БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

От главного редактора

В рубрике «Биологические исследования» опубликованы работы известных российских и зарубежных исследователей в области биологической психиатрии, выполненные в рамках основных тем конференции «Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии»: 1) вопросы клинической и экспериментальной психонейроиммунологии; 2) молекулярно-биологические, молекулярно-генетические исследования в психиатрии и наркологии; 3) нейроморфологические основы психических и поведенческих расстройств; 4) психофизиологические и нейрохимические основы психических расстройств и зависимостей; 5) совершенствование методов профилактики, диагностики, прогноза и терапии психических расстройств.

Третья Всероссийская конференция с международным участием посвящена фундаментальным проблемам биологической психиатрии и наркологии. Интенсивность развития данной области знания подтверждается проведением Всемирных конгрессов по биологической психиатрии. В рамках конференции на мультидисциплинарном уровне рассматриваются инновационные подходы к изучению механизмов развития социально значимых заболеваний. Особое внимание уделяется разработке нейробиологических технологий на основе совместных исследований учреждений РАМН и РАН. Обсуждается концептуальный анализ возможностей трансляционной и персонализованной медицины в области нейронаук. На симпозиумах рассматриваются актуальные проблемы нейрофизиологии, молекулярной генетики и иммунологии психических расстройств и болезней зависимости. Участие в конференции ведущих российских и зарубежных ученых укрепит многолетнее международное научное сотрудничество и будет способствовать совершенствованию методического арсенала институтов-партнеров. Круглый стол посвящен фундаментальным аспектам психиатрии – психонейроиммуномодуляции, фармакогенетике, поведенческим моделям, перспективам протеомных и клеточных технологий снижения потерь от социально значимых заболеваний. Обсуждаются возможности расширения междисциплинарной, межотраслевой и международной кооперации по фундаментальным исследованиям в области психиатрии и наркологии.

УДК 616.89-008:575.191
ББК Р64-1-25

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ И БОЛЕЗНЯХ ЗАВИСИМОСТИ

Ветлугина Т. П.[*], Невидимова Т. И., Никитина В. Б., Лобачева О. А., Бохан Н. А., Семке В. Я.

ФГБУ «НИИ психического здоровья» СО РАМН
634014, Томск, ул. Алеутская, 4

В статье приведены данные, позволяющие рассматривать в качестве одного из ведущих механизмов патогенеза психических расстройств нарушение взаимосвязи между нервной и иммунной системами, что является патогенетическим обоснованием применения при психической патологии иммуноактивных препаратов, направленного на оптимизацию этих взаимосвязей. Разработаны методы иммунокоррекции с учетом клинико-иммунологических особенностей течения психических расстройств. Включение в комплекс терапии иммуноактивных препаратов позволяет значительно повысить эффективность базисного лечения через укрепление сигнальной связи между нервной и иммунной системами, предупреждение и коррекцию иммунной недостаточности, связанной с природой психических расстройств и с длительной фармакотерапией, воздействие на иммунологические механизмы невосприимчивости к психофармакологическим препаратам. ***Ключевые слова*:** психические расстройства, иммуноактивные препараты, психонейроиммуномодуляции.

PATHOGENETIC BACKGROUND OF TECHNOLOGY OF IMMUNOCORRECTION IN MENTAL DISORDERS AND DEPENDENCE ILLNESSES. Vetlugina T. P., Nevidimova T. I., Nikitina V. B., Lobacheva O. A., Bokhan N. A., Semke V. Ya. Mental Health Research Institute SB RAMSci. *634014, Tomsk, Aleutskaya Street, 4.* In this article, data allowing considering as one of leading mechanisms of pathogenesis of mental disorders the disturbance of interrelationship between nervous and immune systems that is pathogenetic background of application in mental pathology of immune-active preparations directed at optimization of these interrelationships, has been introduced. Methods of immunocorrection with account for clinical-immunological traits of course of mental disorders have been developed. Inclusion into complex of therapy of patients of immune-active preparations allows considerable heightening the efficacy of basic treatment through strengthening of signal connection between nervous and immune systems, prevention and correction of immune deficiency associated with nature of mental disorders and prolonged pharmacotherapy, impact on immunological mechanisms of insensitivity toward psychopharmacological preparations. ***Key words*:** mental disorders, immune-active preparations, psychoneuroimmunomodulation.

Накоплен большой объем данных о различных аспектах интеграции нервной, иммунной и эндокринной систем; установлены основные каналы и механизмы указанной интеграции, роль конкретных мессенджеров, обеспечивающих психонейроиммунное взаимодействие [1, 2, 3]. Наличие

[*] *Ветлугина Тамара Парфеновна, проф., зав. лаб. клинической психонейроиммунологии. Тел.: (382-2)724415. E-mail: vetlug@mail.tomsknet.ru*

стресс-индуцированных иммунных нарушений, иммунологического дисбаланса при психической патологии, существование клинико-иммунологических стереотипов развития болезни позволяют рассматривать в качестве одного из ведущих механизмов патогенеза психических расстройств нарушения нейроиммунорегуляции [4, 5, 6, 7, 8].

Развитие психонейроиммунологии на современном этапе обусловливает правомерность выделения отдельного ее направления – клинической психонейроиммунологии, научное определение и методологические принципы которого сформулированы нами в монографии «Клиническая психонейроиммунология» [9]. В рамках этого направления проведены иммуноэпидемиологические исследования в различных контингентах населения и установлена тесная взаимосвязь между состоянием психического здоровья и признаками вторичной иммунной недостаточности [10]; изучены особенности психонейроиммуномодуляции при непсихотических психических расстройствах (НППР), шизофрении, депрессии [11, 12, 13]. Показано, что регистрируемые изменения параметров иммунитета у психически больных в зависимости от клинических особенностей патологического процесса (форма, тип течения, темп прогредиентности, стадия и длительность заболевания, влияние фармакологических препаратов) отражают модуляцию механизмов психонейроиммунных взаимодействий при психических расстройствах. Нарушения функции иммунитета, клинические синдромы ВИН, обусловленные природой психических расстройств, действием психофармакологических препаратов, стрессирующих факторов внешней среды оказывают негативное влияние на течение психического заболевания, утяжеляя клиническую картину, снижая эффективность терапии. Все это делает актуальной задачу по разработке методов иммунокоррекции межсистемного взаимодействия для оптимизации схем лечения психических расстройств, особенно в случае затяжного их течения и наличия резистентности к психофармакологическим препаратам [14].

Включение иммуноактивных препаратов в комплексную терапию психически больных имеет многоплановое обоснование: коррекция иммунных нарушений, которые связаны с природой психических расстройств; предупреждение формирования вторичных иммунодефицитов, обусловленных длительной фармакотерапией; повышение чувствительности пациентов к психофармакологическим средствам с целью снижения числа стертых форм заболевания и количества больных, резистентных к обычной психофармакотерапии (ПФТ). Разработанные нами технологии иммунокоррекции основаны на принципах иммунореабилитации, включающей собственно иммунотерапию (применение иммуноактивных препаратов) и экстраиммунотерапию (комплекс методов и приемов, опосредованно влияющих на иммунитет).

Наш многолетний опыт показывает, что выбор тактики лечения пациентов с психическими расстройствами должен опираться не только на клинико-психопатологические, но и на иммунобиологические критерии, определяемые при выявлении клинических синдромов вторичной иммунной недостаточности (ВИН) и лабораторной диагностике дефектов иммунной системы. Оптимальная схема терапии психических расстройств на основе иммунологических подходов может быть представлена следующим образом (рис. 1).



Рис. 1. Алгоритм оптимизации терапии психических расстройств на основе иммунологических подходов

На первом этапе при психопатологическом обследовании (анамнез, нозологические критерии, синдромальная характеристика), особое внимание уделяется выяснению склонности заболевания к затяжному течению, резистентности к ПФТ (в том числе во время предыдущих госпитализаций). На следующем этапе устанавливается наличие клинических синдромов вторичной иммунной недостаточности (инфекционный, аллергический, аутоиммунный, смешанный синдромы), сопутствующей соматической патологии, оценивается степень напряженности и адекватности неспецифических иммуногематологических адаптационных реакций организма, определяется возможность применения немедикаментозного воздействия. Этап лабораторной диагностики дает возможность идентифицировать дефекты компонентов иммунной системы (клеточного, гуморального, фагоцитарного, смешанного), определить уровень иммунных нарушений (изменения носят транзиторный характер, стойкие глубокие изменения с признаками иммуно-

дефицита). На основе анализа всех трех этапов становится возможной разработка конкретных схем комплексной ПФТ с включением иммуномодулирующей терапии и определением круга препаратов, способных адекватно корригировать найденные отклонения.

Патофизиологической основой НППР является изменение функционального состояния лимбико-диэнцефальной системы – структуры ЦНС, входящей в состав нервной регуляции функций иммунологической защиты. Взаиморегуляция нейроэндокринной и иммунной систем на уровне афферентных и эфферентных звеньев обеспечивает поддержание динамического гомеостаза и составляет основу адаптационных возможностей индивида. При срыве любой системы возникает патология нейроиммунной регуляции [1]. В последнее время в связи с глобальными экономическими, социально-политическими преобразованиями, обострившимися межличностными и межнациональными конфликтами увеличилось число больных невротическими расстройствами; в развитии НППР отмечается не только постепенное нарастание, усиление симптоматики под влиянием длительного действия стресса, но и появление качественно новых состояний нейромедиаторной, эндокринной, иммунной систем и их взаимосвязей.

Особенности нейроиммуномодуляции при невротических расстройствах изучены нами с позиций клинико-динамического подхода на моделях посттравматического стрессового расстройства, расстройства адаптации, органического эмоционально-лабильного (астенического) расстройства, органического расстройства личности. Установлен вклад клинических синдромов ВИН, лабораторно подтвержденных иммунодефицитов в формирование неблагоприятного затяжного течения пограничных психических расстройств. Предложены дифференцированные программы иммунореабилитации при НППР (табл. 1).

Программы учитывают степень иммунных нарушений, тяжесть психической дезадаптации, адекватность иммунного реагирования с учетом неспецифических адаптационных реакций организма. Схемы включаются в комплекс базовой ПФТ; в понятие экстраиммунотерапия в таблице 1 входят общеукрепляющая терапия и физиолечение. Психотерапия, которая также оказывает опосредованное влияние на иммунитет, является составной частью базового ПФТ комплекса.

Применение реабилитационных программ, направленных на коррекцию и оптимизацию нейроиммунных нарушений, повышает стрессоустойчивость пациентов и эффективность базисной терапии при непсихотических психических расстройствах: состояние полного («А») и практического выздоровления («В») достигнуто у 87,5 % пациентов, неполного выздоровления («С») – у 12,5 %; у больных, принимавших только базисную терапию: состояние «А+В» – 64,3 % случаев, «С» – 28,6 %, незначительное улучшение («Д») – 7,1 %.

В результате многолетних иммунологических исследований шизофрении накоплены данные о вовлечении иммунных механизмов в патогенез заболевания с угнетением Т-клеточного и активацией гуморального звеньев иммунитета.

Таблица 1

Дифференцированные программы иммунореабилитации при НППР

Нарушения системы иммунитета	Нозология	Схемы иммунотерапии в комплексе адекватной психическому состоянию ПФТ
Отсутствие клинических синдромов ВИН. Состояние адаптационных реакций – острый стресс. Отклонения в иммунограмме соответствуют кругу острого стресса	ПДАС. Р-во адаптации	Экстраиммунотерапия
Отсутствие клинических синдромов ВИН. Состояние адаптационных реакций – острый стресс. Нормоиммунограмма (неадекватная реакция иммунной системы)	ПТСР, Р-во адаптации	Экстраиммунотерапия. Адаптогены
Клинические синдромы ВИН с преобладанием инфекционного. Состояние адаптационных реакций – риск развития патологии; относительная нормоиммунограмма	Р-во адаптации. Органическое астеническое р-во	Экстраиммунотерапия Иммунотерапия (тимоген)
Клинические синдромы ВИН с преобладанием инфекционного. Состояние адаптационных реакций – сбалансированная патология. Т-клеточный иммунодефицит	Затяжное течение невротических р-в	Экстраиммунотерапия. Иммунотерапия (тимоген, галавит)
Клинические синдромы ВИН (инфекционный, инфекционно-аллергический). Состояние адаптационных реакций – хронический стресс, неопределенные состояния. Т-клеточный иммунодефицит, угнетение показателей фагоцитоза	Органические ПР. ПТСР с затяжным течением	Экстраиммунотерапия. Иммунотерапия (ликопид, иммунал, деринат, тимоген, полиоксидоний, галавит и др.) в зависимости от этиологии инфекционного синдрома ВИН
Клинические синдромы ВИН, в основном аутоиммунный. Состояние адаптационных реакций – хронический стресс, неопределенные состояния. Активация факторов гуморального иммунитета	Органические ПР	Экстраиммунотерапия. Энтеросорбция. Иммунотерапия по согласованию с эндокринологом

Причинами нарушений нейроиммунной регуляции при шизофрении могут быть как изменения нейрохимических структур мозга, так и дисфункция иммунокомпетентных клеток и нарушение ими продукции цитокинов с гиперсекрецией цитокинов, активирующих Т-хелперы 2 типа (Th-2), что приводит к дисбалансу Th-1/Th-2 иммунного ответа. С учетом полученных фундаментальных данных в рамках психонейроиммунной и других моделей шизофрении (вирусной, аутоиммунной и нейротрансмиттерной) применение иммуноактивных препаратов для оптимизации нарушенного нейро-

иммунного взаимодействия является закономерным и патогенетически обоснованным.

Особую сложность в лечении больных шизофренией представляют побочные эффекты и осложнения, резистентность к психотропным препаратам, возникающие при длительной ПФТ. Несмотря на широкое освещение в литературе возможности применения в комплексе терапии больных шизофренией целого ряда иммуноактивных препаратов – от иммуносупрессоров до иммуностимуляторов, продолжается поиск наиболее оптимальных средств, сочетающих в себе эффективность, отсутствие осложнений и побочных действий. Этим требованиям в ряду многочисленных иммуноактивных препаратов в определенной мере отвечает тимоген.

Для оптимизации лечения больных шизофренией и преодоления резистентности к терапии в НИИПЗ СО РАМН разработаны комплексные программы с включением тимогена по разным схемам: внутримышечно или интраназально, на фоне ПФТ или на фоне отмены психотропных средств.

Таблица 2

Эффективность схем лечения больных шизофренией с включением методов иммунокоррекции, %

Схема лечения	Группа	
	основная	сравнения
Тимоген на фоне одномоментной отмены психотропных средств (группа сравнения – одномоментная отмена психотропных средств)		
внутримышечно	66,0	30,0
интраназально	73,0	36,0
Тимоген на фоне ПФТ (группа сравнения – ПФТ без назначения тимогена)		
внутримышечно	68,6	32,1
интраназально	60,6	40,0
Энтеросорбент СУМС-1 на фоне ПФТ (группа сравнения – ПФТ без назначения СУМС-1)	80,0	41,7
Сочетанное включение тимогена и энтеросорбента СУМС-1 в ПФТ (группа сравнения – стандартная ПФТ)	64,3	21,4

Дезадаптирующее влияние нейролептиков на организм связано с их токсичностью и выражается в экстрапирамидных расстройствах, соматовегетативных проявлениях, токсических, токсико-аллергических и других побочных эффектах. Для их преодоления нами разработан способ сорбционной детоксикации с использованием энтеросорбента СУМС-1, относящийся к методам экстраиммунотерапии, а также способ энтеросорбции в сочетании с тимогеном. На разработанные способы получены патенты РФ. Оптимизация нейроиммунного взаимодействия позволяет существенно повысить эффективность лечения, улучшить переносимость психофармакологических препаратов. Преодоление терапевтической резистентности с редукцией психопатологической симптоматики наблюдается у 61—73 % больных, получавших тимоген. Исчезновение или значительное уменьшение побочных проявлений нейролептической терапии (особенно токсико-аллергических и соматовегетативных) наблюдается у 80 % пациентов, получавших энтеросорбент СУМС-1.

При депрессивных расстройствах, как и при шизофрении, наиболее оптимальной является иммунотерапия препаратами тимуса и их синтетическими аналогами, в частности тимогеном, высокая эффективность которых обусловлена их принадлежностью к особому классу веществ – классу нейроиммунных посредников. Предпочтительность использования тимогена отдается неинвазивному интраназальному способу введения. Этот способ введения оптимален для нейропептидов, поскольку наблюдается большая продолжительность и, главное, эффективность действия, возможно, из-за особых механизмов преодоления гематоэнцефалического барьера. Видимо, поэтому отмечены первичность нейротропного эффекта тимогена по отношению к иммунотропному по результатам нейропсихологического тестирования психически больных и сходство его с эффектами серотонина, что может быть связано с фармакокинетикой препарата. Биотрансформация тимогена, представляющего собой дипептид L-глутамил-L-триптофан, может привести к появлению двух активных фрагментов – нейромедиаторной глутаминовой кислоты и предшественника серотонина.

Для оптимизации терапии затяжной депрессии с преобладанием астенодепрессивной симптоматики к антидепрессивному лечению мы подключали тимоген. Эффективность традиционной ПФТ едва превышала 27 %, в то время как включение в терапию тимогена позволяло наблюдать благоприятный исход более чем в 47 % случаев. Динамика лабораторных иммунологических показателей часто, хотя и не всегда, соответствует клинической динамике. Наличие клинических признаков иммунной недостаточности (подверженность частым простудным заболеваниям, хроническое инфекционно-воспалительное заболевание в анамнезе) препятствует быстрым положительным сдвигам в иммунограмме и может снижать темп позитивной клинической динамики, что является основанием для повторного курса тимогенотерапии.

К настоящему времени сформирована концепция о принципиальном единстве стержневых механизмов формирования зависимости от психоактивных веществ (ПАВ). Болезни зависимости сопровождаются нарушениями нейромедиаторных, нейроэндокринных, биохимических и иммунологических процессов организма [15, 16]. Эффекты ПАВ проявляются как на психическом уровне, так и на соматоневрологическом множественными повреждениями органов и тканей, что требует назначения широкого спектра лекарственных препаратов, оказывающих, с одной стороны, позитивное симптоматическое воздействие, с другой – дополнительную токсическую нагрузку на организм, а также увеличивающих риск токсических эффектов полипрагмазии.

Отечественными исследователями [17] был разработан и внедрен в медицинскую практику новый класс лекарственных препаратов на основе

сверхмалых доз антител (СМД АТ) к эндогенным регуляторам, основным биологическим действием которых является способность индуцировать функции соответствующих пептидов и уровень их продукции в организме.

В открытых сравнительных рандомизированных исследованиях нами изучены эффективность и безопасность монотерапии больных алкоголизмом пропротеном-100 (СМД АТ к мозкоспецифическому белку S-100) и монотерапии больных опийной наркоманией анаром (СМД АТ к морфину) в постабстинентном периоде на этапе формирования терапевтической ремиссии. В ходе исследования была выявлена противотревожная, антидепрессивная и нейропротективная активность препаратов. Показано, что эффективность монотерапии пропротеном-100 [18] и анаром была сопоставима с традиционной медикаментозной терапией. Позитивная терапевтическая динамика постабстинетного состояния у больных алкоголизмом коррелировала с показателями иммунной реактивности (общей популяцией Т-лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов, иммуноглобулином G и циркулирующими иммунными комплексами), а также с уровнем сывороточных аутоантител к белку S-100. Одним из эффектов протективного, регуляторного и адаптивного действия пропротена может быть модификация активности эндогенного мозгоспецифического белка S-100, участвующего в базовых функциях нервных клеток. У больных опийной наркоманией установлена сопряженность клинического эффекта монотерапии анаром с позитивной динамикой $CD3^+$-, $CD4^+$-$CD16^+$-лимфоцитов, лимфоцитов с рецепторами к серотонину, уровня аутоантител к белку S-100 [19]. Клинически важным является выявленный наибольший психонейроиммуномодулирующий эффект анара у пациентов на ранних этапах формирования зависимости, с небольшим стажем наркотизации (до 3 лет), со слабо выраженными когнитивно-дефицитарными нарушениями.

Таким образом, оригинальный механизм действия сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам позволяет повысить чувствительность пациентов к психотропным препаратам, уменьшить количество назначаемых пациентам лекарственных средств, снизить их дозировки. Препараты данного класса через модуляцию эндогенных пептидов, механизмы психонейроиммуномодуляции оказывают «щадящее», сбалансированное терапевтическое действие.

В целом приведенные данные позволяют сделать заключение о патогенетической обоснованности применения технологии иммунокоррекции в комплексе лечения пациентов с психическими расстройствами и болезнями зависимости. Наиболее важными механизмами иммунотерапии, освещенными в данной статье, являются: превенция стресс-индуцированных иммунодефицитов при невротических расстройствах; регуляция Th-1/Th-2 иммунного ответа и детоксикация при шизофрении; нейромедиация, преимущественно для астенодепрессивных состояний разного генеза; модуляция эндогенных регуляторных пептидов при болезнях зависимости. При всех рассмотренных патологиях иммуноактивные препараты через интраиммунные и экстраиммунные механизмы регуляции оптимизируют нарушенное нейроиммунное взаимодействие, что позволяет значительно повысить эффективность ПФТ.

Литература

1. *Крыжановский Г. Н., Магаева С. В., Макаров С. В., Сепиашвили Р. И.* Нейроиммунопатология : руководство. – М. : Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. – 438 с.
2. *Ader R.* Psychoneuroimmunology – Conditioning and Stress // Annual Review of psychology. – 1994. – V. 45. – P. 8.
3. *Idova G. V., Alperina E. L., Cheido M. A.* Contribution of brain dopamine, serotonin and opioid receptors in the mechanisms of neuroimmunomodulation evidence from pharmacological analysis // Int. Immunopharmacology. – 2012. – V. 12, № 4. – P. 618—625.
4. *Коляскина Г. И., Секирина Т. П.* Иммунологические исследования при шизофрении // Итоги науки и техники. ВИНИТИ. Сер. Иммунология. – 1990. – Т. 25. – С. 169—198.
5. *Васильева О. А., Семке В. Я.* Иммунный гомеостаз, популяции и риск развития нервно-психических расстройств // Совр. пробл. клин. и эксперим. иммунологии. – Томск, 1992. – Т. 1. – С. 15—19.
6. *Ветлугина Т. П., Иванова С. А., Семке В. Я., Корнетов Н. А.* Фармакологическая модель анализа взаимодействия нервной и иммунной систем // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – Т. 129. – С. 47—49.
7. *Muller N., Schwarz M. J.* Immunology in schizophrenic disorders // Nervenarzt. – 2007. – V. 78 (3). – P. 253—256, 258—260, 262—263.
8. *Blume J., Douglas S. D., Evans D. L.* Immune suppression and immune activation in depression // Brain. Behav. Immun. – 2011. – Feb. – V. 25 (2). – P. 221—229.
9. *Семке В. Я., Ветлугина Т. П., Невидимова Т. И., Иванова С. А., Бохан Н. А.* Клиническая психонейроиммунология. – Томск : ООО Изд-во РАСКО, 2003. – 300 с.
10. *Vetlugina T. P., Balashov P. P., Nikiforova O. A., Odintsova I. N., Ivanova S. A., Popova E. N., Vasilyeva O. A.* Immunodeficiency and mental health of population of a new Siberian town // Иммунология. – 1996. – № 2. – С. 62—65.
11. *Лобачева О. А.* Клинико-иммунологические закономерности адаптации больных шизофренией : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2011. – 46 с.
12. *Никитина В. Б.* Система иммунитета в клинико-патодинамических механизмах непсихотических психических расстройств : автореф. дис. … д.м.н. – Томск, 2011. – 46 с.
13. *Ветлугина Т. П., Невидимова Т. И., Семке В. Я.* Клиническая психонейроиммунология // Акт. пробл. нейроиммунопатологии : руководство / под ред. Г. Н. Крыжановского, С. В. Магаевой, С. Г. Морозова. – М. : Изд-во Гениус-Медиа, 2012. – Гл. 7. – С. 316—354.
14. *Ветлугина Т. П., Невидимова Т. И., Лобачева О. А., Никитина В. Б.* Технология иммунокоррекции при психических расстройствах. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 2010. – 172 с.
15. *Анохина И. П., Иванец Н. Н., Дробышева В. Я.* Основные достижения в области наркологии, токсикомании, алкоголизма // Вест. РАМН. – 1998. – № 7. – С. 29—37.
16. *Иванова С. А., Ветлугина Т. П., Бохан Н. А., Эпштейн О. И.* Иммунобиология аддиктивных расстройств: механизмы психонейроиммуномодуляции // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2002. – № 1. – С. 52—60.
17. *Эпштейн О. И., Штарк М. Б., Дыгай А. М., Сергеева С. А., Гольдберг Е. Д., Петров В. И., Воронина Т. А., Старостина М. В.* Фармакология сверхмалых доз ан-

тител к эндогенным регуляторам функций. – М. : Изд-во РАМН, 2005. – 226 с.
18. *Бохан Н. А., Аболонин А. Ф., Крылов Е. Н., Ветлугина Т. П., Иванова С. И., Эпштейн О. И.* Сравнительная эффективность препарата «Пропротен-100» при лечении больных алкоголизмом на этапе формирования терапевтической ремиссии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – М.: Изд-во РАМН, 2003. – Приложение 1. – С. 91—96.
19. *Ветлугина Т. П., Иванова С. А., Бохан Н. А., Сергеева С. А., Эпштейн О. И., Дугина Ю. Л., Аутеншлюс А. И., Гусева Е. В., Ляшенко А. А.* Иммунологические эффекты препарата Пропротен при лечении больных алкоголизмом на этапе формирования терапевтической ремиссии // Российский психиатрический журнал. – № 4. – 2005. – С. 41—45.

Транслитерация русских источников

1. Kryizhanovskiy G. N., Magaeva S. V., Makarov S. V., Sepiashvili R. I. Neyroimmunopatologiya : rukovodstvo. – M. : Izd-vo NII obschey patologii i patofiziologii, 2003. – 438 s.
4. Kolyaskina G. I., Sekirina T. P. Immunologicheskie issledovaniya pri shizofrenii // Itogi nauki i tehniki. VINITI. Ser. Immunologiya. – 1990. – T. 25. – S. 169—198.
5. Vasileva O. A., Semke V. Ya. Immunnyiy gomeostaz, populyatsii i risk razvitiya nervno-psihicheskih rasstroystv // Sovremennyie problemyi klinicheskoy i eksperimentalnoy immunologii. – Tomsk,1992. – T. 1. – S. 15—19.
6. Vetlugina T. P., Ivanova S. A., Semke V. Ya., Kornetov N. A. Farmakologicheskaya model analiza vzaimodeystviya nervnoy i immunnoy sistem // Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsinyi. – 2000. – T. 129. – S. 47—49.
9. Semke V. Ya., Vetlugina T. P., Nevidimova T. I., Ivanova S. A., Bohan N. A. Klinicheskaya psihoneyroimmunologiya. – Tomsk : OOO Izd-vo RASKO, 2003. – 300 s.
11. Lobacheva O. A. Kliniko-immunologicheskie zakonomernosti adaptatsii bolnyih shizofreniey : avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. – Tomsk, 2011. – 46 s.
12. Nikitina V. B. Sistema immuniteta v kliniko-patodinamicheskih mehanizmah nepsihoticheskih psihicheskih rasstroystv : avtoref. dis. … d.m.n. – Tomsk, 2011. – 46 s.
13. Vetlugina T. P., Nevidimova T. I., Semke V. Ya. Klinicheskaya psihoneyroimmunologiya // Akt. probl. neyroimmunopatologii : rukovodstvo / pod red. G. N. Kryizhanovskogo, S. V. Magaevoy, S. G. Morozova. – M. : Izd-vo Genius-Media, 2012. – Gl. 7. – S. 316—354.
14. Vetlugina T. P., Nevidimova T. I., Lobacheva O. A., Nikitina V. B. Tehnologiya immunokorrektsii pri psihicheskih rasstroystvah. – Tomsk : Izd-vo Tom. un-ta, 2010. – 172 s.
15. Anohina I. P., Ivanets N. N., Drobyisheva V. Ya. Osnovnyie dostizheniya v oblasti narkologii, toksikomanii, alkogolizma // Vestnik RAMN. – 1998. – N 7. – S. 29—37.
16. Ivanova S. A., Vetlugina T. P., Bohan N. A., Epshteyn O. I. Immunobiologiya addiktivnyih rasstroystv: mehanizmyi psihoneyroimmunomodulyatsii // Sibirskiy vestnik psihiatrii i narkologii. – 2002. – N 1. – S. 52—60.
17. Epshteyn O. I., Shtark M. B., Dyigay A. M., Sergeeva S. A., Goldberg E. D., Petrov V. I., Voronina T. A., Starostina M. V. Farmakologiya sverhmalyih doz antitel k endogennyim regulyatoram funktsiy. – M. : Izd-vo RAMN, 2005. – 226 s.
18. Bohan N. A., Abolonin A. F., Kryilov E. N., Vetlugina T. P., Ivanova S. I., Epshteyn O. I. Sravnitelnaya effektivnost preparata «Proproten-100» pri lechenii bolnyih alkogolizmom na etape formirovaniya terapevticheskoy remissii // Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsinyi. – M.: Izd-vo RAMN, 2003. – Prilozhenie 1. – S. 91—96.
19. Vetlugina T. P., Ivanova S. A., Bohan N. A., Sergeeva S. A., Epshteyn O. I., Dugina Yu. L., Autenshlyus A. I., Guseva E. V., Lyashenko A. A. Immunologicheskie effektyi preparata Proproten pri lechenii bolnyih alkogolizmom na etape formirovaniya terapevticheskoy remissii // Rossiyskiy psihiatricheskiy zhurnal. – N 4. – 2005. – S. 41—45

УДК 616.89:575.191
ББК Р645.090-52

ПОИСК БИОМАРКЕРОВ И РАЗРАБОТКА ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Иванова С. А.*, Федоренко О. Ю., Смирнова Л. П., Семке А. В.

ФГБУ «НИИ психического здоровья» СО РАМН
634014, Томск, ул. Алеутская, 4

В статье представлены предварительные результаты исследований в области трансляционной психиатрии. Основные направления связаны с поиском биомаркеров и разработкой фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией. В протеомном спектре сыворотки крови больных шизофренией обнаружены белки, не встречающиеся у здоровых лиц. Выявлены механизмы нарушения функционирования нейрональных протеинкиназ, что может приводить к формированию дофаминергического и глутаматергического дисбаланса. Показаны ассоциации генетических полиморфизмов с риском развития поздней дискинезии у больных шизофренией, получающих длительную антипсихотическую терапию. Полученные фундаментальные данные могут послужить основой для разработки новых медицинских технологий. ***Ключевые слова*:** шизофрения, персонализированная терапия, протеомика, биомаркеры, фармакогенетика

SEARCH FOR BIOMARKERS AND DEVELOPMENT OF PHARMACOGENETIC APPROACHES TO THE PERSONALIZAD THERAPY OF SCHIZOPHRENIC PATIENTS. Ivanova S. A., Fedorenko O. Yu., Smirnova L. P., Semke A. V. Mental Health Research Institute SB RAMSci. *634014, Tomsk, Aleutskaya Street, 4.* The preliminary results in translational psychiatry research carried out in the Mental Health Research Institute SB RAMSci are presented in this paper. The main research strategies are the biomarkers search and development of pharmacogenetic approaches to the personalized therapy of schizophrenic patients. Proteomic serum profiling in schizophrenic patients has revealed proteins that are absent in healthy persons. The mechanisms of neuronal protein kinase pathways dysfunction leading to the dopaminergic and glutamatergic imbalance are discovered. The association between genetic polymorphisms and tardive dyskinesia induced by long-term antipsychotic treatment in schizophrenic patients is shown. Our fundamental discoveries may further promote development of new medical technologies. ***Key words***: schizophrenia, personalized therapy, proteomics, biomarkers, pharmacogenetic. *Svetlana Alexandrovna Ivanova, M. D., professor, Head of Laboratory of Cellular and Molecular-Biological Investigations of MHRI SB RAMSci, e-mail: Svetlana@mail.tomsknet.ru*

В последние годы популярна концепция развития трансляционной медицины. Трансляционная медицина (Translational medicine) – новый прорыв в развитии молекулярной медицины, основная

* *Иванова Светлана Александровна, д.м.н., проф., зав. лаб. клеточных и молекулярно-биологических исследований НИИПЗ СО РАМН, e-mail: Svetlana@mail.tomsknet.ru*