

## КЛИНИКО-ДИНАМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОЛИМОРФИЗМА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ РАССТРОЙСТВ НАСТРОЕНИЯ

Е. Д. Счастный<sup>1\*</sup>, Г. Г. Симуткин<sup>1</sup>, Е. В. Лебедева<sup>1</sup>, А. Л. Яковлева<sup>1</sup>, И. С. Лосенков<sup>1</sup>, А. Н. Репин<sup>2</sup>, Т. Г. Нонка<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт психического здоровья,  
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,  
634014, Российская Федерация, Томск, ул. Алеутская, 4

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии,  
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,  
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

**Цель:** изучить клинико-биологические особенности аффективных расстройств, включая их коморбидность с ишемической болезнью сердца и расстройствами личности, и эффективность психофармакотерапии у данных пациентов.

**Материал и методы.** В первой группе в кардиологическом стационаре комплексно обследованы 290 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и аффективными расстройствами (209 мужчин и 81 женщина). Вторую группу составили 120 пациентов (40 мужчин и 80 женщин) психиатрического стационара с аффективными расстройствами в коморбидности с расстройствами личности. Третья группа включала 29 пациентов с депрессивными расстройствами. В контрольную группу вошел 21 человек.

**Результаты.** Получены данные о значимых клинико-динамических, биологических и терапевтических особенностях аффективных расстройств, коморбидно сочетающихся с ишемической болезнью сердца. Выявлено, что наличие коморбидного расстройства личности в случае аффективных расстройств чаще обуславливает необходимость применения комбинированной психофармакотерапии, ухудшает показатели эффективности психофармакотерапии текущего эпизода депрессии, увеличивает негативную оценку уровня своей социальной адаптации данными пациентами. Обнаружена дисрегуляция процессов запрограммированной клеточной гибели у больных депрессивными расстройствами.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о высокой степени коморбидности аффективных расстройств с ишемической болезнью сердца и расстройствами личности, которая ухудшает прогноз течения и показатели эффективности психофармакотерапии данных расстройств. В состоянии апоптоза у больных депрессивными расстройствами повышается удельный вес мононуклеаров периферической крови.

**Ключевые слова:** аффективные расстройства, расстройства личности, ишемическая болезнь сердца, коморбидность, апоптоз, терапия

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Для цитирования:** Счастный Е. Д., Симуткин Г. Г., Лебедева Е. В., Яковлева А. Л., Лосенков И. С., Репин А. Н., Нонка Т. Г. Клинико-динамические и биологические аспекты полиморфизма и эффективности терапии расстройств настроения. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(3): 86–92. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-86-92>

## CLINICAL-DYNAMIC AND BIOLOGICAL ASPECTS OF POLYMORPHISM AND EFFICACY OF THERAPY OF MOOD DISORDERS

E. D. Schastnyy<sup>1\*</sup>, G. G. Simutkin<sup>1</sup>, E. V. Lebedeva<sup>1</sup>, A. L. Yakovleva<sup>1</sup>, I. S. Losenkov<sup>1</sup>, A. N. Repin<sup>2</sup>, T. G. Nonka<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,  
4, Aleutskaya str., Tomsk, 634014, Russian Federation

<sup>2</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,  
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

**Objective:** to study clinical-biological features of affective disorders including their comorbidity with coronary artery disease and personality disorders and efficacy of psychopharmacotherapy in these patients.

**Material and Methods.** In the first group at a heart station 290 patients with chronic coronary artery disease and affective disorders (209 men and 81 women) were fully examined. The second group included 120 patients (40 men and 80 women) of a psychiatric hospital with affective disorder comorbid with personality disorders. The third group included the study of 29 patients with depressive disorders and a control group ( $n=21$ ).

**Results.** Data on significant clinical-dynamic, biological and therapeutic features of affective disorders comorbid with coronary artery disease were obtained. It was revealed that presence of a comorbid personality disorder in the case of affective disorders causes the necessity to use a combined psychopharmacotherapy more frequently, worsens indicators of the efficacy of the psychopharmacotherapy of current episode of depression, and increases negative estimation of their social adaptation by these patients. Dysregulation of the processes of programmed cell death in patients with depressive disorders was found.

**Conclusion.** Obtained data testified to the high degree of comorbidity of affective disorders with coronary artery disease and personality disorders which worsened the prediction of the course and indicators of the efficacy of psychopharmacotherapy of these disorders. In patients with depressive disorders the specific weight of mononuclears of peripheral blood was increased in the state of apoptosis.

**Keywords:** affective disorders, personality disorders, coronary artery disease, comorbidity, apoptosis, therapy

**Conflict of interest:** the authors declare that there is no conflict of interest

**Financial disclosure:** no author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned

**For citation:** Schastnyy E. D., Simutkin G. G., Lebedeva E. V., Yakovleva A. L., Losenkov I. S., Repin A. N., Nonka T. G. Clinical-Dynamic and Biological Aspects of Polymorphism and Efficacy of Therapy of Mood Disorders. Siberian Medical Journal. 2018; 33(3): 86–92. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-86-92>

## Введение

Расстройства настроения являются широко распространенными и социально значимыми психическими нарушениями, характеризуются широким клиническим полиморфизмом, высокой вероятностью коморбидности с другими психическими и соматическими расстройствами, а также биологической гетерогенностью [1]. Достаточно часто аффективные расстройства (АР) сопряжены с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе с ишемической болезнью сердца (ИБС). Механизмы этой связи могут быть патофизиологическими (изменения симпатико-адреналовой и серотонинергической систем, активация цитокинов, простагландинов, тромбоцитов), поведенческими (гиподинамия, социальная изоляция, переедание и несоблюдение диеты, курение, алкоголизация, невыполнение врачебных рекомендаций) и ятрогенными (в связи с назначением лекарственных средств с описанными побочными эффектами: психоэмоциональными, метаболическими, сердечно-сосудистыми). В итоге результатом взаимодействия этих механизмов является значимое ухудшение прогноза ИБС при развитии АР [2].

Биопсихосоциальная направленность реабилитационных процедур пациентам с ИБС и АР позволяет воздействовать на каждый из этих механизмов. Наиболее перспективной представляется совместная работа кардиологов, специалистов службы психического здоровья и врачей других специальностей, направленная на выявление и терапию психических расстройств, в том числе и АР, у больных ИБС. В рамках междисциплинарного подхода наиболее оптимальной является организация изучения проблемы, реализация комплексных реабилитационных программ для пациентов в случае коморбидности ИБС и АР для разработки критериев прогноза эффективности и оптимального алгоритма подбора антидепрессивной терапии.

Литературные данные подтверждают связь между уровнем холестерина и расстройствами настроения, в том числе у больных биполярным аффективным расстройством (БАР). Низкий уровень холестерина связан с повышенным риском самоубийства и маниакальной симптоматикой в будущем. Больные с БАР имеют риск метаболических нарушений, включая ожирение, диабет и гиперлипидемию, которые влияют на клинические проявления и ответ на лечение. Пациентов следует тщательно контролировать во время лечения [3], потому что многие лекарства, используемые для лечения АР, могут ухудшить метаболические нарушения.

В ряде работ, посвященных значению коморбидности АР и личностных расстройств (РЛ) на различные клинические, динамические проявления расстройств настроения, эффективность проводимой терапии, а также долгосрочные перспективы и уровень социальной адаптации, приводятся достаточно противоречивые данные [4]. Имеются данные, согласно которым выявлено негативное влияние такой коморбидности на указанные характеристики у пациентов с АР [5, 6]. В таких клинических случаях наблюдается снижение общей эффективности лечения, как лекарственного, так и психотерапевтического, а также увеличивается риск преждевременного прекращения терапии [7]. Недостаточно исследована проблема выделения наиболее неблагоприятных вариантов РЛ для предикции плохого терапевтического ответа или формирования хронического течения АР [8], существенного ухудшения параметров социальной адаптации [9]. Остается недостаточно разработанным вопрос выбора оптимальной терапии при коморбидности расстройств настроения с различными РЛ [10, 11].

В настоящее время молекулярные и клеточные механизмы, лежащие в основе развития депрессии, мало изучены. Высказывается мнение, что одним из факторов патогенеза депрессивных расстройств (ДР) может быть

усиление процессов апоптоза [12, 13]. Апоптоз, или программируемая клеточная гибель, является важным компонентом гомеостаза нервной ткани, регулирующим процессы нейрогенеза и нейродегенерации. В ряде экспериментальных моделей депрессии показана дисрегуляция апоптоза, а также антиапоптотический эффект антидепрессантов, однако данные клинических исследований малочисленны и противоречивы [14]. Мононуклеары периферической крови могут служить достоверной моделью для отражения процессов, происходящих в нейронах [15], в связи с чем актуально изучение процессов апоптоза данных клеток как патогенетического фактора и биомаркера ДР.

Цель: изучить клинко-биологические особенности АР, включая их коморбидность с ИБС и расстройствами личности, и эффективность психофармакотерапии у данных пациентов.

### Материал и методы

В 1-й группе исследования определялась клиническая характеристика АР и особенности холестерина обмена у больных хронической ИБС. В исследование включены 290 пациентов (209 мужчин, средний возраст —  $57,9 \pm 7,2$  года, и 81 женщина, средний возраст —  $63,5 \pm 9,4$  года,  $p=0,004$ ) с хронической ИБС и выявленными АР в отделении реабилитации больных НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Всем пациентам проведены эхокардиография, тест шестиминутной ходьбы (ТШХ), велоэргометрия (ВЭМ) с определением толерантности к физической нагрузке (ТФН), применялись шкалы самооценки депрессии Бека (BDI), тревоги Шихана (ShARS), социального функционирования (SASS). При выявлении повышенного уровня тревоги и депрессии пациенты были осмотрены психиатром (по условиям информированного согласия).

Психическое состояние пациентов с АР оценивалось в динамике с помощью стандартизированных инструментов (HDRS, SIGH-SAD, CGI). Для терапии АР психиатром назначалась преимущественно монотерапия селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС). Краткосрочно использовалась гуманистическая и когнитивно-поведенческая психотерапия.

Вторую группу исследования составили 120 пациентов психиатрического стационара с АР в коморбидности с расстройствами личности (40 мужчин и 80 женщин). Изучалась эффективность фармакотерапии текущего депрессивного эпизода (ДЭ) при сочетании расстройств настроения и РЛ по сравнению со случаями «чистых» АР с учетом уровня социальной адаптации у соответствующих пациентов. Третья группа включала 29 пациентов с ДР, у которых оценивалась выраженность апоптоза мононуклеаров крови больных. Группа контроля была представлена 21 психически и соматически здоровым донором.

Статистическая обработка результатов исследования производилась с помощью пакета программ STATISTICA, v.8.0. Проверка нормальности распределения количественных показателей проводилась по критерию Колмогорова — Смирнова. Для каждой выборки вычисляли

медиану, нижний и верхний квартили. Сравнение изучаемых показателей осуществляли с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Клиническая картина больных 1-й группы характеризовалась преобладанием депрессивного синдрома, который в 91,7% ( $n=266$ ) имел второй значимый компонент (обычно — тревожный, 54,8%). У 24 пациентов (8,3%) психическое состояние квалифицировалось чисто депрессивной симптоматикой.

В 45% случаев выявлялись хронические расстройства настроения ( $n=130$ ), почти равно представленными 24% ( $n=70$ ) и 24,5% ( $n=71$ ) оказались ДЭ, впервые возникшие и рекуррентные (рекуррентное депрессивное расстройство — РДР); 6,5% ( $n=19$ ) заняло БАР II типа (I тип был выявлен лишь у 3 больных).

В 142 случаях (49,0%) по шкале CGI (глобального клинического впечатления) преобладали пациенты с умеренно выраженными психическими нарушениями, у 141 пациента (48,6%) психическое состояние оценивалось как легкое, у 7 больных (2,4%) оно было тяжелым.

Медиана возраста ко времени начала АР составила 48 (40–55) лет. Часто выявлялась психотравмирующая ситуация, предшествующая развитию АР. Чаще она была остро развившейся (утрата близкого, работы, статуса), реже — хронической (затяжная психотравмирующая ситуация на работе, в семье). Медиана длительности АР составила 10 (3,5–20) лет, а продолжительность текущего аффективного эпизода оказалась 6 (3–12) мес. В большинстве случаев текущий ДЭ представлялся связанным с утратой здоровья, несколько реже — с другими фрустрациями. Медиана количества ДЭ — 1 (1–2). Медиана длительности дистимии — 10 (3–12) лет. Медиана возраста к началу текущего ДЭ — 57 (52–63). Соответственно, обычно на фоне стрессовой ситуации сначала манифестировало АР, а затем уже возникала ИБС.

Наличие АР связано с низким уровнем социальной адаптации ( $r_s=0,3$ ), средний балл по шкале социальной адаптации составил  $33,8 \pm 6,5$  (затрудненная адаптация). По количеству перенесенных инфарктов АР (дистимия, ДЭ, РДР, БАР) статистически значимо не различались ( $p=0,5$ ). Величины окружности талии (ОТ), общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТТ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также шкалы самооценки (SASS, BDI) статистически значимо не различались у пациентов с разным течением АР (острым и хроническим),  $p > 0,05$ , но статистически значимо отличались по клиническим шкалам (HDRS, SIGH-SAD) и шкале самооценки тревоги Шихана (ShARS),  $p < 0,05$ . Это подтверждает необходимость обращать внимание даже на легкие АР, которые при хроническом течении могут играть значимую роль в ухудшении течения ИБС.

Соотношение мужчин ( $n=209$ ) и женщин ( $n=81$ ) — 7:3. В зависимости от пола статистически значимо разли-

чались следующие показатели холестерина обмена: ИМТ, ОХ и ЛПВП (табл. 1).

ОТ оказалась сравнима у пациентов разного пола, однако, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, при отсутствии лишнего веса тела ОТ у мужчин должна быть менее 94 см, а у женщин — менее 80 см. Об избыточном весе говорит ОТ более 94 см и менее 101,9 см у мужчин и от 80 до 87,9 см — у женщин.

Таким образом, ОТ у мужчин превышает максимально допустимые показатели на 5 см (5,9%), а у женщин — на 17,8 см (22,3%),  $p < 0,05$ , то есть выраженность абдоминального ожирения значимо больше у женщин.

ТГ не различаются у пациентов с АР разного пола. У мужчин обнаружены более низкие показатели ОХ, чем у женщин:  $5,4 \pm 1,3$  и  $6,1 \pm 1,5$  ммоль/л соответственно ( $p = 0,01$ ) и уровня ЛПНП:  $3,7 \pm 1,2$  ммоль/л и  $4,1 \pm 1,5$  ммоль/л, а также различия показателей ЛПВП ( $p = 0,05$ ). Женщины имели более высокий ИМТ, чем мужчины ( $28,9 \pm 4,6$  и  $31,0 \pm 4,7$  соответственно,  $p = 0,05$ ). Выявлены различия ИМТ между когортой больных с ДЭ ( $29,9 \pm 4,3$ ) и РДР ( $27,5 \pm 4,3$ ),  $p = 0,04$ .

При наличии ДЭ в рамках БАР психиатрам необходимо скринировать факторы риска метаболического синдрома до начала лечения. Антипсихотики второго поколения часто используются в лечении БАР и могут быть причиной развития метаболического синдрома или его прогрессирования. Следует выполнить следующие исследования для больных с БАР при необходимости назначения антипсихотиков второго поколения: вычислить ИМТ, изучить личный и семейный анамнез в отношении метаболического синдрома, ОТ до начала лечения; исследовать уровень глюкозы крови натощак, липидный спектр натощак и артериальное давление до начала лечения; пересмотреть изменение веса на 4, 8 и 12-й неделях после начала лечения или изменения в антипсихотической терапии и далее ежеквартально; пересмотреть уровень плазменной глюкозы натощак, липидного профиля натощак и артериальное давление спустя 3 мес. и затем ежегодно или чаще в случаях с исходно более высоким риском для диабета или гипертонии [16]. Миансерин и миртазапин также могут приводить к увеличению массы тела и изменениям липидного спектра. При назначении этих антидепрессантов необходимо обследование и наблюдение, как при назначении атипичных антипсихотиков.

В исследование, посвященное коморбидности АР и РЛ, вошли 120 пациентов (80 женщин, средний возраст

$44,4 \pm 10,2$  лет, и 40 мужчин, средний возраст  $40,6 \pm 11,0$  лет) с наличием ДЭ умеренной или тяжелой степени (ДЭ — 42 человека, РДР — 39 человек и БАР — 39 человек). Все пациенты были разделены на две подгруппы: основную (1-ю, АР, коморбидные с РЛ) — 60 человек (38 женщин — 63,3%, 22 мужчины — 36,7%) и подгруппу сравнения (2-ю, «чистые» АР, то есть без коморбидности с РЛ) — 60 человек (42 женщины — 70%, 18 мужчин — 30%). Данные подгруппы статистически значимо не различались по полу, возрасту и диагнозам ( $p > 0,05$ ). В основной подгруппе частота смешанного РЛ (F61.0) составляла 85% ( $n = 51$ ), пограничного РЛ (F60.31) — 6,7% ( $n = 4$ ), истерического РЛ (F60.4) — 8,3% ( $n = 5$ ). В процессе антидепрессивной терапии (на 0, 14 и 28-й дни) была проведена сравнительная оценка динамики тяжести депрессии с использованием 24-пунктовой версии шкалы SIGH-SAD, учитывающей типичные и атипичные депрессивные симптомы. Дополнительно оценка тяжести расстройства (на 0, 14 и 28-й дни фармакотерапии) и улучшения психического состояния (на 14 и 28-й дни фармакотерапии) проводилась с помощью шкалы CGI-S и CGI-I соответственно. Уровень социальной адаптации оценивался с помощью шкалы самооценки социальной адаптации — SASS. Исследование проводилось на базе третьего клинического психиатрического отделения НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Антидепрессивная терапия осуществлялась преимущественно с использованием антидепрессантов из группы СИОЗС (60% — в основной подгруппе и 40% — в подгруппе сравнения,  $p > 0,05$ ). В основной подгруппе чаще, чем в подгруппе сравнения, использовалась комбинированная терапия (антидепрессант + нормотимик + нейрореплетик, соответственно 60 и 40%,  $p = 0,21$ ). Результаты психометрической оценки эффективности проводимой антидепрессивной терапии в соответствующих подгруппах пациентов представлены в таблице 2.

В целом показатель улучшения психического состояния в ходе антидепрессивной терапии был хуже в 1-й подгруппе, чем во 2-й. Уровень социальной адаптации, оцененный по шкале SASS, оказался более низким в 1-й подгруппе пациентов ( $31,3 \pm 6,2$  и  $38,7 \pm 5,6$  балла соответственно,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, при терапии текущего ДЭ в случае коморбидности АР и РЛ чаще возникает необходимость использования комбинированной психофармакотерапии, снижается ее эффективность, усиливается негативная

Таблица 1

**Различия показателей холестерина обмена в зависимости от пола**

Показатели	Мужчины	Женщины	df	Уровень t	p
ИМТ	$28,9 \pm 4,6$	$31,0 \pm 4,7$	107	2,0	0,05
ОТ	$99,5 \pm 13,9$	$97,8 \pm 15,6$	119	0,5	0,6
ОХ	$5,4 \pm 1,3$	$6,1 \pm 1,5$	139	2,9	0,01
ЛПНП	$3,7 \pm 1,2$	$4,1 \pm 1,5$	41	0,9	0,4
ЛПВП	$1,5 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,4$	40	2,0	0,05
ТГ	$1,9 \pm 1,2$	$1,8 \pm 1,2$	114	0,7	0,5

Таблица 2

**Эффективность терапии текущего депрессивного эпизода в исследуемых подгруппах (Me, Q25–75)**

Шкалы	1-я группа, n=60			2-я группа, n=60		
	0 день	14-й день	28-й день	0 день	1-й день	28-й день
Итоговый балл по SIGH-SAD	29,5 (19,0–45)	17,5 (14,5–24,0)*	9,0 (7,0–12,0)*	22,5 (18,0–27,0)	16,0 (12,5–18,0)	7,5 (6,0–9,0)
Итоговый балл оценки типичных депрессивных симптомов по SIGH-SAD	24,0 (16,0–27,0)	13,5 (11,0–20,0)	7,0 (5,0–10,0)	19,0 (16,0–21,5)	13,5 (10,0–15,5)	6,0 (4,5–7,0)
Итоговый балл оценки атипичных депрессивных симптомов по SIGH-SAD	4,0 (4,0–7,0)**	4,0 (3,5–4,0)**	3,0 (2,0–4,0)	2,5 (2,0–4,0)	2,0 (1,0–3,5)	2,0 (1,0–2,5)
CGI-S	4,0 (4,0–4,0)	4,0 (4,0–4,0)**	3,5 (3,0–4,0)***	4,0 (4,0–4,0)	3,0 (3,0–4,0)	2,0 (2,0–3,0)
CGI-I		4,0 (3,0–4,0)**	3,0 (2,0–3,0)**		3,0 (2,0–3,0)	2,0 (1,0–2,0)

Примечание: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  — межгрупповое сравнение.

оценка уровня своей социальной адаптации по сравнению со случаями «чистых» АР.

В исследовании приняли участие 29 больных ДР 3-й группы в возрасте от 20 до 60 лет, проходивших лечение в третьем клиническом психиатрическом отделении клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Пациенты имели следующие клинически верифицированные диагнозы по МКБ-10: ДЭ — 14 человек и РДР — 15 человек. Группа контроля состояла из 21 психически и соматически здорового донора в возрасте от 20 до 50 лет. Материалом для исследования служила венозная кровь. Взятие крови из локтевой вены проводилось в период с 8.00 до 9.00 натошак в пробирки фирмы BD Vacutainer с антикоагулянтом ЭДТА до начала медикаментозной терапии. Мононуклеары крови были выделены на градиенте фиколла по стандартной методике [17]. Процент мононуклеаров в состоянии апоптоза определяли по набору «Annexin V-FITC Kit» (BD Biosciences, США) методом проточной цитометрии на приборе BD FACSCalibur (BD Biosciences, США). Апоптотическими клетками считались аннексин-положительные и пропидий йодид-отрицательные мононуклеары.

Процент апоптотических клеток в общей группе больных составил 26,0% (19,6–32,1), что было статистически значимо выше такового показателя в группе контроля [18,7% (14,1–25,7)],  $p=0,034$ . Не было выявлено достоверных различий в данном показателе между группами пациентов с единственным эпизодом депрессии [27,2% (22,7–36,7)] и РДР [24,2% (14,5–30,4)],  $p=0,201$ .

В настоящее время определено, что дисрегуляция клеточных и молекулярных механизмов, вовлеченных в регуляцию апоптоза, может быть одним из факторов патогенеза депрессии [13]. Признаки активации апоптоза были обнаружены в гиппокампе и префронтальной коре у пациентов с большим ДР [18, 19]. Однако данные результаты достаточно противоречивы, так как были получены на постмортальном материале. В нашем исследовании был продемонстрирован повышенный апоптоз мононуклеаров крови у больных ДР. Ранее в ряде исследований показан высокий процент лейкоцитов в состоянии апоптоза у пациентов с ДР [12, 20, 21], что подтверждает

гипотезу о вовлеченности программируемой клеточной гибели в патогенез данной патологии.

Повышенный процент мононуклеаров в состоянии апоптоза в крови больных ДР может быть объяснен дисрегуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, имеющей место при депрессии и приводящей к повышению глюкокортикоидов, которые, как известно, способны индуцировать апоптоз лейкоцитов [22]. Таким образом, в ходе исследования выявлена дисрегуляция процессов запрограммированной клеточной гибели, что проявляется в повышении процента мононуклеаров периферической крови в состоянии апоптоза у больных ДР.

### Выводы

В клинической практике достаточно часто регистрируются АР при ИБС, взаимное влияние расстройств настроения и ИБС является сложным и комплексным, что отражается на ухудшении ряда клинико-динамических, биологических характеристик как расстройств настроения, так и ИБС, а также требует учета указанной коморбидности при терапии данных расстройств. Наличие коморбидного РЛ в случае АР чаще обуславливает необходимость применения комбинированной психофармакотерапии, ухудшает показатели эффективности психофармакотерапии текущего эпизода депрессии, увеличивает негативную оценку уровня своей социальной адаптации данными пациентами. У больных ДР выявляется дисрегуляция процессов запрограммированной клеточной гибели, что проявляется в повышении удельного веса мононуклеаров периферической крови в состоянии апоптоза.

### Литература

1. Хронобиологическая теория аффективных расстройств / под общей ред. С. Н. Мосолова. М.: АВАНПОПТ; 2014: 352.
2. De Hert M., Detraux J., Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2018 Mar; 20(1): 31–40.
3. Mavrides N., Nemeroff C. B. Treatment of affective disorders in cardiac disease. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2015 Jun; 17(2): 127–140.
4. Симуткин Г. Г., Яковлева А. Л., Бохан Н. А. Проблема коморбидности аффективных расстройств и расстройств личности (обзор зарубежной литературы). *Социальная и клиническая психиатрия.* 2014; 24(2): 91–97.

5. Friborg O., Martinsen E. W., Martinussen M., Kaiser S., Overgård K. T., Rosenvinge J. H. Comorbidity of personality disorders in mood disorders: a meta-analytic review of 122 studies from 1988 to 2010. *J. Affect. Disord.* 2014 Jan; 152–154: 1–11. DOI: 10.1016/j.jad.2013.08.023.
6. Jylhä P., Rosenström T., Mantere O., Suominen K., Melartin T., Vuorilehto M., Holma M., Riihimäki K., Oquendo M. A., Keltikangas-Järvinen L., Isometsä E. T. Personality disorders and suicide attempts in unipolar and bipolar mood disorders. *J. Affect. Disord.* 2016 Jan 15; 190: 632–639. DOI: 10.1016/j.jad.2015.11.006.
7. Gunderson J. G., Stout R. L., Shea M. T., Grilo C. M., Markowitz J. C., Morey L. C., Sanislow C., Yen S., Zanarini M. C., Keuroghlian A. S., McGlashan T. H., Skodol A. E. Interactions of borderline personality disorder and mood disorders over 10 years. *J. Clin. Psychiatry.* 2014 Aug; 75(8): 829–834. DOI: 10.4088/JCP.13m08972.
8. Friborg O., Martinussen M., Kaiser S., Overgård K. T., Rosenvinge J. H. Comorbidity of personality disorders in anxiety disorders: a meta-analysis of 30 years of research. *J. Affect. Disord.* 2013 Feb 20; 145(2): 143–155. DOI: 10.1016/j.jad.2012.07.004.
9. Wongpakaran N., Wongpakaran T., Boonyanaruthee V., Pinyopornpanish M., Intaprasert S. Comorbid personality disorders among patients with depression. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015 Apr; 11: 1091–1096. DOI: 10.2147/NDT.S82884.
10. Beatson J. A., Rao S. Depression and borderline personality disorder. *Med. J. Aust.* 2013 Sep 16; 199(6): 24–27.
11. Crawford M. J., Price K., Rutter D., Moran P., Tyrer P., Bateman A., Fonagy P., Gibson S., Weaver T. Dedicated community-based services for adults with personality disorder: Delphi study. *Br. J. Psychiatry.* 2008 Oct; 193(4): 342–343. DOI: 10.1192/bjp.bp.107.043042.
12. Cai S., Huang S., Hao W. New hypothesis and treatment targets of depression: an integrated view of key findings. *Neurosci. Bull.* 2015 Feb; 31(1): 61–74. DOI: 10.1007/s12264-014-1486-4.
13. Carvalho A. F., Miskowiak K. K., Hyphantis T. N., Kohler C. A., Alves G. S., Bortolato B. G., Sales P. M., Machado-Vieira R., Berk M., McIntyre R. S. Cognitive dysfunction in depression — pathophysiology and novel targets. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2014; 13(10): 1819–1835.
14. Barman J., Kumar R., Saha G., Tiwari K., Dubey V. K. Mediator molecules, interplay with other cell death processes and therapeutic potentials. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2018 Aug 20. DOI: 10.2174/1389201019666180821093239.
15. Gladkevich A., Kauffman H. F., Korf J. Lymphocytes as a neural probe: potential for studying psychiatric disorders. *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2004 May; 28(3): 559–576.
16. Melton S. T. Are Cholesterol Levels Linked to Bipolar Disorder? Posted: 05/16/2011.
17. Лимфоциты: выделение, фракционирование и характеристика / под ред. Дж. Б. Натви: М.: Медицина; 1980: 280.
18. Miguel-Hidalgo J. J., Whittom A., Villarreal A., Soni M., Meshram A., Pickett J. C., Rajkowska G., Stockmeier C. A. Apoptosis-related proteins and proliferation markers in the orbitofrontal cortex in major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 2014 Apr; 158: 62–70. DOI: 10.1016/j.jad.2014.02.010.
19. Lucassen P. J., Vollmann-Honsdorf G. K., Gleisberg M., Czéh B., De Kloet E. R., Fuchs E. Chronic psychosocial stress differentially affects apoptosis in hippocampal subregions and cortex of the adult tree shrew. *Eur. J. Neurosci.* 2001 Jul; 14(1): 161–166.
20. Ivanova S. A., Semke V. Y., Vetlugina T. P., Rakitina N. M., Kudryakova T. A., Simutkin G. G. Signs of apoptosis of immunocompetent cells in patients with depression. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2007 Jun; 37(5): 527–530.
21. Szuster-Ciesielska A., Stotwińska M., Stachura A., Marmurowska-Michałowska H., Dubas-Slemp H., Bojarska-Junak A., Kandefer-Szerszeń M. Accelerated apoptosis of blood leukocytes and oxidative stress in blood of patients with major depression. *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008 Apr 1; 32(3): 686–694.
22. Kino T. Stress, glucocorticoid hormones, and hippocampal neural progenitor cells: implications to mood disorders. *Front. Physiol.* 2015 Aug; 6: 230. DOI: 10.3389/fphys.2015.00230.

## References

1. Chronobiological theory of affective disorders / under the general editorship of S. N. Mosolov. Moscow: AVANPORT; 2014: 352 (In Russ).
2. De Hert M., Detraux J., Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2018 Mar; 20(1): 31–40.
3. Mavrides N., Nemeroff C. B. Treatment of affective disorders in cardiac disease. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2015 Jun; 17(2): 127–140.
4. Simutkin G. G., Yakovleva A. L., Bokhan N. A. The problem of comorbidity of affective disorders and personality disorders (review of foreign literature). *Social'naya i klinicheskaya psibiatrya = Social and clinical psychiatry.* 2014; 24(2): 91–97.
5. Friborg O., Martinsen E. W., Martinussen M., Kaiser S., Overgård K. T., Rosenvinge J. H. Comorbidity of personality disorders in mood disorders: a meta-analytic review of 122 studies from 1988 to 2010. *J. Affect. Disord.* 2014 Jan; 152–154: 1–11. DOI: 10.1016/j.jad.2013.08.023.
6. Jylhä P., Rosenström T., Mantere O., Suominen K., Melartin T., Vuorilehto M., Holma M., Riihimäki K., Oquendo M. A., Keltikangas-Järvinen L., Isometsä E. T. Personality disorders and suicide attempts in unipolar and bipolar mood disorders. *J. Affect. Disord.* 2016 Jan 15; 190: 632–639. DOI: 10.1016/j.jad.2015.11.006.
7. Gunderson J. G., Stout R. L., Shea M. T., Grilo C. M., Markowitz J. C., Morey L. C., Sanislow C., Yen S., Zanarini M. C., Keuroghlian A. S., McGlashan T. H., Skodol A. E. Interactions of borderline personality disorder and mood disorders over 10 years. *J. Clin. Psychiatry.* 2014 Aug; 75(8): 829–834. DOI: 10.4088/JCP.13m08972.
8. Friborg O., Martinussen M., Kaiser S., Overgård K. T., Rosenvinge J. H. Comorbidity of personality disorders in anxiety disorders: a meta-analysis of 30 years of research. *J. Affect. Disord.* 2013 Feb 20; 145(2): 143–155. DOI: 10.1016/j.jad.2012.07.004.
9. Wongpakaran N., Wongpakaran T., Boonyanaruthee V., Pinyopornpanish M., Intaprasert S. Comorbid personality disorders among patients with depression. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015 Apr; 11: 1091–1096. DOI: 10.2147/NDT.S82884.
10. Beatson J. A., Rao S. Depression and borderline personality disorder. *Med. J. Aust.* 2013 Sep 16; 199(6): 24–27.
11. Crawford M. J., Price K., Rutter D., Moran P., Tyrer P., Bateman A., Fonagy P., Gibson S., Weaver T. Dedicated community-based services for adults with personality disorder: Delphi study. *Br. J. Psychiatry.* 2008 Oct; 193(4): 342–343. DOI: 10.1192/bjp.bp.107.043042.
12. Cai S., Huang S., Hao W. New hypothesis and treatment targets of depression: an integrated view of key findings. *Neurosci. Bull.* 2015 Feb; 31(1): 61–74. DOI: 10.1007/s12264-014-1486-4.
13. Carvalho A. F., Miskowiak K. K., Hyphantis T. N., Kohler C. A., Alves G. S., Bortolato B. G., Sales P. M., Machado-Vieira R., Berk M., McIntyre R. S. Cognitive dysfunction in depression — pathophysiology and novel targets. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2014; 13(10): 1819–1835.
14. Barman J., Kumar R., Saha G., Tiwari K., Dubey V. K. Mediator molecules, interplay with other cell death processes and therapeutic potentials. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2018 Aug 20. DOI: 10.2174/1389201019666180821093239.
15. Gladkevich A., Kauffman H. F., Korf J. Lymphocytes as a neural probe: potential for studying psychiatric disorders. *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2004 May; 28(3): 559–576.
16. Melton S. T. Are Cholesterol Levels Linked to Bipolar Disorder? Posted: 05/16/2011.
17. Lymphocytes: secretion, fractionation and characteristics / ed. by J. B. Natvig. Moscow: Medicine; 1980: 280.
18. Miguel-Hidalgo J. J., Whittom A., Villarreal A., Soni M., Meshram A., Pickett J. C., Rajkowska G., Stockmeier C. A. Apoptosis-related proteins and proliferation markers in the orbitofrontal cortex in major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 2014 Apr; 158: 62–70. DOI: 10.1016/j.jad.2014.02.010.
19. Lucassen P. J., Vollmann-Honsdorf G. K., Gleisberg M., Czéh B., De Kloet E. R., Fuchs E. Chronic psychosocial stress differentially

affects apoptosis in hippocampal subregions and cortex of the adult tree shrew. *Eur. J. Neurosci.* 2001 Jul; 14(1): 161–166.

20. Ivanova S. A., Semke V. Y., Vetlugina T. P., Rikitina N. M., Kudryakova T. A., Simutkin G. G. Signs of apoptosis of immunocompetent cells in patients with depression. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2007 Jun; 37(5): 527–530.
21. Szuster-Ciesielska A., Stotwińska M., Stachura A., Marmurowska-Michałowska H., Dubas-Slemp H., Bojarska-Junak A., Kandefer-Szerszeń M. Accelerated apoptosis of blood leukocytes and oxidative stress in blood of patients with major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008 Apr 1; 32(3): 686–694.
22. Kino T. Stress, glucocorticoid hormones, and hippocampal neural progenitor cells: implications to mood disorders. *Front Physiol.* 2015 Aug; 6: 230. DOI: 10.3389/fphys.2015.00230.

Поступила 06.09.2018

Received September 06.2018

### Информация о вкладе авторов

- Счастный Е. Д. — руководство научной темой исследования, окончательное утверждение статьи для печати.
- Симуткин Г. Г. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных у больных в психиатрическом стационаре.
- Лебедева Е. В. — отбор больных в кардиологическом стационаре для проведения исследования, курация, заполнение базы данных, статистический анализ и интерпретация, написание статьи.
- Яковлева А. Л. — отбор больных в психиатрическом стационаре для проведения исследования, курация, заполнение базы данных, статистический анализ и интерпретация, написание статьи.
- Лосенков И. С. — проведение биохимического исследования, заполнение базы данных, статистический анализ и интерпретация, написание статьи.
- Репин А. Н. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных у больных в кардиологическом стационаре.
- Нонка Т. Г. — курация больных в кардиологическом стационаре для проведения исследования, заполнение базы данных.

### Сведения об авторах

**Счастный Евгений Дмитриевич\***, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением аффективных состояний, Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: evgeny.schastnyy@gmail.com.

**Симуткин Герман Геннадьевич**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения аффективных состояний, Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: ggsimutkin@gmail.com.

**Лебедева Елена Владимировна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения аффективных состояний, Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: lebedevaev@sibmail.com.

**Яковлева Альбина Леонтьевна**, канд. мед. наук, врач-психиатр третьего клинического психиатрического отделения, Научно-исследовательский институт психического

здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: yakovlev.tomsk@mail.ru.

**Лосенков Иннокентий Сергеевич**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии, Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: innokenty86@mail.ru.

**Репин Алексей Николаевич**, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: ran\_12@mail.ru.

**Нонка Татьяна Геннадьевна**, канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
E-mail: ntg@sibmail.com.

### Information about the authors

**Schastnyy Evgeny D.\***, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: evgeny.schastnyy@gmail.com.

**Simutkin German G.**, Dr. Sci. (Med.), Lead Researcher of Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: ggsimutkin@gmail.com.

**Lebedeva Elena V.**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: lebedevaev@sibmail.com.

**Yakovleva Albina L.**, Cand. Sci. (Med.), Psychiatrist of the Third Clinical Psychiatric Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: yakovlev.tomsk@mail.ru.

**Losenkov Innokentiy S.**, Cand. Sci. (Med.), Researcher of Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. E-mail: innokenty86@mail.ru.

**Repin Alexey N.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: ran\_12@mail.ru.

**Nonka Tatiana G.**, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher of Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.  
E-mail: ntg@sibmail.com.