

Consortium PSYCHIATRICUM

2024 | Том 5 | Выпуск 3 | www.consortium-psy.com | ISSN 2712-7672 (Print) | ISSN 2713-2919 (Online)

Современная концепция шизоаффективного расстройства: нарративный обзор литературы CP15513

Применение масс-спектрометрической визуализации выявило гистологическую селективность липидных изменений для шизофрении
CP15488

Механизмы и функции церебрально-когнитивного резерва при болезни Альцгеймера: нарративный обзор литературы
CP15526

Биологические методы диагностики депрессивных симптомов при шизофрении: нарративный обзор литературы
CP15525



Founder & Editor-in-Chief

George P. Kostyuk (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-3073-6305

Deputy Editors-in-Chief

Olga A. Karpenko (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-0958-0596

Sergei A. Trushchelev (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-4836-3129

Editorial Board

Michel Botbol (Brest, France) ORCID: 0000-0001-8938-8651

Tatiana S. Buzina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-8834-251X

Vladimir P. Chekhonin (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-4386-7897

Wolfgang Gaebel (Düsseldorf, Germany) SCOPUS: 12766622100

Helen Herrman (Melbourne, Australia) ORCID: 0000-0003-3064-1813

Roy Abraham Kallivayalil (Thiruvalla, India) ORCID: 0000-0002-1991-3796

Tatiana P. Klyushnik (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-5148-3864

Mariya S. Kovyazina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-1795-6645

Mario Maj (Naples, Italy) ORCID: 0000-0001-8408-0711

Alexander A. Makarov (Moscow, Russia) SCOPUS: 35494843600

Elena S. Molchanova (Bishkek, Kirgizstan) ORCID: 0000-0002-4268-9008

Nikolay G. Neznanov (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-5618-4206

Nikolay A. Bokhan (Tomsk, Russia) ORCID: 0000-0002-1052-855X

Alexander G. Sofronov (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-6339-0198

Kathleen Pike (New York, USA) ORCID: 0000-0003-4584-4250

Stefan Priebe (London, UK) ORCID: 0000-0001-9864-3394

Geoffrey Reed (New York, USA) ORCID: 0000-0002-6572-4785

Anita Riecher-Rössler (Basel, Switzerland) ORCID: 0000-0001-6361-8789

Norman Sartorius (Geneva, Switzerland) ORCID: 0000-0001-8708-6289

Naotaka Shinfuku (Fukuoka, Japan) ORCID: 0000-0002-7390-9077

Sir Graham Thornicroft (London, UK) ORCID: 0000-0003-0662-0879

Yuriy P. Zinchenko (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-9734-1703

Alisa V. Andryuschenko (Moscow, Russia) RSCI: 8864-3341

Maya A. Kulygina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-4255-8240

Marija Mitkovic-Voncina (Belgrade, Serbia) SCOPUS: 57191430028

Denis S. Andreyuk (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-3349-5391

Alexey V. Pavlichenko (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2742-552X

Natalia D. Semenova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-7698-1018

Timur S. Syunyakov (Tashkent, Uzbekistan) ORCID: 0000-0002-4334-1601

Consortium Psychiatricum

Peer-reviewed quarterly medical journal

Scientific Editors

Aleksander B. Berdalin (Moscow, Russia)

Ruslan T. Saygitov (Moscow, Russia)

Anastasiya S. Ostrovskaya (Moscow, Russia)

Assistant Editor

Teona G. Chanturiya (Moscow, Russia)

Director of Marketing & Communications

Elena A. Makova (Moscow, Russia)

Publisher

Eco-Vector

Address: 3A, Aptekarskiy lane,
Saint Petersburg, Russia 191186

Phone: +7 (812) 648-83-66

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: www.eco-vector.com

Editorial office

Address: 2, Zagorodnoe shosse,
Moscow, Russia 117152

Phone: +7 (495) 952-88-33 (ex. 16213)

E-mail: editor@consortium-psy.com

WEB: www.consortium-psy.com

Indexation

Scopus

PubMed

RSCI

PsycInfo

DOAJ Seal

Volume 5 Issue 3

ISSN 2712-7672 (Print)

ISSN 2713-2919 (Online)

Frequency: 4 times a year. Signed for printing: 27.09.2024 Printing House: Mediacolor LLC, 19, Signalny proesd, Moscow, Russia, 127273

© Eco-Vector, 2024

This is an Open Access journal, articles available online under the CC BY 4.0 license. The editorial board and editors are not responsible for the published advertising materials. The articles present the authors' point of view, which may not coincide with the opinion of the editors and publisher. Subscription to the print version of the journal available on www.consortium-psy.com

Главный редактор и учредитель

Георгий Костюк (Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-3073-6305

Заместители главного редактора

Ольга Карпенко (Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-0958-0596

Сергей Трущелев (Москва, Россия) ORCID: 0000-0003-4836-3129

Редакционная коллегия

Мишель Ботболь (Брест, Франция) ORCID: 0000-0001-8938-8651

Татьяна Бузина (Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-8834-251X

Владимир Чехонин (Москва, Россия) ORCID: 0000-0003-4386-7897

Вольфганг Гебель (Дюссельдорф, Германия) SCOPUS: 12766622100

Хелен Херрман (Мельбурн, Австралия) ORCID: 0000-0003-3064-1813

Рой Абрахам Калливаялил (Тирувалла, Индия) ORCID: 0000-0002-1991-3796

Татьяна Ключник (Москва, Россия) ORCID: 0000-0001-5148-3864

Мария Ковязина (Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-1795-6645

Марио Май (Неаполь, Италия) ORCID: 0000-0001-8408-0711

Александр Макаров (Москва, Россия) SCOPUS: 35494843600

Елена Молчанова (Бишкек, Кыргызстан) ORCID: 0000-0002-4268-9008

Николай Незнанов (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0001-5618-4206

Николай Бохан (Томск, Россия) ORCID: 0000-0002-1052-855X

Александр Софронов (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0001-6339-0198

Кейтлин Пайк (Нью-Йорк, США) ORCID: 0000-0003-4584-4250

Стефан Прибе (Лондон, Великобритания) ORCID: 0000-0001-9864-3394

Джеффри Рид (Нью-Йорк, США) ORCID: 0000-0002-6572-4785

Анита Рихер-Рёсслер (Базель, Швейцария) ORCID: 0000-0001-6361-8789

Норман Сарториус (Женева, Швейцария) ORCID: 0000-0001-8708-6289

Наотакэ Синфуку (Фукуока, Япония) ORCID: 0000-0002-7390-9077

Сэр Грэхэм Торникрофт (Лондон, Великобритания) ORCID: 0000-0003-0662-0879

Юрий Зинченко (Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-9734-1703

Алиса Андрущенко (Москва, Россия) RSCI: 8864-3341

Майя Кулыгина (Москва, Россия) ORCID: 0000-0003-4255-8240

Мария Миткович-Вончина (Белград, Сербия) SCOPUS: 57191430028

Денис Андреев (Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-3349-5391

Алексей Павличенко (Москва, Россия) ORCID: 0000-0003-2742-552X

Наталья Семёнова (Москва, Россия) ORCID: 0000-0001-7698-1018

Тимур Сюняков (Ташкент, Узбекистан) ORCID: 0000-0002-4334-1601

Consortium Psychiatricum

Научный рецензируемый
медицинский журнал

Научные редакторы

Александр Бердалин (Москва, Россия)

Руслан Сайгитов (Москва, Россия)

Анастасия Островская (Москва, Россия)

Менеджер редакции

Теона Чантурия (Москва, Россия)

Директор по маркетингу и связям с общественностью

Елена Макова (Москва, Россия)

Издатель

Эко-Вектор

Адрес: 191186, Россия, Санкт-Петербург,
Аптекарский пер. д.3

Телефон: +7 (812) 648-83-66

E-mail: info@eco-vector.com

Сайт: www.eco-vector.com

Контакты редакции

Почтовый адрес: 117152, Россия,
Москва, Загородное шоссе, 2

Телефон: +7 (495) 952-88-33 (доб.16213)

E-mail: editor@consortium-psy.com

Сайт: www.consortium-psy.com

Индексация

BAK

Scopus

PubMed

PsycInfo

DOAJ Seal

Том 5 Выпуск 3

ISSN 2712-7672 (Print)

ISSN 2713-2919 (Online)

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

Свидетельство о регистрации ПИ No ФС 77-78122 от 13 марта 2020 г. Периодичность: 4 раза в год. Дата выхода в свет: 27.09.2024.

Типография: ООО "Медиаколор", 127273, г. Москва, Сигнальный проезд, д. 19. Тираж: 350 экз. Распространяется бесплатно.

© Эко-Вектор, 2024

Статьи журнала публикуются с лицензией Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0). Редакционная коллегия и редакторы не несут ответственности за опубликованные рекламные материалы. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции и издателя. Подписка на печатную версию журнала доступна на www.consortium-psy.com

Содержание

ИССЛЕДОВАНИЕ

Применение метода масс-спектрометрической визуализации двух областей неокортекса для выявления гистологической селективности липидных изменений, характерных для шизофрении

Мария Осетрова, Марина Завольскова, Павел Мазин, Елена Стекольщикова, Глеб Владимиров, Ольга Ефимова, Анна Морозова, Яна Зоркина, Денис Андреюк, Георгий Костюк, Евгений Николаев, Филипп Хайтович

CP15488

ОБЗОР

Механизмы и функции церебрально-когнитивного резерва при болезни Альцгеймера: нарративный обзор литературы

Алена Сиденкова, Василиса Литвиненко, Владимир Базарный, Алексей Резайкин, Александр Захаров, Людмила Баранская, Екатерина Бабушкина

CP15526

Биологические методы диагностики депрессивных симптомов при шизофрении: нарративный обзор литературы

Рената Султанова, Вадим Гашкаримов, Илья Ефремов, Азат Асадуллин

CP15525

Современная концепция шизоаффективного расстройства: нарративный обзор литературы

Алексей Павличенко, Наталия Петрова, Андрей Столяров

CP15513

МНЕНИЕ

Увеличение числа суицидов среди жителей Нигерии: факторы риска, профилактика, средства помощи

Ннаэмека Чуквудум Абамара, Онйине Эзинне Озонгву

CP15497

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

Как сотрудники НПО в Ираке понимают пирамиду потребностей по Маслоу и пирамиду Психического здоровья и психосоциальной поддержки:

пилотное описательное исследование

Дарья Ростам Ахмед, Мохаммад Аль Диаб Аль Аззави, Райнхард Хойн

CP15540

Применение метода масс-спектрометрической визуализации двух областей неокортекса для выявления гистологической селективности липидных изменений, характерных для шизофрении

Mass spectrometry imaging of two neocortical areas reveals the histological selectivity of schizophrenia-associated lipid alterations

doi: 10.17816/CP15488

Оригинальное исследование

Maria Osetrova¹, Marina Zavolskova¹, Pavel Mazin², Elena Stekolschikova¹, Gleb Vladimirov¹, Olga Efimova¹, Anna Morozova^{3,4}, Yana Zorkina^{3,4}, Denis Andreyuk³, George Kostyuk³, Evgeniy Nikolaev¹, Philipp Khaitovich¹

¹ Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow, Russia

² Wellcome Sanger Institute, Hinxton, UK

³ Mental-health clinic No. 1 named after N.A. Alexeev, Moscow, Russia

⁴ V. Serbsky National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Мария Осетрова¹, Марина Завольскова¹, Павел Мазин², Елена Стекольщикова¹, Глеб Владимиров¹, Ольга Ефимова¹, Анна Морозова^{3,4}, Яна Зоркина^{3,4}, Денис Андреюк³, Георгий Костюк³, Евгений Николаев¹, Филипп Хайтович¹

¹ АНОО ВО «Сколковский институт науки и технологий», Москва, Россия

² Институт Сенгера, Хинкстон, Великобритания

³ ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: Schizophrenia is a psychiatric disorder known to affect brain structure and functionality. Structural changes in the brain at the level of gross anatomical structures have been fairly well studied, while microstructural changes, especially those associated with changes in the molecular composition of the brain, are still being investigated. Of special interest are lipids and metabolites, for which some previous studies have shown association with schizophrenia.

AIM: To utilize a spatially resolved analysis of the brain lipidome composition to investigate the degree and nature of schizophrenia-associated lipidome alterations in the gray and white matter structures of two neocortical regions — the dorsolateral prefrontal cortex (Brodmann area 9, BA9) and the posterior part of the superior temporal gyrus (Brodmann area 22, posterior part, BA22p), as well compare the distribution of the changes between the two regions and tissue types.

METHODS: We employed Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometric Imaging (MALDI-MSI), supplemented by a statistical analysis, to examine the lipid composition of brain sections. A total of 24 neocortical sections from schizophrenia patients ($n=2$) and a healthy control group ($n=2$), representing the two aforementioned neocortical areas, were studied, yielding data for 131 lipid compounds measured across more than a million MALDI-MSI pixels.

RESULTS: Our findings revealed an uneven distribution of schizophrenia-related lipid alterations across the two neocortical regions. The BA22p showed double the differences in its subcortical white matter structures compared to BA9, while less bias was detected in the gray matter layers. While the schizophrenia-associated lipid differences generally showed good agreement between brain regions at the lipid class level for both gray and white matter, there were consistently more discrepancies for white matter structures.

CONCLUSION: Our study found a consistent yet differential association of schizophrenia with the brain lipidome composition of distinct neocortical areas, particularly subcortical white matter. These findings highlight the need for broader brain coverage in future schizophrenia research and underscore the potential of spatially resolved molecular analysis methods in identifying structure-specific effects.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Шизофрения — это психическое расстройство, известное своим влиянием на структуру и функциональность мозга. Хотя изменения в архитектуре мозга на уровне крупных анатомических структур были исследованы достаточно подробно, микроструктурные изменения, особенно связанные с молекулярным составом мозга, остаются предметом интенсивного изучения. В последние годы особое внимание уделяется липидам и метаболитам, поскольку ряд предыдущих работ выявил их возможную связь с шизофренией. Понимание этих молекулярных изменений может помочь в раскрытии механизмов, лежащих в основе этого расстройства, и в разработке новых подходов к его диагностике и лечению.

ЦЕЛЬ: Исследовать степень и характер ассоциированных с шизофренией различий в пространственном распределении липидов в сером и белом веществе двух областей неокортекса — в дорсолатеральной префронтальной коре (поле Бродмана 9, BA9) и задней части верхней височной извилины (поле Бродмана 22, задняя часть, BA22p), а также сравнить распределение различий между двумя областями и типами тканей.

МЕТОДЫ: Проведена визуализация при помощи метода масс-спектрометрии с применением матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (MALDI-MSI). Всего было исследовано 24 среза, полученных от больных шизофренией ($n=2$) и от здорового контроля ($n=2$), представляющих две вышеупомянутых области неокортекса, что позволило проанализировать данные по 131 липидному соединению, измеренному по более чем миллиону пикселей MALDI-MSI.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Обнаружено неоднородное распределение разницы в уровне липидов, связанных с шизофренией, в двух исследованных областях неокортекса. Белое вещество из BA22p показало больше различий по сравнению с белым веществом из BA9, в то время как в сером веществе дисбаланс количества различий менее выражен. Хотя изменения липидов, связанные с шизофренией, в целом, хорошо согласуются между областями мозга на уровне классов липидов как для серого, так и для белого вещества, было обнаружено значительно больше расхождений для структур белого вещества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Исследование выявило согласованную, но дифференцированную связь между шизофренией и составом липидома мозга в различных областях неокортекса, особенно в подкорковом белом веществе. Полученные результаты подчеркивают важность учета специфики мозговых структур в будущих исследованиях шизофрении и демонстрируют перспективность методов молекулярного анализа с пространственным разрешением для выявления структурно-ориентированных изменений, связанных с этим расстройством.

Keywords: *schizophrenia; lipidomics; mass-spectrometry; MALDI-MSI; neocortex*

Ключевые слова: *шизофрения; липидом; масс-спектрометрия; MALDI-MSI; неокортекс*

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения является психическим расстройством, распространенность которого в мировой популяции составляет от 0,3 до 0,45 %¹ [1, 2], достигая в некоторых странах 4,7 % [3, 4], что значительно влияет на социальную сферу и здравоохранение [2]. Молекулярные основы шизофрении остаются недостаточно изученными ввиду многофакторности природы заболевания и гетерогенности тканей головного мозга. Недавние достижения в сфере молекулярной визуализации с высоким разрешением, например визуализационная масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-MSI), предоставляют беспрецедентные возможности для прояснения пространственного распределения молекул в срезах тканей [5–7], формируя более полное понимание биохимических изменений, ассоциированных с шизофренией [8]. Метод MALDI-MSI, используемый для изучения молекулярных изменений, свойственных другим нарушениям, эффективно выявляет и лоцирует потенциальные биомаркеры [9], позволяя глубже понять этиологию заболевания [10, 11].

Преыдушие исследования тканей головного мозга пациентов с шизофренией с помощью масс-спектрометрии выявили детектируемые метаболические изменения, затрагивающие, в частности, гидрофобные метаболиты, известные как липиды [12–14]. Аналогичным образом генетические исследования выявили у пациентов с шизофренией ассоциации, связанные с генами, отвечающими за метаболизм липидов [15, 16]. Несмотря на увеличение количества исследований, посвященных метаболиту и, в частности, липидому головного мозга при шизофрении, всестороннее понимание метаболических изменений, связанных с этим инвалидирующим заболеванием, пока не достигнуто. Одной из причин отсутствия системного понимания является почти исключительная сосредоточенность большинства молекулярных исследований на определенной зоне головного мозга — дорсолатеральной префронтальной коре.

Отсутствие пространственного разрешения у большинства методов, используемых для молекулярного исследования тканей, также препятствует полному раскрытию изменений, связанных с шизофренией. В традиционных исследованиях липидома образцы

для жидкостной или газовой хроматографии в комбинации с масс-спектрометрией нередко готовят путем гомогенизации биологических материалов, что часто приводит к утере информации о пространственном распределении липидов. При этом кора головного мозга обладает сложной многослойной структурой, которая влияет на ее функционирование [17, 18]. Более того, показано, что определенные липиды и классы липидов различным образом распределены в слоях коры головного мозга [19]. В совокупности эти моменты подчеркивают необходимость использования ранее не применявшихся методов исследования с пространственным разрешением для изучения молекулярного состава разных областей головного мозга при шизофрении.

Дорсолатеральная префронтальная кора, которая находилась в центре внимания многочисленных исследований шизофрении, имеет отношение к таким негативным симптомам, как нарушение когнитивного контроля [20], дисфункция оперативной памяти [21] и ангедония [22–24]. Исследование пространственного липидома префронтальной коры головного мозга при шизофрении выявило некоторые нарушения метаболизма фосфолипидов, но предоставило лишь ограниченную информацию о других классах липидов. В нем также отсутствовали статистические оценки [8]. Изменения в объеме левой верхней височной извилины систематически ассоциировались со слуховыми галлюцинациями — основным позитивным симптомом шизофрении [25]. Кроме того, исследования экспрессии генов, в ходе которых изучали различные области неокортекса, показали наибольшее количество изменений экспрессии генов в этой зоне [26–28]. Однако ни одно из предыдущих исследований не было сфокусировано на пространственном распределении липидов в этой височной области. Более того, не проведен сравнительный анализ по двум областям.

Целью настоящего исследования было применение пространственно-разрешенного анализа состава липидома головного мозга для изучения степени и характера ассоциированных с шизофренией изменений липидома в структуре серого и белого вещества [27–29] двух неокортикальных областей — дорсолатеральной префронтальной коры (поле Бродмана 9, BA9) и задней части верхней височной извилины (поле Бродмана 22,

¹ Информация доступна по ссылке: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>

задняя часть, BA22p). Акцент на этих двух областях позволил, используя выбранный авторами метод, сформировать систему координат для оценки полученных результатов в виде хорошо изученной области BA9, а также предоставил возможность сбора совершенно новых данных по области, которая ранее не изучалась. В дальнейшем были обследованы два гистологических участка в каждой области: один, относящийся к субкортикальному слою белого вещества, и второй, относящийся к неокортикальному слою серого вещества.

МЕТОДЫ

Образцы тканей

Образцы тканей головного мозга здоровых контрольных лиц (ЗКЛ) и пациентов с шизофренией (ПШ) (пол: М/Ж = 0/2 и 1/1; возраст: 36, 63 и 62, 56 соответственно) были получены из биологических материалов, предоставленных Контрактной исследовательской организацией «Национальный БиоСервис» (Санкт-Петербург, Россия). Ни у одного из участников контрольной группы в анамнезе не было психических или нейродегенеративных заболеваний, а при патологоанатомическом обследовании не обнаружено грубых анатомических аномалий. Шизофрения у доноров головного мозга была диагностирована психиатрами в соответствии с МКБ-10 во время стационарного лечения в Психиатрической клинической больнице № 1 им. Н.А. Алексеева (Москва, Россия). Все участники скончались скоропостижно без продолжительной агонии.

Полученные срезы постмортального головного мозга были помещены на алюминиевые блоки и заморожены на сухом льду. Все образцы транспортировали на сухом льду и длительно хранили в морозильных камерах при температуре -80°C . Размораживания или нагревания образцов в какой-либо момент времени не зарегистрировано. Две исследуемые области (BA9 и BA22p) были локализованы специалистом по нейроанатомии в соответствии с Атласом головного мозга человека². Всего проанализировано 24 образца. Они охватили две области у двух лиц из обеих групп (ЗКЛ и ПШ) и оценивались в трех повторностях, что означает, что каждая область каждого участника была представлена тремя препаратами ткани головного мозга (табл. S1 в дополнительных файлах).

² Информация доступна по ссылке: <https://atlas.brain-map.org/atlas?atlas=265297126#atlas=26529712102339958&structure=10179&x=30131.805555555555&y=37587.999131944445&zoom=-7&resolution=138.6&plate=71&z=3>

Патологоанатомические препараты

Срезы образцов головного мозга изготавливали при помощи микротомы-криостата Leica CM1950 (Leica Biosystems, Китай). Срезы получали при температуре камеры -18°C ; температура образцов составляла -15°C . Толщину срезов устанавливали на 20 мкм. Срезы помещали на предметное стекло с покрытием из оксида индия-олова (ITO) без адгезивной среды (Hudson Surface Technology, предметные стекла для MALDI-визуализации, Республика Корея) и фиксировали на нем за счет размораживания. Затем срезы помещали в осушитель на 90 минут. Воздух из камеры удаляли при помощи мембранного насоса MEMVAK 2x1 под давлением 30 мбар при комнатной температуре. Раствор α -циано-4-гидроксикоричной кислоты (Sigma-Aldrich, США) концентрацией 5 мг/мл в смеси вода/ацетонитрил 50/50 с 0,1 % раствором трифторуксусной кислоты (TFA, Sigma-Aldrich, США) разбавляли дважды. Внутренние стандарты не добавляли. Разбавленный раствор распыляли при помощи аэрографа Iwata Micron CM-B2 (Anest Iwata, Япония) в течение 2 секунд и позволяли высохнуть 2,5 минуты. Этот процесс повторяли двадцать раз.

Эксперимент с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией

MALDI-изображения получали с использованием масс-спектрометра для MALDI с орбитальной ионной ловушкой (Thermo Scientific Q-Exactive Orbitrap с инжекторной приставкой MALDI/ESI от Spectrograph, LLC, США), оборудованного лазером Garnet 355 нм Nd:YAG (ООО «Лазер-экспорт», Россия). Для индукции положительных ионов мощность лазера устанавливали на 20 Дж с частотой повторения до 1,7 кГц. Дистанция между образцом на координатном столике и ионной воронкой составляла 0,5 см. Продуцируемые ионы захватывались ионной воронкой и перемещались в масс-спектрометр Q-Exactive Orbitrap (Thermo). Полученные масс-спектры находились в диапазоне масс m/z 500–1000 с разрешением 140 000. Фрагментацию не проводили. Шаблон сканирования — слева направо. MALDI-интерфейс обеспечивался в MALDI-режиме с частотой повторения лазера 1 кГц. Время накопления ионов на пиксель составляло 250 мс. Область ткани, подлежащая

визуализации, и размер шага растра контролировались с помощью программного обеспечения Spectrograph MALDI Injector. Супердискретизацию не проводили. Для генерирования изображений спектры получали с интервалами 40 мкм в направлении осей x и y по всей поверхности образца. Ионные изображения генерировали из необработанных фалов (полученных при помощи программного обеспечения Orbitrap tune) и файлов координат (полученных при помощи программного обеспечения MALDI Injector) посредством программного обеспечения Image Insight от Spectrograph LLC. Необработанные масс-спектры MALDI конвертировали в *.ibd и *.imzML форматы при помощи программного обеспечения Spectrograph с установленным на нуле порогом фонового шума. Всю дальнейшую обработку проводили с использованием пакета ПО R Cardinal 2.8.0 (Kylie A. Bemis, США), разработанного для анализа данных масс-спектрометрических изображений [30].

В целях анализа изображений из конвертированных файлов были удалены продублированные координаты. Интенсивность пика оценивали по высоте, затем спектры нормализовали по суммарному ионному току. Чтобы выбрать центры пиков для последующего анализа, пики выделяли, основываясь на пороговом значении отношения сигнал/шум равном трем. Отношение сигнал/шум рассчитывали на основе разницы между средней высотой пика в окне заданного размера и средней высотой в окне выбранной вручную плоской части спектра [31]. После выполнения процедуры выделения пиков спектры каждого пикселя выравнивали по среднему спектру всего изображения в соответствии с функциональностью библиотеки Cardinal 2.8.0 (Kylie A. Bemis, США). Пики, присутствовавшие менее чем в 7% спектров образцов, исключали из дальнейшего анализа. Изображения генерировали таким образом, чтобы пики, представляющие интерес, были сосредоточены вокруг измеренных значений m/z .

Из спектральных данных каждого образца удаляли пики, исходящие от поверхности предметного стекла, не покрытой тканью образца, и неинформативные участки спектров, не содержащие биологически значимых пиков. Для этого зона изображения образца была разделена на две части с использованием алгоритма пространственной кластеризации

по k -средним; один из кластеров соответствовал образцу ткани, а другой — свободной от образца поверхности предметного стекла, покрытой матрицей. Картирование кластеров на образцы и окружающую зону проводили вручную путем визуальной оценки предметных стекол. Для двух кластеров рассчитывали средние значения интенсивности — сохраняли только пики, средняя интенсивность которых в пределах выборочного кластера была в 1,5 раза больше, чем в окружающей зоне, свободной от образца. После этих этапов фильтрации все спектры образцов были выровнены по спектру с наибольшим количеством обнаруженных пиков.

С целью группирования пикселей в пределах зоны образца в кластеры белого и серого вещества использовали гистологическое окрашивание прилегающих срезов. Неконтролируемую кластеризацию серого вещества (без предварительного выделения пиков) выполняли с помощью функции `spatialShrunkenCentroids()` из библиотеки Cardinal. Использовали следующие параметры: $s=1$, $k=3$, $r=1$, где s — это параметры разреженности, k — количество кластеров, а r — радиус сглаживания.

Аннотация пиков

Пики были аннотированы как виды липидов по их отношению массы к заряду, при этом пороговое значение разницы в массе между исследуемыми и целевыми значениями было установлено на уровне 20 ppm. В случаях множественных совпадений применяли следующие правила (также см. рис. S1 в дополнительных файлах).

Один пик — один липид — один аддукт. При обнаружении уникального совпадения между аннотацией липида в виде конкретного аддукта и соотношением m/z MALDI-пика эта аннотация присваивалась MALDI-пику.

Несколько пиков — один липид — разные аддукты. Если на MALDI-спектре обнаруживали пики с массами, соответствующими одному и тому же липиду, но в виде разных аддуктов, приоритет отдавали аннотации липида в виде аддукта с ионом водорода. Если аддукт с ионом водорода отсутствовал, то аддукт с ионом натрия имел приоритет выше, чем аддукт с ионом калия.

Один пик — несколько липидов — разные аддукты. Если один MALDI-пик соответствовал аннотации двух

разных липидов, один из которых представлял собой водородный аддукт, а другой — любой другой аддукт, этому пику присваивали аннотацию липида в виде аддукта с ионом водорода.

Один пик — несколько липидов — один аддукт. Если один MALDI-пик соответствовал аннотации двух разных липидов, оба из которых представляли собой аддукт с ионом водорода, этому пику присваивали аннотацию обоих липидов.

Остальные липиды соответствовали классам липидов, характерным для данной ткани и матрицы³ [32–35].

Гистологическое исследование срезов

Гистологические признаки белого и серого вещества на срезах головного мозга выявляли с помощью окрашивания люксолом быстрым синим (синий краситель для богатых липидами компартментов) и эозином (розовый краситель для богатой белками цитоплазмы). Срезы головного мозга кратковременно обезжиривали для улучшения проникновения красителя: их поэтапно помещали в этанол (50%, 75%, 95% и 100%) и затем снова в 95%, выдерживая минуту в каждом растворе. Затем срезы выдерживали в 0,1%-ном растворе люксолом прочного синего (BioOptica, Италия) в этаноле с 0,5%-ным раствором ледяной уксусной кислоты в сушильном шкафу при температуре 56 °C в течение 12–14 часов. Излишки краски смывали 95% этанолом, а затем дистиллированной водой. Окрашенный препарат дифференцировали в 0,05%-ном растворе лития карбоната (BioOptica, Италия) в воде в течение 30 секунд и несколько раз промывали дистиллированной водой, постоянно контролируя с помощью микроскопии, оставалось ли серое вещество прозрачным, а белое вещество — четко очерченным. Затем срезы контрастировали 1%-ным раствором эозина (BioVitrum, Россия) в воде в течение 30–40 секунд, промывали дистиллированной водой, кратковременно обезвоживали в дегидратирующем растворе IsoPrep (BioVitrum, Россия), очищали в растворе Bio Clear (Bio-Optica, Италия) и закрывали с помощью синтетической среды Bio Mount HM (Bio-Optica, Италия). Гистологические изображения получали при помощи системы микроскопа для исследования в проходящем свете Zeiss Axio.Observer Z1 (ZEISS, Германия).

Статистический анализ

Перед выполнением статистических тестов данных MALDI-MSI было сгенерировано изображение с липидами, пересекающееся с работой González и соавт. [19], в которой интенсивность для обоих липидов (PC 40:6 и SM d42:2) была нормализована в диапазоне от 0 до 1. Для изучения разницы в содержании липида PC 40:6 между образцами пациентов с заболеванием и контрольными образцами в каждом из полученных слоев серого вещества обеих исследуемых областей, интенсивности были нормализованы в пределах слоев для каждой области по логарифмической шкале с основанием два, после чего был проведен дисперсионный анализ (ANOVA) между слоями для каждой области и заболевания.

Все статистические тесты были выполнены на основе измеренных интенсивностей, преобразованных логарифмически по основанию два. Средние значения вычисляли для кластеров серого и белого вещества на каждом предметном стекле. Для дальнейшего анализа измеренные интенсивности от трех повторностей образцов всех лиц в каждой группе усредняли. Разницу (для значений, преобразованных логарифмически по основанию два) между образцами группы пациентов с шизофренией и образцами контрольной группы рассчитывали для каждого вида липидов в каждой области (BA9 и BA22p) и каждого гистологического кластера (серое вещество и белое вещество). Группы липидов с изменениями между двумя группами определяли как группы с абсолютными изменениями 0,25 и более на логарифмической шкале. Для оценки статистической значимости разницы в количестве липидных изменений использовали односторонний двухвыборочный t-критерий. Коэффициенты корреляции Пирсона рассчитывали по изменениям, усредненным в пределах липидных классов. Для сравнения коэффициента корреляции между группами к коэффициентам корреляции Пирсона применяли преобразование Фишера с последующим использованием одностороннего двухвыборочного Z-критерия. Анализ выполняли с использованием языка программирования R и его общедоступных библиотек [36]. Результаты анализа визуализировали при помощи пакета ggplot2().

³ Информация доступна по ссылке: <https://github.com/kuwisdelu/Cardinal/blob/devel/R/process2-peakPick.R>

Одобрение этического комитета

Заседание этического комитета не проводилось. Предоставленные данные по образцам головного мозга, полученным от организации «Национальный БиоСервис», не содержали никакой личной информации или какой-либо другой информации, которая могла бы позволить идентифицировать доноров. Формы информированного согласия на использование биоматериала в исследовательских целях были получены у отдельных лиц или у близких родственников в соответствующих клинических организациях, которые предоставили образцы организации «Национальный БиоСервис» согласно международным правилам.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Настоящий анализ масс-спектрометрических профилей полей ВА9 и ВА22р, полученных из более чем миллиона пикселей 24 изображений срезов тканей, позволил сгенерировать данные по интенсивности, охватывающие 153 численные аннотации для 131 детектированных MALDI-пиков, которые представляли 16 классов липидов (табл. S2 в дополнительных файлах). Кластерный анализ этих данных на основании интенсивностей пиков липидов продемонстрировал воспроизводимое разделение неокортикальных срезов на две основные зоны, которые соответствовали гистологическим областям серого и белого вещества (кластеры GM и WM; рис. 1А, 1В). Изображения, сгенерированные

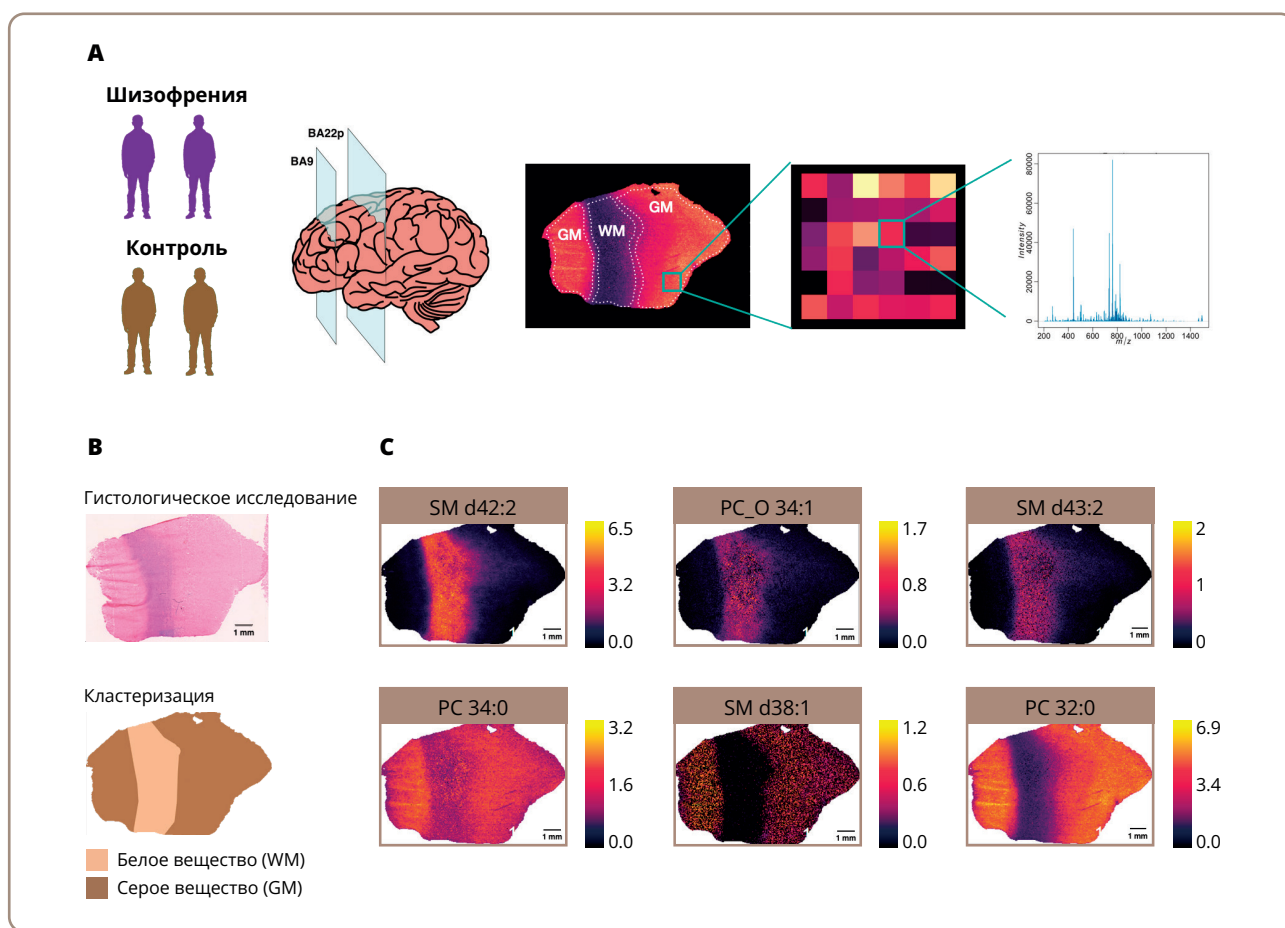


Рисунок 1. Применение метода MALDI-MSI для анализа липидов областей головного мозга.

Примечание: (А) Схематическое представление анализа образцов. Слева направо: выборка для получения образцов, выполнение тонких срезов двух областей головного мозга (поля ВА9 и ВА22р) и пространственное распределение уровней интенсивности отдельных масс-спектрометрических пиков, отвечающих за специфический молекулярный ион, определяемый на масс-спектрограмме, которую получают для каждого пикселя среза ткани. (В) Гистологическое окрашивание и кластеризация сигналов MALDI-MSI для пикселей одного из 24 исследованных срезов неокортекса. (С) Примеры липидов, демонстрирующих очевидные различия в распределении интенсивности между зонами серого и белого вещества неокортикальной области. ВА9 — поле Бродмана 9; ВА22р — поле Бродмана 22 задняя часть; SM — сфингомиелин; и PC — фосфатидилхолин.

Источники: Осетрова и соавт., 2024.

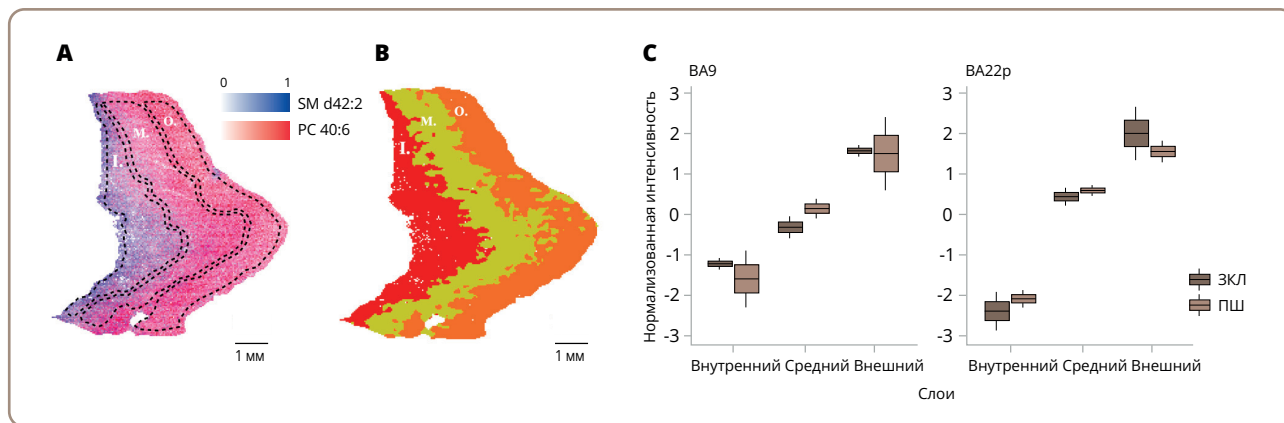


Рисунок 2. Изучение микроструктуры серого вещества.

Примечание: (А) Наложение распределения интенсивности SM d42:2 и PC 40:6 по серому веществу (I — внутренний слой, М — средний слой, О — наружный слой). (В) Неконтролируемая кластеризация данных образцов серого вещества на основании данных всех пиков. (С) Распределение кластеров средних значений всех доноров для PC 40:6 [Н+] в зонах ВА9 и ВА22. Цвет указывает на болезнь. Информация представлена в виде диаграммы типа «ящик с усами», где «ящик» представляет собой межквартильный диапазон (МКД), а внутри отмечена медиана. Усы распространяются до минимального и максимального значений.

ВА9 — поле Бродмана 9; ВА22р — поле Бродмана 22 задняя часть; ЗКЛ — здоровые контрольные лица; и ПШ — пациенты с шизофренией.

Источник: Осетрова и соавт., 2024.

по определенным липидам, иллюстрируют различия в их распределении в разных областях (рис. 1С).

В исследовании первичной зрительной коры [19] были описаны различия липидного профиля между слоями в двух соседних областях, в основном соответствующие известной вариабельности архитектоники кортикального слоя. Визуализация пространственного распределения двух гистологически ассоциированных липидов из вышеупомянутой статьи (SM d42:2, PC 40:6) в кортикальных срезах из настоящего исследования действительно выявила специфические градиенты интенсивности (рис. 2А). Проведение неконтролируемой кластеризации данных образцов серого вещества позволило сегментировать кору головного мозга на три слоя (рис. 2В). Однофакторный дисперсионный анализ выявил значимое различие средних значений содержания липида PC 40:6 в полученных слоях в группе ЗКЛ в обеих зонах ВА9 (значение $p=0,004$) и ВА22 (значение $p=0,02$), а также в группе ПШ в зоне ВА22 (значение $p=0,002$), но не в зоне ВА9 (значение $p=0,1$). Количество наблюдений в каждом сравнении — 4 на группу.

Анализ различий в интенсивности соединений между срезами групп ПШ и ЗКЛ, проведенный с использованием 131 аннотированного MALDI-пика, выявил в два раза больше различий, ассоциированных с шизофренией, в белом веществе зоны ВА22р

по сравнению с зоной ВА9: 31 и 17 различий интенсивности липидов соответственно (односторонний t-критерий, $p=0,019$) (рис. 3). Однако это несоответствие не было статистически значимым в случае серого вещества, в котором выявили 27 и 21 различие интенсивности липидов соответственно (односторонний t-критерий, $p=0,212$) (рис. 3).

Чтобы напрямую сравнить различия интенсивности липидов, связанные с шизофренией, между двумя исследуемыми областями неокортекса, были вычислены и сопоставлены средние значения кратности изменений для каждого из 16 классов липидов в каждом гистологическом кластере. Различия, связанные с шизофренией, характеризовались значимой положительной корреляцией между зонами ВА22 и ВА9 как в сером, так и в белом веществе (рис. 4). Как и следовало ожидать на основании большего расхождения числа липидов, измененных вследствие шизофрении, между белым веществом двух областей головного мозга, показанного на рис. 3, корреляция различий, связанных с шизофренией, между зонами ВА22р и ВА9 в белом веществе (корреляция Пирсона, $r=0,57$, $p=0,017$), по сравнению с серым веществом (корреляция Пирсона, $r=0,87$, $p=0,00001$) также была значимо меньше (односторонний двухвыборочный Z-критерий Фишера, преобразованный из коэффициента корреляции Пирсона, $p=0,040$).

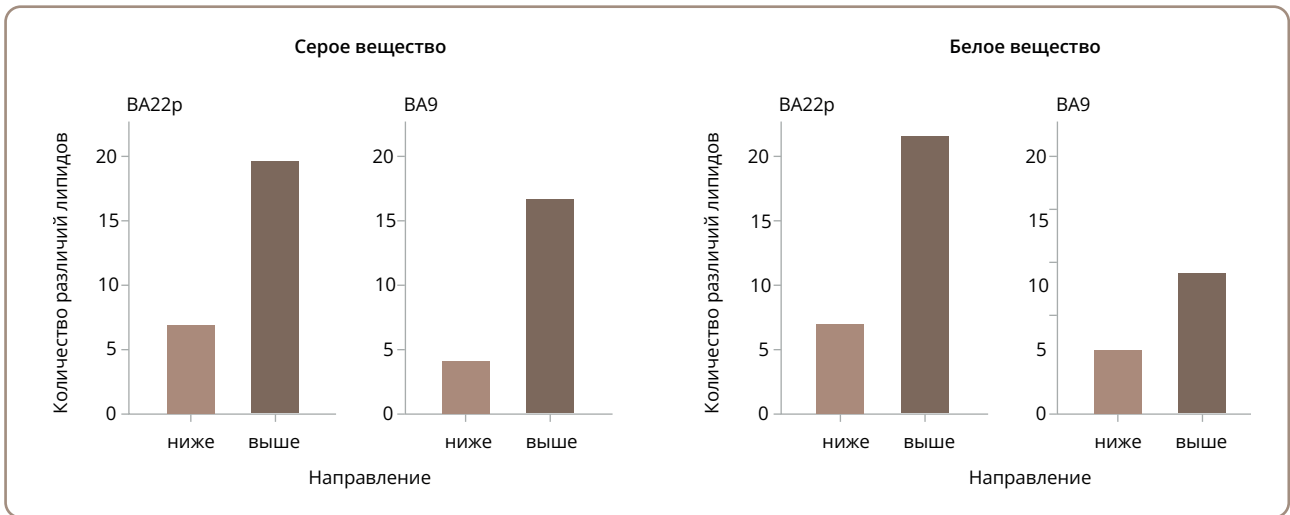


Рисунок 3. Распределение различий липидов между группами лиц с шизофренией и здоровых лиц в двух определенных областях головного мозга.

Примечание: Ящичковые диаграммы показывают количество видов липидов, которые превысили пороговые значения кратности изменений $-0,25$ и $0,25$ в сером веществе (GM — показано на левой панели) и белом веществе (WM — показано на правой панели) в интересных областях (BA9 и BA22p). Липиды с диапазоном кратности изменений распределения в пределах от $-0,25$ до $0,25$ не включены в график. *Источник:* Осетрова и соавт., 2024.

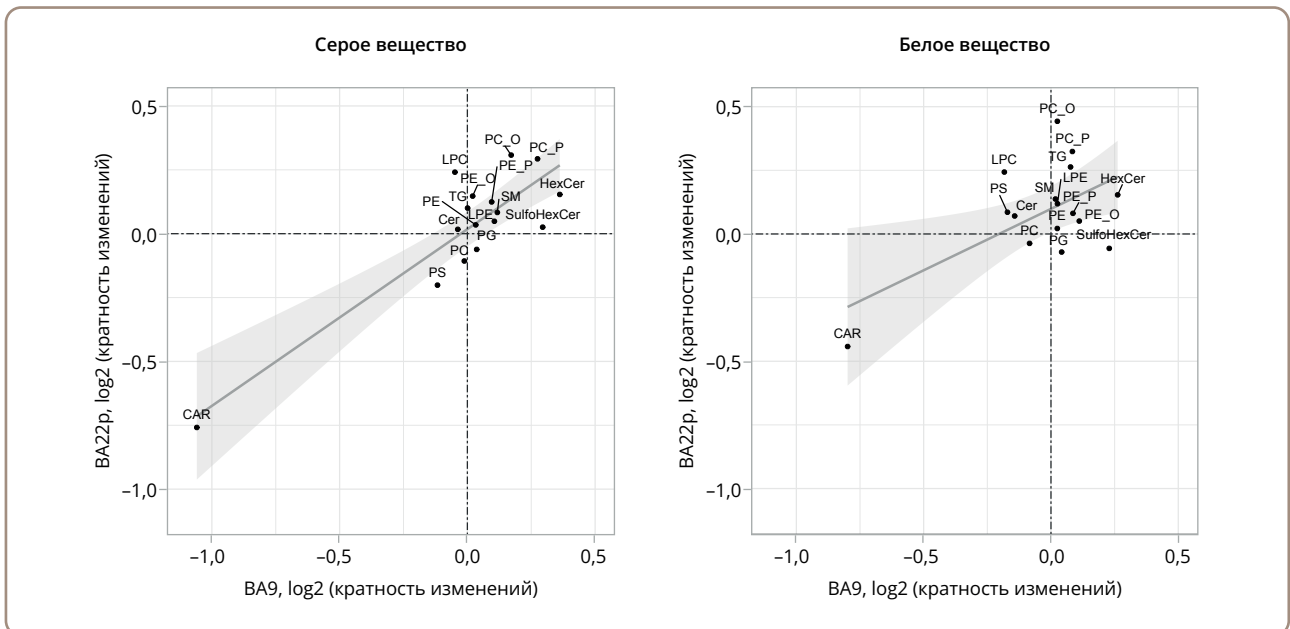


Рисунок 4. Сравнение различий, связанных с шизофренией, детектируемых в сером или белом веществе двух исследуемых областей головного мозга.

Примечание: Каждая точка обозначает среднюю разницу (кратность изменений) уровней интенсивности липидов между образцами пациентов с шизофренией и контрольными образцами, рассчитанную для всех липидов определенного класса в срезах зоны BA9 (ось x) или BA22p (ось y). Линии линейной регрессии отображали с 95%-ными доверительными интервалами, представленными заштрихованными зонами серого цвета.

BA9 — поле Бродмана 9; BA22p — поле Бродмана 22 задняя часть; SM — сфингомиелин; PC — фосфатидилхолин; LPC — лизофосфатидилхолин; CAR — карнитин; PS — фосфосерин; Cer — церамид; HexCer — гексацерамид; SulfoHexCer — сульфогексацерамид; TG — триглицерид; PC_O и PC_P — эфир-связанные фосфатидилхолины.

Источник: Осетрова и соавт., 2024.

Дальнейшее исследование выделило некоторые классы липидов, которые характеризовались наиболее значимой амплитудой различий, связанных с шизофренией, в обеих областях неокортекса. В частности, ацилкарнитины имели заметно более низкую интенсивность пика как в зоне BA22p, так и в зоне BA9 в обоих гистологических кластерах. Если бы ацилкарнитины были удалены из образца анализируемых классов липидов, корреляция между областями уменьшилась бы в обоих типах тканей, оставаясь положительной и статистически значимой в случае серого вещества (коэффициент корреляции Пирсона $R=0,49$, $p=0,03194$) и исчезая в случае белого вещества (коэффициент корреляции Пирсона $R=-0,05$, $p=0,57$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты

В настоящем исследовании при помощи метода MALDI-MSI анализировали кортикальные срезы, соответствующие зонам BA22p и BA9 головного мозга пациентов с шизофренией и здоровых лиц из контрольной группы. Результаты исследования свидетельствуют о том, что шизофрения связана с изменениями состава липидов двух исследованных областей. Примечательно, что наблюдалось примерно в два раза больше различий на срезах белого вещества зоны BA22p по сравнению с зоной BA9. Это подчеркивает различную связь шизофрении с этими двумя функционально и структурно разными кортикальными областями. Хотя результаты исследования показывают значительное совпадение изменений, связанных с шизофренией, между двумя исследованными областями головного мозга как в сером, так и в белом веществе, они также указывают на более сильную корреляцию связанных с шизофренией различий между двумя данными областями мозга в сером веществе по сравнению с белым веществом. Это означает, что, хотя дорсолатеральная префронтальная кора (BA9), часто изучаемая в исследованиях шизофрении область, разделяет большинство связанных с шизофренией изменений с анатомически отличной областью височной доли (BA22p), она демонстрирует меньше различий в подкорковом белом веществе.

Ограничения

Описываемое исследование имело ряд ограничений. Во-первых, количество образцов в группе пациентов

с шизофренией и контрольной группе, использованных для анализа, было ограничено 24, причем каждая группа была представлена шестью образцами каждой из двух областей головного мозга. Во-вторых, аннотация липидных соединений была ограничена расчетными прогнозами и не учитывала спектр фрагментированных соединений, что позволило бы провести более точную идентификацию. Тем не менее несмотря на эти ограничения, удалось наблюдать положительную корреляцию различий, связанных с шизофренией, между двумя независимо оцениваемыми областями головного мозга. Кроме того, хотя расчетная аннотация может быть неточной на уровне отдельных соединений, она гораздо более надежна на уровне классов липидов, что подтверждается сопоставлением результатов между областями головного мозга. Наконец, дизайн настоящего исследования не исключал потенциального влияния на липидный состав исследуемых областей мозга вмешивающихся факторов, таких как применение антипсихотических препаратов, которые, как было показано, оказывают влияние на мозг грызунов [37].

Кроме того, из-за ограниченного количества образцов, изученных в данном исследовании, индивидуальные эффекты, а также небольшие различия в поле и возрасте доноров между двумя наборами образцов могут повлиять на результаты. Однако тот факт, что степень связанных с шизофренией различий в подкорковом белом веществе пациентов с шизофренией в височной доле значимо выше по сравнению с префронтальной корой, в то время как в сером веществе такого отклонения нет, потребовал бы наличия анатомически и гистологически обусловленного влияния этих вмешивающихся переменных на липидом головного мозга. Это менее вероятно, чем истинный биологический эффект, учитывая предыдущие наблюдения более высокого уровня изменений экспрессии генов, связанных с зоной BA22p [29], и структурные MPT исследования [38].

Интерпретация

Сделанное наблюдение о большей степени изменений липидома, связанных с BA22p, хорошо согласуется с существующими знаниями об этой области. Многочисленные нейровизуализационные исследования ранее продемонстрировали существенные структурные нарушения в верхней височной

извилине, которая включает в себя зону BA22p, у пациентов с шизофренией [39]. Более того, изменение объема верхней височной извилины было напрямую связано с тяжестью слуховых галлюцинаций у пациентов с шизофренией [40–42]. Недавнее исследование с использованием структурной МРТ пациентов с первым эпизодом шизофрении, не получавших лечения, показало значимые изменения содержания миелина в верхней височной извилине, но не в дорсолатеральной префронтальной коре [43]. Аналогичным образом, молекулярные исследования зоны BA22 выявили многочисленные изменения в транскриптоме и протеоме при шизофрении, которые влияют на клеточную адгезию, синаптическую передачу, наведение аксонов и пути энергетического метаболизма [26, 44]. Примечательно, что исследования экспрессии генов в головном мозге при шизофрении, изучавшие 12 и 15 различных областей неокортекса, включая дорсолатеральную префронтальную кору, неизменно выявляли наибольшее количество изменений в зоне BA22 [29, 45].

Описываемое исследование было направлено на оценку того, отражают ли различия липидома, связанные с шизофренией и обнаруженные в часто изучаемой области неокортекса головного мозга — зоне BA9, различия, присутствующие в других областях неокортекса. Кроме того, изучалось, может ли включение в исследование параметра пространственного разрешения помочь выявить дополнительные особенности в изменениях липидома, связанных с шизофренией. Полученные результаты демонстрируют, что подход пространственной липидомики действительно способен выявлять тонкие различия, связанных с шизофренией эффектов, между двумя обследуемыми областями неокортекса с высоким уровнем ассоциаций. Помимо выявления в целом меньшей связи шизофрении с липидным составом белого подкоркового вещества зоны BA9 по сравнению с зоной BA22p, также наблюдали существенные различия у ряда классов липидов в отношении амплитуды связанных с шизофренией эффектов между двумя областями. Интересно, что изменения были более заметными в кластерах серого вещества в двух исследованных областях, нежели в кластерах белого вещества. Среди наиболее распространенных классов липидов с консервативными

различиями в обеих областях были плазмалогены, которые ранее демонстрировали связь с шизофренией при изучении липидома плазмы [46–48]. Особый интерес представляли ацилкарнитины, которые имели высококонсервативные изменения с наибольшей амплитудой в обеих областях и обоих типах тканей, а также отвечали за статистически значимую корреляцию в случае белого вещества. У пациентов с шизофренией наблюдалось снижение уровня большинства ацилкарнитинов в плазме крови [47, 49], в то же время исследования, которые были сосредоточены на анализе транскриптома дорсолатеральной префронтальной коры головного мозга, выявили нарушение биосинтеза ацилкарнитинов, а также связь изменений содержания липидов с когнитивными симптомами шизофрении [15]. Таким образом, результаты настоящего исследования вписываются в общую картину липидных различий в тканях головного мозга, связанных с шизофренией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В совокупности полученные данные свидетельствуют о том, что включение других областей неокортекса за пределами дорсолатеральной префронтальной коры в молекулярное исследование, связанное с шизофренией, может дать многообещающее понимание патоморфологии этого заболевания. Более того, эти результаты подчеркивают ценность анализа с пространственным разрешением, который позволяет разделить участки неокортекса на области серого и белого вещества для анализа данных. Благодаря такому разделению удалось выявить существенные различия между этими двумя областями головного мозга по связанным с шизофренией изменениям в подкорковом белом веществе, но не выявили их в сером веществе коры. Это открытие подчеркивает необходимость дальнейших исследований с применением пространственного разрешения для лучшего понимания молекулярных изменений, связанных со сложными фенотипами головного мозга, такими как психические расстройства, включая шизофрению.

История публикации

Рукопись поступила: 11.12.2023

Рукопись принята: 27.08.2024

Опубликована онлайн: 20.09.2024

Вклад авторов: Методология — Ольга Ефимова, Глеб Владимиров и Елена Стекольников; концептуализация — Филипп Хайтович и Мария Осетрова; программное обеспечение — Мария Осетрова и Павел Мазин; валидация — Мария Осетрова; формальный анализ — Мария Осетрова и Марина Завольскова; исследование — Мария Осетрова и Марина Завольскова; ресурсы — Ольга Ефимова, Глеб Владимиров, Георгий Костюк и Евгений Николаев; обработка данных — Мария Осетрова, Марина Завольскова и Елена Стекольников; написание, проверка и редактирование текста — Мария Осетрова, Марина Завольскова; написание, рецензирование и редактирование — Денис Андреев, Яна Зоркина, Анна Морозова и Филипп Хайтович; визуализация — Мария Осетрова и Марина Завольскова; контроль — Филипп Хайтович; управление проектом — Филипп Хайтович. Все авторы прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Финансирование: Сбор образцов, измерения и первичный анализ данных были выполнены при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках гранта №22-15-00474. Интеграционный анализ данных был выполнен при финансовой поддержке РФФИ (Российский фонд фундаментальных исследований) в рамках исследовательского проекта №20-34-90146.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительная информация

Дополнительные материалы к этой статье можно найти в онлайн-версии:

Рисунок S1 <https://doi.org/10.17816/CP15488-145325>

Таблица S1 <https://doi.org/10.17816/CP15488-145326>

Таблица S2 <https://doi.org/10.17816/CP15488-145327>

Таблица S3 <https://doi.org/10.17816/CP15488-145328>

Таблица S4 <https://doi.org/10.17816/CP15488-145329>

Цитировать:

Осетрова М.С., Завольскова М.Д., Мазин П.В., Стекольников Е.А., Владимиров Г.Н., Ефимова О.И., Морозова А.Ю., Зоркина Я.А., Андреев Д.С., Костюк Г.П., Николаев Е.Н., Хайтович Ф.Е. Применение метода масс-спектрометрической визуализации двух областей неокортекса для выявления гистологической селективности липидных изменений, характерных для

шизофрении // *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т.5, №3. CP15488. doi: 10.17816/CP15488

Сведения об авторах

***Мария Станиславовна Осетрова**, инженер-исследователь, Центр нейробиологии и нейрореабилитации имени Владимира Зельмана, Сколковский институт науки и технологии; e-Library SPIN-код: 5813-1688, Scopus Author ID: 57505703600, Researcher ID: HON-3453-2023, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8174-9544>
E-mail: maria.osetrova.sk@gmail.com

Марина Дмитриевна Завольскова, стажер-исследователь, Центр нейробиологии и нейрореабилитации имени Владимира Зельмана, Сколковский институт науки и технологии; e-Library SPIN-код: 1800-6986, Scopus Author ID: 57209106743, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4532-0721>

Павел Владимирович Мазин, к.б.н., старший биоинформатик, Институт Сенгера; e-Library SPIN-код: 2062-8545, Scopus Author ID: 20734870400, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9268-3352>

Елена Алексеевна Стекольников, к.х.н., старший научный сотрудник, Центр нейробиологии и нейрореабилитации имени Владимира Зельмана, Сколковский институт науки и технологии; e-Library SPIN-код: 3859-4534, Scopus Author ID: 56462907300, Researcher ID: U-1735-2018, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8607-9773>

Глеб Николаевич Владимиров, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник, Центр нейробиологии и нейрореабилитации имени Владимира Зельмана, Сколковский институт науки и технологии; Scopus Author ID: 55579659300, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4623-4884>

Ольга Игоревна Ефимова, младший научный сотрудник, Центр нейробиологии и нейрореабилитации имени Владимира Зельмана, Сколковский институт науки и технологии; e-Library SPIN-код: 3427-8085, Scopus Author ID: 15836570500, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0842-3203>

Анна Юрьевна Морозова, к.м.н., старший научный сотрудник, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ»; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава РФ; e-Library SPIN-код: 3233-7638, Researcher ID: T-1361-2019, Scopus Author ID: 55648593900, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8681-5299>

Яна Александровна Зоркина, к.б.н., старший научный сотрудник, научно-клинический исследовательский центр нейропсихиатрии ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ»; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава РФ; e-Library SPIN-код: 3017-3328, Researcher ID: H-2424-2013, Scopus Author ID: 54584719100, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0247-2717>

Денис Сергеевич Андреев, к.б.н., ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ»; Researcher ID: AAQ-6260-2020, Scopus Author ID: 6602608643, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-5391>

Георгий Петрович Костюк, д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ»; e-Library SPIN-код: 3424-4544, Researcher ID: AAA-1682-2020, Scopus Author ID: 57200081884, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3073-6305>

Евгений Николаевич Николаев, д.ф.-м.н., профессор, заведующий лабораторией масс-спектрометрии, Центр молекулярной и клеточной биологии, Сколковский институт науки и технологии; e-Library SPIN-код: 4984-1007, Scopus Author ID: 55394217800, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-2068>

Филипп Ефимович Хайтович, к.б.н, профессор, Директор центра нейробиологии и нейрореабилитации имени Владимира Зельмана, Центр нейробиологии и нейрореабилитации имени Владимира Зельмана, Сколковский институт науки и технологии; Scopus Author ID: 6602559039, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-0054>

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Sontheimer H. Chapter 13 – Schizophrenia. In: Sontheimer H, editor. *Diseases of the Nervous System*. San Diego: Academic Press; 2015. p. 375–403.
2. He H, Liu Q, Li N, et al. Trends in the incidence and DALYs of schizophrenia at the global, regional and national levels: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2020;29:e91. doi: 10.1017/S2045796019000891
3. Subramaniam M, Abdin A, Vaingankarm JA, et al. Lifetime Prevalence and Correlates of Schizophrenia and Other Psychotic Disorders in Singapore. *Front Psychiatry*. 2021;12:650674. doi: 10.3389/fpsy.2021.650674
4. International Journal of Scientific Research [Internet]. Available from: [https://www.worldwidejournals.com/international-journal-of-scientific-research-\(IJSR\)](https://www.worldwidejournals.com/international-journal-of-scientific-research-(IJSR))
5. Zhu X, Xu T, Peng C, et al. Advances in MALDI Mass Spectrometry Imaging Single Cell and Tissues. *Front Chem*. 2021;9:782432. doi: 10.3389/fchem.2021.782432
6. Longuespée R, Casadonte R, Kriegsmann M, et al. ALDI mass spectrometry imaging: A cutting-edge tool for fundamental and clinical histopathology. *Proteomics Clin Appl*. 2016;10(7):701–719. doi: 10.1002/prca.201500140
7. Liu D, Liu X, Huang S, et al. Simultaneous Mapping of Amino Neurotransmitters and Nucleoside Neuromodulators on Brain Tissue Sections by On-Tissue Chemoselective Derivatization and MALDI-MSI. *Anal Chem*. 2023;95(45):16549–16557. doi: 10.1021/acs.analchem.3c0267
8. Matsumoto J, Sugiura Y, Yuki D, et al. Abnormal phospholipids distribution in the prefrontal cortex from a patient with schizophrenia revealed by matrix-assisted laser desorption/ionization imaging mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*. 2011;400(7):1933–1943. doi: 10.1007/s00216-011-4909-3
9. Kakuda N, Miyasaka T, Iwasaki N, et al. Distinct deposition of amyloid- β species in brains with Alzheimer's disease pathology visualized with MALDI imaging mass spectrometry. *Acta Neuropathol Commun*. 2017;5(1):73. doi: 10.1186/s40478-017-0477-x
10. Smith A, L'Imperio V, Ajello E, et al. The putative role of MALDI-MSI in the study of Membranous Nephropathy. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteomics*. 2017;1865(7):865–874. doi: 10.1016/j.bbapap.2016.11.013
11. Lim J, Aguilan JT, Sellers RS, et al. Lipid mass spectrometry imaging and proteomic analysis of severe aortic stenosis. *J Mol Histol*. 2020;51(5):559–571. doi: 10.1007/s10735-020-09905-5
12. Wang D, Sun X, Maziade M, et al. Characterising phospholipids and free fatty acids in patients with schizophrenia: A case-control study. *World J Biol Psychiatry*. 2021;22(3):161–174. doi: 10.1080/15622975.2020.1769188
13. Yu Q, He Z, Zubkov D, et al. Lipidome alterations in human prefrontal cortex during development, aging, and cognitive disorders. *Mol Psychiatry*. 2020;25(11):2952–2969. doi: 10.1038/s41380-018-0200-8
14. Ghosh S, Dyer RA, Beasley CL. Evidence for altered cell membrane lipid composition in postmortem prefrontal white matter in bipolar disorder and schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2017;95:135–142. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.08.009
15. Maas DA, Martens MB, Nikos P, et al. Key role for lipids in cognitive symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):399. doi: 10.1038/s41398-020-01084-x
16. Shimamoto-Mitsuyama C, Nakaya A, Esaki K, et al. Lipid Pathology of the Corpus Callosum in Schizophrenia and the Potential Role of Abnormal Gene Regulatory Networks with Reduced Microglial Marker Expression. *Cereb Cortex*. 2021;31(1):448–462. doi: 10.1093/cercor/bhaa236
17. Huang S, Wu SJ, Sansone G, et al. Layer 1 neocortex: Gating and integrating multidimensional signals. *Neuron*. 2024;112(2):184–200. doi: 10.1016/j.neuron.2023.09.041
18. Larkum ME, Petro LS, Sachdev RNS, et al. Perspective on Cortical Layering and Layer-Spanning Neuronal Elements. *Front Neuroanat*. 2018;12:56. doi: 10.3389/fnana.2018.00056
19. González de San Román E, Bidmon HJ, Malisic M, et al. Molecular composition of the human primary visual cortex profiled by multimodal mass spectrometry imaging. *Brain Struct Funct*. 2018;223(6):2767–2783. doi: 10.1007/s00429-018-1660-y
20. Smucny J, Hanks TD, Lesh TA, et al. Altered Associations Between Task Performance and Dorsolateral Prefrontal Cortex Activation During Cognitive Control in Schizophrenia. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2023;8(10):1050–1057. doi: 10.1016/j.bpsc.2023.05.010
21. Meiron O, Yaniv A, Rozenberg S, et al. Transcranial direct-current stimulation of the prefrontal cortex enhances working memory and suppresses pathological gamma power elevation in schizophrenia. *Expert Rev Neurother*. 2024;24(2):217–226. doi: 10.1080/14737175.2023.2294150
22. Gan H, Zhu J, Zhuo K, et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of dorsomedial prefrontal cortex for negative symptoms in patients with schizophrenia: A double-blind, randomized controlled trial. *Psychiatry Res*. 2021;299:113876. doi: 10.1016/j.psychres.2021.113876
23. Smucny J, Carter CS, Maddock RJ. Magnetic resonance spectroscopic evidence of increased choline in the dorsolateral prefrontal and visual cortices in recent onset schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2022;770:136410. doi: 10.1016/j.neulet.2021.136410
24. Shi C, Yu X, Cheung EFC, et al. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2014;215(3):505–513. doi: 10.1016/j.psychres.2013.12.019
25. Levitan C, Ward PB, Catts SV. Superior temporal gyral volumes and laterality correlates of auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999;46(7):955–962. doi: 10.1016/s0006-3223(98)00373-4
26. Barnes MR, Huxley-Jones J, Maycox PP, et al. Transcription and pathway analysis of the superior temporal cortex and anterior prefrontal cortex in schizophrenia. *J Neurosci Res*. 2011;89(8):1218–1227. doi: 10.1002/jnr.22647
27. Huang KC, Yang KC, Lin H, et al. Transcriptome alterations of mitochondrial and coagulation function in schizophrenia by cortical sequencing analysis. *BMC Genomics*. 2014;15(Suppl 9):S6. doi: 10.1186/1471-2164-15-S9-S6
28. Diemel SJ, Fish KN, Lewis DA. The Nature of Prefrontal Cortical GABA Neuron Alterations in Schizophrenia: Markedly Lower

- Somatostatin and Parvalbumin Gene Expression Without Missing Neurons. *Am J Psychiatry*. 2023;180(7):495–507. doi: 10.1176/appi.ajp.20220676
29. Katsel P, Davis KL, Haroutunian V. Variations in myelin and oligodendrocyte-related gene expression across multiple brain regions in schizophrenia: a gene ontology study. *Schizophr Res*. 2005;79(2–3):157–173. doi: 10.1016/j.schres.2005.06.007
30. Bemis KD, Harry A, Eberlin LS, et al. Cardinal: an R package for statistical analysis of mass spectrometry-based imaging experiments. *Bioinformatics*. 2015;31(14):2418–2420. doi: 10.1093/bioinformatics/btv146
31. McMillen JC, Fincher JA, Klein DR, et al. Effect of MALDI matrices on lipid analyses of biological tissues using MALDI-2 postionization mass spectrometry. *J Mass Spectrom*. 2020;55(12):e4663. doi: 10.1002/jms.4663
32. Monopoli A, Ventura G, Aloia A, et al. Synthesis and Investigation of Novel CHCA-Derived Matrices for Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometric Analysis of Lipids. *Molecules*. 2022;27(8):2565. doi: 10.3390/molecules27082565.
33. Dufresne M, Fisher JA, Patterson NH, et al. α -Cyano-4-hydroxycinnamic Acid and Tri-Potassium Citrate Salt Pre-Coated Silicon Nanopost Array Provides Enhanced Lipid Detection for High Spatial Resolution MALDI Imaging Mass Spectrometry. *Anal Chem*. 2021;93(36):12243–12249. doi: 10.1021/acs.analchem.1c01560
34. Thomas A, Charbonneau JL, Fournaise E, et al. Sublimation of new matrix candidates for high spatial resolution imaging mass spectrometry of lipids: enhanced information in both positive and negative polarities after 1,5-diaminonaphthalene deposition. *Anal Chem*. 2012;84(4):2048–2054. doi: 10.1021/ac2033547
35. Angerer TB, Bour J, Biagi JL, et al. Evaluation of 6 MALDI-Matrices for 10 μ m Lipid Imaging and On-Tissue MSn with AP-MALDI-Orbitrap. *J Am Soc Mass Spectrom*. 2022;33(5):760–771. doi: 10.1021/jasms.1c00327
36. Ripley BD. The R project in statistical computing. *MSOR Connect*. 2001;1(1):23–25. doi: 10.11120/MSOR.2001.01010023
37. Zhou CH, Xue SS, Xue F, et al. The impact of quetiapine on the brain lipidome in a cuprizone-induced mouse model of schizophrenia. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110707. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110707
38. Honea R, Crow TJ, Passingham D, et al. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry*. 2005;162(12):2233–2245. doi: 10.1176/appi.ajp.162.12.2233
39. Zhao J, Zhang Y, Liu F, et al. Abnormal global-brain functional connectivity and its relationship with cognitive deficits in drug-naïve first-episode adolescent-onset schizophrenia. *Brain Imaging Behav*. 2022;16(3):1303–1313. doi: 10.1007/s11682-021-00597-3
40. Shen X, Jiang F, Fang X, et al. Cognitive dysfunction and cortical structural abnormalities in first-episode drug-naïve schizophrenia patients with auditory verbal hallucination. *Front Psychiatry*. 2022;13:998807. doi: 10.3389/fpsy.2022.998807
41. Ysbæk-Nielsen AT, Gogolu RF, Tranter M, et al. Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia spectrum disorders with and without auditory verbal hallucinations. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2024;344:111863. doi: 10.1016/j.pscychresns
42. Zhang M, Xiang H, Yang F, et al. Structural brain imaging abnormalities correlate with positive symptom in schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2022;782:136683. doi: 10.1016/j.neulet.2022.136683
43. Wei W, Zhang Y, Li Y, et al. Depth-dependent abnormal cortical myelination in first-episode treatment-naïve schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2020;41(10):2782–2793. doi: 10.1002/hbm.24977
44. Martins-de-Souza D, Gattaz WF, Schmitt A, et al. Proteome analysis of schizophrenia patients Wernicke's area reveals an energy metabolism dysregulation. *BMC Psychiatry*. 2009;9:17. doi: 10.1186/1471-244X-9-17
45. Katsel PL, Davis KL, Haroutunian V. Large-scale microarray studies of gene expression in multiple regions of the brain in schizophrenia and Alzheimer's disease. *Int Rev Neurobiol*. 2005;63:41–82. doi: 10.1016/S0074-7742(05)63003-6
46. Kaddurah-Daouk R, McEvoy J, Baillie R, et al. Impaired plasmalogens in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2012;198(3): 347–352. doi: 10.1016/j.psychres.2012.02.019
47. Cao B, Wang D, Pan Z, et al. Characterizing acyl-carnitine biosignatures for schizophrenia: a longitudinal pre- and post-treatment study. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):19. doi: 10.1038/s41398-018-0353-x
48. Mednova IA, Chernonosov AA, Kornetova EG, et al. Levels of Acylcarnitines and Branched-Chain Amino Acids in Antipsychotic-Treated Patients with Paranoid Schizophrenia with Metabolic Syndrom. *Metabolites*. 2022;12(9). doi: 10.3390/metabo12090850
49. Mednova IA, Chernonosov AA, Kasakin MF, et al. Amino Acid and Acylcarnitine Levels in Chronic Patients with Schizophrenia: A Preliminary Study. *Metabolites*. 2021;11(1):34. doi: 10.3390/metabo11010034

Механизмы и функции церебрально-когнитивного резерва при болезни Альцгеймера: нарративный обзор литературы

Mechanisms and functions of the cerebral-cognitive reserve in patients with Alzheimer's disease: a narrative review

doi: 10.17816/CP15526

Обзор

Alena Sidenkova¹, Vasilisa Litvinenko¹,
Vladimir Bazarny¹, Alexei Rezaikin¹,
Alexander Zakharov², Lyudmila Baranskaya¹,
Ekaterina Babushkina¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Samara State Medical University, Samara, Russia

Алена Сиденкова¹, Василиса Литвиненко¹,
Владимир Базарный¹, Алексей Резайкин¹,
Александр Захаров², Людмила Баранская¹,
Екатерина Бабушкина¹

¹ Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург, Россия

² Самарский государственный медицинский университет,
Самара, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: The need for scientific knowledge about aging is predicated on the demand of modern society to extend the active life of a person. To maintain intellectual longevity, it is necessary to take into account not only the pathological, but also compensatory mechanisms that arise during aging. The cerebral-cognitive reserve (CCR) influences the rate of transition from pre-phenomenological stages to the clinical stage of the disease, thereby changing the prognosis of Alzheimer's disease (AD).

AIM: The aim of this work was to review meta-analyses from studies that have examined the principles and functions of the CCR in people with AD.

METHODS: The work included 83 scientific publications devoted to the issues of the CCR in neurodegenerative diseases such as AD. The Results and Discussion sections of this article provide reviews of the results of 12 meta-analyses published from 2012 to 2024 and selected from the PubMed and eLibrary databases using the following keywords in English and Russian: "cerebral reserve", "cognitive "reserve", and "Alzheimer's disease". The scope of the definition was not limited, since the goal here was to determine the terminological boundaries of the concepts of "cognitive reserve" and "single brain reserve".

RESULTS: The modern understanding of AD as a biological continuum covering the preclinical, prodromal, and clinical phases of the disease makes it possible to infer that insufficiency of protective factors underlies the progression of AD. The cognitive reserve is involved in the sanogenetic protective mechanism during neurodegeneration. The cognitive reserve is a theoretical concept that reflects modern research's understanding of how the integrative functioning of the brain (cerebral) and cognitive reserves extend the period of active intellectual longevity through energy-saving mechanisms. It considers these mechanisms as central to healthy mental activity and in slowing the progression of neurodegenerative diseases. At some point, an increase in excess interneuronal activity that reflects

the hypercompensatory function of the reserve would accelerate the depletion of brain structures and contribute to clinical and psychopathological manifestations of AD.

CONCLUSION: The concept of the CCR puts the spotlight on the need to determine the compensatory indicators of cognitive deficit in AD, assess the architecture and volume of the reserve, and develop and follow protocols for its maintenance. It appears just as crucial to adopt measures to prevent the Reserve's depletion as early as at the preclinical stages of the disease. Elaborating protective and compensatory mechanisms that help to maintain the functional activity of the brain in conditions of neurodegeneration, that is, CCR, require further research and can form a conceptual basis for the prevention of AD, starting from the preclinical stages of the disease.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Необходимость научного познания старения мозга обусловлена запросами современного общества на продление активной жизни человека. Для поддержания интеллектуального долголетия необходимо учитывать не только патологические, но и компенсаторные механизмы, участвующие в старении. Церебро-когнитивный резерв (ЦКР) оказывает влияние на скорость перехода дофеноменологического этапа к клиническому этапу болезни, тем самым изменяя прогноз болезни Альцгеймера (БА).

ЦЕЛЬ: Произвести обзор научных публикаций, посвященных изучению механизмов и функций ЦКР у лиц, страдающих БА.

МЕТОДЫ: В работу было взято 83 публикации по проблеме ЦКР при нейродегенеративном заболевании на примере БА. В обзор вошли 12 метаанализов, опубликованных с 2012 по 2024 год, отобранных в базе данных PubMed и электронной библиотеке eLIBRARY по следующим ключевым словам на русском и английском языке: «церебральный резерв», «когнитивный резерв», «болезнь Альцгеймера». Глубину поиска не ограничивали, поскольку одной из задач работы было определение терминологических границ понятий «когнитивный резерв» и «церебральный резерв».

РЕЗУЛЬТАТЫ: Современное представление о БА как о биологическом континууме, охватывающем доклиническую, продромальную и клиническую фазу заболевания, позволяет понять, что недостаточность протективных механизмов лежит в основе прогрессивности БА. Когнитивный резерв является примером саногенетического защитного механизма при нейродегенерации. Когнитивный резерв — это теоретическая концепция, отражающая представления современных исследователей об интегративном функционировании мозгового (церебрального) и когнитивного резервов, пролонгирующих период активного интеллектуального долголетия за счет энергосберегающих стратегий, лежащих в основе здоровой психической активности и снижающих прогрессивность нейродегенеративной болезни. На этапах развернутого заболевания чрезмерная межнейронная активность, отражающая гиперкомпенсаторную функцию резерва, способствует ускоренному истощению мозговых структур, облегчая клинико-психопатологические проявления БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Концепция ЦКР делает актуальным вопрос поиска компенсаторных механизмов когнитивного дефицита при БА, а также оценку структуры и объема резерва, разработку и реализацию программ его поддержания, профилактики его истощения, начиная с доклинического этапа болезни. Защитно-компенсаторные механизмы поддержания функциональной активности головного мозга в условиях нейродегенерации, то есть ЦКР, требуют дальнейшего изучения и могут составить концептуальную основу профилактики БА, начиная с доклинических стадий заболевания.

Keywords: *scerebral reserve; cognitive reserve; Alzheimer's disease*

Ключевые слова: *церебральный резерв; когнитивный резерв; болезнь Альцгеймера*

ВВЕДЕНИЕ

Необходимость научного познания старения мозга обусловлена запросами современного общества на продление активной жизни человека. Исследователи убеждены, что для поддержания интеллектуального долголетия необходимо учитывать не только патологические, но и компенсаторные механизмы, участвующие в старении [1]. По мнению Stern и соавт., одним из механизмов, с помощью которых человек может быть защищен от клинически значимого снижения когнитивных функций даже при наличии нейродегенерации, является когнитивный резерв (КР) [2]. Не только Stern, но и другие авторы отмечают, что благодаря КР увеличиваются эффективность работы мозга и интеллектуальная продуктивность [3]. Люди с высоким КР оказываются устойчивыми в отношении клинических проявлений болезни Альцгеймера (БА) и других нейродегенеративных заболеваний [4, 5]. При посмертных исследованиях головного мозга у некоторых прижизненно когнитивно сохранных пожилых людей выявлен большой объем атрофически-дегенеративного поражения мозговой ткани [6]. Такое несоответствие между выраженностью поражения головного мозга и тяжестью клинических признаков (либо их отсутствием) и легло в основу концепции КР [7].

На сегодняшний день признано, что патофизиологические изменения в головном мозге начинаются задолго до возникновения клинических симптомов болезни, а спектр БА простирается от клинически бессимптомного до тяжелого течения [8]. Достижения в области изучения биомаркеров способствовали пониманию БА как структурно сложного процесса, движущегося по непрерывному континууму [9, 10]. Патофизиологическим обоснованием континуума БА служит этиологическая и патогенетическая многофакторность этого заболевания [11]. Генетические мутации, амилоидо- и таупатия, нейровоспаление, митохондриальная дисфункция и другие патологические процессы, являясь биомаркерами, вовлечены в многозвеньевой патогенез БА за десятилетия до возникновения первых клинических симптомов, обеспечивая постепенный, неуклонно прогрессивный характер этой болезни [16, 17].

Переход латентного додементного периода в феноменологически проявленную стадию БА зависит от взаимодействия патологических и защитных

(протективных) факторов. Вероятно, наличие КР препятствует переходу БА в клиническую стадию у части носителей биомаркеров БА [18]. Иными словами, люди отличаются между собой способностью справляться с изменениями, возникающими в результате старения, болезней или травм головного мозга. При этом пациенты с БА, имеющие феноменологически схожие проявления заболевания и сопоставимый когнитивный дефицит, могут иметь различные патоморфологические изменения в головном мозге. Возникает вопрос: какова мера устойчивости мозга в отношении патогенных воздействий? Также остается неясным значение церебральных саногенетических механизмов и роль церебро-когнитивного резерва (ЦКР) на латентной и клинически проявленной стадиях заболевания.

Целью нашей работы было провести обзор научных публикаций, посвященных изучению механизмов и функций ЦКР у лиц, страдающих БА.

МЕТОДЫ

Критерии соответствия

Критерии включения публикаций в обзор:

- полнотекстовые публикации (метаанализы, оригинальные исследования, описательные обзоры), отобранные по ключевым словам «церебральный резерв», «когнитивный резерв», «болезнь Альцгеймера» («cognitivereserve», «cerebraldisease», «Alzheimer'sdisease»);
- отобранные для обзора публикации должны были содержать описание, анализ или результаты исследований выборки лиц, страдающих БА, которая диагностирована в соответствии с критериями БА Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) или Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам, 5-е изд. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition — DSM-5).

Критерии невключения:

- отсутствие верификации пациентов, включенных в отобранные работы, как лиц с БА в соответствии с критериями МКБ-10 и DSM-5.

Источники информации

По комбинации перечисленных выше ключевых слов, дающей высокоуровневое описание содержания и повышающей эффективность поиска публикаций,

выполнен описательный обзор 83 научных публикаций, направленный на изучение состояния вопроса о механизмах и функциях ЦКР при БА. Отбор публикаций осуществлен на основе критериев включения (см. выше). Материалом для исследования послужили публикации, размещенные в поисковой системе по биомедицинским исследованиям PubMed и электронной библиотеке eLIBRARY.

Глубина поиска авторами не ограничивалась, поскольку одной из задач работы было определение терминологических границ понятий «когнитивный резерв» и «церебральный резерв», поэтому в списке литературы можно встретить источники давностью десять и более лет.

Разделы статьи «Результаты» и «Обсуждение» представлены обзором 12 метаанализов, опубликованных с 2012 по 2024 год, отобранных в базе данных PubMed по вышеуказанным ключевым словам.

Стратегия поиска

Поиск публикаций осуществляли поэтапно. Последовательность поиска отражена на рис. 1.

Процесс отбора

Отбор каждой публикации произведен посредством ручного поиска. Над поиском и отбором публикаций работали несколько специалистов, входящих в коллектив авторов настоящей работы (см. разд. «Вклад авторов»). Часть публикаций, отобранных на этапе скрининга, не была допущена к дальнейшему анализу, поскольку не соответствовала критериям включения.

Анализ результатов

Авторы проанализировали каждую публикацию и обобщили информацию из отобранных научных источников. Результаты обобщения представлены в структурированном тексте, таблицах, рисунках.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Концепция когнитивного резерва

Отдельные исследователи нейродегенеративных расстройств задаются вопросом: что позволяет некоторым людям сохранять когнитивные способности при наличии существенного дегенеративного поражения

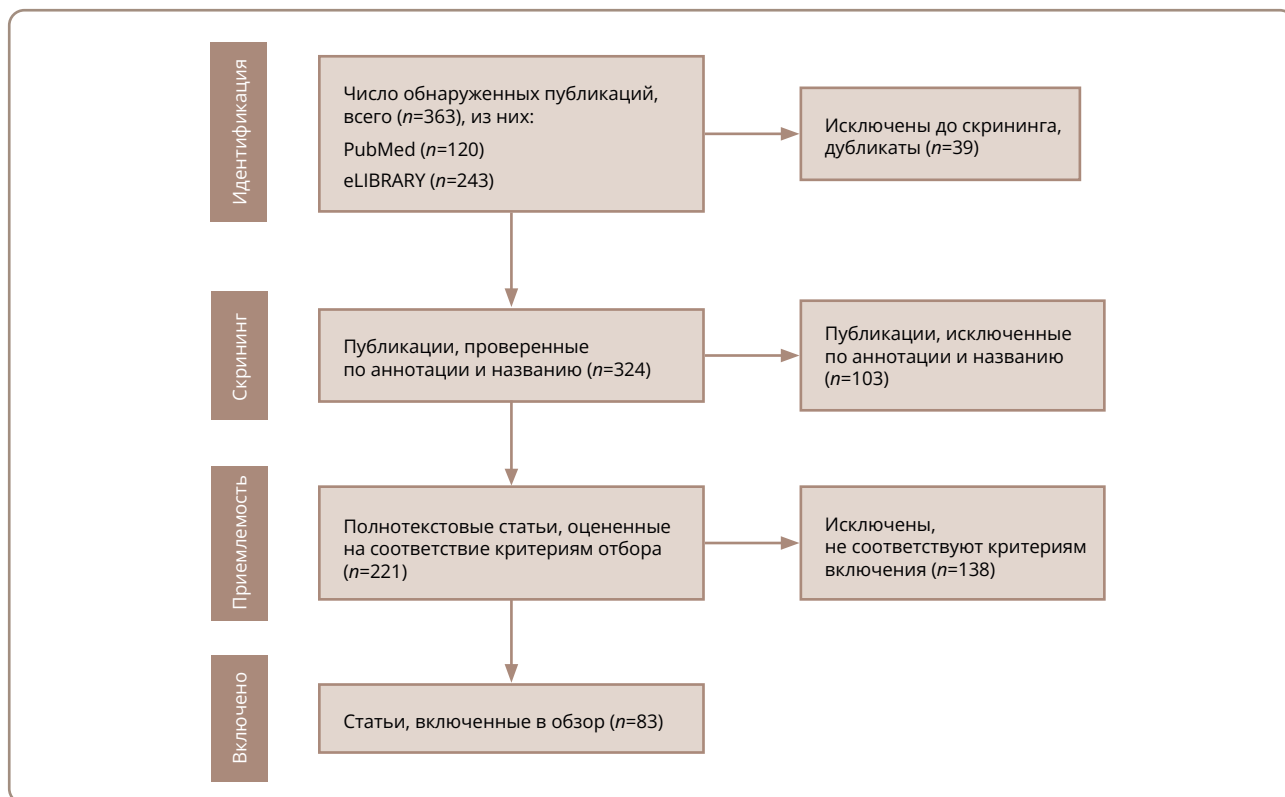


Рисунок 1. Этапы поиска публикаций, подвергнутых дальнейшему анализу.

Источник: Сиденкова А.П. и соавт., 2024.

Таблица 1. Формирование понятия «когнитивный резерв»

Авторы	Год публикации	Определение когнитивного резерва
Stern [19]	2002	КР — это суммирующий фактор, на который влияет накопление различного опыта на протяжении всей жизни, он не может быть измерен напрямую вследствие многофакторности, динамичности
Soldan и соавт. [20]	2017	КР — это теоретическая умозрительная абстрактная концепция, которая предполагает, что более активное участие в когнитивно-стимулирующей деятельности в течение всей жизни изменяет мозг таким образом, что снижается негативное влияние патологии мозга на когнитивные функции
Stern и соавт. [21]	2019	КР — это индивидуальная способность оптимизации когнитивных функций за счет дифференцированного вовлечения в мозговую активность структур или нейронных сетей мозга
Soldan и соавт. [22]	2020	КР — это свойство мозга, которое смягчает последствия патологии мозга или повреждения когнитивных функций
Stern и соавт. [23]	2022	Определение резерва включает самостоятельные компоненты: 1) оценку повреждения головного мозга, влияющего на когнитивные функции; 2) оценку когнитивной функции; 3) измерение переменной, которая влияет на этапы (1) и (2)

ткани мозга, каковы механизмы реализации КР? Для ответа на этот вопрос необходимо четко очертить терминологические границы понятия «когнитивный резерв» (табл. 1).

По нашему мнению, исчерпывающее определение КР до настоящего времени так и не сформулировано, но взгляд на КР как на совокупность процессов, противостоящих нейродегенерации, начиная с самых ранних доклинических этапов, позволяет ответить на вопрос, почему одни успешно справляются с прогрессирующей нейропатологией, а другие не могут переносить тот же уровень поражения мозговой ткани.

Для изучения и оценки саногенетических механизмов при нейродегенерации необходимо знать особенности этого патогенетического процесса. Краткий обзор современных моделей развития БА представлен в табл. 2.

Авторы метаанализа 17 когортных исследований функциональной МРТ (фМРТ) указывают на высокую вероятность развития деменции у лиц с локальной высокой активацией передней поясной извилины левого полушария во время когнитивных задач в сравнении с теми пожилыми людьми, у которых при интеллектуальной нагрузке активируется широкая сеть областей, включая медиальные и латеральные лобные области, предклинье. То есть БА влияет на лобно-теменные сети, осуществляющие когнитивный контроль, связанный с общими задачами. Вероятность развития деменции увеличивается в два раза при обнаружении нескольких биомаркеров, например, изменений специфической фМРТ

активности и таупатии [28]. Вероятность выявления деменции у носителей нейродегенерации повышается, что подтверждено в различных исследовательских когортах: так, например, в когорте с нейровизуализационно подтвержденным поражением мозга вероятность развития деменции составила 54% в сравнении с 26%-ной вероятностью развития деменции в контрольной группе [29]. Но наличие нейродегенерации не означает обязательного выявления деменции при клинической и нейропсихологической оценке. Действительно, исследования показали, что у значительной части пожилых людей с выраженным нейродегенеративным поражением мозга, проживающих в сообществе, деменция все же не развивается. Они объясняют это кажущееся несоответствие совокупным влиянием нескольких факторов: генетическим полиморфизмом, сопутствующей патологией мозга, медленным прогрессированием заболевания, фактором образа жизни, объемом ЦКР, преждевременной смертностью от конкурентных болезней [30].

Понятие церебрального и когнитивного резервов

По мнению некоторых исследователей, целесообразно выделять церебральный (пассивный) и когнитивный (активный) резерв [21]. Однако не все ученые согласны с таким делением и описывают концепцию единого резерва обобщенно, используя термин «когнитивный» резерв [31]. Мы все же рассмотрим механизмы, лежащие, по мнению разных авторов, в основе церебрального и когнитивного резервов (табл. 3).

Таблица 2. Динамические модели болезни Альцгеймера

Авторы	Год публикации	Содержание модели БА
<i>Гипотетическая модель динамических биомаркеров патологического каскада БА</i>		
Jack и соавт. [24]	2010	Последовательная смена предсимптоматической, продромальной и заключительной фазы заболевания обусловлена взаимодействием двух типов биомаркеров: – биомаркеров, ассоциированных с наличием заболевания; – биомаркеров, связанных со стадией (то есть с прогрессированием) заболевания.
<i>Биомаркерная модель преклинической БА</i>		
Sperling и соавт. [25]	2011	Отражает совокупную нелинейную динамику нескольких видов биомаркеров: – биомаркеры Аβ-амилоидоза головного мозга представлены уменьшением содержания Аβ42 в спинномозговой жидкости и повышенным удержанием индикатора амилоида при визуализации посредством ПЭТ; – биомаркер повреждения нейронов обусловлен повышенным уровнем т-протеина в спинномозговой жидкости; – биомаркер синаптической дисфункции, представленный снижением поглощения фтордезоксиглюкозы 18F при ПЭТ, отражает гипометаболизм в височно-теменной области; – биомаркер нейродегенерации указывает на стадию БА; атрофия медиальной височной доли, паралимбической и височно-теменной коры головного мозга выявляется с использованием структурной МРТ.
<i>Модель БА рабочей группы Национального института старения и Ассоциации исследований Альцгеймера (National Institute on Aging and Alzheimer's Association Research Framework, NIA-AA), 2018</i>		
Jack и соавт. [26]	2018	Диагностика БА должна опираться на объединенные (клинические и биомаркерные) диагностические критерии. Согласно этим критериям, раннюю доклиническую, дофеноменологическую стадию БА диагностируют при наличии <i>in vivo</i> биомаркера Аβ. Диагноз БА (клинически проявленной) подтверждается при обнаружении <i>in vivo</i> аномальных биомаркеров Аβ и патологического т-протеина, а также нейрокогнитивных нарушений.
<i>Мультимаркерная модель БА (А/Т/Н)</i>		
Lodder и соавт. [27]	2021	Учитывает профили нескольких биомаркеров, обнаруженных у обследуемого лица: – «А» относится к амилоидной патологии; определяется наличием Аβ42 или Аβ42/Аβ40 в спинномозговой жидкости или выявлением Аβ в структурах мозга при проведении ПЭТ; – «Т» относится к т-патологии; определяется наличием фосфо-т в спинномозговой жидкости или выявлением патологических филаментов-т (внутриклеточных нитевидных образований т-белка) в паренхиме мозга при проведении ПЭТ; – «N» относится к нейродегенерации; подтверждается наличием т в спинномозговой жидкости и в мозговой ткани при проведении МРТ или ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой

Примечание: БА — болезнь Альцгеймера; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография.

Таблица 3. Механизмы церебрального резерва

Автор	Год публикации	Концепция
Barnes, McNaughton [32] Norris и соавт. [33]	1980 1996	В экспериментальных моделях на животных показано, что в основе ЦР лежит не число нейронов, а их пластичность и качество связей между ними.
Katzman и соавт. [7]	1988	В понятие ЦР включены такие параметры, как размер мозга, долевое соотношение здоровых нейронов и нейронов, пораженных патологическим процессом, структурная целостность нейронов и синапсов. Эта модель определяет мозговой резерв как органное (физическое) качество мозга: у некоторых людей мозг крупнее, с большим числом нейронов и синапсов, что, по мнению исследователей, поддерживает устойчивость мозга к повреждениям, препятствуя когнитивным дисфункциям.
Kunkle и соавт. [34]	2019	Проявление ЦР очевидно при потере нейрона, проявляющейся укорочением аксонов; истончение дендритов ведет к потере путей, передающих сигналы между телами нейронов, при этом через оставшиеся синапсы подается более мощный сигнал, чем в норме. Это приводит к гипервозбудимости нейронов.
Soldan и соавт. [35]	2020	ЦР — это морфологическое понятие, отражающее структурные свойства мозга, обеспечивающие его способность к поддержанию когнитивных функций, несмотря на значительную утрату их материального субстрата.

Примечание: ЦР — церебральный резерв.

Авторы многоцентрового наблюдательного исследования преддементной стадии БА Германского центра нейродегенеративных исследований представили доказательства того, что большие объемы подполей гиппокампа, особенно CA1, могут представлять собой резервный механизм мозга, который позволяет людям с амилоидными патологическими изменениями быть когнитивно нормальными, не испытывая субъективного снижения когнитивных функций [36]. В этом же исследовании показано, что этот эффект не зависит от уровня образования, психологических или социальных особенностей испытуемых [36]. Напротив, другие авторы указывают, что механизмы ЦР тесно ассоциированы с патологией т-протеина и ареалом его отложения в медиальной и нижней височной доле головного мозга [37].

По мнению некоторых авторов, КР — это свойство мозга, которое обеспечивает большую эффективность когнитивных процессов, чем можно ожидать, учитывая степень поражения мозга, обусловленную какой-либо патологией: нейродегенерацией, черепно-мозговой травмой или иным заболеванием [38]. В метаанализе когортных исследований локусной привязанности КР при здоровом старении, БА и легких когнитивных нарушениях, например, при синдроме мягкого когнитивного нарушения или легкого когнитивного снижения (Mild Cognitive Impairment, MCI) посредством функциональной МРТ и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) головного мозга обнаружено, что при здоровом и патологическом старении КР обеспечивается разными областями мозга [39]. При выполнении одних и тех же когнитивных задач у здоровых пожилых людей активизируется широкая сеть мозговых областей, включая медиальные и латеральные лобные области (передняя поясная извилина, дорсолатеральная префронтальная кора, предклинье). У пациентов с БА и амнестическим типом MCI успешное выполнение этой же когнитивной задачи связано с изолированной активацией передней поясной извилины [40]. Также продемонстрирована положительная корреляция между объемом мозга и КР [41]. В систематическом обзоре Harrison и соавт. рассмотрели КР как способность использовать более эффективные и гибкие когнитивные стратегии, задействуя альтернативные сети, которую можно тренировать посредством непрерывных умственных упражнений [42].

Результаты метаанализов указывают на то, что на КР влияют многочисленные факторы окружающей среды и психологические особенности индивида, например, геротранцендентность, психологическое благополучие, применяемые копинг-стратегии, стратеги саморегуляции поведения, действующие на протяжении всей жизни [43].

Механизм когнитивного (активного) резерва обеспечивается следующим комплексом морфофункциональных и психосоциальных факторов:

- морфофункциональные особенности мозговых клеток включают относительно увеличенный размер тела нейрона, большое число аксонов, синапсов, интенсивный синтез ДНК и РНК, активную работу пресинаптических рецепторов [28].
- психологические и социальные факторы, формирующиеся на протяжении предшествующих лет жизни, это уровень образования, профессиональная принадлежность, показатели интеллекта, объем досуговой деятельности, познавательная, коммуникативная, социальная, мотивационная активность субъекта [44–46].

Согласно современным данным, церебральный и когнитивный резерв не исключают друг друга. Структурные особенности и динамическая емкость нейрональной сети обуславливают качество функционирования мозга в условиях возрастных изменений и церебральной патологии. Систематический обзор и метаанализ Nelson и соавт. убедительно доказывают, что более высокий КР ассоциирован с более низким относительным риском MCI или прогрессирования деменции, снижает риск клинически проявленной БА почти вдвое (47%) [47]. Эти результаты говорят о том, что КР задерживает начало MCI и деменции при БА, а, следовательно, выступает как потенциальная цель для профилактических вмешательств.

Модель ЦР и модель КР отражают субстратный и функциональный уровень работы мозга, это единый церебро-когнитивный резерв (ЦКР). ЦКР динамичен и зависит от средовых воздействий и жизненного опыта индивида на протяжении всей его жизни.

Функции церебро-когнитивного резерва

Снижение неблагоприятного влияния дегенеративного процесса на мозговое функционирование, осуществляемое при участии церебро-когнитивного резерва, происходит несколькими перечисленными ниже путями.

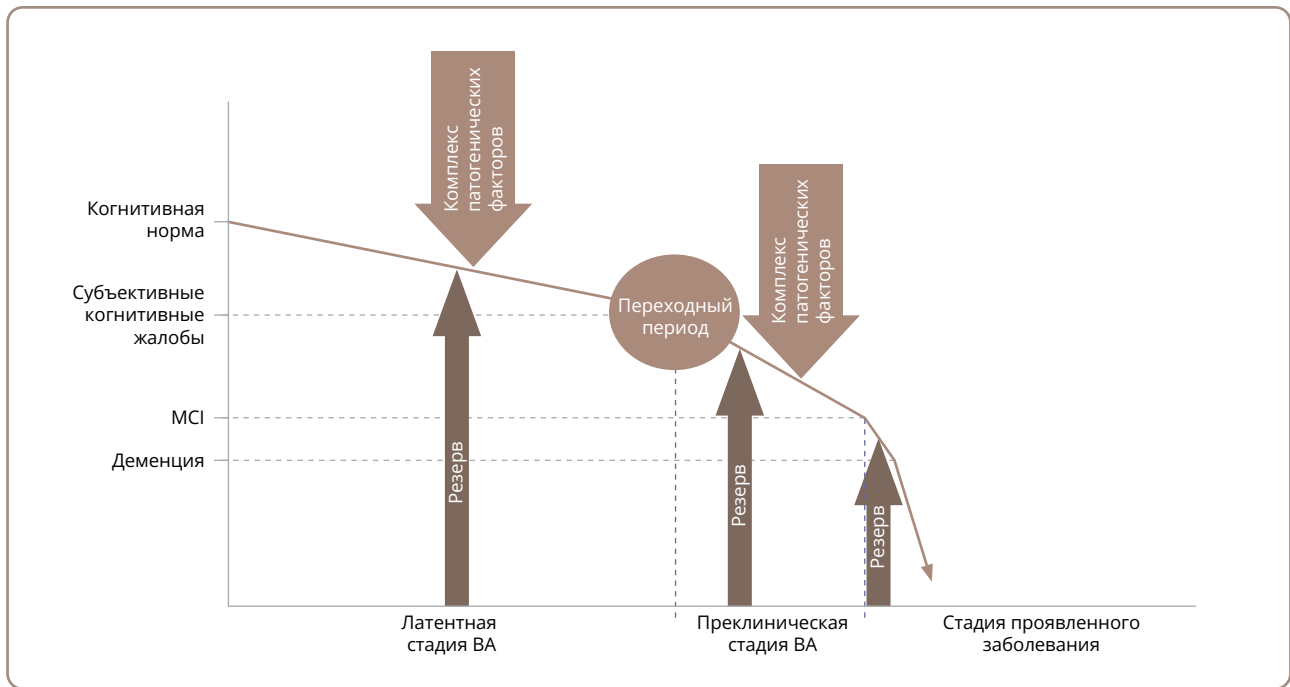


Рисунок 2. Церебрально-когнитивный резерв при болезни Альцгеймера.

Примечание: MCI — Mild Cognitive Impairment (легкое когнитивное снижение); БА — болезнь Альцгеймера.

Источник: Сиденкова А.П. и соавт., 2024.

1. ЦКР снижает риск возникновения MCI или деменции посредством механизмов, не зависящих от уровня нейродегенеративных патологических изменений головного мозга [48].
2. ЦКР взаимодействует с маркерами патологии или здоровья мозга, влияя на будущее снижение когнитивных функций или риск прогрессирования. Выраженность защитных эффектов ЦКР уменьшается по мере увеличения числа поврежденных нейронов [49].
3. Протективное влияние ЦКР усиливается при более позднем начале БА и при низкой скорости накопления поврежденного субстрата [50].
4. Носители высокого резерва подвергаются меньшему риску влияния нейродегенерации на структуру и работу мозга, чем лица с низким объемом резерва [51].

Данные исследований, вошедших в метаанализы, позволяют предполагать, что роли резерва различны при старении и нейродегенерации (рис. 2).

Механизмы ЦКР препятствуют прогрессирующему истощению регуляторной функции коры, поддерживают мотивационную поведенческую активность, обеспечивают функциональную асимметрию

полушарий, выполняя нейропротекторную функцию при нормальном старении [52, 53].

Механизмы ЦКР поддерживают активность лобных отделов мозга, гиппокампа, компенсируют дисфункцию этих отделов, позволяя сохранить когнитивные регуляторные функции на доклинических этапах БА, предположительно — за счет относительно большей площади гиппокампальных подполей Бродмана (CA1/CA2/CA3 и субикулума), что указано в результатах работы по изучению данных функциональной МРТ при БА [54].

ЦКР сдерживает клиническую манифестацию БА до тех пор, пока не произойдет истощение резерва. У лиц с большим объемом ЦКР клиническое начало БА имеет яркие проявления, высокий темп прогрессивности, насыщено аффективной патологией и поведенческими нарушениями, поскольку нейродегенеративная патология, сдерживаемая резервом, при его истощении представлена выраженной синаптической и холинергической нейрональной дисфункцией [55]. На этом этапе болезни ЦКР представляет собой механизм компенсации, направленный на реорганизацию ресурсов мозга [39].

Согласно данным еще одного метаанализа, у пожилых пациентов с БА и MCI прежде активные,

координированные и обширные нейронные сети перестают функционировать, при необходимости решать задачи активируются энергозатратные ассоциативные связи в лобно-височных областях, компенсирующие утраченные возможности прежних обширных здоровых сетей [56]. De Las Fuentes и соавт. в своем метаанализе попытались объяснить интенсивное снижение когнитивных функций среди участников с высоким ЦКР более старшим возрастом участников исследований, а следовательно, существенным накоплением амилоида и τ -протеина в момент появления симптомов, а также высокой коморбидностью с возраст-ассоциированными заболеваниями, например, с цереброваскулярной болезнью [57]. ЦКР, по-видимому, задерживает появление клинических симптомов, связанных с основной патологией БА.

Пониманию концепции ЦКР помогает анализ отдельных клинических ситуаций, типичными примерами которых являются случаи крайне быстрой прогрессивности слабоумия у высокообразованных людей, занимающихся активным интеллектуальным трудом. Среди некоторых специалистов бытует мнение, что уровень образования служит неким страхующим фактором от развития тяжелого когнитивного расстройства [58]. Согласно таким представлениям, вышеуказанный пример драматически быстрого исхода БА в тяжелую деменцию оказывается непонятным исключением. Давыдовский в своей книге «Проблемы причинности в медицине» указывает на то, что любая болезнь является результатом взаимодействия комплекса патогенных процессов и защитно-приспособительных механизмов, направленных на восстановление нарушенной саморегуляции организма [59]. Фактическим проявлением болезни оказывается несостоятельность факторов защиты, после «падения» которых болезнь прорывается вовне. Любопытен также вывод авторов роттердамского исследования у пациентов с сосудистой патологией головного мозга о том, что снижение риска слабоумия у высокообразованных участников исследования можно объяснить более высоким ЦКР [60]. С этой точки зрения деменция клинически наблюдается после того, как ЦКР истощается до определенного порога. Меньший начальный ЦКР будет означать, что потребуются меньшие изменения, чтобы порог деменции, при котором нарушения станут очевидны, был достигнут, тогда как больший ЦКР, предположительно,

обеспечит большую защиту от деменции. Согласно этой теории, ЦКР может отражать либо врожденные различия в когнитивных способностях, обусловленные особенностями пренатального синаптогенеза, либо постнатальное созревание структур мозга (миелинизацию, синаптический спрутинг, формирование интрацеребральных межлокусных иерархических связей и др.), обеспечивающее качество познавательных процессов. В любом случае уровень образования будет показателем большего ЦКР [61].

ОБСУЖДЕНИЕ

Поиски механизмов развития БА привели современных авторов к пониманию того, что проявления болезни являются результатом взаимодействия разнонаправленных процессов — традиционно широко изучаемой нейродегенерации и действия саногенеза, представленного церебро-когнитивным резервом. Целью настоящего обзора является обобщение результатов метаанализов, оригинальных исследований, посвященных изучению механизмов и функций ЦКР у лиц с БА. Введение понятия ЦКР позволяет ответить на вопрос: почему не у всех лиц с доклинической БА происходит переход на клинический этап болезни, несмотря на сформировавшийся патологический процесс, подтверждаемый биомаркерами? По мнению ряда авторов, этот переход возможен в случае «проигрыша» защитных саногенетических механизмов, не справляющихся с сохранением гомеостаза организма в условиях нарастания церебрального поражения, обусловленного нейродегенерацией [62, 63–66]. По мере увеличения числа поврежденных нейронов (подтверждается амилоидозом и таупатией) снижается протективная роль ЦКР, пассивно поддерживающая толерантность мозга к повреждениям [67]. При ускорении прогрессивности патологического процесса и нарастании когнитивного дефекта, что подтверждается морфологическими биомаркерами, функция ЦКР меняется с протективной на компенсаторную, что проявляется нерациональным, энергозатратным широким вовлечением неповрежденных мозговых структур в выполнение когнитивных задач [68, 69]. Вовлечение ЦКР в общий сценарий БА позволяет рассматривать его как фактор или группу факторов, способных изменять ожидаемую траекторию развития нейродегенеративной болезни [70, 71].

Мы полагаем, что ЦКР формируется задолго до старения мозга. В работе Robitaille и соавт. показано, что преморбидный уровень интеллекта, качество и вид досуга обратно коррелируют с региональной метаболической активностью мозга и мозговым кровотоком в различных корковых и подкорковых областях в состоянии покоя [72]. Это позволяет выдвинуть предположение о том, что различия в развитии деменции могут быть ассоциированы с индивидуальными особенностями в экологических и социальных факторах не только во взрослом или позднем возрасте, но также в детстве и молодости. Liberati и соавт. считают, что КР не является фиксированным фактором, а постоянно изменяется под воздействием окружающей среды и жизненного опыта на протяжении всей жизни, даже если мозг уже поражен [73]. С этим согласны и Valenzuela и Sachdev, указывая, что именно поэтому образование, полученное в детстве и молодости, гипотетически может повысить объем КР и, как следствие, отсрочить клинические проявления нейродегенерации [74].

По мнению некоторых исследователей, механизмы, лежащие в основе ЦКР, участвуют в избирательном усилении и рекрутировании связей между нейронами. Результаты метаанализа показывают, что сохранение когнитивных способностей, исполнительской функции является результатом работы ЦКР, несмотря на уменьшение объема гиппокампа, ассоциативной, лобно-теменной коры в условиях нарастающей нейродегенерации [75].

Рассогласованная работа областей мозга (мозговой сети) является одной из важных особенностей нейродегенерации. Компенсаторная функция ЦКР позволяет реорганизовать активность мозговых сетей и сохранить когнитивные функции [76].

Таким образом, функциональное значение ЦКР у здоровых людей и у лиц с нейродегенерацией различается. При нормальном старении эффективно функционирующий ЦКР обеспечивает баланс активности мозговых сетей и энергосбережения при выполнении интеллектуальных задач [77]. На этапах развернутого заболевания чрезмерная межнейронная активность, отражающая гиперкомпенсаторную функцию резерва, способствует ускоренному истощению мозговых структур, облегчая клинико-психопатологические проявления БА [20, 78].

Перспективы дальнейших научных исследований проблемы церебрально-когнитивного резерва

Представление о ЦКР как о динамической системе, сохраняющей способность к изменениям посредством внешнесредовых воздействий и жизненного опыта на протяжении всей жизни и даже при нейродегенеративном поражении, согласуется с результатами метаанализа об эффективности нейрокогнитивной тренировки в повышении устойчивости мозга даже у пациентов с МСІ и БА [79]. Обзор нейровизуализационных исследований показал, что у пожилых пациентов с БА и амнестическим типом МСІ сохраняются компенсаторные механизмы активации нейронных сетей при решении когнитивных задач [80]. Авторы других работ рассматривают ЦКР как способность к эффективным и гибким когнитивным стратегиям, которую можно аугментировать посредством нейрокогнитивного вмешательства, что позволяет рассматривать его потенциал в программах профилактики деменции при БА [81, 82].

Таким образом, перспективными научными направлениями развития концепции ЦКР можно считать:

- решение задачи по определению объема резерва, что даст возможность установить степень устойчивости мозга в отношении преодоления феноменологического барьера нейродегенерации, то есть перехода БА с латентного на клинический этап;
- соотнесение параметров резерва с различными типами биомаркеров (биомаркеры нейродегенерации, биомаркеры прогрессивности), которое даст возможность прогнозировать вероятные сценарии взаимосвязи патологических и протективных факторов, что необходимо для разработки индивидуальных программ профилактики трансформации доклинических форм БА в клинические [77, 78].

Ограничения

Полнота охвата научных публикаций по комбинации выбранных ключевых слов позволяет нам предполагать включение в настоящий обзор всех существующих научных работ по заданной теме из базы данных PubMed и электронной библиотеки eLIBRARY. Ограничением для включения части публикаций

в настоящий обзор являлся их описательный характер. Поиск был также ограничен вышеуказанными поисковыми системами и ключевыми словами. На наш взгляд, общим недостатком публикаций, включенных в настоящий обзор, является неоднородность материала исследований (лабораторные животные, люди), включенных в метаанализы; ретроспективность самих метаанализов; недостаточная полнота исследований, которые изначально были подвергнуты метаанализу. Таким образом, авторы настоящего обзора допускают ограниченность информации, изложенной в нем.

Настоящий обзор может быть интересен специалистам в области психического здоровья и когнитивных нейронаук.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мнению авторов настоящего исследования, полный взгляд на механизмы становления БА невозможен без учета взаимодействия патогенетических и саногенетических факторов, примером последних является ЦКР. ЦКР оказывает влияние на скорость перехода от дофеноменологического к клиническому этапу болезни, тем самым изменяя прогноз БА. Концепция ЦКР позволяет сместить акценты в профилактике дофеноменологических форм БА и аугментировать терапевтические усилия на этапах клинически проявленной болезни за счет поддержания и усиления компенсаторных механизмов. Наша работа продемонстрировала позицию различных исследователей в отношении рассматриваемого вопроса о механизмах и функциях ЦКР на разных этапах БА. По мнению ученых, воздействие на патогенетические механизмы БА и возможность их регуляции позволят снизить возрастную заболеваемость и способствовать здоровому старению. Концепция ЦКР актуализирует проблему поиска компенсаторных механизмов когнитивного дефицита при БА, оценку структуры и объема резерва, разработку и реализацию программ его поддержания, профилактики истощения, начиная с доклинического этапа болезни.

История публикации

Рукопись поступила: 26.03.2024

Рукопись принята: 11.07.2024

Опубликована онлайн: 26.08.2024

Вклад авторов: Алена Сиденкова — разработка концепции работы, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста статьи, согласие нести ответственность и гарантировать, что все вопросы, связанные с точностью или единством всех частей работы, проработаны и разрешены; Василиса Литвиненко, Владимир Базарный — сбор и анализ данных; Алексей Резайкин — разработка концепции, сбор и анализ данных; Александр Захаров — редактирование текста рукописи; Людмила Баранская, Екатерина Бабушкина — анализ данных.

Финансирование: Статья не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

Цитировать:

Сиденкова А.П., Литвиненко В.В., Базарный В.В., Резайкин А.В., Захаров А.В., Баранская Л.Т., Бабушкина Е.И. Механизмы и функции церебрально-когнитивного резерва при болезни Альцгеймера: нарративный обзор литературы // *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т.5, №3. CP15526. doi: 10.17816/CP15526

Сведения об авторах

***Алена Петровна Сиденкова**, д.м.н., заведующая кафедрой психиатрии, психотерапии и наркологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5142-3992>

E-mail: sidenkovs@mail.ru

Василиса Владимировна Литвиненко, студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3691-5787>

Владимир Викторович Базарный, д.м.н., проф., гл. науч. сотр. ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

Алексей Васильевич Резайкин, к.м.н., доцент кафедры медицинской физики и цифровых технологий ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8665-5299>

Александр Владимирович Захаров, к.м.н., директор НИИ нейронаук ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4004-7474>

Людмила Тимофеевна Баранская, д.психол.н., профессор кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6878-5071>

Екатерина Ивановна Бабушкина, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1692-4198>

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Pristrom MS, Pristrom SL, Semenenkov II. [Aging is physiological and premature. A modern view of the problem]. *Mezhdunarodnyye obzory: klinicheskaja praktika i zdorov'e*. 2017;(5-6):40–64. Russian.
2. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, et al. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement*. 2020;16(9):1305–1311. doi: 10.1016/j.jalz.2018.07.219
3. Weiler M, Casseb RF, de Campos BM, et al. Cognitive Reserve Relates to Functional Network Efficiency in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:255. doi: 10.3389/fnagi.2018.00255
4. Arenaza-Urquijo EM, Vemuri P. Improving the resistance and resilience framework for aging and dementia studies. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):41. doi: 10.1186/s13195-020-00609-2
5. Arenaza-Urquijo EM, Vemuri P. Resistance vs resilience to Alzheimer disease: Clarifying terminology for preclinical studies. *Neurology*. 2018;90(15):695–703. doi: 10.1212/WNL.0000000000005303
6. Dawe RJ, Yu L, Schneider JA, et al. Postmortem brain MRI is related to cognitive decline, independent of cerebral vessel disease in older adults. *Neurobiol Aging*. 2018;69:177–184. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.05.020
7. Katzman R, Terry R, DeTeresa R, et al. Clinical pathological and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol*. 1988;23(2):138–144. doi: 10.1002/ana.410230206
8. Tret'jakova VD. [Age-related changes in the brain and the factors influencing them]. *Bjulleten' nauki i praktiki*. 2022;8(7):151–191. Russian.
9. Sidenkova AP. [Aging of the brain. Cognitive continuum: cognitive norm – subjective cognitive decline – cognitive disorder]. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2023;33(3):88–94. Russian.
10. Sidenkova A, Calabrese V, Tomasello M, et al Subjective cognitive decline and cerebral-cognitive reserve in late age. *Translational Medicine of Aging*. 2023;(7):137–147.
11. Naumenko AA, Preobrazhenskaja IS. [Pathogenesis, diagnosis and therapy of Alzheimer's disease]. *Medicinskij Sovet*. 2015;(5):46–54. Russian. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-46-54
12. Avila J, Perry G. A Multilevel View of the Development of Alzheimer's Disease. *Neuroscience*. 2021;457:283–293. doi: 10.1016/j.neuroscience.2020.11.015
13. Bell KFS, Bennett DA, Cuello AC. Paradoxical upregulation of glutamatergic presynaptic boutons during mild cognitive impairment. *J. Neurosci*. 2007;27(40):10810–10817. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3269-07.2007
14. Bodranghien F, Bastian A, Casali C, et al. Consensus Paper: Revisiting the Symptoms and Signs of Cerebellar Syndrome. *Cerebellum*. 2016;15(3):369–391. doi: 10.1007/s12311-015-0687-3
15. Myakotnykh VS, Sidenkova AP, Kravchenko ES, et al. [Somatich pathology in elderly and senile persons suffering from Alzheimer's disease and Alzheimer's type dementia]. *Adv Gerontol*. 2023;36(2):256–264. Russian.
16. Lloret A, Esteve D, Lloret MA, et al. When Does Alzheimer's Disease Really Start? The Role of Biomarkers. *Int J Mol Sci* 2019;20(22):5536. doi: 10.3390/ijms20225536
17. Sidenkova A, Litvinenko V. Gender Features of the Cognitive Reserve. *Psychiatr Danub*. 2021;33(Suppl 4):745–748.
18. Nelson ME, Andel R, Hort J. Cognitive reserve, neuropathology, and progression towards Alzheimer's disease. *Aging*. 2023;15(13):5963–5965. doi: 10.18632/aging.204909
19. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8(3):448–460.
20. Soldan A, Pettigrew C, Cai Q, et al. Cognitive reserve and long-term change in cognition in aging and preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2017;60:164–172. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.002
21. Stern Y, Barnes CA, Grady C, et al. Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiol Aging*. 2019;83:124–129. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.022
22. Soldan A, Pettigrew C, Zhu Y, et al. Cognitive reserve and midlife vascular risk: Cognitive and clinical outcomes. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(8):1307–1317. doi: 10.1002/acn3.51120
23. Stern Y, Albert M, Barnes CA, et al. A framework for concepts of reserve and resilience in aging. *Neurobiol Aging*. 2022;124:100–103. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2022.10.015
24. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):119–128. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70299-6
25. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):280–292. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003
26. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535–562. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
27. Lodder C, Scheyltjens I, Stancu IC, et al. CSF1R inhibition rescues tau pathology and neurodegeneration in an A/T/N model with combined AD pathologies, while preserving plaque associated microglia. *Acta Neuropathol Commun*. 2021;9(1):108. doi: 10.1186/s40478-021-01204-8
28. Colangeli S, Boccia M, Verde P, et al. Cognitive Reserve in Healthy Aging and Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of fMRI Studies. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2016;31(5):443–449. doi: 10.1177/1533317516653826
29. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413–446. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6
30. Lemstra AW, de Beer MH, Teunissen CE, et al. Concomitant AD pathology affects clinical manifestation and survival in dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(2):113–118. doi: 10.1136/jnnp-2016-313775
31. de Rooij SR. Are Brain and Cognitive Reserve Shaped by Early Life Circumstances? *Front Neurosci*. 2022;16:825811. doi: 10.3389/fnins.2022.825811
32. Barnes CA, McNaughton BL. Physiological compensation

- for loss of afferent synapses in rat hippocampal granule cells during senescence. *J Physiol.* 1980;309:473–485. doi: 10.1113/jphysiol.1980.sp01352
33. Norris CM, Korol DL, Foster TC. Increased susceptibility to induction of long-term depression and long-term potentiation reversal during aging. *J Neurosci.* 1996;16(17):5382–5392. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-17-05382.1996
 34. Kunkle BW, Grenier-Boley B, Sims R, et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing. *Nat Genet.* 2019;51(3):414–430. doi: 10.1038/s41588-019-0358-2
 35. Soldan A, Pettigrew C, Albert M. Cognitive Reserve from the Perspective of Preclinical Alzheimer Disease: 2020 Update. *Clin Geriatr Med.* 2020;36(2):247–263. doi: 10.1016/j.cger.2019.11.006
 36. Jessen F, Spottke A, Boecker H, et al. Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on predementia Alzheimer's disease (DELCODE). *Alzheimers Res Ther.* 2018;10(1):15. doi: 10.1186/s13195-017-0314-2
 37. Yildirim Z, Delen F, Berron D, et al. Brain reserve contributes to distinguishing preclinical Alzheimer's stages 1 and 2. *Alzheimers Res Ther.* 2023;15(1):43. doi: 10.1186/s13195-023-01187-9
 38. Slobodin TN, Goreva AV. [Cognitive reserve: causes of decline and protective mechanisms]. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal.* 2012;(3):161–165. Russian.
 39. Seblova D, Berggren R, Lövdén M. Education and age-related decline in cognitive performance: Systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev.* 2020;58:101005. doi: 10.1016/j.arr.2019.101005.
 40. Chen YR, Liang CS, Chu H, et al. Diagnostic accuracy of blood biomarkers for Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment: A meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2021;71:101446. doi: 10.1016/j.arr.2021.101446
 41. Irvine K, Laws KR, Gale TM, et al. Greater cognitive deterioration in women than men with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2012;34(9):989–998. doi: 10.1080/13803395.2012.712676
 42. Harrison SL, Sajjad A, Bramer WM, et al. Exploring strategies to operationalize cognitive reserve: A systematic review of reviews. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2015;37(3):253–264. doi: 10.1080/13803395.2014.1002759
 43. Strizhickaja OJu. [Cognitive reserve, gerotranscendences and psychological well-being in the aging period: theoretical and empirical models]. *Problemy sovremennogo pedagogicheskogo obrazovaniya.* 2017;57(13):198–208. Russian.
 44. Anderson JAE, Hawrylewicz K, Grundy J. Does bilingualism protect against dementia? A meta-analysis. *Psychon Bull Rev.* 2020;27(5):952–965. doi: 10.3758/s13423-020-01736-5
 45. Meng X, D'Arcy C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS One.* 2012;7(6):e38268. doi: 10.1371/journal.pone.0038268
 46. Paulavicius AM, Mizzaci CC, Tavares DRB, et al. Bilingualism for delaying the onset of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med.* 2020;11(4):651–658. doi: 10.1007/s41999-020-00326-x
 47. Nelson ME, Jester DJ, Petkus AJ, et al. Cognitive Reserve, Alzheimer's Neuropathology, and Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev.* 2021;31(2):233–250. doi: 10.1007/s11065-021-09478-4
 48. Minkova L, Habich A, Peter J, et al. Gray matter asymmetries in aging and neurodegeneration: A review and meta-analysis. *Hum Brain Mapp.* 2017;38(12):5890–5904. doi: 10.1002/hbm.23772
 49. van Loenhoud AC, Groot C, Vogel JW, et al. Is intracranial volume a suitable proxy for brain reserve? *Alzheimers Res Ther.* 2018;10(1):91. doi: 10.1186/s13195-018-0408-5
 50. Kang M, Ang TF, Devine SA, et al. A genome-wide search for pleiotropy in more than 100,000 harmonized longitudinal cognitive domain scores. *Mol Neurodegener.* 2023;18(1):40. doi: 10.1186/s13024-023-00633-4
 51. Ligthart S, Vaez A, Vösa U, et al. Genome Analyses of >200,000 Individuals Identify 58 Loci for Chronic Inflammation and Highlight Pathways that Link Inflammation and Complex Disorders. *Am J Hum Genet.* 2018;103(5):691–706. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.09.009
 52. Bentley AR, Sung YJ, Brown MR, et al. Multi-ancestry genomewide gene-smoking interaction study of 387,272 individuals identifies new loci associated with serum lipids. *Nat Genet.* 2019;51(4):636–648. doi: 10.1038/s41588-019-0378-y
 53. Fleck JI, Kuti J, Mercurio J, et al. The Impact of Age and Cognitive Reserve on Resting-State Brain Connectivity. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:392. doi: 10.3389/fnagi.2017.00392
 54. Rao G, Gao H, Wang X, et al. MRI measurements of brain hippocampus volume in relation to mild cognitive impairment and Alzheimer disease: A systematic review and metaanalysis. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(36):e34997. doi: 10.1097/MD.00000000000034997
 55. van Loenhoud AC, van der Flier WM, Wink AM, et al. Cognitive reserve and clinical progression in Alzheimer disease: A paradoxical relationship. *Neurology.* 2019;93(4):e334–e346. doi: 10.1212/WNL.00000000000007821
 56. Yang X, Wu H, Song Y, et al. Functional MRI-specific alterations in frontoparietal network in mild cognitive impairment: an ALE meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1165908. doi: 10.3389/fnagi.2023.1165908
 57. de Las Fuentes L, Sung YJ, Noordam R, et al. Gene-educational attainment interactions in a multi-ancestry genome-wide meta-analysis identify novel blood pressure loci. *Mol Psychiatry.* 2021;26(6):2111–2125. doi: 10.1038/s41380-020-0719-3
 58. Li X, Zhang Y, Zhang C, et al. Education counteracts the genetic risk of Alzheimer's disease without an interaction effect. *Front Public Health.* 2023;11:1178017. doi: 10.3389/fpubh.2023.1178017
 59. Davydovskij IV. [The problem of causality in medicine]. *Moscow: Medgiz;* 1962. Russian.
 60. Mirza SS, Portegies ML, Wolters FJ, et al. Higher Education Is Associated with a Lower Risk of Dementia after a Stroke or TIA. *The Rotterdam Study. Neuroepidemiology.* 2016;46(2):120–127. doi: 10.1159/000443649
 61. Gatz M, Svedberg P, Pedersen NL, et al. Education and the risk of Alzheimer's disease: findings from the study of dementia in Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2001;56(5):292–300. doi: 10.1093/geronb/56.5.p292
 62. Sharp ES, Gatz M. Relationship between education and dementia: an updated systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2011;25(4):289–304. doi: 10.1097/WAD.0b013e318211c83c
 63. Jellinger KA. Basic mechanisms of neurodegeneration: a critical update. *J Cell Mol Med.* 2010;14(3):457–487. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01010.x
 64. Billman GE. Homeostasis: The Underappreciated and Far Too Often Ignored Central Organizing Principle of Physiology. *Front Physiol.* 2020;11:200. doi: 10.3389/fphys.2020.00200
 65. Perneckzy R, Kempermann G, Korczyn AD, et al. Translational

- research on reserve against neurodegenerative disease: consensus report of the International Conference on Cognitive Reserve in the Dementias and the Alzheimer's Association Reserve, Resilience and Protective Factors Professional Interest Area working groups. *BMC Med.* 2019;17(1):47. doi: 10.1186/s12916-019-1283-z
66. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia.* 2009;47(10):2015–2028. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004
67. Mankhong S, Kim S, Lee S, et al. Development of Alzheimer's Disease Biomarkers: From CSF- to BloodBased Biomarkers. *Biomedicines.* 2022;10(4):850. doi: 10.3390/biomedicines10040850
68. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement.* 2016;12(3):292–323. doi: 10.1016/j.jalz.2016.02.002
69. Kim J, Kim MS. An Overview of Cognitive Reserve in Aging Based on Keyword Network Analysis. *Inquiry.* 2022;59:469580221139374. doi: 10.1177/00469580221139374
70. Koberskaja NN, Tabeeva GR. [The modern concept of cognitive reserve]. *Nevrologija, nejrpsihijatrija, psihosomatika.* 2019;(11):96–102. Russian.
71. Sidenkova AP, Litvinenko VV, Serdjuk OV, et al. [Cognitive reserve and education in adulthood and old age (literature review)]. *Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii.* 2019;(4):52–59. Russian.
72. Robitaille A, van den Hout A, Machado RJM, et al. Transitions across cognitive states and death among older adults in relation to education: A multistate survival model using data from six longitudinal studies. *Alzheimers Dement.* 2018;(4):462–472. doi: 10.1016/j.jalz.2017.10.003
73. Liberati G, Raffone A, Olivetti Belardinelli M. Cognitive reserve and its implications for rehabilitation and Alzheimer's disease. *Cogn Process.* 2012;13(1):1–12. doi: 10.1007/s10339-011-0410-3
74. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med.* 2006;36(4):441–454. doi: 10.1017/S0033291705006264
75. Kunkle BW, Schmidt M, Klein HU, et al. Novel Alzheimer Disease Risk Loci and Pathways in African American Individuals Using the African Genome Resources Panel: A Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2021;78(1):102–113. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.3536
76. Joshi PK, Esko T, Mattsson H, et al. Directional dominance on stature and cognition in diverse human populations. *Nature.* 2015;523(7561):459–462. doi: 10.1038/nature14618
77. Kawagoe T. Overview of (f) MRI Studies of Cognitive Aging for Non-Experts: Looking through the Lens of Neuroimaging. *Life (Basel).* 2022;12(3):416. doi: 10.3390/life12030416
78. Santiago JA, Quinn JP, Potashkin JA. Physical Activity Rewires the Human Brain against Neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):6223. doi: 10.3390/ijms23116223
79. Khodadadifar T, Soltaninejad Z, Ebneabbasi A, et al. In search of convergent regional brain abnormality in cognitive emotion regulation: A transdiagnostic neuroimaging meta-analysis. *Hum Brain Mapp.* 2022;43(4):1309–1325. doi: 10.1002/hbm.25722
80. Therriault J, Schindler SE, Salvadó G, et al. Biomarker-based staging of Alzheimer disease: rationale and clinical applications. *Nat Rev Neurol.* 2024;20(4):232–244. doi: 10.1038/s41582-024-00942-2
81. Novikova MS, Zaharov VV. [The role of cognitive reserve in the correction of cognitive impairment]. *Povedencheskaja nevrologija.* 2023;(1):40–48. Russian.
82. Dainikova EI, Pizova NV. [Cognitive reserve and cognitive impairments: drug and nondrug treatments]. *Nevrologija, nejrpsihijatrija, psihosomatika.* 2014;(2S):62–68. Russian. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-62-68
-

Биологические методы диагностики депрессивных симптомов при шизофрении: нарративный обзор литературы

Biological methods for diagnosing depressive symptoms in patients with schizophrenia: a narrative review

doi: 10.17816/CP15525

Обзор

Renata Sultanova¹, Vadim Gashkarimov²,
Ilya Efremov^{3,4}, Azat Asadullin^{3,4,5,6}

¹ LLC Chayka Moscow City, Moscow, Russia

² Republican Clinical Psychiatric Hospital, Ufa, Russia

³ V.M. Bekhterev National Medical Research Center for
Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

⁴ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

⁵ Saratov State Medical University named after
V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

⁶ Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

Рената Султанова¹, Вадим Гашкаримов²,
Илья Ефремов^{3,4}, Азат Асадуллин^{3,4,5,6}

¹ ООО «Чайка Москва-Сити», Москва, Россия

² Республиканская клиническая психиатрическая больница,
Уфа, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский
центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева,
Санкт-Петербург, Россия

⁴ Башкирский государственный медицинский
университет, Уфа, Россия

⁵ Саратовский государственный медицинский
университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

⁶ Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: Depressive symptoms in patients with schizophrenia lead to more frequent exacerbations of the underlying disease, worsen the prognosis, and increase the risk of suicide. Clinical practitioners continue to face challenges in diagnosing this disorder.

AIM: This study aims to analyze published material on biological markers of depressive symptoms in patients with schizophrenia.

METHODS: The search of literature was conducted using the following electronic search engines (the total number of relevant papers found is also specified): ACCESSSS ($n=150$), Cochrane Library ($n=48$), PubMed ($n=623$), eLIBRARY ($n=216$), and Google Scholar ($n=367$). The final discussion included 67 papers consistent with the study aim and were published between January 1, 2018 and December 31, 2023.

RESULTS: Based on the available scattered data, it appears that plasma biomarkers (e.g. C-reactive protein, metabolic parameters, hormones, enzymes, neurotrophic factors) are limited in specificity when it comes to diagnosing depressive symptoms in schizophrenia. Our analysis of the neuroimaging findings showed that depressive manifestations are associated with a decrease in the volume of the gray matter in the parietal, frontal, and temporal lobes (particularly in Broca's and Wernicke's areas) and in specific regions of the prefrontal cortex (including the medial right superior frontal, medial orbitofrontal, and superior and middle frontal gyri). It has been suggested

that the SIRT1, OXT, CDKAL1, and APOE genes are involved in the development of depressive symptoms in patients with schizophrenia.

CONCLUSION: Understanding and identifying depressive symptoms in schizophrenia will improve the quality of care for patients with this disorder.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Депрессивная симптоматика при шизофрении приводит к более частым обострениям основного заболевания, ухудшению прогноза и повышению риска суицида. Перед клиницистами до сих пор стоит вопрос, связанный с трудностями диагностики этого расстройства.

ЦЕЛЬ: Произвести обзор литературы, направленный на поиск информации о биомаркерах депрессивных проявлений при шизофрении.

МЕТОДЫ: Поиск данных литературы осуществляли с применением следующих электронных сервисов для поиска публикаций (также указано общее число источников, обнаруженных по искомой теме): ACCESSSS (n=150), Cochrane Library (n=48), PubMed (n=623), eLIBRARY (n=216), Google Scholar (n=367). В итоговое обсуждение было включено 67 публикаций, соответствующих цели работы и опубликованных не ранее 01.01.2018 и не позднее 31.12.2023.

РЕЗУЛЬТАТЫ: При суммировании разрозненных данных предположено, что плазменные показатели (концентрация С-реактивного белка, метаболические, гормональные, ферментативные показатели, значения нейротрофических факторов) слабоспецифичны для диагностики депрессивных симптомов при шизофрении. С помощью методов нейровизуализации установлено, что уменьшение объема серого вещества в теменной, лобной и височной доле (особенно в зонах Брока и Вернике), а также в префронтальной коре — в медиальной части правой верхней лобной, медиальной орбитофронтальной, верхней и средней фронтальных извилины — связано с депрессивными проявлениями. Предполагается связь между генами SIRT1, OXT, CDKAL1 и APOE в возникновении депрессивных симптомов у пациентов с шизофренией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Понимание и выявление депрессивных симптомов при шизофрении позволит улучшить качество помощи, получаемой пациентами с этим расстройством.

Keywords: *depressive symptoms; schizophrenia; neurobiology*

Ключевые слова: *симптомы депрессии; шизофрения; нейробиология*

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения — это хроническое психическое заболевание, которое затрагивает 1% населения во всем мире [1]. Bleuler в 1911 году в качестве одного из ключевых симптомов «4А» (ассоциации, аффект, аутизм, амбивалентность) при шизофрении выделил аффективные нарушения [2]. Этот феномен находит отражение и в современной классификации. Так, в Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра (МКБ-10) наличие и депрессивной и психотической симптоматики встречается в следующих категориях [3]:

- F31.5 — биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод тяжелой депрессии с психотическими симптомами;
- F25.1 — шизоаффективное расстройство (депрессивный тип);
- F20.4 — постшизофреническая депрессия;
- F32.3 — депрессивный эпизод тяжелой степени с психотическими симптомами;
- F33.3 — рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод тяжелой степени с психотическими симптомами.

Если рассматривать вопрос соприкосновения аффективной и психотической симптоматики, то большая часть исследований посвящена изучению шизоаффективного расстройства, которое предполагает одновременное наличие очерченных депрессивных эпизодов в рамках шизофрении [4, 5]. Однако не всегда наличие депрессивной симптоматики соответствует полным критериям диагноза депрессивного эпизода, и именно поэтому этот обзор посвящен исследованию депрессивных проявлений в рамках шизофрении.

Переход от двух- (позитивные и негативные симптомы) и трехфакторной модели шизофрении Лиддла (позитивные, негативные симптомы и дезорганизация) [6] к пятифакторной выделяет обособленность и важность депрессивных симптомов в структуре основного заболевания. Затрагивая тенденцию смены диагностических парадигм, Мосолов и соавт. [7] подчеркивают самостоятельность и информативность дименсиональной модели психиатрических заболеваний. В Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам 5-го пересмотра (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, DSM-5) [1] выделяют 8 таких клинических дименсий (расстройств шизофренического спектра и других психотических расстройств), как:

- галлюцинации;
- бредовые идеи;
- дезорганизация речи;
- патологическое психомоторное поведение;
- негативные симптомы;
- снижение когний;
- депрессия;
- мания.

В МКБ-11 [8] выделяют домены шизофрении и других первичных психотических расстройств, аналогичные дименсиям (используемые в качестве дополнительных кодов): позитивные, негативные, депрессивные, маниакальные, психомоторные, когнитивные. Таким образом, важность выделения депрессивных симптомов признана в обеих классификациях [9].

Связь шизофрении и депрессивных проявлений взаимно направлена: наличие депрессивной симптоматики ухудшает течение основного заболевания, а более тяжелое течение шизофрении повышает риск ее возникновения [10]. Встречаемость депрессивных проявлений среди пациентов с шизофренией

колеблется от 6 до 75% [11] в зависимости от дизайна исследований, стадии заболевания и методов диагностики [12]. Встречающаяся чаще всего распространенность депрессивных состояний у пациентов с шизофренией (25%) выше [13], чем в общей популяции. К тому же депрессивные симптомы могут обнаруживаться на всех этапах течения шизофрении [14] и тяжелее протекают у лиц мужского пола [15]. Они являются самыми часто встречающимися и дольше всего сохраняющимися симптомами в структуре шизофрении [16]. Это приводит к снижению социального функционирования [10, 17], ухудшению внутрисемейных отношений и худшей приверженности лечению [18]. Vauth и соавт. продемонстрировали, что 2/3 пациентов с шизофренией не могут выполнять основные социальные роли и лишь 1/3 осуществляют трудовую деятельность, причем преимущественно на менее квалифицированных специальностях, чем до дебюта заболевания [19]. Следовательно, депрессивная симптоматика у лиц с шизофренией способствует дисфункции в их повседневных задачах [20]. При наличии депрессивных проявлений при шизофрении возрастает риск самоубийств [21], а ведь именно суицид служит крупнейшим фактором сокращения продолжительности жизни у людей с шизофренией [22], особенно в первые годы течения заболевания [23].

Хотя клинический диагноз шизофрения по-прежнему устанавливается на основе наличия специфических симптомов (критерии МКБ-10) [3], это все же крайне гетерогенное расстройство. Биомаркеры в настоящее время используют во многих областях медицины, но их все еще не хватает при таких психических состояниях, как шизофрения [24]. Выявление патофизиологии депрессивных симптомов при шизофрении облегчило бы диагностику этого состояния и, соответственно, улучшило бы выбор приоритетного лечения [25].

Цель работы — проанализировать публикации, в которых исследовали биологические маркеры депрессивных симптомов в структуре шизофрении.

МЕТОДЫ

Критерии соответствия

Критерии включения:

- участники исследований имели установленный диагноз «Шизофрения» с депрессивными проявлениями;
- исследования были ориентированы на поиск

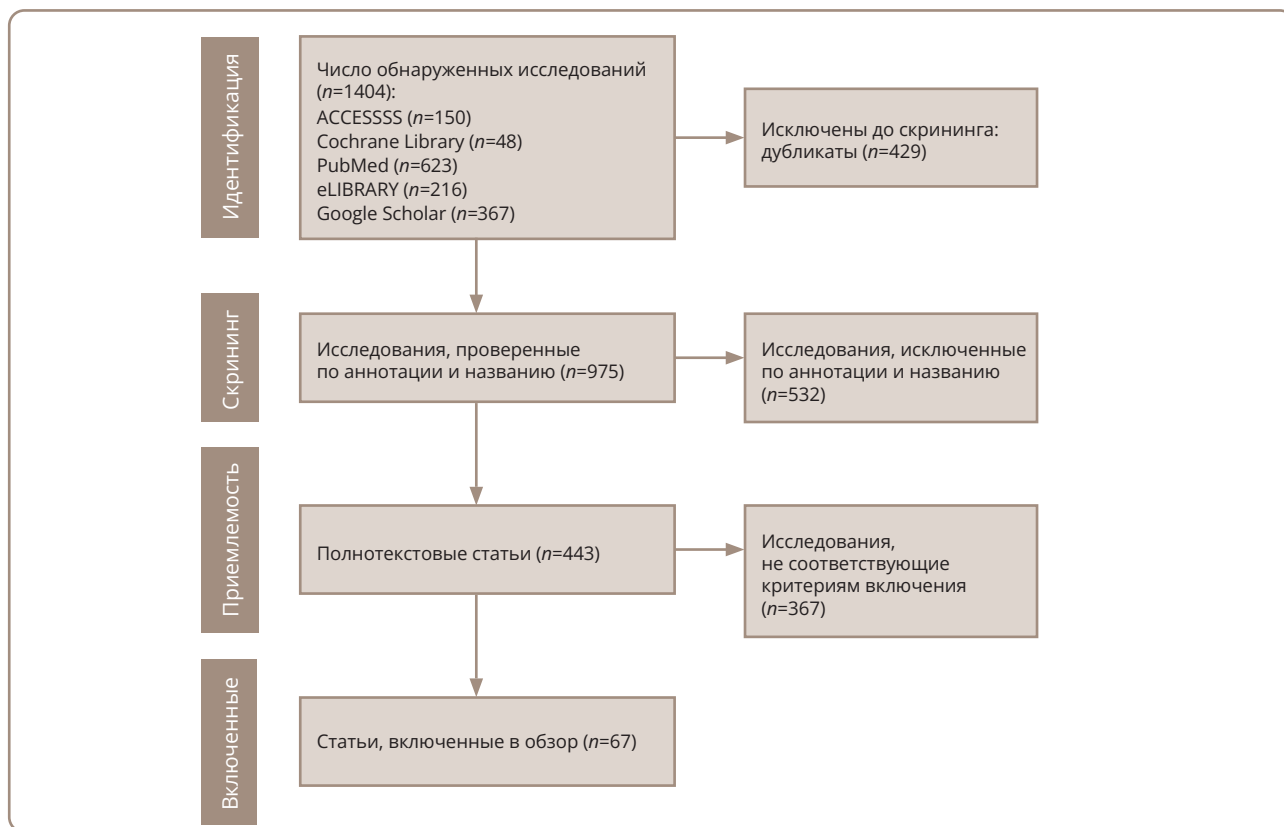


Рис. 1. Стратегия поиска публикаций для обзора.

Источник: Султанова Р.И. и соавт., 2024 год.

биологических маркеров депрессивных симптомов при шизофрении;

- работы были опубликованы на английском и/или русском языке;
- рукописи были опубликованы с 01.01.2018 по 31.12.2023.

Критерии исключения:

- участники исследования имели расстройства, коморбидные с шизофренией, в т.ч. депрессивный и/или маниакальный эпизод.

Источники информации

Поиск работ производили по следующим ключевым словам на русском и английском языке (а также их комбинациям): «depressive symptoms», «schizophrenia», «neurobiology», «biological markers», «blood plasma», «gene». Были отобраны статьи за период с 01.01.2018 по 31.12.2023. Такой выбор промежутка времени

обусловлен охватом наиболее актуальных исследований в связи со сроком их давности. Группа авторов поочередно и коллегиально проводила процесс поиска информации. Каждый из авторов принимал равнозначное участие в формировании критериев включения и исключения, отборе данных, обработке информации и написании обзора литературы.

Стратегия поиска

Поиск осуществляли согласно принципам модели для принятия клинических решений «6S Hierarchy of EBM Resources» [26]¹ с применением сервиса для поиска публикаций ACCESSSS² (рис. 1).

Структура модели «6S Hierarchy of EBM Resources» представлена на рис. 2.

В результате поиска были извлечены клинические рекомендации ДинаМед (ДинаMed; $n=40$), Бест Практис (Best Practice; $n=30$), клинические рекомендации

¹ «6S Hierarchy of EBM Resources» — иерархия ресурсов (источников информации), основанная на доказательной медицине. Является моделью руководства для принятия клинических решений.

² Доступно по ссылке: <https://www.accessss.org/>

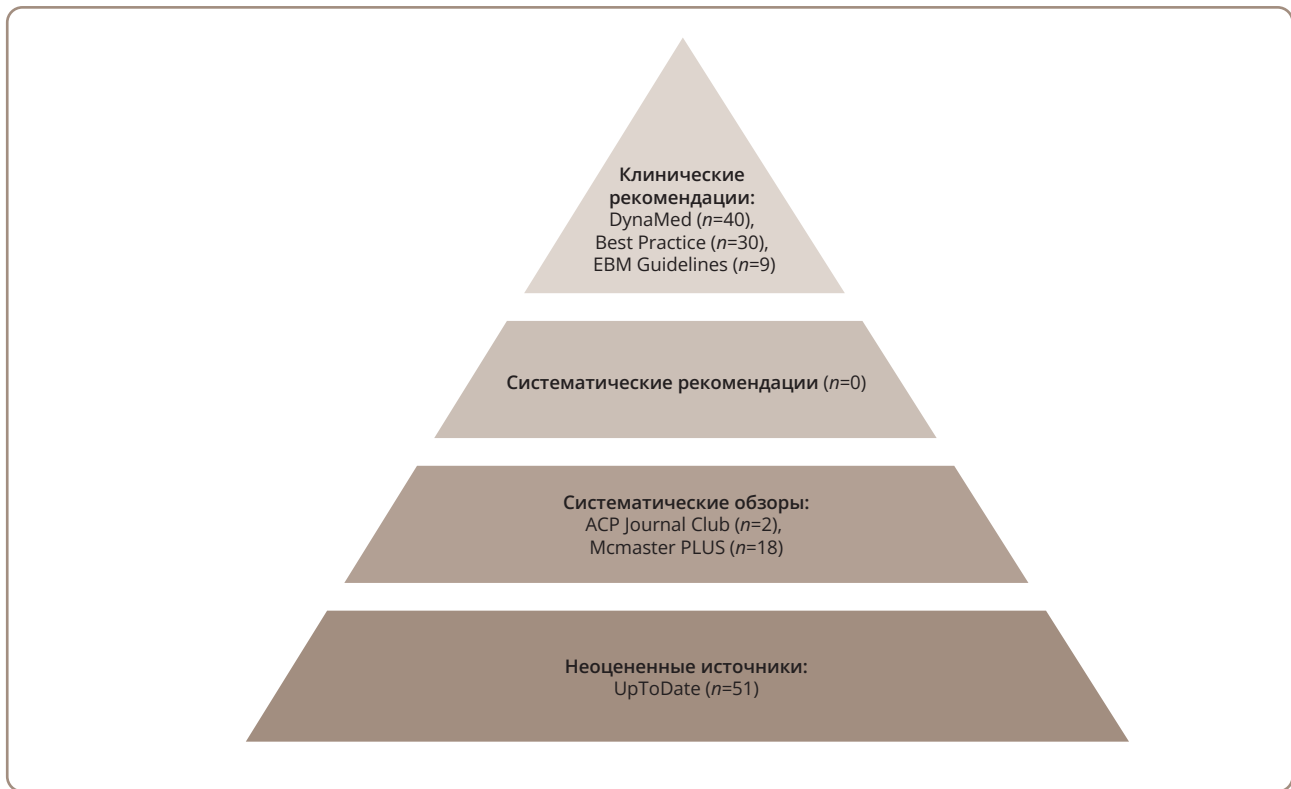


Рис. 2. Модель «6S Hierarchy of EBM Resources» с применением сервиса для поиска публикаций ACCESSSS от McMaster PLUS.

Примечание. DynaMed [27] — медицинский информационный интернет-ресурс; Best Practice [28] — информационный интернет-ресурс для врачей для принятия клинических решений; EBM Guidelines [29] — Evidence-Based Medicine Guidelines — клинические рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины; ACP Journal Club [30] — журнальный клуб американского колледжа врачей — медицинское издание, выпускающее актуальные литературные данные по внутренним болезням; McMaster PLUS [31] — сервис исследовательского подразделения медицинской информации университета McMaster (Канада); UpToDate [32] — медицинский интернет-ресурс, предоставляющий медицинскую информацию, основанную на доказательной информации.

Источник: Султанова Р.И. и соавт., 2024 год.

по доказательной медицине (EBM Guidelines; $n=9$), из которых исключили все работы по аннотации и названию ($n=79$), поскольку ни одна из них не прошла критерии отбора. Системных рекомендаций идентифицировано не было, последующая ступень поиска включала исследования уровня систематических обзоров (Журнальный клуб американского колледжа врачей — ACP Journal Club, $n=2$; сервис исследовательского подразделения медицинской информации университета McMaster — McMaster PLUS, $n=18$). Ни одно из исследований не соответствовало критериям включения ($n=20$). Дальнейший отбор производили из неоцененных источников ($n=51$), включавших

UpToDate, из которых 4 статьи соответствовали критериям и были включены в текущий обзор.

Из библиотеки Cochrane ($n=48$) в обзор вошла 1 публикация³. Также были идентифицированы исследования ($n=839$) из порталов PubMed ($n=623$)⁴ и eLIBRARY.ru ($n=216$)⁵, из которых в финальную версию статьи было включено 24 работы (предварительно были исключены дубликаты). Оставшиеся источники отобрали в Google Scholar ($n=367$), в финальную версию работы вошло 38 источников (обсуждаемые ниже рукописи). Главным затруднением в поиске оказалось тщательное исключение тех исследований, где у пациентов с шизофренией имелось

³ Доступно по ссылке: <https://www.cochrane.org/>

⁴ Доступно по ссылке: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

⁵ Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/>

коморбидное депрессивное расстройство, тогда как в текущий обзор вошли только те публикации, в которых депрессивные проявления находились на симптоматическом уровне.

Анализ результатов

Два рецензента независимо друг от друга рассмотрели все проверенные документы. В итоге в текущий обзор было включено 67 работ. Обнаруженные и отобранные для анализа публикации изучали в полном объеме (полнотекстовые версии рукописей). Полученные данные рассматривали с позиции применения биологических методов исследования депрессивных проявлений при шизофрении. В итоге представленные результаты было решено разделить на три блока:

- биохимические факторы депрессивных симптомов при шизофрении;
- методы нейровизуализации депрессивных проявлений при шизофрении;
- генетические предикторы у пациентов при шизофрении с депрессивной симптоматикой.

Статистические методы для анализа данных не использовали.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Биохимические факторы депрессивных симптомов при шизофрении

Поиск данных был начат с исследования биохимических показателей плазмы крови как наиболее доступного и широко применяемого метода исследования. Faugere и соавт. получили результаты о том, что высокая концентрация С-реактивного белка связана с наличием депрессивных симптомов у пациентов с шизофренией [27]. В другом исследовании была продемонстрирована взаимосвязь между появлениями депрессивных симптомов у пациентов шизофренией и высоким уровнем метаболических показателей, особенно триглицеридов и липопротеинов низкой плотности [28]. Установлено, что уровень пептидного гормона лептина в плазме крови может влиять на появление депрессивной симптоматики у пациентов с шизофренией. Его содержание было значительно повышено при шизофрении с депрессивными проявлениями, в отличие от здоровой выборки, к тому же уровни лептина в плазме отрицательно коррелировали с фактором депрессии, оцененным по PANSS

(Positive and Negative Syndrome Scale), но не с другими субшкалами [29]. Другими исследователями была выявлена корреляция между большим потреблением глутаминовой кислоты с пищей и более выраженными симптомами депрессии у взрослых без ожирения с шизофренией. Напротив, не было установлено никакой корреляции между диетой с глутаминовой кислотой и депрессивной симптоматикой у участников с ожирением [30]. Продемонстрирована связь между содержанием адипонектина — гормона, участвующего в расщеплении жирных кислот и регуляции уровня глюкозы в крови — и депрессивными симптомами при шизофрении. Более низкие исходные уровни адипонектина оказались связаны со значительно более высокими показателями депрессивных проявлений на исходном уровне [31].

Изучая биомаркеры на уровне защитного ответа организма, обнаружили данные, что у пациентов с первым эпизодом шизофрении, ранее не получавших терапию, была выявлена корреляция депрессивных симптомов с показателями антиоксидантного фермента марганца-супероксиддисмутазы и общей активностью супероксиддисмутазы в плазме крови [32]. В исследовании Bigseth и соавт. повышенный уровень растворимого рецептора урокиназного активатора плазминогена (suPAR) был ассоциирован с депрессивными симптомами у женщин с шизофренией, что указывает на aberrантную иммунную активацию в этой подгруппе пациентов [33].

Считается, что нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) служит ключевым модулятором нейропластичности и участвует в патогенезе шизофрении и депрессии [34]. Хотя BDNF не является специфической синаптической молекулой, исследования демонстрируют, что сниженный уровень BDNF в сыворотке крови пациентов с шизофренией связан с более тяжелой депрессивной симптоматикой [35], особенно на ранних стадиях шизофрении [36]. Исследование Nap и соавт. пациентов с шизофренией с депрессивными проявлениями, находившихся на протяжении 12 нед. на монотерапии оланзапином, продемонстрировало, что сниженное содержание BDNF значительно увеличилось после лечения, а выраженность депрессивных симптомов уменьшилась [37]. Установлено, что при шизофрении концентрация другого нейротрофического фактора в сыворотке крови — нейротрофина-3 (neurotrophin 3,

NT-3) — повышается только при наличии депрессивных симптомов. Не было замечено различий в уровне NT-3 между больными шизофренией и контрольной группой пациентов [38].

Методы нейровизуализации депрессивных проявлений при шизофрении

Другим важным методом исследования при шизофрении является нейровизуализация. В метаанализе 4474 пациентов с шизофренией и 5098 участников контрольной группы посредством снимков мозга anomalies толщины и площади поверхности коры наблюдали уменьшение объема серого вещества в областях, которые были определены как центральные как при шизофрении [39], так и при депрессии [40]. Уменьшение объема серого вещества в префронтальной коре, а именно в медиальной части правой верхней лобной, медиальной орбитофронтальной, а также верхней и средней фронтальных извилин, связано с депрессивными симптомами у пациентов с шизофренией. Кроме того, наличие депрессивных проявлений в структуре шизофрении оказывало более значимое влияние на уменьшение объема серого вещества, чем негативные симптомы [41]. По данным магнитно-резонансной морфометрии, сравнение между собой пациентов с шизофренией с депрессивными проявлениями и без таковых со здоровой выборкой показало следующие результаты: у пациентов с депрессивной симптоматикой при шизофрении выраженные структурные anomalies серого вещества в основном были сосредоточены в поясной извилине [42]. Изменение объема серого вещества оказалось более выраженным у пациентов с первым эпизодом шизофрении с депрессивными симптомами, а именно: уменьшался объем серого вещества в теменной, лобной и височной доле, в особенности в зонах Брока и Вернике, а также в префронтальной коре [43]. Сравнивая пациентов с депрессивным эпизодом с психотическими симптомами и пациентов с шизофренией и депрессивными проявлениями, установили уменьшение объема серого вещества в левой области покрышки и левой лобной доле у второй группы обследуемых [44].

Хотя электроэнцефалография не является методом нейровизуализации, именно за счет этого метода исследования Shog и соавт. получили данные о том, что пациенты с шизофренией и депрессией

обладают меньшей степенью иерархической взаимосвязи с низкой сегрегацией информации по сравнению со здоровыми индивидуумами [45].

В исследовании на животных моделях оценивали *in vivo* двухфотонную визуализацию кальция и электрофизиологические записи в сочетании с поведенческим фенотипированием. Для создания модели мышей с шизофренией животным вводили дизоцилпин (антагонист N-метил-D-аспартата, NMDA); для создания депрессогенных факторов через 3 дня после инъекции использовали наклон клетки, влажные постельные принадлежности, принудительное плавание, лишение сна и физическое сдерживание. В результате исследования было установлено, что шизофрения с депрессией выражается множеством симптомов, включая беспомощность, ангедонию и сниженную фильтрацию сенсорной информации, имея более худшие показатели этих симптомов, чем только при депрессии или шизофрении. Такие поведенческие дефициты связаны с нарушением нейронной активности кальция в лобной коре и таламических ядрах [46, 47].

Генетические предикторы у пациентов при шизофрении с депрессивной симптоматикой

Исследование генов-кандидатов продемонстрировало наличие нескольких общих генов депрессивных проявлений при шизофрении. Одним из них является ген, кодирующий метилентетрагидрофолатредуктазу (*MTHFR*) [48]. В работе мы не обнаружили взаимосвязи с полиморфизмом *MTHFR C677*, но при этом выявили, что более высокий уровень гомоцистеина может оказаться фактором риска развития депрессивных симптомов у пациентов с шизофренией [49].

Низкая концентрация продуктов генов *BDNF* и *SIRT1* может быть ответственна за возникновение депрессивных проявлений у пациентов с шизофренией [50]. Однако ген *BDNF* имеет множество однонуклеотидных полиморфизмов, которые демонстрируют сильное неравновесие по сцеплению и взаимодействуют друг с другом, потенциально влияя на восприимчивость к психическим заболеваниям, в связи с чем необходимо дальнейшее более детальное изучение этого гена. [51]. Белок, который кодирует ген *SIRT1*, входит в класс сиртуинов, чья функция еще до конца не изучена, однако уже имеются данные о том, что этот ген может играть роль в развитии депрессии [52].

В одном из исследований продемонстрировали предварительные результаты того, что ген *SIRT1* делает пациентов с шизофренией более склонными к депрессивным симптомам [53].

Окситоцин как регулировщик социального и эмоционального поведения служит перспективным кандидатом для определения уязвимости к шизофрении. Исследования на пациентах с шизофренией указывают на возможное участие окситоцина в формировании дефицита когнитивных и социальных функций за счет чрезмерной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, которая служит известным механизмом, способствующим возникновению нейродегенеративных изменений при шизофрении. Благодаря своему участию в распознавании эмоций и мимики, окситоцин стал отправной точкой для исследований патофизиологии негативных и депрессивных симптомов шизофрении, особенно сниженной эмоциональной экспрессии. Результаты исследования Broniarczyk-Czarniak и соавт. показали связь между экспрессией гена *OXT* на уровнях мРНК и белка с тяжестью депрессивных симптомов пациентов, которые страдали шизофренией [54].

Особое внимание исследователей привлекает влияние нарушений липидного обмена у пациентов с шизофренией. Была предположена ассоциация депрессивных проявлений на генетическом уровне. Получены предварительные данные о том, что полиморфизм rs7754840 гена *CDKAL1*, который играет важную роль в метаболизме липидов, может быть причастен к развитию депрессивных симптомов шизофрении у пациентов, ранее не принимавших лекарственных средств [55]. Li в своем исследовании продемонстрировал, что ген аполипопротеина E (*APOE E2*) связан с развитием депрессивных симптомов у пациентов с шизофренией [56].

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация результатов

В настоящем обзоре литературы суммировали разрозненные данные о биологических маркерах депрессивной симптоматики при шизофрении. При анализе данных о показателях крови можно сделать заключение о том, что на текущий момент этот метод не может считаться специфическим для диагностики депрессивных проявлений при шизофрении. Изменения концентрации белков [С-реактивного

белка, растворимого рецептора активатора урокиназного активатора плазминогена suPAR, ферментов (супероксиддисмутаза), метаболических показателей (триглицеридов и липопротеинов низкой плотности) и показателей гормонального профиля (лептина, адипонектина)] могут обнаруживаться и при других нозологиях.

Анализируя опубликованные исследования о показателях крови, мы получили информацию о влиянии нейротрофических факторов. NT-3 значительно увеличился, а уровень BDNF — снижался при депрессивных симптомах у пациентов с шизофренией. Однако в настоящий момент эти сведения нельзя использовать в качестве диагностического признака из-за ограниченной специфичности, поскольку сниженный уровень BDNF наблюдается и при ряде других психических расстройств. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что показатели крови на этом этапе не могут служить специфическими идентификаторами для обнаружения депрессивных проявлений у пациентов с шизофренией, в связи с чем была предпринята попытка проанализировать другие методы исследования.

Существует необходимость в разъяснении нейронных механизмов ухудшения течения основного заболевания с депрессивными симптомами, чтобы определить новые терапевтические цели и методы лечения шизофрении [57]. Исследуя депрессию и психоз, Lalouis и соавт. [58] предположили, что подход, основанный на нейробиологических данных, более точно предсказывает симптоматические и функциональные ремиссии по сравнению с традиционными диагностическими категориями при прогнозировании течения заболевания. Наблюдалось уменьшение объема серого вещества [41] в теменной, лобной и височной доле, особенно в зонах Брока и Вернике [43], а также в префронтальной коре: в медиальной части правой верхней лобной, медиальной орбитофронтальной, верхней и средней фронтальных извилин [42, 44]. В нескольких исследованиях подтвердили уменьшение объема серого вещества при депрессивных проявлениях при шизофрении, тогда как другие результаты нуждаются в подтверждении при помощи дополнительных тестирований [45–47].

Также были представлены результаты анализа генов-кандидатов, вносящих вклад в развитие депрессивных симптомов при шизофрении. Гены

SIRT1 [50, 53], *OXT* [54], *CDKAL1* [55] и *APOE* [56] могут способствовать развитию депрессивной симптоматики в выборке пациентов с шизофренией. Однако сведения в отношении гена *MTHFR* оказались противоречивыми и нуждаются в дополнительном изучении [48, 49]. Генетические исследования немногочисленны, хотя поиск генетических ассоциаций можно назвать одной из самых перспективных будущих моделей исследования биологических маркеров, в том числе у пациентов с депрессивными проявлениями при шизофрении. Еще одной не менее важной проблемой для клинических специалистов является необходимость проводить дифференциальную диагностику депрессивных симптомов при шизофрении с нежелательными реакциями антипсихотической терапии [59, 60], злоупотреблением психоактивных веществ [61] и выявлением возможных проявлений психоза, которые могут обуславливать депрессию [62, 63]. Значимым вопросом в диагностике служит разграничение депрессивной и негативной симптоматики [64]. Некоторые исследователи выдвигают гипотезу о том, что негативные симптомы характерны не только для шизофрении, но и для депрессивного расстройства [65]. Негативные симптомы также могут оказывать вторичными по отношению к депрессии или накладываться на депрессивные [66]. Другие исследователи выделяют лишь некоторые общие черты (анергия, бедность речи, ангедония), предлагая проводить диагностику по симптоматическому уровню: для депрессии — безнадежность, пессимистические и суицидальные мысли; для негативных симптомов — сглаженный аффект, объективную подавленность, бедность речи, социальную изоляцию, сниженное внимание [57]. Однако сетевой анализ продемонстрировал, что депрессивные симптомы при шизофрении слабо связаны с негативными и, следовательно, хорошо различимы [67]. В связи с трудностями, возникающими на этапе проведения дифференциальной диагностики депрессивных проявлений при шизофрении, значимая часть пациентов не получает корректного лечения, и именно поэтому поиск биологических маркеров становится таким важным [29].

Ограничения

Ограничением нашей работы стал 6-летний период анализа публикаций. Включенные в обзор исследования оказались заметно неоднородными (диагностику

депрессивных проявлений при шизофрении проводили различными способами), в выборку были добавлены как получавшие, так и не получавшие лекарственных препараты пациенты. Данные о биологических маркерах представляют исследовательский интерес, но перед внедрением в клиническую практику должны пройти процедуры стандартизации и валидации, определения чувствительности и специфичности для использования в качестве надежных диагностических маркеров. Практическая значимость полученных результатов заключается в том, что применение нейробиологических методов исследования в диагностике депрессивных проявлений при шизофрении может значимо улучшить научно-исследовательскую практику, что в перспективе облегчит клиническую работу психиатров. Это в том числе касается трудностей при дифференциальной диагностике с негативными проявлениями, которые в настоящий момент считаются значимыми. Не менее важным фактором ранней выявляемости депрессивных признаков при шизофрении служит профилактика тяжелого осложнения — завершённой попытки суицида. В целом результаты обзора указывают на значительный потенциал нейробиологии в диагностике депрессивных проявлений при шизофрении. Представленные методы могут помочь существенно улучшить диагностику шизофрении и, следовательно, положительно повлиять на качество лечения и жизни пациентов с этим заболеванием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последнее десятилетие появилось достаточное число исследований, посвященных поиску нейробиологической стороны депрессивных проявлений при шизофрении. Однако по-прежнему слишком рано говорить о применении этих диагностических методов в рутинной практике клиницистов. Дальнейшие поиски биологических маркеров помогут внести большую ясность в понимание процесса возникновения депрессивных проявлений при шизофрении и, соответственно, повлияют на выбор приоритетного метода лечения.

История публикации

Рукопись поступила: 26.03.2024

Рукопись принята: 22.09.2024

Опубликована онлайн: 26.09.2024

Вклад авторов: Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цитировать:

Султанова Р.И., Гашкаримов В.Р., Ефремов И.С., Асадуллин А.Р. Биологические методы диагностики депрессивных симптомов при шизофрении: нарративный обзор литературы // *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т.5, №3. СР15525. doi: 10.17816/CP15525

Сведения об авторах

***Рената Ильдаровна Султанова**, врач-психиатр, ООО «Чайка Москва-Сити»: ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6679-4454>, e-Library SPIN-код: 8284-8451

E-mail: renatasu@mail.ru

Вадим Римович Гашкаримов, врач-психиатр, Республиканская клиническая психиатрическая больница;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9944-141X>, e-Library SPIN-код: 3828-4634

Илья Сергеевич Ефремов, к.м.н., ассистент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии с курсами ИДПО, ФГБОУ ВО «Башкирский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России; младший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9994-8656>, e-Library SPIN-код: 9983-8464

Азат Раилевич Асадуллин, д.м.н., профессор, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии, Башкирский Государственный Медицинский Университет; Директор центра молекулярной медицины, Уфимский университет науки и технологий; Ведущий научный сотрудник института персонализированной психиатрии и неврологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; Профессор кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7148-4485>, e-Library SPIN-код: 3740-7843

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2013. 947 p. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596
2. Bleuler E. Dementia praecox, oder Gruppe der Schizophrenien. Leipzig und Vienna: F. Deuticke; 1911. 420 S.

3. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic criteria for research ICD-10. Geneva: World Health Organization; 1993. 248 p.
4. Upthegrove R, Marwaha S, Birchwood M. Depression and schizophrenia: cause, consequence, or trans-diagnostic issue? *Schizophr Bull*. 2017;43(2):240–244. doi: 10.1093/schbul/sbw097
5. Mosolov SN. Diagnosis and treatment depression in schizophrenia. *Consort Psychiatr*. 2020;1(2):29–42. doi: 10.17816/CP29-42
6. Bassett AS, Bury A, Honer WG. Testing Liddle's three-syndrome model in families with schizophrenia. *Schizophr Res*. 1994;12(3):213–221. doi: 10.1016/0920-9964(94)90031-0
7. Mosolov SN, Malyutin AV, Pikalov AA. [Effect of Lurasidone on symptoms of schizophrenia in five-factor dimensional model: pooled analysis of two short-term, randomized, double-blind, placebo-controlled studies in patients from Russia and Ukraine]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(12):29–37. Russian. doi: 10.17116/jnevro201911912129
8. ICD-11 for mortality and morbidity statistics [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 25]. Available from: <https://icd.who.int/browse/2018/mms/en>
9. Pavlichenko AV, Kulygina MA, Kostyuk GP. [Schizophrenia and other psychotic disorders in ICD-11 and DSM-5: evolution of the concepts and current status]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6 Iss. 2):5–12. Russian.
10. Liu J, Chan TCT, Chong SA, et al. Impact of emotion dysregulation and cognitive insight on psychotic and depressive symptoms during the early course of schizophrenia spectrum disorders. *Early Interv Psychiatry*. 2020;14(6):691–697. doi: 10.1111/eip.12895
11. Kim M, Lee Y, Kang H. Effects of Exercise on Positive Symptoms, Negative Symptoms, and Depression in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(4):3719. doi: 10.3390/ijerph20043719
12. Novitskiy MA, Shnayder NA, Bugay VA, et al. [Use of parametric methods and questionnaires for the study of depressive and anxiety disorders in schizophrenia]. *Doctor.Ru*. 2021;20(5):55–61. Russian. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-55-61
13. Siris SG, Braga RJ. Depression in schizophrenia [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 12]. Available from: <https://medilib.ir/uptodate/show/14791>
14. Mazom GE, Ganzenko MA, Rukavishnikov GV, et al. [Depression in schizophrenia: approaches to therapy: methodological recommendations]. Saint Petersburg: V. M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; 2020. 22 p. Russian.
15. Andira S, Nuralita NS. [Influence of Sexual Differences on Depressive Symptom of Schizophrenia Patients in Rumah Sakit Jiwa Prof. Dr. M. Ildrem Medan North Sumatra 2017]. *Buletin Farmatera*. 2018;3(2):97–108. Indonesian.
16. Häfner H. From onset and prodromal stage to a life-long course of schizophrenia and its symptom dimensions: how sex, age, and other risk factors influence incidence and course of illness. *Psychiatry J*. 2019;9804836. doi: 10.1155/2019/9804836
17. Wang TT, Beckstead JW, Yang CY. Social interaction skills and depressive symptoms in people diagnosed with schizophrenia: The mediating role of auditory hallucinations. *Int J Ment Health Nurs*. 2019;28(6):1318–1327. doi: 10.1111/inm.12643
18. McGinty J, Haque MS, Upthegrove R. Depression during first episode psychosis and subsequent suicide risk: a systematic

- review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2018;195:58–66. doi: 10.1016/j.schres.2017.09.040
19. Vauth R, Carpiniello B, Turczyński J, et al. Relationship between clinical outcomes measures and personal and social performance functioning in a prospective, interventional study in schizophrenia. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2021;30(2):e1855. doi: 10.1002/mpr.1855
 20. Rostami R, Kazemi R, Khodaie-Ardakani MR, et al. The Persian version of the Calgary depression scale for schizophrenia (CDSS-P). *Asian J Psychiatry.* 2019;45:44–49. doi: 10.1016/j.ajp.2019.08.017
 21. Hettige NC, Bani-Fatemi A, Sakinofsky I, et al. A biopsychosocial evaluation of the risk for suicide in schizophrenia. *CNS Spectr.* 2018;23(4):253–263. doi: 10.1017/S1092852917000128
 22. Sher L, Kahn RS. Suicide in schizophrenia: an educational overview. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(7):361. doi: 10.3390/medicina55070361
 23. Simon GE, Stewart C, Yarbrough BJ, et al. Mortality rates after the first diagnosis of psychotic disorder in adolescents and young adults. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(3):254–260. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4437
 24. Schwarz E, Guest P, Rahmoune H et al. Identification of a biological signature for schizophrenia in serum. *Mol Psychiatry* 17. (2012);494–502. doi: 10.1038/mp.2011.42
 25. Stoeber G, Opler LA, Reis HJ, Schmitt A, Convit A, Lawrie SM, et al. Schizophrenia: from the brain to peripheral markers. A consensus paper of the WFSBP task force on biological markers. *World J Biol Psychiatry.* 2009;10(2):127–55. doi: 10.1080/15622970802573031
 26. DiCenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the 5S model into a 6S model. *Evid Based Nurs.* 2009;12(4):99–101. doi: 10.1136/ebn.12.4.99
 27. Faugere M, Micoulaud-Franchi JA, Faget-Agius C, et al. High C-reactive protein levels are associated with depressive symptoms in schizophrenia. *J Affect Disord.* 2018;225:671–675. doi: 10.1016/j.jad.2017.08.071
 28. Fang X, Chen L, Wang D, et al. Metabolic profiling identifies TC and LDL as potential serum biomarkers for depressive symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2019;281:112522. doi: 10.1016/j.psychres.2019.112522
 29. Xu J, Jiao Y, Xing M, et al. Increased plasma leptin as a novel predictor for psychopathological depressive symptoms in chronic schizophrenia. *Gen Psychiatr.* 2018;31(3):e100018. doi: 10.1136/gpsych-2018-100018
 30. Kumar P, Kraal AZ, Prawdzik AM, et al. Dietary glutamic acid, obesity, and depressive symptoms in patients with schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2021;11:620097. doi: 10.3389/fpsy.2020.620097
 31. Miller BJ, McEvoy JP, McCall WV, et al. Lower adiponectin levels as a predictor of depressive symptoms in African-American males with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2022;250:134–136. doi: 10.1016/j.schres.2022.11.01
 32. Lang XE, Zhang H, Wang N, et al. Elevated activity of plasma superoxide dismutase in never-treated first-episode schizophrenia patients: Associated with depressive symptoms. *Schizophr Res.* 2020;222:291–296. doi: 10.1016/j.schres.2020.05.032
 33. Bigseth TT, Engh JA, Egeland J, et al. Exploring low grade inflammation by soluble urokinase plasminogen activator receptor levels in schizophrenia: a sex-dependent association with depressive symptoms. *BMC Psychiatry.* 2021;21(1):527. doi: 10.1186/s12888-021-03522-6
 34. Peng S, Li W, Lv L, et al. BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression. *Discov Med.* 2018;26(143):127–136.
 35. Manchia M, Isayeva U, Collu R, et al. Converging Evidence Points to BDNF as Biomarker of Depressive Symptoms in Schizophrenia-Spectrum Disorders. *Brain Sci.* 2022;12(12):1666. doi: 10.3390/brainsci12121666
 36. Wu Y, Du X, Yang R, et al. Association Between Depressive Symptoms and Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Patients with First-Episode and Drug-Naïve Schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2022;13:911384. doi: 10.3389/fpsy.2022.911384
 37. Han D, Sun D, Xiu M, et al. Association between the improvement in depressive symptoms and serum BDNF levels in drug-naïve first episode patients with schizophrenia: a longitudinal follow-up. *Psychoneuroendocrinology.* 2021;133:105392. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105392
 38. Arabska J, Łucka A, Strzelecki D, et al. In schizophrenia serum level of neurotrophin-3 (NT-3) is increased only if depressive symptoms are present. *Neurosci Lett.* 2018;684:152–155. doi: 10.1016/j.neulet.2018.08.005
 39. van Erp TGM, Walton E, Hibar DP, et al. Cortical brain abnormalities in 4474 individuals with schizophrenia and 5098 control subjects via the enhancing neuro imaging genetics through meta analysis (ENIGMA) consortium. *Biol Psychiatry.* 2018;84(9):644–654. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.04.023
 40. Gray JP, Müller VI, Eickhoff SB, et al. Multimodal abnormalities of brain structure and function in major depressive disorder: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Am J Psychiatry.* 2020;177(5):422–434. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19050560
 41. Siddi S, Nuñez C, Senior C, et al. Depression, auditory-verbal hallucinations, and delusions in patients with schizophrenia: Different patterns of association with prefrontal gray and white matter volume. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2019;283:55–63. doi: 10.1016/j.pscychres.2018.12.001
 42. Wei GX, Ge L, Chen LZ, et al. Structural abnormalities of cingulate cortex in patients with first-episode drug-naïve schizophrenia comorbid with depressive symptoms. *Hum Brain Mapp.* 2021;42(6):1617–1625. doi: 10.1002/hbm.25315
 43. Zhuo C, Fang T, Chen C, et al. Brain imaging features in schizophrenia with co-occurring auditory verbal hallucinations and depressive symptoms – Implication for novel therapeutic strategies to alleviate the reciprocal deterioration. *Brain Behav.* 2021;11(2):e01991. doi: 10.1002/brb3.1991
 44. Ji F, Chen C, Chen M, et al. Brain impairment in chronic schizophrenia patients with depressive symptoms differs from brain impairment in chronic depression patients with psychotic symptoms. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(5):620–621. doi: 10.4103/0366-6999.226060
 45. Shor O, Yaniv-Rosenfeld A, Valevski A, et al. EEG-based spatio-temporal relation signatures for the diagnosis of depression and schizophrenia. *Sci Rep.* 2023;13(1):776. doi: 10.1038/s41598-023-28009-0
 46. Liu J, Zheng L, Fang T, et al. Exploration of the cortical pathophysiology underlying visual disturbances in schizophrenia comorbid with depressive disorder — An evidence from mouse model. *Brain Behav.* 2021;11(5):e02113. doi: 10.1002/brb3.2113
 47. Zhou C, Kong D, Zhu X, et al. Rethinking schizophrenia and depression comorbidity as one psychiatric disorder entity: evidence from mouse model. *Front Neurosci.* 2020;14:115. doi: 10.3389/fnins.2020.00115

48. Wan L, Li Y, Zhang Z, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):242. doi: 10.1038/s41398-018-0276-6
 49. Zhang Y, Zhao J, Wang W, et al. Homocysteine, but not MTHFR gene polymorphism, influences depressive symptoms in patients with schizophrenia. *J Affect Disord*. 2020;272:24–27. doi: 10.1016/j.jad.2020.03.121
 50. Fang X, Chen Y, Wang Y, et al. Depressive symptoms in schizophrenia patients: a possible relationship between SIRT1 and BDNF. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;95:109673. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109673
 51. Shkundin A, Halaris A. Associations of BDNF/BDNF-AS SNPs with depression, schizophrenia, and bipolar disorder. *J Pers Med*. 2023;13(9):1395. doi: 10.3390/jpm13091395
 52. Lu G, Li J, Zhang H, et al. Role and possible mechanisms of Sirt1 in depression. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:8596903. doi: 10.1155/2018/8596903
 53. Wang D, Tang W, Zhao J, et al. A comprehensive analysis of the effect of SIRT1 variation on the risk of schizophrenia and depressive symptoms. *Front Genet*. 2020;11:832. doi: 10.3389/fgene.2020.00832
 54. Broniarczyk-Czarniak M, Szemraj J, Śmigielski J, et al. The role of OXT, OXTR, AVP, and AVPR1a gene expression in the course of schizophrenia. *Curr Issues Mol Biol*. 2022;44(1):336–349. doi: 10.3390/cimb44010025
 55. Hughes ZH, Hughes LM, Khan SS. Genetic contributions to risk of adverse pregnancy outcomes. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2023;17(11):185–193. doi: 10.1007/s12170-023-00729-y
 56. Li W. Association of APOE E2 and low-density lipoprotein with depressive symptoms in Chinese senile schizophrenia inpatients: A cross-sectional study. *Schizophr Res Cogn*. 2020;23:100193. doi: 10.1016/j.scog.2020.100193
 57. Krynicki CR, Upthegrove R, Deakin JFW, et al. The relationship between negative symptoms and depression in schizophrenia: A systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(5):380–390. doi: 10.1111/acps.12873
 58. Lalouis PA, Schmaal L, Wood SJ, et al. Neurobiologically based stratification of recent-onset depression and psychosis: identification of two distinct transdiagnostic phenotypes. *Biol Psychiatry*. 2022;92(7):552–562. doi: 10.1016/j.biopsych.2022.03.021
 59. Ruderfer DM, Ripke S, McQuillin A, et al. Genomic dissection of bipolar disorder and schizophrenia, including 28 subphenotypes. *Cell*. 2018;173(7):1705–1715.e16. doi: 10.1016/j.cell.2018.05.046
 60. van Rooijen G, Vermeulen JM, Ruhé HG, et al. Treating depressive episodes or symptoms in patients with schizophrenia. *CNS Spectr*. 2019;24(2):239–248. doi: 10.1017/S1092852917000554
 61. Naguy A. Depression in schizophrenia – A good or bad omen? *Asia Pac Psychiatry*. 2018;10(2):e12312. doi: 10.1111/appy.12312
 62. Mosolov SN, Tsukarzi EE. Psychopharmacotherapy of schizophrenia. In: *Psihiatriya: nacional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. p. 252–278. Russian.
 63. Maslenikov NE, Tsukarzi EE, Mosolov SN. [Algorithm of biological treatment for depression in schizophrenia]. *Sovremennaja terapija psihicheskikh rasstrojstv*. 2019;(1):31–40. Russian. doi: 10.21265/PSYPH.2019.34.92.005
 64. Edwards CJ, Garety P, Hardy A. The relationship between depressive symptoms and negative symptoms in people with non-affective psychosis: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2019;49(15):2486–2498. doi: 10.1017/S0033291719002381
 65. Guessoum SB, Le Strat Y, Dubertret C, et al. A transnosographic approach of negative symptoms pathophysiology in schizophrenia and depressive disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020;99:109862. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.109862
 66. Correll CU, Schooler NR. Negative symptoms in schizophrenia: a review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:519–534. doi: 10.2147/NDT.S225643
 67. Demyttenaere K, Anthonis E, Correll CU. Depressive symptoms and PANSS symptom dimensions in patients with predominant negative symptom schizophrenia: a network analysis. *Front Psychiatry*. 2022;13:795866. doi: 10.3389/fpsy.2022.795866
-

Современная концепция шизоаффективного расстройства: нарративный обзор литературы

The modern concept of schizoaffective disorder: a narrative review

doi: 10.17816/CP15513

Обзор

Aleksey Pavlichenko^{1,2}, Natalia Petrova³,
Andrey Stolyarov³

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

² Samara State Medical University, Samara, Russia

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Алексей Павличенко^{1,2}, Наталия Петрова³,
Андрей Столяров³

¹ Московский государственный университет

им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

² Самарский государственный медицинский университет,
Самара, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: Schizoaffective disorder (SAD) is one of the most complex and controversial diagnoses in clinical psychiatry. Despite the significant changes that have occurred in the conceptualization of SAD in modern classifications and the publications of recent years, many unresolved issues remain regarding the disease, from the point of view of clinical psychiatry and basic neuroscience.

AIM: The purpose of this paper is to summarize published data on the concept of SAD, its clinical characteristics, cognitive profile, potential biomarkers, as well as the place of the disease in the following modern international classifications: the International Classification of Diseases (ICD) 9th, 10th and 11th revisions, and the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5).

METHODS: We undertook a review of the scientific studies in the relevant bibliographic systems and databases (eLIBRARY, PubMed) of the past 15 years. The descriptive analysis method was used to summarize the collected information. A total of 70 publications were selected for review, including different versions of international classifications of diseases (ICD and DSM-5).

RESULTS: There has been some improvement in the inter-rater reliability of SAD criteria in modern classifications, but this has not yet led to a clearer understanding among mental health specialists, while the various subtypes of SAD identified so far fail to account for the heterogeneity in the clinical presentation of the disorder. The dimensional approach to diagnosing SAD, according to which the intensity of psychotic and affective symptoms can fluctuate over time and they can influence one another, more accurately reflects the disease's ability to embody different forms. Basic research does not support the identification of a distinct cognitive, neuroimaging, or immunological SAD endophenotype that differs qualitatively from schizophrenia and affective psychoses.

CONCLUSION: The conceptualization of SAD remains incomplete, and new approaches rooted in neuroscience are needed to better understand the coexistence of affective and psychotic symptoms.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Шизоаффективное расстройство (ШАР) — один из самых сложных и дискуссионных диагнозов в клинической психиатрии. Несмотря на значительные изменения в концептуализации ШАР в современных классификациях болезней и публикациях последних лет, в отношении этого заболевания остается множество нерешенных вопросов с точки зрения клинической психиатрии и фундаментальных нейронаук.

ЦЕЛЬ: Целью работы было обобщить опубликованные данные о концепции ШАР, его клинических характеристиках, когнитивном профиле, потенциальных биомаркерах, а также о месте этого заболевания в следующих современных международных классификациях: Международной классификации болезней (МКБ) 9-го, 10-го и 11-го пересмотра и Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 5th edition — DSM-5).

МЕТОДЫ: Выполнен обзор научных исследований в релевантных библиографических системах и базах данных (eLIBRARY, PubMed) за последние 15 лет. Для обобщения полученной информации был использован описательный анализ. Всего для обзора отобрано 70 публикаций, включая различные версии международных классификаций болезней (МКБ и DSM-5).

РЕЗУЛЬТАТЫ: Некоторое улучшение межрейтинговой надежности критериев ШАР в современных систематиках пока не привело к лучшему их пониманию специалистами, а различные выделенные подтипы ШАР не могут объяснить гетерогенность клинической картины этого расстройства. ДимENSIONАЛЬНЫЙ подход к диагностике ШАР лучше соответствует изменчивой природе заболевания. Согласно ему интенсивность психотических и аффективных симптомов может меняться в разные периоды времени и они могут взаимно влиять друг на друга. Фундаментальные исследования не поддерживают выделение особого когнитивного, нейровизуализационного или иммунологического эндотипа ШАР, качественно отличного от шизофрении и аффективных расстройств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Концептуализация ШАР в настоящее время далека от завершения. Чтобы лучше понять природу одновременного существования аффективных и психотических симптомов, необходимы новые концептуальные подходы, основанные на достижениях нейронаук.

Keywords: *schizoaffective disorder; ICD-9; ICD-10; ICD-11; DSM-5; biomarkers; cognitive functioning*

Ключевые слова: *шизоаффективное расстройство; МКБ-9; МКБ-10; МКБ-11; DSM-5; биомаркеры; когнитивное функционирование*

ВВЕДЕНИЕ

Шизоаффективное расстройство (ШАР) — это, несомненно, одна из наиболее значимых проблем современной клинической психиатрии, актуальность которой возрастает в связи с накоплением большого массива новых данных и созданием новых классификационных систем [1]. Несмотря на широкое применение этой диагностической категории, она характеризуется низкой диагностической стабильностью и валидностью [2]. Продолжаются дискуссии о том, является ли ШАР типом шизофрении, типом биполярного аффективного расстройства (БАР), самостоятельной диагностической категорией, или лучше

представить его в рамках континуума различного сочетания психотических и аффективных симптомов. Более четкое определение ШАР сможет уменьшить гетерогенность и повысить валидность диагностической категории «шизоаффективное расстройство» [1]. Согласно итогам опроса 873 специалистов из разных стран мира, уровень диагностического согласия для предложенных в Международной классификации болезней (МКБ) 11-го пересмотра (МКБ-11) критериев ШАР был средним (каппа Коэна — коэффициент межэкспертного согласия — $\kappa=0,38$), но этот показатель оказался значительно выше, чем степень согласованности между специалистами в отношении

критериев ШАР в МКБ-10 ($\kappa=0,27$) [3]. В полевых исследованиях, предваряющих выход Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 5th edition, DSM-5), межрейтинговая надежность ШАР оказалась средней ($\kappa=0,5$), что ниже, чем у биполярного расстройства I типа ($\kappa=0,56$), но выше, чем у шизофрении ($\kappa=0,46$) [4]. В более позднем исследовании межрейтинговая надежность диагноза ШАР по критериям DSM-5 была ниже ($\kappa=0,57$), чем у диагнозов «Шизофрения», «Биполярное расстройство» и «Большое депрессивное расстройство» — в среднем на 19–22% при анализе 7912 пациентов разными экспертами, что говорит о важности повторной диагностики пациентов с ШАР [5]. Кроме того, низкий уровень надежности этого диагноза получен при изучении детской и подростковой популяции ($\kappa=0,27$), что значительно ниже, чем у диагноза «Шизофрения» ($\kappa=0,56$) и «Биполярное расстройство» ($\kappa=0,64$) [6]. Изучение 33 пациентов с помощью интервью M.I.N.I. (короткое стандартизированное диагностическое интервью для основных психиатрических заболеваний в DSM-IV и МКБ-10), наблюдавшихся в психиатрическом стационаре г. Москвы с диагнозом «Шизоаффективное расстройство» (F25 по МКБ-10), показало, что в 23 (69,7%) наблюдениях состояние соответствовало диагностическим критериям БАР, и лишь у 10 (30,3%) больных диагноз «Шизоаффективное расстройство» был подтвержден [7].

Цель работы — обобщить российские и зарубежные публикации, посвященные концепции ШАР, его клиническим характеристикам, когнитивному профилю, потенциальным биомаркерам, а также эволюции рубрики «Шизоаффективное расстройство» в международных классификациях, включая МКБ-9, -10 и -11, а также DSM-5.

МЕТОДЫ

Критерии соответствия

В работу включали:

- оригинальные исследования, посвященные концептуализации, клиническим характеристикам, дифференциальной диагностике, коморбидности, когнитивному профилю и потенциальным биомаркерам ШАР, в которых ШАР или его типы выделяли в отдельные четко очерченные группы или подгруппы;

- международные классификации болезней (МКБ-9, МКБ-10, МКБ-11, DSM-5).

Исключали:

- клинические случаи;
- серии случаев;
- статьи, посвященные терапии ШАР.

Источники информации

Работу проводили с февраля по август 2023 года. Осуществлен поиск источников в научной электронной библиотеке eLibrary и базе данных PubMed (полнотекстовые статьи) с фокусом на публикации за последние 15 лет (2008–2023 гг.). Также в работу было включено 3 наиболее значимых работы по этой теме за более ранний период, где обосновывается разделение 2 основных эндогенных психических заболеваний с доминированием психотических и аффективных расстройств, и вводится термин «шизоаффективное расстройство» [8–10].

Стратегия поиска

Число публикаций при первичном поисковом запросе по ключевым словам в базе данных PubMed составило 1257, в библиотеке eLibrary — 46 источников. В соответствии с критериями включения отобрано 67 публикаций (плюс 3 упомянутых выше работы [8–10]), из которых 56 — на английском, 11 — на русском языке, включая МКБ-9, -10 и -11 и DSM-5. Число публикаций за последние 10 лет составило 47 (70,1%). Стратегия поиска источников представлена на рис. 1.

Процесс отбора

Для отбора публикаций использовали следующие комбинации ключевых слов на русском и английском языке: «шизоаффективное расстройство», «концепция», «диагностика», «schizoaffective disorder», «DSM-5», «ICD-11», «clinical features», «comorbidity», «neuroimaging», «cognitive impairment». Также ключевые слова применяли для поиска связанных слов (например, «schizoaffective disorder» и «comorbidity»).

Анализ результатов

Для обобщения полученной информации был использован описательный подход, который заключался в анализе и оценке данных с точки зрения цели текущего исследования.

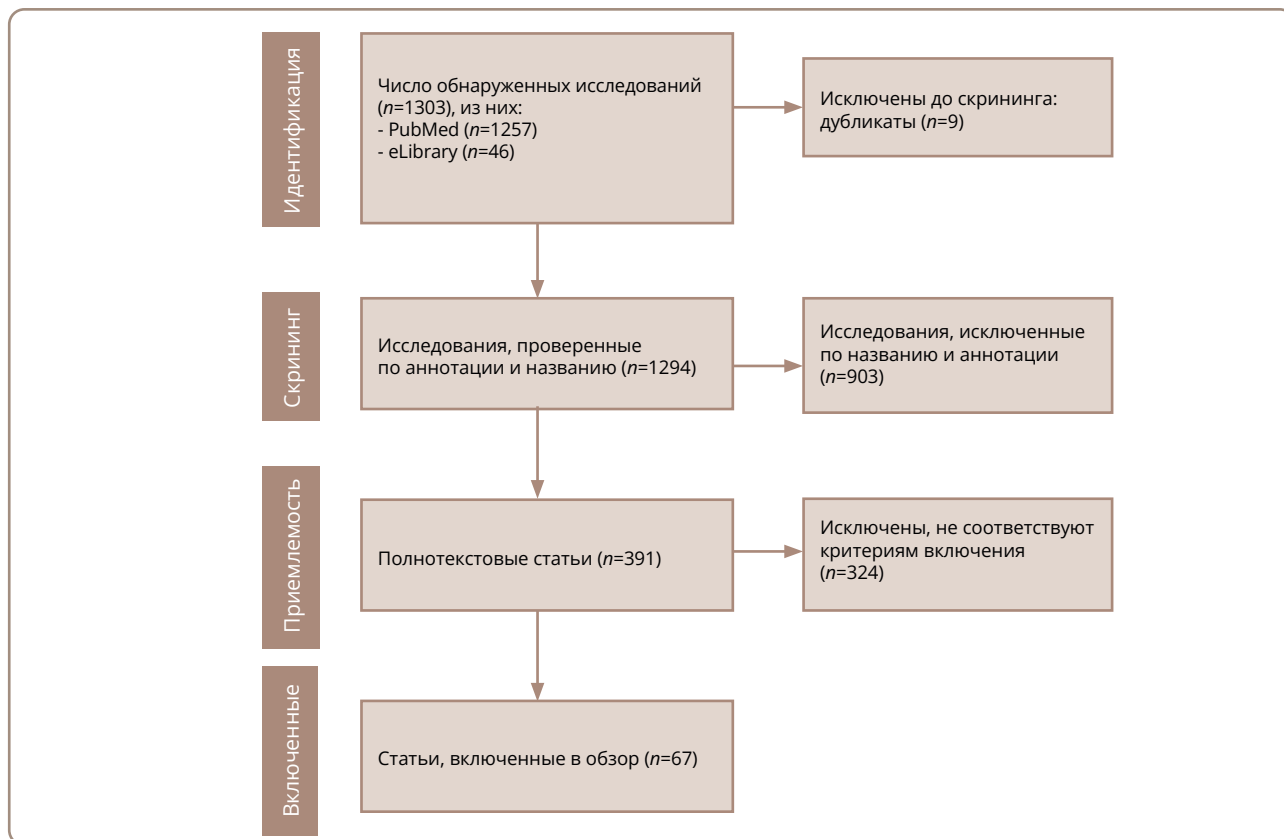


Рис. 1. Стратегия поиска источников.

Примечание. Итоговое число ссылок = 67 + 3 наиболее значимых работы по обозначенной теме за более ранний период [8–10].

Источник: Павличенко А.В. и соавт., 2024

РЕЗУЛЬТАТЫ

Шизоаффективное расстройство в современных классификациях болезней

В 1899 году Е. Kraepelin разделил так называемые функциональные психозы на «ранее слабоумие» («*dementia praecox*») и «маниакально-депрессивное помешательство» («*manisch-depressives irresein*») [8]. В своей более поздней работе 1920 году он сделал заключение о невозможности удовлетворительно различения этих болезней, хотя и признавал наличие пациентов «с необратимым слабоумием» [9]. В 1933 году американский психиатр К. Kasanin ввел термин «шизоаффективный психоз» на основании изучения данных 9 пациентов с хорошим преморбидным функционированием, у которых развилась комбинация психотических и аффективных симптомов с полным выздоровлением через несколько месяцев [10].

МКБ-10 в версии «для клинической работы (клинические описания и диагностические руководства)»

позволяет диагностировать ШАР при наличии в психическом состоянии пациента «одного или предпочтительнее двух» типичных симптомов шизофрении (A-D в МКБ-10), 2 характерных депрессивных симптомов (депрессивный тип), маниакальных симптомов в виде приподнятого настроения или «сочетания менее выраженной приподнятости с раздражительностью» (маниакальный тип) или «сочетания со смешанными биполярными аффективными расстройствами (смешанный тип) [11]. Примечательно, что в этой версии МКБ-10 отсутствует четкое указание на длительность эпизода, а сказано лишь, что шизофренические и аффективные симптомы выражены одновременно «по крайней мере в течение нескольких дней». В то же время, в версии МКБ-10 «для научных исследований» упомянуто, что «расстройство отвечает критериям одного из аффективных расстройств умеренной или тяжелой степени выраженности», то есть длительность депрессивных и смешанных симптомов должна составлять не менее 2 нед., а маниакальных — не менее

1 нед. [12]. Кроме того, в состоянии должен присутствовать один из типичных симптомов шизофрении, куда помимо психотических, совпадающих с критериями шизофрении в версии МКБ-10 «для клинической работы» (критерии «а-г»), также входят симптом дезорганизации мышления («явно неадекватная или разорванная речь или частое использование неологизмов») и кататония («частое возникновение кататонических форм поведения, таких как застывания, восковая гибкость и негативизм»). Длительность симптомов шизофрении должна составлять не менее 2 нед., в пределах одного эпизода они должны выявляться вместе с аффективными симптомами «хотя бы на какое-то время одновременно» [12].

Согласно указаниям МКБ-10, диагноз «Шизоаффективное расстройство» неправилен в тех случаях, когда шизофренические симптомы преобладают в одних эпизодах, а аффективные — в других, и диагностика двух расстройств возможна в тех случаях, когда шизоаффективные эпизоды перемежаются с аффективными эпизодами биполярного аффективного или рекуррентного депрессивного расстройства [11]. С другой стороны, если шизофренические и аффективные симптомы развивались вместе и находились «в относительном равновесии по тяжести и продолжительности» по отношению друг к другу, то диагноз ШАР должен быть поставлен, даже если симптомы шизофрении сами по себе оправдывали бы диагноз «Шизофрения» [11]. Таким образом, в МКБ-10 игнорируется иерархический принцип диагностики, который длительное время превалировал в психиатрии, где значимость психотических симптомов была выше аффективных [13]. В частности, в МКБ-9 ШАР помещено в группу шизофрении, а не в отдельную рубрику [14]. Также отмечается, что факт наличия бредовых или галлюцинаторных расстройств, не конгруэнтных аффекту, включая симптомы первого ранга, сам по себе недостаточен для диагностики ШАР, если эта симптоматика не предшествовала развитию аффективных синдромов и/или не оставалась после их редукции [12].

Согласно МКБ-11, диагноз ШАР правилен в том случае, когда текущий эпизод одновременно отвечает диагностическим критериям шизофрении и маниакального или смешанного, или депрессивного эпизода средней или тяжелой степени выраженности [15]. Важно также отметить, что в МКБ-11

для диагностики шизофрении потеряли актуальность симптомы первого ранга Курта Шнайдера [16]. В качестве обязательных признаков шизофрении необходимо наличие не менее 1 из следующих 4 симптомов: «устойчивый» бред, «устойчивые» галлюцинации, дезорганизация мыслительного процесса и ощущение пассивности и контроля [15].

Длительность шизоаффективного приступа должна составлять не менее 1 мес., при этом не должна обнаруживаться связь симптомов ШАР с другими болезнями и/или приемом психоактивных средств [15]. Кроме того, дополнить описание клинического состояния пациента можно следующими признаками: первый эпизод болезни, множественные эпизоды болезни или непрерывное течение, а также указать степень тяжести (легкая, средняя, умеренная) позитивных, негативных, когнитивных, маниакальных, депрессивных и психомоторных симптомов по предложенной шкале оценки [15]. Если ранее у пациента не было зарегистрировано шизоаффективных приступов, а симптомы продолжаются не менее 1 мес., то уместен диагноз «Шизоаффективное расстройство, первый эпизод болезни». Если же в течение 1 мес. и более симптомы сохраняются на субклиническом уровне, в том числе в результате лечения, выставляют диагноз «ШАР, первый эпизод, неполная ремиссия». В ситуации, когда в текущем состоянии пациента «никакие клинически значимые симптомы» не выявляются, а раньше «состояние отвечало диагностическим критериям ШАР», ставят диагноз «ШАР, первый эпизод, полная ремиссия». Если в анамнезе пациента встречались эпизоды ШАР или шизофрении, а его текущее состояние удовлетворяет диагностическим критериям ШАР, должен быть поставлен диагноз «ШАР, множественные эпизоды, текущее состояние». Квалификация неполной и полной ремиссии при ШАР с множественными эпизодами осуществляется так же, как и при ШАР с первым эпизодом. Если же симптомы ШАР сохраняются на протяжении не менее 1 года с возможными «короткими периодами их субклинической выраженности», следует ставить диагноз «ШАР, непрерывное течение, текущее состояние». Также при этом состоянии возможна квалификация неполной или полной ремиссии [15].

Эксперты МКБ-11 стремятся разрешить двусмысленности и несоответствия, допущенные в МКБ-10, особенно в версии «для клинической работы», требуя,

чтобы состояние пациента удовлетворяло диагностическим критериям шизофрении, а не только «минимуму одного из симптомов» и депрессивному эпизоду средней или тяжелой степени тяжести, а не «некоторых депрессивных черт» [3]. Кроме того, в МКБ-11 возможна оценка других (помимо аффективных) клинических проявлений ШАР с помощью дополнительных кодов рубрики «симптоматические проявления первично психотических расстройств» [15]. Также диагноз аффективного расстройства с психотическими симптомами может быть заменен на диагноз ШАР в тех случаях, когда психотические симптомы достигают порогового значения для шизофрении.

В МКБ-11 приведены важные аспекты дифференциальной диагностики ШАР [15]. В частности, наличие эпизода ШАР не исключает диагноза шизофрении, и наоборот. И при шизофрении, и при ШАР присутствует не менее 2 характерных симптомов шизофрении в течение 1 мес. или более, однако только при ШАР симптомы шизофрении сосуществуют вместе с аффективными симптомами, отвечающими критериям аффективного эпизода. С другой стороны, при шизофрении аффективные симптомы могут присутствовать, но длиться менее 1 мес. и не достигают степени выраженности депрессии средней или тяжелой степени выраженности, маниакального или смешанного эпизода. Эпизод, который изначально соответствует критериям ШАР, но при котором редуцируются только аффективные симптомы, а продолжительности психотических симптомов без аффективных симптомов оказываются намного дольше, чем длительность их совместного сочетания, должен быть диагностирован как эпизод шизофрении. При депрессивном, маниакальном или смешанном эпизоде аффективных расстройств психотические симптомы могут возникать одновременно с аффективными эпизодами, но они не соответствуют диагностическим требованиям для шизофрении (например, галлюцинации без каких-либо других симптомов шизофрении).

Согласно критерию А по DSM-5, при ШАР необходимо одновременное сосуществование депрессивного или маниакального эпизода и критерия А шизофрении, который включает наличие не менее 2 из 5 симптомов (бред, галлюцинации, дезорганизация речи, кататоническое поведение, негативные симптомы), причем наличие одного из первых 3 обязательно [17].

То есть, фактически первый критерий ШАР в МКБ-11 и DSM-5 совпадают, за исключением того факта, что в DSM-5 среди аффективных эпизодов отсутствуют смешанные. Имеется и существенное отличие между классификациями в понимании ШАР. Так, в классификации DSM-5 для диагностики ШАР необходимо преобладание симптомов нарушений настроения над психотическими симптомами (критерий С) и присутствие в анамнезе галлюцинаций или бредовых идей продолжительностью не менее 2 нед. в отсутствие депрессивных, маниакальных или смешанных симптомов (критерий В). Можно дополнить описание пациента отнесением к депрессивному или биполярному типу ШАР, присутствием кататонических симптомов, а также описанием типа течения (первый эпизод, множественные эпизоды, непрерывное течение) и полной и неполной ремиссией. Кроме того, возможна дополнительная оценка симптомов ШАР согласно Шкале тяжести психотических симптомов (от 0 до 4 баллов): галлюцинации, бредовые идеи, дезорганизация речи, патологическое психомоторное поведение, негативные симптомы, снижение когнитивного функционирования, депрессия, мания [17]. Также в DSM-5 имеется указание на то, что критерий С предназначен для дифференцирования ШАР от шизофрении, а критерий В — для дифференцирования ШАР от депрессивного или биполярного расстройства с психотическими чертами, при которых психотическая симптоматика встречается только во время аффективного эпизода [17].

В табл. 1 представлены основные принципы диагностики ШАР в различных международных классификациях.

Концептуализация шизоаффективного расстройства

В центре психиатрических дебатов постоянно находится вопрос о взаимосвязи и границах расстройств аффективного и шизофренического спектра [18]. Категориальная модель предполагает, что между шизофренией и аффективными расстройствами можно провести четкие границы, и, соответственно, ШАР рассматривается либо как форма шизофрении, либо как форма аффективного расстройства, либо как заболевание, отличное как от шизофрении, так и от аффективных расстройств. Высказывалось мнение, что выделение ШАР как отдельного заболевания

Таблица 1. Диагностика шизоаффективного расстройства в различных международных классификациях болезней

Версия классификации (год издания)	Название	Особенности диагностики	Дополнительные признаки
МКБ-9 (1979)	Рубрика «Шизоаффективный тип», глава «Шизофренические психозы»	Дескриптивный (описательный) подход.	Типы не выделены. Включаются: циркулярная шизофрения, шизоаффективный психоз, периодическая шизофрения.
МКБ-10, версия «для клинической работы» (1993)	Рубрика «Шизоаффективное расстройство», глава «Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства»	Категориальный подход. Шизофренические симптомы встречаются одновременно или последовательно в течение нескольких дней. Обязательно наличие не менее 1 симптома шизофрении (критерии «а-г») и не менее 2 симптомов депрессии или приподнятого настроения, или смешанных биполярных расстройств.	Выделяют маниакальный, депрессивный, смешанный тип. Длительность и тяжесть аффективных эпизодов не указаны.
МКБ-10, версия «для клинической работы» (1993)	Рубрика «Шизоаффективное расстройство», глава «Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства»	Категориальный подход. Шизофренические и аффективные симптомы встречаются «хотя бы на какое-то время одновременно» и в относительном «равновесии». Обязательно наличие не менее 1 симптома шизофрении (критерии «а-г», «е», «ж»). Длительность депрессивных и смешанных симптомов составляет не менее 2 нед., маниакальных — не менее 1 нед. Умеренная или тяжелая степень выраженности аффективных симптомов.	Выделяют маниакальный, депрессивный, смешанный тип.
МКБ-11 (2022)	Рубрика «Шизоаффективное расстройство», глава «Шизофрения и другие первичные психотические расстройства»	Категориально-дименсиональный подход. Шизофренические и аффективные симптомы присутствуют либо одновременно, либо с интервалом в несколько дней. Обязательно наличие критериев шизофрении и депрессивного эпизода умеренной или тяжелой степени тяжести или маниакального, или смешанного аффективных эпизодов. Длительность эпизода — не менее 1 мес. Возможность квалификации первого и множественного эпизодов, непрерывного течения, полной или неполной ремиссии.	Типов не выделено. Возможна оценка дополнительных симптомов с помощью дополнительных кодов с оценкой степени тяжести (легкая, умеренная, тяжелая): позитивные, негативные, депрессивные, маниакальные, когнитивные психомоторные симптомы.
DSM-5 (2013)	Рубрика «Шизоаффективное расстройство», глава «Шизофренический спектр и другие психотические расстройства»	Категориально-дименсиональный подход. Обязательное наличие критерия А шизофрении и критериев депрессивного или маниакального эпизода. Наличие в анамнезе бреда или галлюцинаций не менее 2 нед. в отсутствие аффективных симптомов. Преобладание аффективных симптомов по время приступа. Длительность эпизода — не менее 1 мес. Возможность квалификации первого и множественного эпизодов, непрерывного течения, полной или неполной ремиссии.	Выделяют биполярный и депрессивный тип, а также тип с симптомами кататонии. Возможна дополнительная оценка состояния в рамках Шкалы тяжести психотических симптомов (от 0 до 4 баллов): галлюцинации, бредовые идеи, дезорганизация речи, патологическое психомоторное поведение, негативные симптомы, снижение когниции, депрессия, мания.

является условным и дискуссионным [19]. С другой стороны, одни пациенты с ШАР больше напоминают лиц с шизофренией, а другие — лиц с аффективными заболеваниями [20]. В российской психиатрии шизоаффективный психоз рассматривался, с одной стороны, как благоприятный вариант течения приступообразно-прогредиентной шизофрении, с другой — как отдельное заболевание. Клиническая типология приступов разрабатывалась в рамках деления на аффект- и шизодоминантную форму, различающиеся по длительности симптоматики и степени прогредиентности [21, 22]. В качестве отдельного заболевания шизоаффективный психоз рассматривают в виде шизофренической реакции у шизотипических личностей, имеющих признаки реактивной лабильности, при которой шизофренические психотические симптомы хоть и встречаются в период аффективных фаз, но патогенетически с ними не связаны [23].

В обзоре Potuzak и соавт. [24] было обнаружено всего 7 публикаций, где изучалось, насколько различные категории психотических расстройств отличаются от текущих рубрик современных систематик. Во всех работах сообщали о необходимости выделения одного или более классов психотических расстройств, где важную роль играют аффективные симптомы. В зависимости от преобладания конкретных аффективных синдромов было предложено выделять следующие состояния: ШАР, шизомания, шизодепрессия, шизобиполярное расстройство. В 5 исследованиях выделяли подтип с умеренно-высоким уровнем позитивных, депрессивных и маниакальных симптомов и низким уровнем негативных симптомов (биполярно-шизоманическое, шизобиполярное расстройство, аффективный психоз, шизоаффективный психоз), в 4 — подтип с высоким уровнем депрессивных и негативных симптомов и умеренным или высоким уровнем позитивных симптомов (шизодепрессия), в 2 — подтип с высоким уровнем маниакальных и позитивных симптомов и низким уровнем негативных симптомов (шизомания). В выборке из 4956 пациентов с психотическими расстройствами было выделено 7 гомогенных классов психозов, и вторым по распространенности (после «крепелиновской шизофрении») оказался класс «аффективных психозов», который был ответственен за 15% больных шизофренией, характеризовался сочетанием дезорганизации мышления, негативных симптомов, нормального IQ и благоприятным прогнозом [25].

Модель спектра предполагает, что тяжесть симптоматики постоянно меняется, а отдельные симптомы находятся внутри шкалы, где на одном полюсе располагается «чистое» аффективное заболевание, на другом — «чистая» шизофрения, а ШАР находится между ними [17]. Показано, что такие диагностические категории, как шизофрения, ШАР, БАР отражают не отдельные сущности, а области, характеризующиеся определенными психопатологическими измерениями и нейробиологическими процессами, границы которых, вероятно, произвольны и находятся в непрерывности или пересечении с другими областями психических заболеваний, вплоть до пределов «нормального» человеческого опыта и функционирования [26, 27].

Анализ исследований по размерной (от англ. «dimension», «dimensional» — размерность, степень выраженности) модели психозов показал, что в подавляющем числе работ (в 31 из 39) выделяют также аффективную димензию, или отдельно мании и депрессии, то есть аффективные симптомы следует рассматривать не как добавочный, а как основной компонент психотического состояния наряду с непосредственно психотическими и негативными симптомами [28]. В частности, анализ структуры 5 групп симптомов (дезорганизация мышления, негативные симптомы, позитивные симптомы, депрессия, мания) внутри группы 1056 стационарных пациентов с психотическими заболеваниями показал, что именно аффективные симптомы, а не негативные или дезорганизация мышления являются лучшими дифференцирующими признаками выделенных 6 кластеров симптомов психозов [27]. Изучение ассоциаций между 3 категориями психотических расстройств (шизофрения, ШАР, бредовое расстройство) и пунктами шкалы оценки позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) показало отсутствие статистически значимых различий между шизофренией и ШАР в отношении негативных и позитивных симптомов, в то время как маниакальные и депрессивные симптомы встречаются значительно чаще при ШАР, и существует определенный континуум выраженности аффективных расстройств, где на одном полюсе располагается бредовое расстройство, а на другом — ШАР [28].

Вместо концепции единого психотического спектра была предложена модель так называемого

метаспектра, включающего, помимо шизофренического и биполярного, спектр ШАР [29]. Каждый из спектров содержит различные нозологически самостоятельные единицы: от личностных особенностей до клинически завершенных психотических синдромов. Была предложена трехмерная модель спектра. Спектр ШАР состоит из следующих компонентов (осей):

- ШАР в традиционном описании, включая его различные подтипы;
- циклоидный психоз Леонарда, включающий двигательный психоз, психоз спутанности и психоз страха – счастья; другие атипичные психозы за пределами шизофрении и аффективных расстройств;
- подтип пограничного расстройства личности с высоким удельным весом в клинической картине психотических симптомов, не достаточных при этом для диагностики психотического расстройства.

Клинико-динамические характеристики шизоаффективного расстройства

DSM-5 оценивает пожизненный риск ШАР в 0,3%, что на 1/3 выше, чем риск развития шизофрении [17]. Заболеваемость ШАР среди взрослых европейцев составляет 1,1% [6], при этом «шизоманические» эпизоды более распространены, чем «шизодепрессивные» эпизоды во время первой госпитализации, однако депрессивные эпизоды гораздо более распространены при катamnестическом наблюдении, чем маниакальные [30].

Продромальные состояния при ШАР лучше изучены в контексте ШАР депрессивного типа, где отмечена большая длительность продрома, высокая распространенность нарушений восприятия, включая императивные галлюцинации, элементов суицидального поведения и паранойяльных черт личности. Значительная частота психотических симптомов ассоциирована с первоначальными диагнозами неаффективных психотических расстройств у большинства (60,6%) лиц с окончательным диагнозом ШАР депрессивного типа [31]. Катamnестическое изучение лиц с синдромом психоза ультравысокого риска (ultra-high risk, UHR), который характеризуется наличием отдельных коротких психотических симптомов, показало, что у 29,9% лиц с UHR в течение 5 лет манифестировали аффективные заболевания, и,

соответственно, UHR можно рассматривать в качестве продрома не только психотических, но и аффективных заболеваний [32]. Потеря родителей и развод в семье чаще связаны с более ранним началом ШАР для обоих полов. Женщины с ШАР чаще сообщали о наличии в анамнезе сексуального насилия в детстве или во взрослом возрасте, а мужчины — о стрессах, связанных с работой или экзаменами [33].

Изучение клинических характеристик ШАР преимущественно проводили в сравнении с аффективными расстройствами и шизофренией. Было показано, что среди лиц с ШАР болезнь манифестирует раньше, и у них выше уровень психотических симптомов и депрессии по сравнению с группами сравнения, в то время как многие признаки, включая клинические, демографические и психометрические при ШАР, больше напоминали шизофрению, чем аффективные расстройства [34]. В ходе Австралийского национального исследования психозов, включившего 1825 пациентов, было обнаружено, что при ШАР наблюдается больше бредовых симптомов и нарушений мышления, депрессивных и маниакальных эпизодов, чем при шизофрении [35]. С другой стороны, по сравнению с биполярным расстройством, у пациентов с ШАР в текущем состоянии присутствует больше любых позитивных симптомов, бредовых идей и нарушений мышления, а в течение жизни — также больше психотических (включая галлюцинаторные и бредовые) и меньше маниакальных эпизодов. По сравнению с больными шизофренией, при ШАР, диагностированном по критериям DSM-5, выше показатели суицидальности и коморбидность с тревожными расстройствами, что важно с точки зрения дифференциальной диагностики с шизофренией [1].

Динамические аспекты ШАР изучали в нескольких исследованиях. Десятилетний катamnез 2524 подростков в возрасте 14–24 лет показал, что наличие психотических симптомов ассоциируется с увеличением риска наличия двух и более маниакальных симптомов на 51%, а депрессивных — на 15% по сравнению с теми, у кого психотических симптомов не наблюдалось [36]. Верно и обратное: наличие не менее трех депрессивных и двух маниакальных симптомов увеличивает вероятность наличия психотических симптомов на 28 и 37% соответственно. В другом исследовании в ходе 15-летнего катamnеза 43 495 лиц с монополярной депрессией в 2,5% случаях отмечался переход в шизофрению и еще в 1,3% — в ШАР,

причем чаще всего диагноз менялся в течение первых лет наблюдений [37]. Более ранние длительные катамнестические исследования показали, что у 70% лиц с ШАР в дальнейшем могут возникать самые различные эпизоды (шизофренические, шизодепрессивные, шизоманиакальные, маниакальные, депрессивные, смешанные), а прогноз напоминает таковой аффективных расстройств и намного более благоприятен, чем у лиц шизофрений [38].

Проспективное наблюдение со средней длительностью катамнеза 4,47 года лиц с первым эпизодом ШАР показало, что 83% времени они пребывают в болезненном состоянии, включая субсиндромальные проявления, что значительно больше, чем аналогичный показатель для лиц с манифестной психотической депрессией (57,8%) и психозом в рамках БАР I типа (45%) [39].

Изучение однолетнего катамнеза лиц с ШАР показало, что в 31,6% случаев встречается минимум одно, в 21,1% случаев — два и более тревожных расстройств, наличие сопутствующего обсессивно-компульсивного расстройства в начале наблюдений ассоциируется с большей тяжестью заболевания [40], а коморбидное паническое расстройство — с более ранним (на 4 года) началом болезни [41]. Кроме того, жалобы пациентов с ШАР на тревогу могут свидетельствовать о более низком уровне глобального функционирования в будущем [42]. Коморбидность посттравматического стрессового расстройства и ШАР коррелирует с худшим исходом, большим числом госпитализаций и рецидивов у женщин [33].

Раздражительность в структуре аффективных эпизодов при ШАР встречается в 27,1% наблюдений и связана с большей тяжестью мании, депрессии, суицидальности и снижением качества жизни. Она персистирует более чем у 1/2 пациентов на протяжении минимум 2 лет, не связана исключительно с тяжестью болезни, может приводить к большему числу симптомов и более выраженному снижению социального функционирования, что позволяет рассматривать ее как независимый фактор более неблагоприятного прогноза болезни [43].

Когнитивный профиль шизоаффективного расстройства

Нейрокогнитивные нарушения и нарушения социального познания широко распространены при психозах, поэтому нейропсихологическое обследование

постепенно интегрируется в оценку состояния таких пациентов, что, в частности, нашло отражение в необходимости оценивать когнитивное функционирование при ШАР в DSM-5 и в МКБ-11 [15, 17].

При шизофрении и ШАР существуют общие нарушения в нейронной обработке повторяющихся эмоциональных сцен, измеренные с помощью метода вызванных потенциалов, что ассоциируется с когнитивным дефицитом (эмоциональная обработка, подавление/усиление реакции), а не с аффективными симптомами [44, 45].

Высказано предположение, что недостаточный ингибирующий поведенческий контроль связан с такими симптомами, как импульсивность, агрессия, употребление психоактивных веществ и рискованное поведение, что соответствует современному представлению о взаимосвязи аффективных и психотических расстройств через общий дефицит ингибирующего контроля [46].

Больные ШАР имеют меньший уровень снижения распознавания эмоций, чем пациенты с шизофренией, и меньшую общую точность по сравнению со здоровыми людьми в отношении всех эмоций. Размеры эффекта указывают на более существенный дефицит распознавания при ШАР негативных эмоций, связанных с угрозой (страх, гнев, отвращение), что свидетельствует о дисфункции лимбических структур [47].

Изучение нейрокогнитивных параметров, социального познания, а также структур мозга, связанных с обработкой социальных стимулов, с помощью структурной магнитно-резонансной томографии и валидных батарей тестов показало, что по большинству изученных показателей шизофрения и ШАР похожи, за исключением лучшей регуляции эмоций у пациентов с ШАР [45], что, по мнению авторов, делает вопрос разделения этих 2 расстройств в классификациях дискуссионным.

Имеются небольшие различия между различными подтипами ШАР и шизофренией. Так, пациенты с депрессивным типом ШАР значительно превосходили группу больных шизофренией по показателям скорости обработки информации по результатам нейропсихологического теста прокладывания пути ТМТ-А (Trail Making Test), позволяющего оценить когнитивные способности человека, в то время как группа больных с биполярным подтипом ШАР не продемонстрировала существенных отличий от группы шизофрении

ни в одной когнитивной области. Полученные данные подтверждает гипотезу о том, что оба типа ШАР гетерогенны и включают пациентов с различными когнитивными и клиническими характеристиками [48].

С другой стороны, метаанализ 31 исследования, включивший лиц с ШАР, БАР и шизофренией, показал, что пациенты с депрессивным типом ШАР ближе по тяжести нейркогнитивных нарушений к больным шизофренией, тогда как у пациентов с биполярным типом ШАР они менее выражены, чем при шизофрении, и более выражены, чем при БАР. В то же время значимые различия нейркогнитивного профиля пациентов с депрессивным и с биполярным подтипом ШАР отсутствовали. Когнитивные нарушения усиливались от БАР к ШАР и к шизофрении. Высказано мнение, что объединение подтипов ШАР затруднит понимание связи между этими 3 расстройствами [49].

Сравнение когнитивного статуса больных параноидной шизофренией и ШАР показало, что на этапе ремиссии для обоих расстройств характерно снижение скорости формирования навыков, темпа умственной работоспособности и активного внимания, но по сравнению с больными шизофренией при ШАР отмечаются менее выраженные нарушения памяти и исполнительных функций; также при ШАР статистически значимо чаще наблюдали персеверативные дополнения при немедленном воспоминании [50].

Потенциальные биомаркеры шизоаффективного расстройства

У пациентов с ШАР и психотическим БАР при функциональной магнитно-резонансной томографии обнаруживали повышенную случайность сигналов мозга в вентромедиальной префронтальной коре, в то время как при ШАР и шизофрении была отмечена повышенная хаотичность сигналов в дорсомедиальной префронтальной коре [51]. Аномальные изменения в областях префронтальной коры наблюдают только у пациентов с психозами, но не у их здоровых родственников, что, по мнению авторов, позволяет рассматривать этот признак как маркер заболевания, а не семейную черту и релевантность биологического подхода к классификации психозов на основе данных функциональной нейровизуализации.

Другой потенциальный маркер — динамическая функциональная связность отделов головного мозга. Анализ показателей при психотическом БАР, ШАР

и шизофрении позволил установить общие нарушения по сравнению со здоровым контролем, включающие снижение силы связи между таламусом и мозжечком и увеличение силы между постцентральной извилиной и таламусом. С другой стороны, только при ШАР были обнаружены различия между правой средней и левой нижней лобной извилиной, между левой центральной (роландовой) бороздой и левой извилиной Гешля, между левым клином и правым средним височным полем, а также между левой прямой извилиной и левым мозжечком [52].

У пациентов с ШАР структурные аномалии головного мозга встречаются в различных регионах мозга. Пораженные участки серого вещества включают среднюю, нижнюю и орбито-лобную структуру, височные доли, левую парагиппокампальную, правую прямую, левую веретенообразную извилину и двусторонние таламические ядра. В белом веществе нарушения у пациентов главным образом наблюдаются в мозолистом теле и лучевой короне (*corona radiata*). Аномалии обнаружены преимущественно в тех областях головного мозга, в которых они ранее встречались при шизофрении и в некоторой степени — при БАР [53]. В другом исследовании изучали различия в форме базальных ганглиев при ШАР и шизофрении [54]. В частности, внутренняя деформация на передней вентральной поверхности наблюдалась лишь при ШАР, что может указывать на субстрат аффективных нарушений, но не шизофрении. Значительные передневентральные аномалии в скорлупе, наблюдаемые только при ШАР, свидетельствуют о том, что изменения в этой области способствуют появлению аффективных нарушений. Эти данные согласуются с изменениями формы вентральной скорлупы у лиц с нелеченым тяжелым депрессивным расстройством и БАР и, по мнению авторов, могут оказаться полезными для повышения точности диагностики ШАР. По сравнению со здоровым населением уменьшение объема миндалина и гиппокампа наблюдают у людей с шизофренией, ШАР и БАР. При сравнении диагнозов и биотипов в спектре психоза по объему и форме миндалевидного тела и гиппокампа выявлено значительное уменьшение объема по сравнению со здоровым контролем в левой миндалине при ШАР, в то время как аномалии формы левого и правого гиппокампа наблюдали как при ШАР, так и при шизофрении [55].

Наконец, иммунная система может играть важную роль в предрасположенности, возникновении и прогрессировании психических расстройств. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR), отношение моноцитов к лимфоцитам (monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR) и отношение тромбоцитов к лимфоцитам (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR) являются инновационными, стабильными, воспроизводимыми рутинными маркерами системного иммунного ответа [56, 57]. Повышение этих показателей отмечено у лиц с расстройствами настроения и шизофренией по сравнению со здоровым контролем. NLR и MLR оказались выше в группе шизофрении по сравнению с ШАР и могут служить для дифференциации этих расстройств. Высказано предположение, что при шизофрении, в отличие от ШАР, существует врожденный иммунный ответ как причина или следствие активации микроглии [58].

В доступной литературе имеются лишь единичные публикации, посвященные генетической предрасположенности к ШАР. В частности, изучение лиц из группы ашкенази с биполярным расстройством I типа, шизофренией и ШАР показало, что лишь 6 из 64 генов-кандидатов (*DPYSL2*, *DTNBP1*, *G30/G72*, *GRID1*, *GRM4* и *NOS1*) являются общими для шизофрении и ШАР [61]. С другой стороны, у больных с биполярным расстройством с психотическими расстройствами и шизофренией показано перекрытие генов лишь в 2 хромосомных областях (13q31 и 22q12) [59].

Возможно, в будущем при верификации значительных по размеру выборок лиц с ШАР в рамках международных генетических проектов будут найдены редкие вариации числа копий, предрасполагающие к развитию отдельных психотических расстройств [60], но при сегодняшнем уровне наших знаний разделить больных с шизофренией, БАР и ШАР на основании данных генетических исследований невозможно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Краткая интерпретация результатов

Несмотря на важные изменения в критериях ШАР в МКБ-11 и DSM-5, ревизия этих классификаций не разрешила многих важных для клинической практики вопросов, и понятие ШАР вплоть до настоящего времени остается недостаточно определенным [61, 62]. Во время эпизода болезни аффективная и психотическая симптоматика могут

флуктуировать, соответственно, диагноз ШАР может меняться. Например, в какие-то периоды времени порог для ШАР может быть преодолен, а в какие-то — нет. Достижение большей ясности относительно соотношения аффективных и психотических симптомов на всем протяжении болезни может потребовать дополнительной информации из медицинских карт и от лиц, взаимодействующих с пациентом, а этой информации не всегда можно доверять. Кроме того, в реальной жизни бывает непросто определить начало эпизода болезни, а период между ее манифестацией и обращением за помощью может занимать длительный промежуток времени [63]. Нередко за массивной психотической симптоматикой бывает сложно выделить момент, когда аффективные симптомы занимают существенное место в клинической картине, или анамнестические сведения по разным причинам могут быть недоступны, в том числе относительно психотического эпизода в прошлом [64]. Согласно критериям DSM-5, в первом случае может быть ошибочно установлен диагноз шизофрении, во втором — аффективного эпизода с психотическими симптомами. Также в литературе, посвященной монополярной депрессии, отмечаются сложности в оценке степени тяжести депрессивного эпизода [65], поэтому требование обеих классификаций о наличии при ШАР депрессии средней или тяжелой степени может быть трудно реализуемо на практике. Дополнительную путаницу для клинициста вносит тот факт, что в МКБ-11 и в DSM-5 при шизофрении дополнительно можно описать депрессивные симптомы. В DSM-5 задача облегчается тем, что для диагностики ШАР необходимо обнаружить в анамнезе психотический эпизод без аффективных симптомов [17]. В МКБ-11 для квалификации депрессии при шизофрении включаются лишь чисто аффективные симптомы (снижение настроения и суицидальные мысли), а оценка ее тяжести не совпадает с оценкой степени тяжести депрессивного эпизода при расстройствах настроения [15].

Представления специалистов о ШАР зачастую отличаются от его критериев в классификациях. Опрос 113 клинических психологов показал, что, по их мнению, ШАР это «менее психотическое» расстройство, чем шизофрения, и «менее аффективное», чем БАР и монополярная депрессия, что не согласуется с пониманием ШАР как болезни меньшей степени тяжести по сравнению с другими психиатрическими заболеваниями [30].

Даже в рамках международных классификаций отсутствует согласие в отношении конкретных подтипов ШАР, где выделяют то 3 (маниакальный, депрессивный, смешанный в МКБ-11), то 2 (депрессивный и маниакальный — в DSM-IV, биполярный и депрессивный — в DSM-5) подтипа болезни. Кроме того, эмпирически выделенные классы психозов в рамках категориального подхода также показывают плохое соответствие диагностическим категориям DSM-5 и МКБ-10. С другой стороны, эмпирически выделенные дименсии психозов, включая ШАР, значительно лучше объясняют гетерогенность клинической симптоматики, чем категории психозов [66], а понимание психотического расстройства как «многомерной синдромальной вариации с непредсказуемым течением и исходом» с введением единого понятия «психотический спектр» будет полезно для психиатрии в целом [67], особенно с учетом того факта, что сочетание шизофрении и аффективных расстройств встречается намного чаще, чем можно было бы ожидать на основании случайного совпадения или общих генетических факторов [68]. Критикуя современную концепцию ШАР за редукционизм и субъективизм предпочтений конкретного врача, предлагается рассматривать каждого пациента целостно, с учетом данных анамнеза, течения и патофизиологии, и выделять нескольких дискретных форм болезней [69].

Изучение когнитивного функционирования лиц с ШАР имеет существенное значение для диагностики и прогноза, а его коррекция может снизить затраты на оказание помощи таким пациентам как в кратко-, так и в долгосрочной перспективе [48, 70]. Нейровизуализационные изменения объясняют сходство клинических проявлений ШАР и БАР с психотическими проявлениями с одной стороны и когнитивного дефицита при шизофрении и БАР — с другой. Обращает на себя внимание перекрываемость функциональных и морфологических изменений при ШАР как с шизофренией, так и с БАР, совокупность которых вместе с уникальными чертами и клиническими особенностями позволяет рассматривать ШАР в контексте метаспектра БАР–ШАР–шизофрения.

Ограничения

Возможные ограничения нашей работы связаны с отсутствием единой концепции ШАР, небольшим числом исследований с выделением ШАР (а особенно

его типов) в отдельные группы/подгруппы, небольшим числом пациентов с ШАР, включенных в исследования. В некоторых исследованиях различия между группами находились на субклиническом уровне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на важные изменения, касающиеся диагностики ШАР, имеющиеся в МКБ-11 и DSM-5, в отношении этого заболевания остается множество нерешенных проблем с точки зрения клинической психиатрии и нейробиологии. Некоторое улучшение межрейтинговой надежности критериев ШАР в современных систематиках пока не привело к лучшему его пониманию специалистами, а различные выделенные подтипы ШАР не могут объяснить гетерогенность клинической картины. По-видимому, дименсиональный подход к концептуализации ШАР, где интенсивность психотических и аффективных симптомов может меняться в разные периоды времени, и они могут взаимно влиять друг на друга, лучше соответствует изменчивой природе этого заболевания. Фундаментальные исследования также не поддерживают выделения особого когнитивного, нейровизуализационного или иммунологического эндотипа ШАР, качественно отличного от шизофрении и аффективных психозов, что, по мнению ряда авторов, свидетельствует о целесообразности использования категории ШАР, несмотря на клиническую неопределенность этой диагностической рубрики. Концептуализация ШАР в настоящее время далека от завершения, и, по-видимому, необходимы новые подходы к пониманию одновременного существования аффективных и психотических симптомов, базирующиеся на достижениях нейронаук.

История публикации

Рукопись поступила: 12.02.2024

Рукопись принята: 03.09.2024

Опубликована онлайн: 27.09.2024

Вклад авторов: Алексей Павличенко — сбор, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста статьи; Наталия Попова — вклад в разработку концепции, редактирование текста статьи; Андрей Столяров — сбор и анализ полученных данных, написание первого варианта рукописи. Все авторы прочли и одобрили окончательную версию статьи.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

Цитировать:

Павличенко А.В., Петрова Н.Н., Столяров А.Р. Современная концепция шизоаффективного расстройства: нарративный обзор литературы // *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т.5, №3. СР15513. doi: 10.17816/CP15513

Сведения об авторах

***Алексей Викторович Павличенко**, к.м.н., доцент кафедры психического здоровья факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова; главный специалист Международного научно-образовательного центра нейropsychиатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара); ORCID: 0000-0003-2742-552X; eLibrary SPIN-код: 8090-5037

E-mail: apavlichenko76@gmail.com

Наталья Николаевна Петрова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>; eLibrary SPIN-код: 3341-2372

Андрей Романович Столяров, студент 6-го курса Санкт-Петербургского государственного университета; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2274-0734>; eLibrary SPIN-код: 9873-4400

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Seldin K, Armstrong K, Schiff ML, et al. Reducing the Diagnostic Heterogeneity of Schizoaffective Disorder. *Front Psychiatry*. 2017;8:18. doi: 10.3389/fpsy.2017.00018
2. Singh R, Subramaney U. Schizoaffective Disorder in an acute psychiatric unit: Profile of users and agreement with Operational Criteria (OPCRIT). *S Afr J Psychiatr*. 2016;22(1):790. doi: 10.4102/sajpsy.2016.22.1.790
3. Peterson DL, Webb CA, Keeley JW, et al. The reliability and clinical utility of ICD-11 schizoaffective disorder: A field trial. *Schizophr Res*. 2019;208:235–241. doi: 10.1016/j.schres.2019.02.011
4. Freedman R, Lewis DA, Michels R, et al. The initial field trials of DSM-5: new blooms and old thorns. *Am J Psychiatry*. 2013;170(1):1–5. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12091189
5. Santelmann H, Franklin J, Bußhoff J, et al. Interrater reliability of schizoaffective disorder compared with schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression – A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2016;176(2-3):357–363. doi: 10.1016/j.schres.2016.07.012
6. Salamon S, Santelmann H, Franklin J, et al. Test-retest reliability of the diagnosis of schizoaffective disorder in childhood and adolescence – A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2018;230:28–33. doi: 10.1016/j.jad.2017.12.070
7. Mosolov SN, Shafarenko AA, Ushkalova AV, et al. [Misdiagnosis of Bipolar I disorder among patients with the diagnoses of paranoid schizophrenia and schizoaffective disorder in Russian Federation]. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstroistv*. 2014;(3):2–7. Russian.
8. Kraepelin E. *Psychiatrie*. 6th ed. Leipzig: J. A. Barth; 1899. 2 Bd.
9. Kraepelin E. Die Erscheinungsformen des Irreseins. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*. 1920;62:1–29.
10. Kasanin J. The acute schizoaffective psychoses. *Am J Psychiatry*. 1933;90(1):97–126.
11. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992. 363 p.
12. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic criteria for research ICD-10. Geneva: World Health Organization; 1993. 248 p.
13. Jaspers K. *Allgemeine Psychopathologie*. Berlin: Springer-Verlag; 1959. 748 S.
14. International Classification of Diseases. Ninth Revision. Clinical Modification. (ICD-9-CM). Geneva: World Health Organization; 1979.
15. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Chapter 06 [Internet]. [cited 2022 Jan 25]. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
16. Gaebel W. Status of psychotic disorders in ICD-11. *Schizophr Bull*. 2012;38(5):895–898. doi: 10.1093/schbul/sbs104
17. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2013. 947 p. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596
18. Marneros A, Akiskal HS, editors. *The overlap of affective and schizophrenic spectra*. New York: Cambridge University Press; 2006. 299 p.
19. Maximova NE, Rosman SV, Zhivotov AG. [To question of neurophysiological bases of schizoaffective disorder and schizophrenia]. *Psichiatrija*. 2016;(3):22–29. Russian. doi: 10.30629/2618-6667-2016-71-22-29
20. Madre M, Canales-Rodríguez EJ, Ortiz-Gil J, et al. Neuropsychological and neuroimaging underpinnings of Schizoaffective Disorder: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;134(1):16–30. doi: 10.1111/acps.12564
21. Korenev AN. [The clinico-psychopathological differentiation of schizoaffective psychoses with a predominance of affective disorders]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 1994;94(6):45–49. Russian.
22. Bobrov AS, Rozhkova MJu, Rozhkova NJu. [Depressive schizoaffective disorder (typology and manifest episodes)]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2013;113(3):15–20. Russian.
23. Panteleeva GP, Bologov PV. [Schizoaffective psychosis: nosological evaluation and differential diagnosis]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2008;108(9):4–10. Russian.
24. Potuzak M, Ravichandran C, Lewandowski KE, et al. Categorical vs dimensional classifications of psychotic disorders. *Compr Psychiatry*. 2012;53(8):1118–1129. doi: 10.1016/j.comppsy.2012.04.010
25. Derks EM, Allardyce J, Boks MP, et al. Kraepelin was right: a latent class analysis of symptom dimensions in patients and controls. *Schizophr Bull*. 2012;38(3):495–505. doi: 10.1093/schbul/sbq103
26. Kingston T, Scully PJ, Browne DJ, et al. Functional outcome and service engagement in major depressive disorder with psychotic

- features: comparisons with schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar disorder in a 6-year follow-up of the Cavan-Monaghan First Episode Psychosis Study (CAMFEPS). *CNS Neurosci Ther.* 2018;24(7):633–640. doi: 10.1111/cns.12836
27. Boks MP, Leask S, Vermunt JK, et al. The structure of psychosis revisited: the role of mood symptoms. *Schizophr Res.* 2007;93(1-3):178–85. doi: 10.1016/j.schres.2007.02.017
 28. Muñoz-Negro JE, Ibanez-Casas I, de Portugal E, et al. A dimensional comparison between delusional disorder, schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res.* 2015;169(1-3):248–254. doi: 10.1016/j.schres.2015.10.039
 29. Gama Marques J, Ouakinin S. Schizophrenia–schizoaffective–bipolar spectra: An epistemological perspective. *CNS Spectrums.* 2019;26(3):197–201. doi: 10.1017/s1092852919001408
 30. Webb CA, Keeley JW. Evaluating clinicians' representations of schizoaffective disorder. *Compr Psychiatry.* 2017;74:102–108. doi: 10.1016/j.comppsy.2017.01.009
 31. Salvatore P, Baldessarini RJ, Khalsa HK, et al. Prodromal features in first-psychotic episodes of major affective and schizoaffective disorders. *J Affect Disord.* 2021;295:1251–1258. doi: 10.1016/j.jad.2021.08.099
 32. Michel C, Ruhrmann S, Schimmelmann BG, et al. Course of clinical high-risk states for psychosis beyond conversion. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2018;268(1):39–48. doi: 10.1007/s00406-016-0764-8
 33. Vardaxi CCh, Gonda X, Fountoulakis KN. Life events in schizoaffective disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* 2018;227:563–570. doi: 10.1016/j.jad.2017.11.076
 34. Pagel T, Baldessarini RJ, Franklin J, et al. Characteristics of patients diagnosed with schizoaffective disorder compared with schizophrenia and bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2013;15(3):229–239. doi: 10.1111/bdi.12057
 35. Mancuso SG, Morgan VA, Mitchell PB, et al. A comparison of schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder: Results from the Second Australian national psychosis survey. *J Affect Disord.* 2015;172:30–37. doi: 10.1016/j.jad.2014.09.035
 36. van Rossum I, Dominguez MD, Lieb R, et al. Affective dysregulation and reality distortion: a 10-year prospective study of their association and clinical relevance. *Schizophr Bull.* 2011;37(3):561–571. doi: 10.1093/schbul/sbp101
 37. Baryshnikov I, Sund R, Marttunen M, et al. Diagnostic conversion from unipolar depression to bipolar disorder, schizophrenia, or schizoaffective disorder: A nationwide prospective 15-year register study on 43 495 inpatients. *Bipolar Disord.* 2020;22(6):582–592. doi: 10.1111/bdi.12929
 38. Benabarre A, Vieta E, Colom F, et al. Bipolar disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia: epidemiologic, clinical and prognostic differences. *Eur Psychiatry.* 2001;16(3):167–172. doi: 10.1016/s0924-9338(01)00559-4
 39. Salvatore P, Khalsa HK, Tohen M, et al. Long-term morbidity in major affective and schizoaffective disorders following hospitalization in first psychotic episodes. *Acta Psychiatr Scand.* 2020;143(1):50–60. doi: 10.1111/acps.13243
 40. Ciapparelli A, Paggini R, Marazziti D, et al. Comorbidity with axis I anxiety disorders in remitted psychotic patients 1 year after hospitalization. *CNS Spectr.* 2007;12(12):913–919. doi: 10.1017/s1092852900015704
 41. Ongür D, Lin L, Cohen BM. Clinical characteristics influencing age at onset in psychotic disorders. *Compr Psychiatry.* 2009;50(1):13–19. doi: 10.1016/j.comppsy.2008.06.002
 42. Goghari VM, Harrow M. Anxiety symptoms across twenty-years in schizoaffective disorder, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2019;275:310–314. doi: 10.1016/j.psychres.2019.03.050
 43. Berk L, Hallam KT, Venugopal K, et al. Impact of irritability: A 2-year observational study of outpatients with bipolar I or schizoaffective disorder. *Bipolar Disord.* 2017;19(3):184–197. doi: 10.1111/bdi.12486
 44. Trotti RL, Abdelmageed S, Parker DA, et al. Neural processing of repeated emotional scenes in schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. *Schizophr Bull.* 2021;47(5):1473–1481. doi: 10.1093/schbul/sbab018
 45. Dehelean L, Romosan AM, Bucatos BO, et al. Social and neurocognitive deficits in remitted patients with schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorder. *Healthcare (Basel).* 2021;9(4):365. doi: 10.3390/healthcare9040365
 46. Gotra MY, Hill SK, Gershon ES, et al. Distinguishing patterns of impairment on inhibitory control and general cognitive ability among bipolar with and without psychosis, schizophrenia, and schizoaffective disorder. *Schizophr Res.* 2020;223:148–157. doi: 10.1016/j.schres.2020.06.033
 47. Rubin LH, Han J, Coughlin JM, et al. Real-time facial emotion recognition deficits across the psychosis spectrum: A B-snip study. *Schizophr Res.* 2022;243:489–499. doi: 10.1016/j.schres.2021.11.027
 48. Mondragón-Maya A, Flores-Medina Y, Silva-Pereyra J, et al. Neurocognition in bipolar and depressive schizoaffective disorder: A comparison with schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 2020;80(1):45–51. doi: 10.1159/000508188
 49. Lynham AJ, Cleaver SL, Jones IR, et al. A meta-analysis comparing cognitive function across the mood/psychosis diagnostic spectrum. *Psychol Med.* 2022;52(2):323–331. doi: 10.1017/S0033291720002020
 50. Dorofeikova M, Petrova N. [Comparative study of cognitive functioning of patients with schizoaffective disorder and schizophrenia]. *Obozrenie psihatrii i medicinskoj psihologii imeni V. M. Behtereva.* 2015(4):56–61. Russian.
 51. Hager B, Yang AC, Brady R, et al. Neural complexity as a potential translational biomarker for psychosis. *J Affect Disord.* 2017;216:89–99. doi: 10.1016/j.jad.2016.10.016
 52. Du Y, Hao H, Wang S, et al. Identifying commonality and specificity across psychosis sub-groups via classification based on features from Dynamic Connectivity Analysis. *Neuroimage Clin.* 2020;27:102284. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102284
 53. Landin-Romero R, Canales-Rodríguez EJ, Kumfor F, et al. Surface-based brain morphometry and diffusion tensor imaging in schizoaffective disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* 2017;51(1):42–54. doi: 10.1177/0004867416631827
 54. Cobia D, Rich C, Smith MJ, et al. Basal ganglia shape features differentiate schizoaffective disorder from schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2021;317:111352. doi: 10.1016/j.psy.2021.111352
 55. Guimond S, Gu F, Shannon H, et al. A diagnosis and biotype comparison across the psychosis spectrum: Investigating volume and shape amygdala-hippocampal differences from the B-snip study. *Schizophr Bull.* 2021;47(6):1706–1717. doi: 10.1093/schbul/sbab071
 56. Mazza MG, Lucchi S, Rossetti A, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in non-affective psychosis: A meta-analysis and systematic review. *World J Biol Psychiatry.* 2019;21(5):326–338. doi: 10.1080/15622975.2019.1583371

57. Mazza MG, Lucchi S, Tringali AG, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Prog in Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;84(Pt A):229–236. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.03.012
 58. Mazza MG, Capellazzi M, Tagliabue I, et al. Neutrophil-lymphocyte, monocyte-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio in schizoaffective disorder compared to schizophrenia. *Gen Hosp Psychiatry*. 2019;61:86–87. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2019.06.013
 59. Fallin MD, Lasseter VK, Avramopoulos D, et al. Bipolar I disorder and schizophrenia: a 440-single-nucleotide polymorphism screen of 64 candidate genes among Ashkenazi Jewish case-parent trios. *Am J Hum Genet*. 2005;77(6):918–936. doi: 10.1086/497703
 60. Potash JB, Zandi PP, Willour VL et al. Suggestive linkage to chromosomal regions 13q31 and 22q12 in families with psychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):680–686. doi: 10.1176/appi.ajp.160.4.680
 61. Golimbet VE, Koren' EV. [Copy number variations in the human genome — a new page in psychiatric genetics: the collaborative project PsychCNV's]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(1):107–109. Russian.
 62. Shashkova NG, Salnikova LI, Kiryanova EM. [Schizoaffective disorder: the current state of the issue]. *Socialnaya i klinicheskaya psikiatriya*. 2022;32(3):63–72. Russian.
 63. Pavlichenko AV. [Shizoaffectivnoe rasstroistvo; diagnosticheskie i terapevticheskie aspekty. Electronic educational module] [Internet]. 2019 [cited 2024 Jul 9]. Russian. Available from: <https://psychiatr.ru/education/35>
 64. Khaustova EA. [Schizoaffective disorder: modern approaches to diagnosis and therapy]. *Psikiatrija, psihoterapija i klinicheskaja psihologija*. 2020;11(1):177–188. Russian. doi: 10.34883/pi.2020.11.1.017
 65. Maj M, Stein DJ, Parker G, et al. The clinical characterization of the adult patient with depression aimed at personalization of management. *World Psychiatry*. 2020;19(3):269–293. doi: 10.1002/wps.20771
 66. Rosenman S, Korten A, Medway J, et al. Dimensional vs. categorical diagnosis in psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;107(5):378–384. doi: 10.1034/j.1600-0447.2003.00059.x
 67. Guloksuz S, van Os J. The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. *Psychol Med*. 2018;48(2):229–244. doi: 10.1017/S0033291717001775
 68. Maier W. Do schizoaffective disorders exist at all? *Acta Psychiatr Scand*. 2006;113(5):369–371. doi: 10.1111/j.1600-0447.2006.00763.x
 69. Snedkov EV, Veraksa AE, Muchnik PY. [Schizoaffective disorder: the past and the future of hybrid construction]. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V. M. Behtereva*. 2022;56(2):8–20. Russian. doi: 10.31363/2313-7053-2022-56-2-8-20
 70. Lopez-Fernandez E, Sole B, Jimenez E, et al. Cognitive Remediation Interventions in Schizoaffective Disorder: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2018;9:470. doi: 10.3389/fpsy.2018.00470
-

Увеличение числа суицидов среди жителей Нигерии: факторы риска, профилактика, средства помощи

The rising cases of suicide among Nigerians: what are the risk factors, prevention, and remedies?

doi: 10.17816/CP15497

Мнение

Ннаемека Чуквудум Абамара^{1,2},
Онуинье Эзинне Озонгву¹

¹ Nnamdi Azikiwe University, Awka, Nigeria

² Kampala International University, Ishaka-Bushenyi, Uganda

Ннаэмека Чуквудум Абамара^{1,2},
Онине Эзинне Озонгву¹

¹ Университет Ннамди Азикве, Авка, Нигерия

² Международный университет Кампалы, Исхака-Бушеньи, Уганда

ABSTRACT

The escalating suicide rate in Nigeria, exacerbated by economic, political, health, and social crises, represents a pressing concern. The aftermath of the global COVID-19 pandemic and subsequent lockdowns has exacerbated this issue, particularly in African nations with bare-bones governmental support systems. This paper examines the underlying causes of the alarming number of suicides in Nigeria, utilizing interviews to explore the risk factors, preventative measures adopted, and crisis interventions. Our findings reveal that spousal conflicts, job loss, and bereavement are significant triggers of suicidal ideation. Recommendations include fostering supportive environments, crisis interventions, and psychological rehabilitation services. Urgent attention is warranted to address this growing trend and mitigate its socioeconomic repercussions in Nigeria.

АННОТАЦИЯ

Повышение частоты суицидов в Нигерии является актуальной проблемой и усугубляется экономическим, политическим, медицинским и социальным кризисами. Последствия пандемии COVID-19 и вызванного ей локдауна обострили эту проблему, в особенности в африканских странах с минимальным уровнем государственной поддержки населения. Настоящая работа посвящена изучению причин, лежащих в основе угрожающего роста числа суицидов в Нигерии. Для решения этой задачи используются интервью для оценки факторов риска, анализ принятых в стране профилактических мероприятий и кризисных вмешательств. Полученные результаты показывают, что значимыми факторами, провоцирующими суицидальные мысли, являются супружеские конфликты, потеря работы и переживание тяжелых утрат. Рекомендации по противодействию сложившейся ситуации включают создание благоприятной поддерживающей среды, кризисные вмешательства и оказание услуг по психологической реабилитации. Обсуждаемая проблема требует незамедлительного привлечения внимания для уменьшения ее отдаленных социально-экономических последствий в Нигерии.

Keywords: *suicide; Nigeria; suicide prevention*

Ключевые слова: *суицид; Нигерия; профилактика суицида*

ВВЕДЕНИЕ

Суицид — это намеренный акт прекращения жизни, который часто является способом избавления от невыносимых страданий, в состоянии отчаяния. По сообщениям Всемирной организации здравоохранения, каждый год около 800 000 человек во всем мире погибают от суицидов, и гораздо больше других людей совершают суицидальные попытки. Вопреки распространенному мнению, что суицид преобладает в странах с высоким уровнем дохода, это широко распространенная проблема, затрагивающая различные регионы мира, особенно страны с низким уровнем дохода, в том числе страны Африки и Азии¹.

Нигерия — это одна из крупнейших экономик Африки. В последние годы темпы роста ее внутреннего валового продукта (ВВП) колебались под воздействием цен на нефть, которые значительно влияют на экономику страны, во многом зависящую от экспорта нефти. До пандемии уровень безработицы в Нигерии составлял 23%. Во время пандемии Нигерия, подобно многим другим странам, столкнулась с экономическими трудностями, которые, вероятно, повлияли на уровень безработицы, достигший 46%, даже с учетом варьирования конкретных цифр после пандемии из-за нестабильной экономической ситуации в стране. Нигерии также приходится решать проблемы, связанными с голодом и продовольственной безопасностью. Такие факторы, как внутреннее перемещение из-за конфликтов, изменение климата, затрагивающее сельское хозяйство, и экономические условия также оказывают влияние на наличие продовольствия и доступ к нему для многих нигерийцев. Текущая ситуация усугубила исходно высокий уровень смертности, отмечаемый в стране.

Экономический спад, вызванный пандемией COVID-19, погрузил Нигерию в глубокую рецессию, что привело к резкому росту и без того высокого уровня безработицы. Пандемия COVID-19 оказала значительное воздействие на различные экономические и социальные показатели в Нигерии, включая ВВП, уровень безработицы, уровень голода, а также количество убийств и похищений людей. Рост ВВП Нигерии составлял в 2019 году около 2,2%. Экономика постепенно

восстанавливалась после рецессии 2016 года благодаря улучшению добычи нефти и цен на нее, а также некоторым экономическим реформам, проводимым до начала пандемии COVID-19, серьезно повлиявшей на экономику страны².

В 2020 году экономика Нигерии сократилась на 1,8% из-за пандемии, значительного влияния карантинных мер и падения мировых цен на нефть. В 2021 году экономика начала восстанавливаться, показывая рост около 3,4%, поддерживаемый более высокими ценами на нефть и оживлением в других, не связанных с нефтью секторах. К 2022 году рост ВВП продолжался, хотя и более медленными темпами, сдерживаемый сохраняющимися проблемами, такими как инфляция и отсутствие безопасности³.

Уровень безработицы в Нигерии в третьем квартале 2018 года составлял около 23,1% (последние данные, доступные до пандемии). Ко второму кварталу 2020 года уровень безработицы подскочил до 27,1%. К четвертому кварталу 2020 года уровень безработицы достиг 33,3%, отражая экономические потрясения, вызванные пандемией. Уровень безработицы оставался высоким в 2021 и 2022 годах на фоне ограниченного создания рабочих мест и продолжающихся экономических проблем. Согласно Глобальному индексу голода, показатель которого в Нигерии в 2019 году составил около 27,9, страна столкнулась с серьезной проблемой голода⁴.

Сопутствующие пандемии карантин, нарушение цепочки поставок и уменьшение доходов населения усугубили нехватку продовольствия. К 2021 году ситуация ухудшилась, и миллионы нигерийцев стали испытывать острую нехватку продовольствия. Были предприняты усилия по борьбе с голодом, но такие проблемы, как инфляция и конфликты по-прежнему негативно влияли на наличие продовольствия и доступ к нему. Нигерия столкнулась с серьезными проблемами безопасности из-за убийств и похищений, вызванными долгосрочным мятежом на северо-востоке страны, конфликтами между кочевниками и фермерами, а также деятельностью преступных группировок в центральных регионах⁵.

¹ Всемирная организация здравоохранения. Материал доступен по ссылке: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide>

² Национальное бюро статистики. Материал доступен по ссылке: <https://nigerianstat.gov.ng/elibrary/read/937>

³ Международный валютный фонд. Материал доступен по ссылке: <https://www.imf.org/en>

⁴ Национальное бюро статистики. Материал доступен по ссылке: <https://nigerianstat.gov.ng>

⁵ Африканский банк развития. Материал доступен по ссылке: <https://www.afdb.org/en>

Во время пандемии нестабильная ситуация в области безопасности ухудшилась, что привело к увеличению числа случаев бандитизма, похищений людей и насилия. Участились случаи похищения людей с целью получения выкупа, особенно в северо-западном и северо-центральном регионах, а также на юго-востоке страны. Число убийств, связанных с мятежами, бандитизмом и межобщинными конфликтами, продолжало расти, что создавало напряжение в работе национальных служб безопасности. Пандемия COVID-19 оказала глубокое воздействие на экономику и социальные условия в Нигерии. Страна столкнулась с экономическим спадом, ростом безработицы, обострением нехватки продовольствия и ухудшением обстановки в отношении безопасности. Несмотря на предпринимаемые усилия по восстановлению и стабилизации существующего положения, политические и экономические проблемы остаются значительными⁶.

Исследования, проведенные в Нигерии, в качестве известных факторов риска возникновения психических расстройств, включая суицид, часто выделяют косвенные последствия коррупции, такие как экономическая нестабильность, бедность и социальное неравенство, а также прямые ее последствия, такие как неправильное распределение бюджетных средств коррумпированными чиновниками в различных государственных учреждениях [1]. В Нигерии отмечается высокий индекс коррупции, а также имеются свидетельства плохого качества социальных услуг, экономического неравенства и низкого уровня доверия к учреждениям; все это в совокупности способствует возникновению стресса и проблем с психическим здоровьем, которые стоят за высоким уровнем суицидов в Нигерии². Кроме того стране угрожает повсеместный голод, что создает опасность для бесчисленного множества уязвимых людей. Если нигерийское правительство не предпримет немедленных мер по преодолению беспрецедентного экономического кризиса, угрожающее число нигерийцев может стать жертвами голода и суицида².

В Нигерии суицидальные попытки часто совершаются путем употребления токсичных веществ, таких как крысиный яд, пестициды, либо путем передозировки лекарственных средств. Некоторые люди

прибегают к повешению или утоплению в реках или других водоемах, однако огнестрельное оружие применяется редко. Примечательно, что женщины, как правило, прибегают к передозировке лекарственных средств, как методу с более высокими шансами на вмешательство и выживание. Однако последние тенденции свидетельствуют о росте смертности от суицида среди женщин, что потенциально помещает их в группу с таким же риском летального исхода, как и у мужчин. К сожалению, количество суицидов в Нигерии по-прежнему значительно занижается и недостаточно документируется из-за отсутствия комплексной системы сбора статистических данных и социальной стигматизации, связанной с суицидом¹. Культурные и религиозные убеждения часто заставляют семьи скрывать случаи суицида, представляя их как несчастные случаи или убийства, чтобы избежать общественного позора. Введение уголовной ответственности за суицид во многих африканских странах только усугубляет нежелание признавать и решать эту проблему [1].

Исследование суицидального поведения в Нигерии выявляет различные методы суицида, включая прием внутрь химических веществ, суицид с помощью колющих и режущих предметов, саможжение, повешение, а также прием смертельных доз крысиного яда или пестицидов. Эти методы часто выбираются людьми импульсивно, под влиянием эмоциональной нестабильности или психосоциального стресса [1].

Рис. 1 отображает уровень суицида в Нигерии с 2012 по 2019 год, составляющий от 4200 до 3500 случаев в год². Данные за 2020 и последующие годы собираются в настоящий момент и будут опубликованы в ближайшее время.

ФАКТОРЫ РИСКА СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ В НИГЕРИИ

Возраст уже давно признан важным фактором риска суицида, причем частота суицидов обычно повышается в подростковом возрасте и достигает своего пика в молодом возрасте (20–24 лет), а затем постепенно увеличивается примерно к возрасту 84 лет [2]. Большинство суицидов совершают люди в возрасте старше 45 лет. В период с 2012 по 2019 год наблюдалось заметное увеличение числа суицидов среди

⁶ Совет по международным отношениям. Материал доступен по ссылке: <https://www.cfr.org>

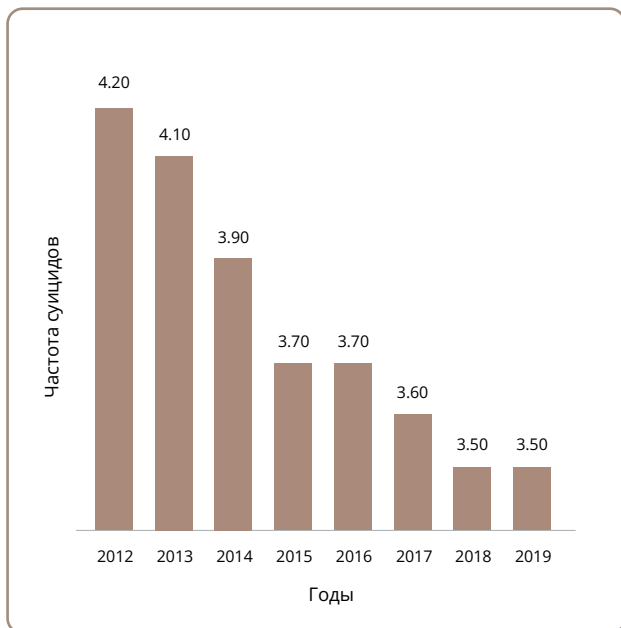


Рисунок 1. Графическое представление частоты суицидов (гистограмма) с 2012 по 2019 год.

Примечание: Нигерийское бюро статистики (2012–2019). Частота суицидов на 100 000 населения в Нигерии.

нигерийских подростков и молодых людей, в том числе учащихся средних учебных заведений и университетов, до 40 человек на 100 000 населения, по сравнению с 15 на 100 000 в период с 2000 по 2009 год. Эта тенденция укрепилась, как результат бедности и текущих экономических реалий в Нигерии. Особого внимания заслуживают критические периоды студенческих суицидов, которые часто отмечаются в течение первых семи недель учебного семестра на первом курсе и на протяжении последнего курса. Эти суициды часто связаны с огромным давлением, с которым сталкиваются студенты из-за завышенных ожиданий, предъявляемых к ним родителями и опекунами. Дополнительными факторами, способствующими суициду, являются хронические проблемы со здоровьем, межличностные затруднения, такие как несчастная любовь, и социальная изоляция.

Психологи выразили обеспокоенность в связи с резким ростом числа подростковых суицидов: недавние опросы общественного мнения показали, что ежегодно в Нигерии около 500 000 подростков совершают суицидальную попытку, что приводит к 302 000 смертей [2]. Более того, среди нигерийской молодежи наметилась тревожная тенденция использовать методы суицида с высокой степенью летальности, такие

как выстрел из огнестрельного оружия или инъекция смертельных веществ. Также было выявлено, что люди некоторых профессий или занятий, таких как медицина, психология, сестринское дело, инженерное дело, работа священником или в сфере торговли имеют риск суицида выше среднего. Таким образом, проблема суицида затрагивает людей из различных слоев общества, независимо от их социального статуса.

Семейное положение является другим весомым фактором риска суицида, при этом среди нигерийцев отмечается значительный уровень разводов и раздельного проживания — 25% [3]. Уровень распространенности родителей-одиночек в современных нигерийских общинах составляет 35%, что еще больше усугубляет психологический стресс, особенно в связи с проблемами воспитания детей и управления семейными отношениями в условиях плачевной экономической ситуации. Бедность, которая во многих нигерийских общинах возросла до 70%, является причиной повышения уровня стресса на 40%, испытываемого родителями-одиночками, что потенциально может привести к суицидальным идеям или намерениям.

Злоупотребление наркотиками и алкоголем также играет важную роль в увеличении числа суицидов среди нигерийской молодежи. Около 50% молодых людей начинают злоупотреблять психоактивными веществами, включая марихуану, каннабис и метамфетамин, а также алкогольными напитками местного производства, приготовленными из проса, зачастую, чтобы справляться со стрессом из-за экономических и социальных трудностей, возникающих в их общинах в результате безработицы [1].

Суицид часто совершается на фоне таких глубоких эмоций, как отчаяние, чувство вины и гнев, которые заставляют людей искать выхода из тупика, наказания или причинения вреда. Эти эмоции могут быть вызваны межличностными конфликтами в семьях, романтическими связями или другими социальными отношениями. О влиянии экономических и социальных проблем на суицидальные намерения в Нигерии свидетельствуют проблемы, связанные с употреблением алкоголя, трудности сексуальной адаптации и безработица [1]. Суицидальное поведение формируется путем сложного взаимодействия культурных, социальных, экономических и психологических факторов

и проявляется по-разному у разных народностей. В Нигерии, с ее богатым культурным многообразием, выявляются различные представления и убеждения в отношении психического здоровья и суицида. В некоторых нигерийских культурах проблемы психического здоровья и суицидальные мысли остаются предметом стигматизации и табу, что способствует неполному представлению сведений и затрудняет доступ к необходимой психиатрической помощи [4].

Религия, в основном христианство и ислам, имеет огромное влияние в нигерийском обществе. Религиозные доктрины часто осуждают суицид как грех, негативно влияя на поведение ищущих помощи людей и способствуя возникновению внутренних конфликтов у лиц, обдумывающих суицид, которые могут разрываться между поиском поддержки у своей религиозной общины или у профессиональных психиатров и в общественных центрах психического здоровья [4]. Социально-экономический ландшафт Нигерии, характеризующийся неравенством и такими проблемами, как бедность, безработица и ненадлежащий доступ к базовым услугам, усиливает психологический стресс и подверженность суицидальному поведению [4]. Экономические трудности могут усугублять чувство безнадежности, что способно приводить к попыткам суицида, особенно в среде маргинализированных социальных групп в различных нигерийских сообществах.

Гендерная принадлежность также влияет на суицидальное поведение в Нигерии: исследования указывают на более высокий уровень суицида среди мужчин по сравнению с женщинами, в противовес закономерностям, наблюдаемым в некоторых западных странах [5]. Культурные стандарты мужественности могут мешать мужчинам обращаться за помощью по поводу психического расстройства в силу общепринятых представлений о мужской силе и стойкости. В Нигерии наличие и доступность средств для суицида отличаются от таковых в западных странах. Огнестрельное оружие, которое превалирует в некоторых западных странах, менее распространено в Нигерии, где преобладают другие методы суицидов в силу их доступности, например, употребление пестицидов внутрь или повешение [4]. Ограниченный доступ к психиатрической помощи и профессионалам вынуждает использовать для суицидальных попыток немедицинские средства. Они могут включать такие методы, как повешение на веревке, утопление в реке, море или океане,

использование огнестрельного оружия и другие формы самоповреждения, которые не связаны с приемом внутрь лекарственных средств или веществ, используемых обычно для медицинских целей. Суицидальная попытка является серьезной проблемой, которая часто указывает на то, что человек находится в тяжелом положении или кризисе.

Официальная статистика суицида в Нигерии может быть недооценена из-за культурных, религиозных и правовых факторов, препятствующих открытому обсуждению проблемы и ведению отчетности. Кроме того, недостаточные ресурсы и инфраструктура для сбора данных и исследований в области психического здоровья создают проблемы для точной оценки распространенности и характеристик суицидального поведения в стране [4].

Экономические трудности в сочетании с неспособностью обеспечить свою семью могут существенно повлиять на психическое здоровье, и, при отсутствии адекватной психологической поддержки, потенциально привести к суициду. Иногда нарушение коммуникации между членами семьи может еще больше усугубить чувство изоляции и никчемности, что может привести к суициду [6]. Тяжелое ощущение безнадежности, усугубляемое неблагоприятными экономическими условиями, вызванными пандемией COVID-19, и потерей рабочих мест, в значительной степени ускоряет рост количества суицидов в Нигерии. Люди, размышляющие о суициде, не всегда страдают психическим заболеванием; тяжелая депрессия, возникающая в результате стрессовых жизненных событий, таких как неудача в бизнесе, неуспеваемость в учебе, неверность супруга или партнера и другие, может подтолкнуть любого человека к мысли о суициде, особенно в периоды таких серьезных жизненных стрессов, как потеря работы, развод или тяжелая утрата [7, 8].

По нашему мнению, борьба с суицидальным поведением в Нигерии требует тонкого понимания важных культурных, религиозных, социально-экономических и гендерных особенностей проблемы. Индивидуально адаптированные вмешательства должны учитывать влияние культурных и социальных норм на поведение обращающихся за помощью людей и доступ к психиатрическим службам, обеспечивая всестороннюю поддержку лицам, находящимся в группе риска.

СРЕДСТВА ПОМОЩИ/КРИЗИСНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Для эффективного снижения числа случаев суицида в нашем обществе решающее значение имеют следующие меры:

1. Создание центров профилактики суицида: крайне важно, чтобы в каждом штате или местном самоуправлении в Нигерии создавались центры, занимающиеся профилактикой суицидов. Эти центры должны быть укомплектованы группой специалистов по психиатрическим вмешательствам, состоящей из психологов, психиатров, реабилитологов и социальных работников. Психологи, обученные работе с лицами с суицидальным поведением, также должны быть готовы предоставлять консультации по телефону. Лицам, которые определены, как подверженные риску суицида, следует предоставлять контактную информацию экспертов в этих центрах, поощряя их обращаться за помощью в случае необходимости. Кроме того, следует предлагать людям помощь в записи на прием к врачу для прохождения психологического консультирования. Нигерия — страна, обладающая богатыми людскими и природными ресурсами, но неэффективное управление ресурсами страны политическими лидерами привело к низкому уровню доходов населения. Таким образом, Нигерия не может позволить себе организацию центров профилактики суицида вне зависимости от ее нынешнего экономического статуса.

2. Привлечение правоохранительных органов: в случае суицидальной попытки, произошедшей по соседству, важно незамедлительно привлекать правоохранительные органы, такие как нигерийская полиция или нигерийский корпус гражданской обороны, а именно, группу реагирования на факты суицида/центры кризисных вмешательств. Правоохранительные органы в лице полиции и корпуса гражданской обороны могут играть важную роль в профилактике суицида в Нигерии, осуществляя некоторые стратегические меры. Сотрудники полиции и персонал корпуса гражданской обороны должны быть обучены распознавать признаки суицидального поведения и реагировать на них соответствующим образом. Это обучение может помочь им эффективно вмешиваться в кризисные ситуации. Согласно исследованию, проведенному

Chan and Yip [9], обучение сотрудников правоохранительных органов методам профилактики суицида значительно повышает их способность распознавания лиц с суицидальными наклонностями и взаимодействия с ними. Исследование показало, что инициативы по профилактике суицида на местном уровне с участием правоохранительных органов могут привести к повышению осведомленности и улучшению доступа к службам поддержки. Сотрудники правоохранительных органов могут играть важную роль, направляя лиц, оказавшихся в кризисной ситуации, в эти учреждения и гарантируя, что они получают своевременную помощь⁷. Их вмешательство может иметь жизненно важное значение для предотвращения дальнейшего ущерба и оказания необходимой помощи людям, оказавшимся в кризисной ситуации. Реализуя вышеперечисленные стратегии, правоохранительные органы в Нигерии могут эффективно содействовать усилиям, направленным на профилактику суицидов, и обеспечивать потребности различных сообществ в сфере психического здоровья.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предотвращение суицидального мышления и суицида может быть достигнуто при помощи техники активного слушания и оказания необходимой поддержки уязвимым лицам, что смягчает влияние факторов, провоцирующих суицид. Для решения проблемы растущего числа суицидов в нигерийском обществе крайне важно, чтобы члены сообщества сообщали о любых заметных признаках суицидального поведения у людей, проживающих по соседству, в специальные центры, занимающиеся предупреждением суицидов. Такие центры должны быть надлежащим образом укомплектованы квалифицированными клиническими психологами и другими специалистами в области психического здоровья, что обеспечивает междисциплинарный подход, как фактор эффективной реабилитации лиц, оказавшихся на грани суицида.

История публикации

Рукопись поступила: 14.01.2024

Рукопись принята: 12.07.2024

Опубликована онлайн: 22.08.2024

⁷ Всемирная организация здравоохранения. Предотвращение суицидов: пособие по вовлечению местных сообществ. Материал доступен по ссылке: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241513791>

Благодарности: Авторы благодарят всех, кто предоставил материалы для написания рукописи.

Вклад авторов: Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цитировать:

Абамара Н.Ч., Озонгву О.Э. Увеличение числа суицидов среди жителей Нигерии: факторы риска, профилактика, средства помощи // *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т.5, №3. CP15497. doi: 10.17816/CP15497

Сведения об авторах

***Nnaemeka Chukwudum Abamara**, Ph.D, Associate Professor, Department of Psychology, Faculty of Social Sciences, Nnamdi Azikiwe University, Department of Mental Health & Psychiatry, Faculty of Clinical Medicine and Dentistry, Kampala International University
E-mail: abamaranc@kiu.ac.ug

Onyinye Ezinne Ozongwu, administrative assistant, Department of Psychology, Faculty of Social Sciences, Nnamdi Azikiwe University

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Okeke AO, Ezeokana JO, Abamara NC. Age, Gender, Stress and Self-Blame as Predictors of Suicidal-ideation among Prison inmates in South East Nigeria. *Social Science Research* [Internet]. 2020 [cited 2024 May 15];6(1):[23 p.]. Available from: <https://journals.aphriapub.com/index.php/SSR/article/view/1429>
2. Shneidman ES. Psychological approaches to suicide. In: VandenBos GR, Byrant BK, editors. *Cataclysms, cries, and catastrophe: psychology in action*. Washington: American Psychological Association; 1987. p. 147–184.
3. Ntoimo LFC, Akokuebe ME. Prevalence and Patterns of Marital Dissolutions in Nigeria. *The Nigerian Journal of Sociology and Anthropology*. 2014;12(2):1–5. doi: 10.36108/NJSA/4102/12(0210)
4. Adebowale TO, Adelufosi AO, Ogunwale A, et al. Suicidal ideation and attempts among psychiatric patients admitted in a tertiary hospital in Southwestern Nigeria. *Nigerian Postgraduate Medical Journal*. 2018;25(4):221–227.
5. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, et al. Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans. *Br J Psychiatry*. 2008;192(2):98–105. doi: 10.1192/bjp.bp.107.040113
6. Cole DE, Protinsky HO, Cross LH. An empirical investigation of adolescent suicidal ideation. *Adolescence*. 1992;27(108):813–818.
7. Marks MT. The question of quality circles. *Psychology Today*. 1986;20:36–46.
8. Garland AF, Zigler E. Adolescent suicide prevention. Current research and social policy implications. *Am Psychol*. 1993;48(2):169–182. doi: 10.1037/0003-066x.48.2.169
9. Chan CH, Yip PS. Law enforcement and suicide prevention: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(7):7973–7991. doi: 10.3390/ijerph 110707973

Как сотрудники НПО в Ираке понимают пирамиду потребностей по Маслоу и пирамиду Психического здоровья и психосоциальной поддержки: пилотное описательное исследование

How NGO staff understand Maslow's hierarchy of needs and MHPSS pyramid in Iraq: a pilot descriptive study

doi: 10.17816/CP15540

Краткое сообщение

Darya Rostam Ahmed^{1,2},
Mohammad Al Diab Al Azzawi³, Reinhard Heun⁴

¹ Koya University, Erbil, Kurdistan Region, Iraq

² Knowledge University, Erbil, Kurdistan Region, Iraq

³ National Ribat University, Khartoum, Sudan

⁴ University of Bonn, Bonn, Germany

Дарья Ростам Ахмед^{1,2},
Мохаммад Аль Диаб Аль Аззави³, Райнхард Хойн⁴

¹ Университет Койя, Эрбиль, Курдистан, Ирак

² Университет знаний, Эрбиль, Курдистан, Ирак

³ Национальный университет Рибат, Хартум, Судан

⁴ Боннский университет, Бонн, Германия

ABSTRACT

BACKGROUND: The Maslow's hierarchy of needs (Maslow's pyramid) and the Mental Health and Psychosocial Support (MHPSS) pyramid are integral frameworks in humanitarian settings whose aim is to address individual and community needs. However, confusion often arises among non-governmental organization (NGO) workers about the application and differentiation of these models.

AIM: This study aims to investigate the extent of confusion among NGO workers in Iraq as regards the Maslow's and MHPSS pyramids, identify the causes of this confusion, and explore its implications in the context of humanitarian mental health support.

METHODS: A pilot descriptive study was conducted in December 2023 through an online survey involving 61 local NGO workers from MHPSS components in Iraq. We created a measure to assess the participants' familiarity with both models, their perceived differences, and their views on the models' applicability in humanitarian contexts.

RESULTS: Male participants represented 55.7% ($n=34$) of the sample, while females accounted for 44.3% ($n=27$). Most participants were aged 25–34 (57%, $n=35$) and 35–44 (34%, $n=21$). A majority held bachelor's degrees (67.2%, $n=41$), with 21.3% ($n=13$) holding master's degrees. In terms of occupation, 49.2% ($n=30$) were engaged in the protection sector (gender-based violence and child protection), followed by health (19.7%, $n=12$), education (4.9%, $n=3$), and MHPSS staff roles in other sectors (26.2%, $n=16$). The study revealed that 54.1% ($n=33$) of the participants struggled to understand or differentiate between Maslow's and MHPSS pyramids. The causes of this confusion were related to perceived structural similarities (18.03%, $n=11$), lack of awareness and knowledge about the MHPSS pyramid (63.93%, $n=39$), and a combination of both (18.03%, $n=11$).

CONCLUSION: The study underscores the importance of better training and education for NGO workers to improve their understanding of the Maslow's and MHPSS pyramids. Addressing this knowledge gap can increase efficacy in humanitarian aid provision, ensuring that individual and community needs are adequately met in crisis situations.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Пирамида Маслоу и пирамида Психического здоровья и психосоциальной поддержки (ПЗПСП) — базовые инструменты оценки степени удовлетворенности потребностей индивида или группы людей. Сотрудники неправительственных организаций (НПО) часто испытывают затруднения в применении этих методик и плохо понимают отличия между моделями, лежащими в их основе.

ЦЕЛЬ: Определить уровень проблем и их причины при использовании пирамиды Маслоу и пирамиды ПЗПСП работниками НПО Ирака и исследовать применение этих инструментов при оказании психологической поддержки со стороны гуманитарных организаций.

МЕТОДЫ: В декабре 2023 г. было проведено пилотное описательное исследование в формате онлайн-опроса. В нем принял участие 61 работник служб ПЗПСП местных НПО в Ираке. Разработанная методика позволила оценить, насколько хорошо участники опроса знакомы с обеими моделями и знают об их различиях. Также исследование отражало мнение участников о применимости вышеуказанных моделей в гуманитарном контексте.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Участники мужского пола составляли 55,7% ($n=34$) выборки, в то время как женщины — 44,3% ($n=27$). Подавляющая доля участников относилась к возрастным группам 25–34 лет 57% ($n=35$) и 35–44 лет 34% ($n=21$). Большинство респондентов имели степень бакалавра 67,2% ($n=41$), а 21,3% ($n=13$) — степень магистра. При оценке распределения по роду деятельности установлено, что 49,2% ($n=30$) участников были заняты в сфере защиты (защита жертв гендерного насилия и защита детей), а остальные – в проектах по охране здоровья 19,7% ($n=12$), в образовательных проектах 4,9% ($n=3$) и работники ПЗПСП из других секторов 26,2% ($n=16$). Исследование показало, что 54,1% ($n=33$) участников испытывали затруднения в понимании правил применения пирамиды Маслоу и ПЗПСП и в определении принципиальных различий между ними. Причины подобных проблем были связаны с восприятием участниками пирамид как структурно сходных 18,03% ($n=11$), с недостатком осведомленности о пирамиде ПЗПСП 63,93% ($n=39$), а также с сочетанием обоих факторов 18,03% ($n=11$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Исследование подчеркивает важность обучения и повышения квалификации работников НПО для лучшего понимания сути пирамиды Маслоу и ПЗПСП. Устранение пробела в знаниях в этой области может повысить эффективность оказания гуманитарной помощи и гарантировать адекватное удовлетворение потребностей индивида и сообщества в кризисных ситуациях.

Keywords: *Maslow's pyramid; MHPSS pyramid; human needs; humanitarian context; crisis*

Ключевые слова: *пирамида Маслоу; пирамида ПЗПСП; человеческие потребности; гуманитарный контекст; кризис*

ВВЕДЕНИЕ

Пирамидальные диаграммы часто применяют для представления иерархии потребностей или уровней важности в различных областях. В области гуманистической психологии для понимания физиологических и психосоциальных потребностей широко используют такие пирамидальные диаграммы, как пирамиду

Маслоу и пирамиду психического здоровья и психосоциальной поддержки (ПЗПСП).

Пирамида Маслоу (известная также как иерархия потребностей Маслоу) — это модель человеческих потребностей, которую в 1943 году предложил американский психолог Абрахамом Маслоу [1, 2]. Согласно теории Маслоу, базовые потребности человека

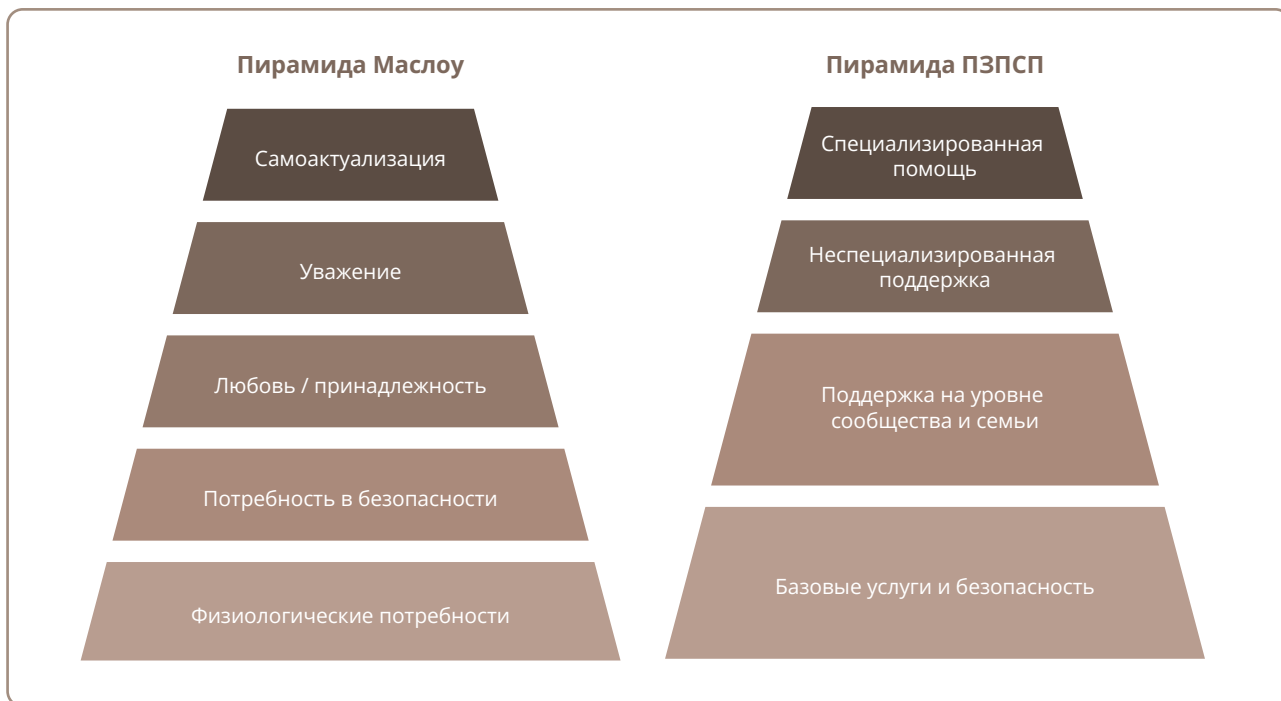


Рисунок 1. Пирамида Маслоу и пирамида психического здоровья и психосоциальной поддержки (ПЗПСП).

находятся в основании пирамиды, а наиболее сложные — на ее вершине. В пирамиде Маслоу выделено пять уровней: физиологические потребности, потребность в безопасности, потребность в любви и социальных отношениях, потребность в уважении и признании, а также потребность в самоактуализации [3]. По мнению Маслоу, после удовлетворения потребностей одного уровня у людей возникает мотивация для продвижения вверх на следующий уровень пирамиды, вплоть до самого высокого уровня — потребности в самоактуализации.

Межведомственный постоянный комитет (МПК) разработал в 2007 году руководство по ПЗПСП, в котором приведена многоуровневая структура мер, направленных на защиту психического здоровья и обеспечения психосоциальных потребностей людей в условиях чрезвычайной ситуации¹. В отличие от пирамиды Маслоу, которая сфокусирована на индивидуальных потребностях, пирамида ПЗПСП разработана с учетом потребностей целых сообществ в условиях чрезвычайной ситуации [4]. Она состоит из четырех уровней, начиная с базовых потребностей и безопасности, последующей поддержки на уровне

сообщества и семьи, неспециализированной психологической поддержки и, наконец, специализированной психиатрической помощи на вершине пирамиды [5]. Эта модель предполагает необходимость обеспечения базовых потребностей людей до начала оказания более целенаправленной помощи для поддержания их психического здоровья и благополучия. На рис. 1 изображены модели обеих пирамид.

Обоснование исследования и гипотеза

Авторы обратили внимание на значительную путаницу, возникающую у работников неправительственных организаций (НПО) при использовании иерархии потребностей Маслоу и пирамиды ПЗПСП. Данное наблюдение побудило авторов исследовать понимание этих моделей, чтобы выявить факторы, вызывающие путаницу, распознать нюансы восприятия моделей и их потенциального влияния на поддержку психического здоровья в гуманитарном контексте. Авторы предполагают, что работники НПО сталкиваются с трудностями при попытках понять и разграничить пирамиды Маслоу и ПЗПСП в контексте гуманитарной помощи в области психического

¹ Межведомственный постоянный комитет. Руководство по психическому здоровью и психосоциальной поддержке в условиях чрезвычайной ситуации. Материал доступен по ссылке: <https://interagencystandingcommittee.org/iasc-task-force-mental-health-and-psychosocial-support-emergency-settings/iasc-guidelines-mental-health-and-psychosocial-support-emergency-settings-2007>

здоровья. Комплексных исследований, посвященных исключительно этой теме, ранее не проводилось, что подчеркивает оригинальность и необходимость нашего исследования. Понимание этих проблем имеет решающее значение, поскольку может значительно повысить потенциал гуманитарных работников, позволяя им действовать более эффективно. Данное исследование имеет важное значение, поскольку оно позволяет получить информацию, которая поможет изменить обучающие программы и улучшить общую эффективность мероприятий, направленных на оказание гуманитарной помощи.

Цель исследования

Цель исследования — изучить понимание гуманитарными работниками НПО человеческих потребностей в соответствии с пирамидой Маслоу и пирамидой ПЗПСП. Исследование направлено на выявление различий между двумя моделями и выяснение причин, из-за которых возникают трудности с их различением.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Данная работа представляет собой пилотное описательное исследование. Этот тип исследования позволяет собирать и анализировать данные от конкретной группы населения в определенный момент времени. Для усовершенствования процесса сбора данных авторы использовали выборку методом «снежного кома», при которой привлеченные участники сами приглашали других потенциальных респондентов, тем самым расширяя охват и разнообразие выборки. Этот метод особенно эффективен для получения доступа к широкому кругу участников в условиях, когда прямые контакты ограничены.

Измерения

Авторы разработали шкалу для оценки точки зрения участников и особенностей их восприятия пирамиды Маслоу и пирамиды ПЗПСП (см. Форма опросника в Приложении 1). Шкала состояла из шести разделов, при чем первый раздел содержал демографические данные, последующие же разделы включали 10 вопросов, касающихся того, насколько хорошо участники знакомы с обеими моделями, воспринимают их различия, а также взглядов участников на применимость каждой модели в гуманитарном контексте.

Опрос проводился онлайн при помощи платформы Google Forms. Онлайн-опросник был разработан совместно двумя специалистами по ПЗПСП с опытом работы в этой области не менее 9 лет, имеющими образование в области общественного здоровья и клинической психологии, и приведен в соответствии с целью и контекстом работы иракских НПО. Условия проведения исследования

Участники были отобраны случайным образом из числа сотрудников иракских НПО, работающих на территории лагерей беженцев и внутренне перемещенных лиц (ВПЛ) в провинциях Найнава, Эрбиль и Дахук. Участие в опросе было добровольным и анонимным, никакие персональные данные не собирались. Все участники исследования подписали информированное согласие.

Участники

В опросе принял участие в общей сложности 61 человек с различным уровнем образования, большинство из них были медицинскими работниками (врачи, медсестры и психологи, работающие в учреждениях ПЗПСП).

Критерии включения:

- 1) сотрудник местного учреждения ПЗПСП;
- 2) активное участие в гуманитарной деятельности, связанной с ПЗПСП, в составе местных и международных НПО;
- 3) участие в проектах, ориентированных на защиту и охрану здоровья.

Международные сотрудники и специалисты по дисциплинам, не связанным с ПЗПСП, не включались в исследование.

Источники данных

Опрос был анонимным, имена или личная информация не регистрировались для соблюдения конфиденциальности. Опрос в электронном виде распространяли среди потенциальных участников в декабре 2023 года, используя метод «снежного кома», чтобы увеличить число участников и охватить многообразие различных точек зрения. Ответы собирали на протяжении двух недель с 10 по 24 декабря.

Статистический анализ

Для анализа количества и процентных показателей ответов при помощи методов описательной

статистики использовали программное обеспечение «Статистический пакет для общественных наук» (Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)) версии 27.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники

В табл. 1 приведены показатели демографических характеристик участников. Самыми крупными возрастными группами были возрастные диапазоны 25–34 (57%) и 35–44 (34%), в то время, как возрастные диапазоны 18–24 (3,3%) и 45–54 (4,9%) были представлены существенно меньше. Распределение по полу показало некоторое преобладание мужчин, которые составляли 55,7% выборки, а женщины — 44,3%. Образование было различным: значимое большинство участников имели степень бакалавра (67,2%), за ними следовали участники, имеющие степень магистра (21,3%). Участники были задействованы в различных секторах гуманитарных НПО, при этом значительное их число было занято в сфере защиты жертв гендерного насилия (ЖГН) и защиты детей (49,2%),

Таблица 1. Демографические характеристики участников

Характеристика	Значение	N	%
Возраст, лет	18–24	2	3,3%
	25–34	35	57,4%
	35–44	21	34,4%
	45–54	3	4,9%
Пол	Мужчина	34	55,7%
	Женщина	27	44,3%
Уровень образования	Средняя школа или ее эквивалент	2	3,3%
	Степень бакалавра	41	67,2%
	Степень магистра	13	21,3%
	Степень доктора	1	1,6%
	Другие	4	6,6%
Сфера или компонент гуманитарной деятельности/НПО	Защита (ЖГН и детей)	30	49,2%
	Охрана здоровья	12	19,7%
	Образование	3	4,9%
	Другие	16	26,2%

Примечание: НПО — неправительственная организация; ЖГН — жертва гендерного насилия.

далее следовали занятые в секторе охраны здоровья (19,7%), секторе образования (4,9%) или в сферах, отнесенных к категории «Другие» (26,2%).

Различия между пирамидой Маслоу и пирамидой ПЗПСП

Согласно гипотезе авторов, среди работников НПО в Ираке широко распространена путаница при использовании пирамиды Маслоу и пирамиды ПЗПСП. Это подтвердили результаты исследования.

В табл. 2 представлены ответы на вопрос, касающийся сложности понимания различий между пирамидами Маслоу и ПЗПСП и сути каждой из них работниками НПО в Ираке («Часто ли вы путаете пирамиду Маслоу с пирамидой ПЗПСП?»). При этом «Да» означает, что участники путают пирамиду Маслоу и пирамиду ПЗПСП и не могут четко понять их суть. «Нет» означает, что они не путают эти модели и различают их. Примечательно, что 54,1% (33 участника) признали наличие путаницы, в то время как 45,9% (28 участников) ответили, что понимают обе модели четко.

Причины путаницы между пирамидой Маслоу и пирамидой ПЗПСП

В табл. 3 приведены основные причины, из-за которых возникает путаница между пирамидами Маслоу и ПЗПСП.

В ответе на этот вопрос («Что является основной причиной путаницы между пирамидами Маслоу и ПЗПСП?») 11 из 61 участника (18,03%) связали путаницу со своим восприятием пирамид, как структурно сходных, помимо этого, дополнительно, большинство — 39 из 61 участника (63,94%) указали на недостаток

Таблица 2. Путаница между пирамидами Маслоу и ПЗПСП

Вопрос		N	%
Часто ли вы путаете пирамиду Маслоу с пирамидой ПЗПСП?	Да	33	54,10%
	Нет	28	45,90%

Таблица 3. Причины путаницы

Вопрос		N	%
Что является основной причиной путаницы между пирамидами Маслоу и ПЗПСП?	Структурное сходство пирамид	11	18,00%
	Недостаток осведомленности о пирамиде ПЗПСП	39	63,90%
	Оба варианта	11	18,00%

осведомленности о руководстве по ПЗПСП и его средствах. В итоге 11 из 61 участника (18,03%) выделили оба фактора в качестве основных причин путаницы между пирамидами Маслоу и ПЗПСП.

ОБСУЖДЕНИЕ

Восприятие и путаница среди работников НПО

Первоначально в исследовании предполагалось, что работники НПО сталкиваются с трудностями при попытках понять и разграничить пирамиду Маслоу и пирамиду ПЗПСП в контексте гуманитарной поддержки психического здоровья. Полученные результаты подтверждают данную гипотезу, поскольку более половины участников признали, что путали эти две модели, подчеркивая наличие серьезной проблемы с пониманием их сути у сотрудников НПО в Ираке. Эта путаница вызывает беспокойство, учитывая четко определенную и важную роль, которую каждая из этих многоуровневых структур должна играть в оказании гуманитарной помощи. Пирамида Маслоу, которая в основном сфокусирована на индивидуальном развитии и потребностях, резко отличается от пирамиды ПЗПСП, которая адаптирована для психосоциальной поддержки в кризисных ситуациях на уровне сообщества.

Причины путаницы

Недостаток осведомленности о пирамиде ПЗПСП и восприятие двух пирамид, как структурно сходных, были основными причинами путаницы между ними. В частности, почти две трети респондентов связали свои затруднения с недостаточными знаниями о пирамиде ПЗПСП. Это указывает на серьезный пробел в обучении и распространении информации среди сотрудников НПО. Устранение этого пробела имеет важное значение не только для улучшения эффективности работы по оказанию гуманитарной помощи, но и для психического здоровья и благополучия сообществ во время кризисных ситуаций. Обнаруженные факты возникли под влиянием недостаточного опыта гуманитарной деятельности в сфере ПЗПСП. Это может быть связано с тем, что психологи и социальные работники не изучали данные специфические модели в рамках университетских программ, и усугубляется недостатком или отсутствием дополнительного специализированного обучения, проводимого специалистами для улучшения знаний сотрудников.

Значение для повышения квалификации

Результаты исследования подчеркивают необходимость улучшения программ повышения квалификации работников НПО в Ираке, поскольку они являются неполными [6]. Обучение должно быть сфокусировано на четком разграничении этих моделей, с акцентом на их применении и прояснением их различных ролей при оказании гуманитарной помощи. Кроме того, включение более комплексного обучения по вопросам психического здоровья и психосоциальной поддержки в регулярный график обучения работников НПО могло бы помочь устранить путаницу между моделями. Улучшение понимания работниками НПО сути этих многоуровневых пирамид поможет их подготовке к работе в соответствующих гуманитарных сферах.

Ограничения исследования

Это исследование имеет ряд ограничений, таких как малый объем выборки и потенциальные систематические ошибки, присущие выборке «снежным комом». Опросник, специально разработанный для этого пилотного исследования, не предполагал сбор подробной информации и был основан исключительно на самостоятельно сообщенных данных, что могло привести к появлению систематической ошибки в ответах. Кроме того, описательный поперечный дизайн исследования ограничивал возможность установления причинной связи, отслеживания изменений с течением времени и предотвращения чрезмерного обобщения. Будущие исследования могут расширить изучение этого вопроса путем включения более широкой и разнообразной выборки и применения лонгитюдного дизайна для изучения изменений в понимании сути различий после целевых образовательных вмешательств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе исследования данные о путанице между иерархией Маслоу и пирамидой ПЗПСП среди работников иракских НПО выявляют важнейшую область для повышения образования по данной теме. Совершенствуя обучение и повышая ясность в отношении этих моделей, мы можем повысить эффективность гуманитарной помощи и обеспечить удовлетворение индивидуальных потребностей и потребностей сообществ в кризисных ситуациях.

Это может дать работникам НПО знания и навыки, необходимые для принятия важных и обоснованных решений в процессе их деятельности.

История публикации

Рукопись поступила: 14.01.2024

Рукопись принята: 19.07.2024

Опубликована онлайн: 29.08.2024

Благодарности: Авторы искренне благодарны всем участникам, которые щедро уделили свое время для участия в этом исследовании. Мы также выражаем искреннюю благодарность нашим коллегам, которые помогли подготовить и распространить опросник среди своих сотрудников.

Вклад авторов: Дарья Ростам Ахмед (Darya Rostam Ahmed) участвовал в концептуализации, генерировании идеи, объяснении данных, разработке методологии, формулировании гипотез, планировании исследования, составлении опросника, наблюдении за сбором данных, анализе данных, написании и редактировании рукописи. Мохаммад Аль Диаб Аль Аззави (Mohammad Al Diab Al Azzawi) внес свой вклад в анализ данных и участвовал в написании разделов рукописи. Рейнхард Хойн (Reinhard Heun) внес свой вклад в предоставление отзывов. Все авторы проверили и одобрили окончательную версию статьи перед публикацией.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительная информация

Приложение к данной статье доступно по doi:

Форма опросника:

<https://doi.org/10.17816/CP15540-145312>

Цитировать:

Ахмед Д.Р., Аззави М.Д., Хоин Р. Как сотрудники НПО в Ираке понимают пирамиду потребностей по Маслоу и пирамиду Психического здоровья и психосоциальной поддержки: пилотное описательное исследование // *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т.5, №3. CP15540. doi: 10.17816/CP15540

Сведения об авторах

***Darya Rostam Ahmed**, Department of Clinical Psychology, Faculty of Science and Health, Koya University, Koya KOY45, Kurdistan Region – F.R. Iraq; Department of Medical Laboratory Science, College of Science, Knowledge University, Kirkuk Road, 44001 Erbil, Iraq; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3987-3848>

E-mail: darya.rostam@koyauniversity.org

Mohammad Al Diab Al Azzawi, Faculty of medicine, National Ribat University; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6776-6467>

Reinhard Heun, MD, PhD, Professor of Psychiatry, Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Bonn; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0392-8959>

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Taormina RJ, Gao JH. Maslow and the motivation hierarchy: measuring satisfaction of the needs. *Am J Psychol*. 2013;126(2):155–77. doi: 0.5406/amerjpsyc.126.2.0155
2. Hale AJ, Ricotta DN, Freed J, Smith CC, Huang GC. Adapting Maslow's Hierarchy of Needs as a Framework for Resident Wellness. *Teach Learn Med*. 2019;31(1):109–118. doi: 10.1080/10401334.2018.1456928
3. Babula M. The Association of Prayer Frequency and Maslow's Hierarchy of Needs: A Comparative Study of the USA, India and Turkey. *J Relig Health*. 2023;62(3):1832–1852. doi: 10.1007/s10943-022-01649-8
4. Te Brake H, Willems A, Steen C, Dücker M. Appraising Evidence-Based Mental Health and Psychosocial Support (MHPSS) Guidelines-PART I: A Systematic Review on Methodological Quality Using AGREE-HS. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5):3107. doi: 10.3390/ijerph19053107
5. Tol WA, Purgato M, Bass JK, Galappatti A, Eaton W. Mental health and psychosocial support in humanitarian settings: A public mental health perspective. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2015;24(6):484–494. doi: 10.1017/S2045796015000827
6. Ahmed DR. Assessment of Mental Health and Psychosocial Support Limitations, Needs, and Recommendations in Iraq. *Intervention*. 2022;20(2):193–194. doi: 10.4103/intv.intv_13_22