грацианский // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 4. – С. 448-456. – EDN SNKFVH.

108. Эффективность и безопасность Вортиоксетина в терапии депрессивных расстройств у пациентов кардиологического профиля / Н. В. Филиппова, Ю. Б. Барыльник, Т. М. Богданова [и др.] // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2023. – Т. 57, № 2. – С. 105-115. – DOI 10.31363/2313-7053-2023-817. – EDN LKVMVK.

109. Эффективность и переносимость агомелатина при депрессивных состояниях / С. Н. Мосолов, Е. Г. Костюкова, А. В. Ушкалова [и др.] //

Биологические методы терапии психических расстройств : Доказательная медицина – клинической практике. – Москва : Социально-политическая мысль, 2012. – С. 387-437. – EDN QUGPKH.

110. A prospective follow –up of patients with bipolar and primary unipolar affective disorder / G. Winokur, W. Coryell, M. Keller [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. – 1993. – Vol. 50. – P. 457–465.

111. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine / S. A. Montgomery, R. Z. Nielsen, L. H. Poulsen, L. Häggström // Hum Psychopharmacol. – 2014. – 29(5). – P. 470-482. DOI 10.1002/hup.2424

112. A review of DNA methylation in depression / D. Chen, L. Meng, F. Pei [et al.] // J Clin Neurosci. – 2017. – 43. – P. 39-46. DOI 10.1016/j.jocn.2017.05.022

113. A role for repressive histone methylation in cocaine-induced vulnerability to stress / H. E. 3rd Covington, I. Maze, H. Sun [et al.] // Neuron. – 2011. – 71(4). – P. 656-670. DOI 10.1016/j.neuron.2011.06.007

114. Active HHV-6 Infection of Cerebellar Purkinje Cells in Mood Disorders / B. K. Prusty, N. Gulve, S. Govind [et al.] // Front Microbiol. – 2018. – 9. – P. 1955. DOI 10.3389/fmicb.2018.01955

115. Ader, R. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system / R. Ader, N. Cohen, D. Felten // Lancet. – 1995. – 345(8942). – P. 99-103. DOI 10.1016/s0140-6736(95)90066-7

116. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region / K. P. Lesch, D. Bengel, A. Heils [et al.] // Science. – 1996. – 274(5292). – P. 1527-1531. DOI 10.1126/science.274.5292.1527

117. Association of depression and anxiety with somatic diseases: negative lifestyle factors impact / G. V. Rukavishnikov, A. S. Rakitko, E. D. Kasyanov [et al.] // Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. – 2023. – 123(4. Vyp. 2). – 74-80. DOI 10.17116/jnevro202312304274

118. Belujon, P. Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders

/ P. Belujon, A.A. Grace // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2017. – 20(12). – P. 1036-1046. DOI 10.1093/ijnp/pyx056

119. Bergsbaken, T. Pyroptosis: host cell death and inflammation / T. Bergsbaken, S.L. Fink, B.T. Cookson // *Nat Rev Microbiol.* – 2009. – 7(2). – P. 99-109. DOI 10.1038/nrmicro2070

120. Bouwknecht, J. A. Behavioral studies on anxiety and depression in a drug discovery environment: keys to a successful future / J. A. Bouwknecht // *Eur J Pharmacol.* – 2015. – 753. – P. 158-76. DOI 10.1016/j.ejphar.2014.09.051

121. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies / P. C. Koolschijn, N. E. van Haren, G. J. Lensvelt-Mulders [et al.] // *Hum Brain Mapp.* – 2009. – 30(11). – P. 3719-3735. DOI 10.1002/hbm.20801

122. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met allele impairs basal and ketamine-stimulated synaptogenesis in prefrontal cortex / R. J. Liu, F. S. Lee, X. Y. Li [et al.] // *Biol Psychiatry.* – 2012. – 71(11). – P. 996-1005. DOI 10.1016/j.biopsych.2011.09.030

123. Changes of immune status in patients with Mixed anxiety and depressive disorder and herpetic viral infection / N. I. Bakuleva, A. M. Zemskov, S. M. Kostenko [et al.] // *International Journal of Humanities and Natural Sciences.* – 2022. – No. 7-3(70). – P. 4-8. – DOI 10.24412/2500-1000-2022-7-3-4-8. – EDN LVURWU.

124. Chistiakov, D. A. Epigenetic Alterations in DNA and Histone Modifications Caused by Depression and Antidepressant Drugs: Lessons from the Rodent Models / D. A. Chistiakov, Y. V. Bobryshev, V. P. Chekhonin // *Curr Pharm Des.* – 2017. – 23(44). – P. 6828-6840. DOI 10.2174/1381612823666171031110734

125. Choi, K. W. Comorbid Anxiety and Depression: Clinical and Conceptual Consideration and Transdiagnostic Treatment / K. W. Choi, Y. K. Kim, H. J. Jeon // *Adv Exp Med Biol.* – 2020. – 1191. – P. 219-235. DOI 10.1007/978-981-32-9705-0_14

126. Clark, L. A. Tripartite Model of Anxiety and Depression: Psychometric Evidence and Taxonomic Implications / L. A. Clark, D. Watson // *Journal of Abnormal Psychology.* – 1991. – 100. – P. 316-336. DOI 10.1037/0021-843X.100.3.316

127. Cohen, S. A Stage Model of Stress and Disease / S. Cohen, P. J. Gianaros, S. B. Manuck // *Perspect Psychol Sci.* – 2016. – 11(4). – P. 456-463. DOI 10.1177/1745691616646305
128. Computerised patient-specific guidelines for management of common mental disorders in primary care: a randomised controlled trial / H. V. Thomas, G. Lewis, M. Watson [et al.] // *Br J Gen Pract.* – 2004. – 54(508). – P. 832-837.
129. Cummings, C. M. Comorbidity of anxiety and depression in children and adolescents: 20 years after / C. M. Cummings, N. E. Caporino, P. C. Kendall // *Psychol Bull.* – 2014. – 140(3). – P. 816-845. DOI 10.1037/a0034733
130. Dalton, V. S. Epigenetics and depression: return of the repressed / V. S. Dalton, E. Kolshus, D. M. McLoughlin // *J Affect Disord.* – 2014. – 155. – P. 1-12. DOI 10.1016/j.jad.2013.10.028
131. Decrease in suicide among the individuals treated with antidepressants: a controlled study of antidepressants in suicide, Sweden 1995-2005 / G. Isacson, A. Holmgren, U. Osby, J. Ahlner // *Acta Psychiatr Scand.* – 2009. – 120(1). – P. 37-44. DOI 10.1111/j.1600-0447.2009.01344.x
132. Deficient neuron-microglia signaling results in impaired functional brain connectivity and social behavior / Y. Zhan, R. C. Paolicelli, F. Sforzini [et al.] // *Nat Neurosci.* – 2014. – 17(3). – P. 400-406. DOI 10.1038/nn.3641
133. Demyttenaere, K. The blurred line between anxiety and depression: hesitations on comorbidity, thresholds and hierarchy / K. Demyttenaere, E. Heirman // *Int Rev Psychiatry.* – 2020. – 32(5-6). – P. 455-465. DOI 10.1080/09540261.2020.1764509
134. Depression among older people in Europe: the EURODEP studies / J. R. Copeland, A. T. Beekman, A. W. Braam [et al.] // *World Psychiatry.* – 2004. – 3(1). – P. 45-49.
135. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: epidemiology, mechanisms and treatment / T. H. Bisgaard, K. H. Allin, L. Keefer [et al.] // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2022. – 19(11). – P. 717-726. DOI 10.1038/s41575-022-00634-6
136. Depression and coronary artery disease: the association, mechanisms, and

therapeutic implications / I. S. Khawaja, J. J. Westermeyer, P. Gajwani, R. E. Feinstein // *Psychiatry (Edgmont)*. – 2009. – 6(1). – P. 38-51.

137. Depression and Pain Comorbidity: A Literature Review / M.J. Bair, R.L. Robinson, W. Katon, K. Kroenke // *Arch Intern Med*. – 2003. – 163(20). – P. 2433–2445. DOI 10.1001/archinte.163.20.2433

138. Diagnostic and statistical Manual of Mental disorder (Fifth edition): [Электронный ресурс] // URL: [https://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20%20DSM-5%20\(%20PDFDrive.com%20\).pdf](https://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20%20DSM-5%20(%20PDFDrive.com%20).pdf) (дата обращения 13.09.2023)

139. Diagnostic and statistical Manual of Mental disorder (Third edition): [Электронный ресурс] // URL: <https://aditpsiquiatriaypsicologia.es/images/CLASIFICACION%20DE%20ENFERMEDADES/DSM-III.pdf> (дата обращения 13.09.2023)

140. Dopamine receptors and learned helplessness in the rat: an autoradiographic study / M. L. Kram, G. L. Kramer, P. J. Ronan [et al.] // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2002. – 26(4). – 639-645. DOI 10.1016/s0278-5846(01)00222-6

141. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part I: study design, sampling strategy, implementation, and analytic approaches / D. E. Clarke, W. E. Narrow, D. A. Regier [et al.] // *Am J Psychiatry*. – 2013. – 170(1). – P. 43-58. DOI 10.1176/appi.ajp.2012.12070998

142. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: test-retest reliability of selected categorical diagnoses / D. A. Regier, W. E. Narrow, D. E. Clarke [et al.] // *Am J Psychiatry*. – 2013. – 170(1). – P. 59-70. DOI 10.1176/appi.ajp.2012.12070999

143. Du, X. Is dysregulation of the HPA-axis a core pathophysiology mediating comorbid depression in neurodegenerative diseases? / X. Du, T. Y. Pang // *Front. Psychiatry*. – 2015. – 6. – P. 32. DOI 10.3389/fpsy.2015.00032

144. Duman, R. S. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments / R. S. Duman, G. Sanacora,

- J. H. Krystal // *Neuron*. – 2019. – 102(1). – P. 75-90. DOI 10.1016/j.neuron.2019.03.013
145. Durrant, D. M. The Olfactory Bulb: An Immunosensory Effector Organ during Neurotropic Viral Infections / D. M. Durrant, S. Ghosh, R. S. Klein // *ACS Chem Neurosci*. – 2016. – 7(4). – P. 464-469. DOI 10.1021/acschemneuro.6b00043
146. Effects of prenatal and postnatal depression, and maternal stroking, at the glucocorticoid receptor gene / C. Murgatroyd, J. P. Quinn, H. M. Sharp [et al.] // *Transl Psychiatry*. – 2015. – 5(5). – P. e560. DOI 10.1038/tp.2014.140
147. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis / D. Baldwin, R. Woods, R. Lawson, D. Taylor // *BMJ*. – 2011. – 342. – P. d1199. DOI 10.1136/bmj.d1199
148. Eine additive Therapie chronischer Schmerzen bei fortgeschrittener Gon-/Coxarthrose mit dem selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmer Fluvoxamin (Fevarin) [Additional treatment in chronic pain syndrome due to hip and knee arthritis with the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine (Fevarin)] / H. J. Riesner, C. Zeitler, H. Schreiber, A. Wild // *Z Orthop Unfall*. – 2008. – 146(6). – P. 742-746. DOI 10.1055/s-2008-1039038
149. First, M. B. DSM-5 proposals for mood disorders: a cost-benefit analysis / M. B. First // *Curr Opin Psychiatry*. – 2011. – 24(1). – P. 1-9. DOI 10.1097/YCO.0b013e328340b594
150. Fluvoxamine. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006. [Updated 2024 Sep 15].
151. Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies / E. Bora, A. Fornito, C. Pantelis, M. Yücel // *J Affect Disord*. – 2012. – 138(1-2). – P. 9-18. DOI 10.1016/j.jad.2011.03.049
152. Guo, H. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics / H. Guo, J. B. Callaway, J. P. Ting // *Nat Med*. – 2015. – 21(7). – P. 677-687. DOI 10.1038/nm.3893
153. Hannon, J. Molecular biology of 5-HT receptors / J. Hannon, D. Hoyer // *Behav Brain Res*. – 2008. – 195(1). – P. 198-213. DOI 10.1016/j.bbr.2008.03.020

154. Hashimoto, K. Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: emerging links between cardiovascular disease and depression / K. Hashimoto // *Prog Neurobiol.* – 2013. – 100. – P. 15-29.

155. High trait anxiety in healthy subjects is associated with low neuroendocrine activity during psychosocial stress / D. Jezova, A. Makatsori, R. Duncko [et al.] // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2004. – 28(8). – P. 1331-1336. DOI 10.1016/j.pnpbp.2004.08.005

156. Horseman, N. D. Transcriptional regulation by the helix bundle peptide hormones: growth hormone, prolactin, and hematopoietic cytokines / N. D. Horseman, L. Y. Yu-Lee // *Endocr Rev.* – 1994. – 15(5). – P. 627-649. DOI 10.1210/edrv-15-5-627

157. HPA- and HPT-axis alterations in chronic posttraumatic stress disorder / M. Olf, Y. Güzelcan, G. J. de Vries // *Psychoneuroendocrinology.* – 2006. – 31(10). – P. 1220-1230. DOI 10.1016/j.psyneuen.2006.09.003

158. Human Herpesvirus 6B Greatly Increases Risk of Depression by Activating Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis during Latent Phase of Infection / N. Kobayashi, N. Oka, M. Takahashi [et al.] // *iScience.* – 2020. – 23(6). – P. 101187. DOI 10.1016/j.isci.2020.101187

159. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 01/2023) / Mood disorders / Depressive disorders: [Электронный ресурс] // URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en/#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f314468192> (дата обращения 13.09.2023)

160. Importance of the brain corticosteroid receptor balance in metaplasticity, cognitive performance and neuro-inflammation / E. R. de Kloet, O. C. Meijer, A. F. de Nicola [et al.] // *Front Neuroendocrinol.* – 2018. – 49. – P. 124-145. DOI 10.1016/j.yfrne.2018.02.003

161. Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress / G. E. Hodes, M. L. Pfau, M. Leboeuf [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2014. – 111(45). – P. 16136-16141. DOI 10.1073/pnas.1415191111

162. Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression / E. S. Wohleb, T. Franklin, M. Iwata, R. S. Duman // *Nat Rev Neurosci.* – 2016. – 17(8). – P. 497-511. DOI 10.1038/nrn.2016.69

163. Interaction between 5-HT1A and BDNF genotypes increases the risk of treatment-resistant depression / S. Anttila, K. Huuhka, M. Huuhka [et al.] // *J Neural Transm (Vienna).* – 2007. – 114(8). – P. 1065-1068. DOI 10.1007/s00702-007-0705-9

164. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision, Fifth edition, 2016: [Электронный ресурс] // URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246208/9789241549165-V1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (дата обращения 13.09.2023)

165. Jeon, S. W. Inflammation-induced depression: Its pathophysiology and therapeutic implications / S. W. Jeon, Y. K. Kim // *J Neuroimmunol.* – 2017. – 313. – P. 92-98. DOI 10.1016/j.jneuroim.2017.10.016

166. Kennedy, B. L. Utilization of medical specialists by anxiety disorder patients / B. L. Kennedy, J. J. Schwab [et al.] // *Psychosomatics.* – 1997. – 38(2). – P. 109-112. DOI: 10.1016/S0033-3182(97)71478-6

167. Ketamine's dose-related effects on anxiety symptoms in patients with treatment refractory anxiety disorders / P. Glue, N. J. Medlicott, S. Harland [et al.] // *J Psychopharmacol.* – 2017. – 31(10). – P. 1302-1305. DOI 10.1177/0269881117705089

168. Kulmatycki, K. M. Drug disease interactions: role of inflammatory mediators in disease and variability in drug response / K. M. Kulmatycki, F. Jamali // *J Pharm Pharm Sci.* – 2005. – 8(3). – P. 602-625.

169. Landgraf, R. The involvement of the vasopressin system in stress-related disorders / R. Landgraf // *CNS Neurol Disord Drug Targets.* – 2006. – 5(2). – P. 167-79. DOI 10.2174/187152706776359664

170. Lang, U. E. Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies / U. E. Lang, S. Borgwardt // *Cell Physiol Biochem.* – 2013. – 31(6). – P. 761-777. DOI 10.1159/000350094

171. Luscher, B. GABAergic control of depression-related brain states / B. Luscher, T. Fuchs // *Adv Pharmacol.* – 2015. – 73. – 97-144. DOI

10.1016/bs.apha.2014.11.003

172. Martinon, F. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta / F. Martinon, K. Burns, J. Tschopp // *Mol Cell*. – 2002. – 10(2). – P. 417-426. DOI 10.1016/s1097-2765(02)00599-3

173. Medically unexplained pain complaints are associated with underlying unrecognized mood disorders in primary care / L. Agüera, I. Failde, J.A. Cervilla [et al.] // *BMC Fam Pract*. – 2010. – 11. – P. 17. DOI 10.1186/1471-2296-11-17

174. MicroRNAs and exosomes in depression: Potential diagnostic biomarkers / J. Tavakolizadeh, K. Roshanaei, A. Salmaninejad [et al.] // *Journal of Cellular Biochemistry*. – 2018. – 119(5). – P. 3783-3797. DOI 10.1002/jcb.26599

175. MicroRNAs as biomarkers for major depression: a role for let-7b and let-7c / A. Gururajan, M. E. Naughton, K. A. Scott [et al.] // *Transl Psychiatry*. – 2016. – 6(8). – P. e862. DOI 10.1038/tp.2016.131

176. MicroRNAs as novel antidepressant targets: converging effects of ketamine and electroconvulsive shock therapy in the rat hippocampus / R. M. O'Connor, S. Grenham, T. G. Dinan, J. F. Cryan // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2013. – 16(8). – P. 1885-1892. DOI 10.1017/S1461145713000448

177. Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment / G. R. Villas Boas, R. Boerngen de Lacerda, M. M. Paes [et al.] // *Eur J Pharmacol*. – 2019. – 851. – P. 99-121. DOI 10.1016/j.ejphar.2019.02.024

178. Montgomery, S.A. New developments in the treatment of depression / S.A. Montgomery // *J. Clin. Psychiatry*. – 1999. – № 60. – Suppl. 14. – P. 10-15.

179. Natural glucocorticoids induce expansion of all developmental stages of murine bone marrow granulocytes without inhibiting function / M. D. Trottier, M. M. Newsted, L. E. King, P. J. Fraker // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2008. – 105(6). – P. 2028-2033. DOI 10.1073/pnas.0712003105

180. Nautiyal, K. M. Serotonin receptors in depression: from A to B / K. M. Nautiyal, R. Hen // *F1000Res*. – 2017. – 6:. – P. 123. DOI 10.12688/f1000research.9736.1

181. Neuroendocrine and immune relationships in postpartum fatigue / M. Groër,

M. Davis, K. Casey [et al.] // *MCN Am J Matern Child Nurs.* – 2005. – 30(2). – P. 133-138. DOI 10.1097/00005721-200503000-00012

182. Nikkheslat, N. Neuroendocrine Abnormalities in Major Depression: An Insight Into Glucocorticoids, Cytokines, and the Kynurenine Pathway / N. Nikkheslat, C. M. Pariante, P. A. Zunszain // *In Inflammation and Immunity in Depression : Basic Science and Clinical Applications.* – 2018. – P. 45-60. DOI 10.1016/B978-0-12-811073-7.00003-9

183. Northoff, G. Gene, brains, and environment-genetic neuroimaging of depression / G. Northoff // *Curr Opin Neurobiol.* – 2013. – 23(1). – P. 133-142. DOI 10.1016/j.conb.2012.08.004

184. Nutt, D. J. Care of depressed patients with anxiety symptoms / D. J. Nutt // *J Clin Psychiatry.* – 1999 – №60. – Suppl 17. – P. 23-48.

185. Park, S. C. Anxiety Disorders in the DSM-5: Changes, Controversies, and Future Directions / S. C. Park, Y. K. Kim // *Adv Exp Med Biol.* – 2020. – 1191. – P. 187-196. DOI 10.1007/978-981-32-9705-0_12

186. Penn E. The drugs don't work? antidepressants and the current and future pharmacological management of depression / E. Penn, D. K. Tracy // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2012. – 2(5). – P. 179-188. DOI 10.1177/2045125312445469

187. Prolactin and autoimmunity / A. De Bellis, A. Bizzarro, R. Pivonello [et al.] // *Pituitary.* – 2005. – 8(1). – P. 25-30. DOI 10.1007/s11102-005-5082-5

188. Prolactin, aggression and hostility: a discussion of recent studies / R. Kellner, M. T. Buckman, M. Fava [et al.] // *Psychiatr Dev.* 1984. – 2(2). – P. 131-138.

189. Psychoneuroimmunology: Stress, mental disorders, and health (Progress in Psychiatry) – Hardcover / K. Goodkin, A. Visser. – American Psychiatric Publishing, Inc., 2000. ISBN 10: 0880481714, ISBN 13: 9780880481717

190. Psychosocial stressors and protective factors for major depression in youth: evidence from a case-control study / C. E. Piechaczek, V. Pehl, L. Feldmann [et al.] // *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health.* – 2020. – 14. – P. 6. DOI 10.1186/s13034-020-0312-1.

191. Public health significance of mixed anxiety and depression: beyond current

classification / J. Das-Munshi, D. Goldberg, P. E. Bebbington [et al.] // *British Journal of Psychiatry*. – 2008. – 192(3). – P. 171-177. DOI 10.1192/bjp.bp.107.036707

192. Quinn, BP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Primary Care Version* / B. P. Quinn // *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. – 1999. – 1(2). – P. 54-55.

193. Rijavec, N. Depression and pain: often together but still a clinical challenge: a review / N. Rijavec, V. N. Grubic // *Psychiatr Danub*. – 2012. – 24(4). – P. 346-352.

194. Safety and efficacy of agomelatine in children and adolescents with major depressive disorder receiving psychosocial counselling: a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial in nine countries / C. Arango, Jk. Buitelaar, Jm. Fegert [et al.] // *The Lancet Psychiatry*. – 2022. – Vol. 9, No. 2. – P. 113-124. – DOI 10.1016/S2215-0366(21)00390-4. – EDN TPEFRI.

195. Short- and long-term alterations of FKBP5-GR and specific microRNAs in the prefrontal cortex and hippocampus of male rats induced by adolescent stress contribute to depression susceptibility / J. Xu, R. Wang, Y. Liu [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2019. – 101. – P. 204-215. DOI 10.1016/j.psyneuen.2018.11.008

196. Stahl, S. M. *Stahl's Essential Psychopharmacology* / S. M. Stahl // *Neuroscientific Basis and Practical Application*. 4th Ed. Cambridge University Press, 2013.

197. Stress exposure across the life span cumulatively increases depression risk and is moderated by neuroticism / C. H. Vinkers, M. Joëls, Y. Milaneschi [et al.] // *Depress Anxiety*. – 2014. – 31(9). – P. 737-745. DOI 10.1002/da.22262

198. Stress, epigenetics and depression: A systematic review / C. Park, J. D. Rosenblat, E. Brietzke [et al.] // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2019. – 102. – P. 139-152. DOI 10.1016/j.neubiorev.2019.04.010

199. Suicide behaviors during the COVID-19 pandemic: A meta-analysis of 54 studies / J. P. Dubé, M. M. Smith, S. B. Sherry [et al.] // *Psychiatry Res*. – 2021. – 301. – P. 113998. doi:10.1016/j.psychres.2021.113998

200. Systematic review and meta-analysis of genetic studies of late-life

depression / R. S. Tsang, K. A. Mather, P. S. Sachdev, S. Reppermund // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2017. – 75. – P. 129-139. DOI 10.1016/j.neubiorev.2017.01.028

201. Tagashira, H. Cardioprotective effect of fluvoxamine, sigma-1 receptor high affinity agonist] / H. Tagashira, K. Fukunaga // *Yakugaku Zasshi.* – 2012. – 132 (2). – P. 167–172.

202. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / G. Deuschl, E. Beghi, F. Fazekas [et al.] // *Lancet Public Health.* – 2020. – 5(10). – P. e551-e567. DOI 10.1016/S2468-2667(20)30190-0

203. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression / E. Pitsillou, S. M. Bresnehan, E. A. Kagarakis [et al.] // *Mol Biol Rep.* – 2020. – 47(1). – P. 753-770. DOI 10.1007/s11033-019-05129-3

204. The co-morbidity of anxiety and depression in the perspective of genetic epidemiology. A review of twin and family studies / C. M. Middeldorp, D. C. Cath, R. Van Dyck, D. I. Boomsma // *Psychol Med.* – 2005. – 35(5). – P. 611-624. DOI 10.1017/s003329170400412x

205. The impact of depression, anxiety and comorbidity on occupational outcomes / M. Deady, D. A. J. Collins, D. A. Johnston [et al.] // *Occup Med (Lond).* – 2022. – 72(1). – P. 17-24. DOI 10.1093/occmed/kqab142

206. The influence of anxiety and depression on outcomes of patients with coronary artery disease / J. L. Jr. Januzzi, T. A. Stern, R. C. Pasternak, R. W. DeSanctis // *Arch Intern Med.* – 2000. – 160(13). – P. 1913-1921. DOI 10.1001/archinte.160.13.1913

207. The Role of Chemokines in the Pathophysiology of Major Depressive Disorder / V. M. Milenkovic, E. H. Stanton, C. Nothdurfter [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2019. – 20(9). – P. 2283. DOI 10.3390/ijms20092283

208. Torrey, E. F. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia / E. F. Torrey, R. H. Yolken // *Emerg Infect Dis.* – 2003. – 9(11). – P. 1375-1380. DOI 10.3201/eid0911.030143

209. Tyrer, P. The case for cothymia: mixed anxiety and depression as a single diagnosis / P. Tyrer // *Br J Psychiatry*. – 2001. – 179. – P. 191–193. DOI 10.1192/bjp.179.3.191
210. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile / B. W. Penninx, Y. Milaneschi, F. Lamers, N. Vogelzangs // *BMC Medicine*. – 2013. – №11. – P. 129.
211. Use of Administrative Data for the Surveillance of Mood and Anxiety Disorders / S. Kisely, E. Lin, C. Gilbert [et al] // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2009. – 43(12). – P. 1118-1125. DOI 10.3109/00048670903279838
212. Wittchen, H. U. Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies / H. U. Wittchen, F. Jacobi // *Eur.Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 15, № 1. – P. 357-376.
213. Xia, L. The Involvement of Genes in Adolescent Depression: A Systematic Review / L. Xia, S. Yao // *Front Behav Neurosci.* – 2015. – 9. – P. 329. DOI 10.3389/fnbeh.2015.00329
214. Yohn, C. N. The role of 5-HT receptors in depression / C. N. Yohn, M. M. Gergues, B.A. Samuels // *Mol Brain*. – 2017. – №24. – 10(1). – P. 28. DOI 10.1186/s13041-017-0306-y