

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Апоптоз – запрограммированная клеточная гибель, является нормальным физиологическим процессом, необходимым для жизнедеятельности организма, имеет широкое биологическое значение, вносит вклад в реакцию клеток на неблагоприятные внешние воздействия и проявление иммунной защиты. Апоптоз – следствие действия на клетку различных факторов эндогенной и экзогенной природы. Установлено, что апоптоз осуществляется и контролируется генетически, иммунными, гормональными механизмами [Лушников Е. Ф., Абросимов А. Ю., 2001]. Известна группа физиологических активаторов и ингибиторов апоптоза [Пальцев М. А. и др., 2003].

Апоптоз играет важную роль в реализации механизмов адаптации организма к воздействию различных стрессогенных факторов [Lucassen P. J. et al., 2006]. Стресс и гиперсекреция кортизола являются индуцирующими факторами запрограммированной клеточной гибели лейкоцитов периферической крови [Heine V. M. et al., 2004]. Эффекты кортизола в организме частично блокируются дегидроэпиандростероном, обладающим нейропротективным и стресспротективным действиями. Определение уровня кортизола и нейростероидов характеризует состояние стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем организма и может иметь диагностическое и прогностическое значение [Herman J. P., Seroogy K., 2006].

Для современного развития общества характерно ускорение темпов жизни и, как следствие этого, обостряются проблемы психического здоровья населения [Sartorius N., 1999]. Человек постоянно подвергается воздействию неблагоприятных, потенциально дестабилизирующих факторов, психическое состояние индивида в любой момент жизни может быть оценено с позиции адаптации–дезадаптации [Семке В. Я. и др., 1999]. Психодезадаптационные состояния понимаются как относительно стабильный симптомокомплекс, соответствующий регистру пограничных психических расстройств. Пограничные психические состояния разделяют состояния психического здоровья (норма) с основными психическими заболеваниями, сопровождающимися психотическими и психопатологическими расстройствами [Семке В. Я., 1999].

Невротические и депрессивные расстройства, основным причинным фактором в патогенезе которых является наличие

стрессового события, представляются адекватной моделью для изучения влияния стресса на регуляцию апоптоза.

Актуальность данного исследования объясняется всё большим распространением в последнее время невротических и депрессивных расстройств и возникающей в связи с этим необходимостью изучения индивидуальных реакций на психический стресс [Александровский Ю. А., 1991; Краснов В. Н., 1995; Семке В. Я., 1999; Кекелидзе З. И. и др., 2000; Положий Б. С., 2001; Чуркин А. А., 2002; Levi L., 2001].

Невротические и депрессивные расстройства, представляя собой срыв адаптации, вне зависимости от причины, ее вызвавшей, развиваются по механизмам адаптации биологической системы к изменившимся условиям внешней или внутренней среды. Нарушения механизмов регуляции, авторегуляции психических процессов под влиянием психотравмирующих факторов приводят к дисфункции всех гомеостатических систем организма. В настоящее время во многих группах населения (субъекты образовательного процесса, военнослужащие и т. д.) формируются новые функциональные системы на уровне организма, обеспечивающие адаптацию к определенным условиям при воздействии длительных факторов. Практически всегда выявляются группы риска развития процессов дезадаптации, характеризующиеся низкой величиной психического и физического здоровья [Васильев В. Н., 2005; Медведев М. А., 2005].

В последние годы в литературе представлены данные об участии и возможной роли нарушений процессов апоптоза в этиологии и патогенезе невротических и депрессивных расстройств [Ветлугина Т. П., Волкова Е. М., 1999; Черных Е. И., Семке В. Я., 1999; Мороз И., Александровский Ю. А., 2000; Eilat E., Mendlovic S., 1999; Lucassen P. J. et al., 2001; Lee A. L. et al., 2001; Lista Varela A., 2003; Serafeim A. et al., 2003].

Таким образом, представляется актуальным комплексное изучение апоптоза лейкоцитов периферической крови у лиц с невротическими и депрессивными расстройствами на клеточном и рецепторном уровнях и исследование факторов, участвующих в регуляции данного процесса.

Цель исследования – изучение процессов апоптоза лейкоцитов периферической крови и его регуляции в норме и у лиц с психической дезадаптацией на модели невротических и депрессивных расстройств.

Задачи исследования:

1. Изучить экспрессию FAS-рецептора как маркера апоптоза лимфоцитов и оценить морфологические признаки апоптоза нейтрофилов и лимфоцитов у здоровых лиц и лиц с психической дезадаптацией.
2. Определить уровень гормонов стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем (на модели дегидроэпиандростерона и кортизола) и их взаимосвязь с показателями апоптоза у здоровых лиц и у лиц с ассоциированными со стрессом расстройствами.
3. Исследовать апоптоз лейкоцитов, индуцированный действием различных регуляторных факторов (гипертермии, дегидроэпиандростерона и синтетического глюкокортикоида преднизолон) в нагрузочных пробах *in vitro*.
4. Изучить влияние различных схем фармакотерапии на запрограммированную гибель лейкоцитов периферической крови у лиц с невротическими и депрессивными расстройствами.

Научная новизна исследования. В результате проведенного комплексного исследования с использованием современных методов выявлены особенности процессов апоптоза лейкоцитов периферической крови у здоровых лиц в зависимости от пола и возраста. Показано, что у лиц с психической дезадаптацией на модели невротических и депрессивных расстройств наблюдается повышенная апоптотическая активность лимфоцитов на рецепторном и клеточном уровнях. Степень нарушения процессов апоптоза лейкоцитов периферической крови зависит от длительности стрессового воздействия.

В данной работе впервые оценено влияние физиологических регуляторов (кортизола и дегидроэпиандростерона) на апоптоз нейтрофилов и лимфоцитов в нагрузочных пробах *in vitro* в норме у здоровых лиц и у пациентов в динамике фармакотерапии. Показано, что специфический индуктор апоптоза – преднизолон *in vitro* приводит к увеличению уровня апоптоза лимфоцитов и сдерживает апоптоз нейтрофилов здоровых лиц даже в условиях длительной гипертермии. Использование ДГЭАС приводит к снижению уровня апоптотической гибели лимфоцитов. У лиц с невротическими и депрессивными расстройствами наблюдается угнетение индуцированного апоптоза нейтрофилов и лимфоцитов по сравнению с таковыми у здоровых людей.

Результаты, полученные в данной работе, позволили охарактеризовать процессы апоптоза лейкоцитов в зависимости от клинических характеристик невротических и депрессивных расстройств в процессе различных схем терапии с использованием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, растительных антидепрессантов, светотерапии и цитопротекторов.

Практическая значимость. Полученные данные об особенностях процессов апоптоза лейкоцитов периферической крови и его физиологической регуляции у лиц с невротическими и депрессивными расстройствами могут быть использованы для научно обоснованных рекомендаций по оценке адаптационных возможностей организма и дифференцированному назначению препаратов для терапии. Исследование с применением индукторов апоптоза *in vitro* позволило выявить особенности запрограммированной гибели в зависимости от типа клеток. Выделены информативные биологические показатели в качестве дополнительных клинико-диагностических критериев прогноза терапии стрессовых расстройств.

Результаты исследования представлены в научно-методических рекомендациях «Методологические подходы к оценке биологических факторов психической дезадаптации (на примере невротических расстройств)» и в учебно-методическом пособии «Оценка апоптоза лимфоцитов и нейтрофилов при психических расстройствах» (утверждены Проблемной комиссией № 56.13 «Основные психические заболевания и наркология» Научного совета РАМН и МЗ РФ № 56 по медицинским проблемам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера).

Положения, выносимые на защиту:

1. Дегидроэпиандростерон и кортизол вовлечены в процессы регуляции запрограммированной клеточной гибели лейкоцитов периферической крови в норме и при психической дезадаптации.

2. Индукция апоптоза клеток периферической крови при невротических и депрессивных расстройствах является адекватной временной преходящей реакцией целостного организма в ответ на стрессовую психотравмирующую ситуацию.

3. Оценка экспрессии рецептора апоптоза и цитологический анализ апоптотических форм лейкоцитов в совокупности с гормональными показателями отражают адаптационные возможности и эффективность проводимой реабилитации у лиц с невротическими и депрессивными расстройствами.

Апробация работы. Результаты проведенных исследований докладывались и обсуждались на III конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины» (Москва, 2004); на XLII Международной научной студенческой конференций «Студент и научно-технический прогресс» (Новосибирск, 2004); на V Международном конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2004); на 8th Multidisciplinary Conference of Biological Psychiatry «Stress and Behavior», (Санкт-Петербург, 2004); на V Конференции молодых ученых СО РАМН «Фундаментальные и прикладные проблемы современной медицины» (Новосибирск, 2004); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Метаболические механизмы иммунореактивности» (Красноярск, 2004); на VI Международном конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2005); на Научной студенческой конференции «Старт в науку» (Томск, 2003—2005); на V Сибирском физиологическом съезде (Томск, 2005); на Отчетной сессии ГУ НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН (Томск, 2005); на VII конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2006).

Внедрение результатов. Результаты исследования включены в программу подготовки врачей-ординаторов и аспирантов ГУ НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН и используются в учебном процессе на кафедре психиатрии Сибирского государственного медицинского университета в программе повышения квалификации врачей-психиатров, а также в подготовке студентов лечебного, педиатрического и медико-биологического факультетов. Результаты внедрены в лечебный процесс отделений пограничных состояний и аффективных состояний клиник ГУ НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 24 печатных работы, в том числе 7 журнальных статей, учебно-методическое пособие и методические рекомендации.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 159 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка использованной литературы, приложений. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 20 рисунками. Библиографиче-

ский указатель включает 210 источников: 91 отечественных и 119 зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 59 соматически и психически здоровых лиц от 18 до 60 лет (37 женщин и 22 мужчины), не имеющих хронических заболеваний и не состоящих на диспансерном учете, без признаков перенесенных острых инфекционных заболеваний на момент обследования. Отбор здоровых лиц проводили, используя углубленный опрос с помощью специальной анкеты, разработанной в лаборатории клеточных и молекулярно-биологических исследований ГУ НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН совместно с Институтом физиологии г. Тюбингена (Германия). Вопросы, приведенные в анкете, позволяют при формировании группы контроля исключить лица с возможными нарушениями соматического или психического здоровья.

Обследованы 133 человека с психической дезадаптацией: 40 пациентов проходили курс реабилитации в отделении пограничных состояний клиник ГУ НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН (руководитель отделения – академик РАМН, профессор В. Я. Семке) и 93 пациента проходили курс реабилитации в отделении аффективных состояний клиник ГУ НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН (руководитель отделения – д. м. н. Е. Д. Счастный). Диагностическая оценка и клиническая квалификация невротических расстройств проводились врачами-психиатрами клинических отделений ГУ НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН в соответствии с Международной статистической классификацией болезней, травм и причин смерти 10-го пересмотра (МКБ-10), шифр F4 «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства». Клинико-нозологическая структура представлена следующими расстройствами: посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) – F43.1 (40 пациентов), расстройство адаптации с преобладанием депрессивных реакций – F43.2 (33 пациента). Диагностическая оценка и клиническая квалификация депрессивных расстройств проводились врачами-психиатрами в соответствии с МКБ-10 и рассматривались в рамках шифра F3 «Расстройства настроения (аффективные расстройства)». Структура обследованных лиц с депрессивными расстройствами (60 пациентов) представлена легким (F32.0) и умеренным (F32.1) депрессивным эпизодом.

С целью изучения влияния психотропных препаратов на биологические показатели лиц с депрессивной симптоматикой были сформированы группы из обследованных лиц, получавших терапию селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (флуоксетин – 26 пациентов и пароксетин – 10 пациентов) и растительный антидепрессант негрустин на основе экстракта травы зверобоя (*Hypericum perforatum*) – 15 пациентов. Также обследовано 26 пациентов, получающих сочетанную фармакотерапию и светотерапию (16 пациентов – флуоксетин в сочетании со светотерапией и 10 пациентов – *Hypericum* со светотерапией). За две недели до начала терапии пациентам отменяли все психотропные препараты.

В комплексную программу реабилитации лиц с ПТСР были включены метаболические препараты, обладающие цитопротекторными и церебропротекторными свойствами: цитофлавин (15 пациентов) и кортексин (12 пациентов). Группу сравнения для обследованных лиц составили 13 пациентов с ПТСР, получающие стандартную медикаментозную терапию (дегидратационно-рассасывающую, ноотропную, ангиопротекторную и общеукрепляющую).

Исследование выполнено на базе лаборатории клеточных и молекулярно-биологических исследований (руководитель лаборатории – д. м. н. С. А. Иванова) ГУ НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН.

У здоровых лиц и в группе лиц с психической дезадаптацией кровь для исследований брали из локтевой вены, утром, натощак. Использовали комплекс методов, характеризующих показатели апоптоза иммунокомпетентных клеток. Для определения поверхностного рецептора апоптоза лимфоцитов использовали моноклональные антитела фирмы «Сорбент» (Москва, Россия). Выявляли CD95⁺-лимфоциты непрямым иммунофлуоресцентным методом. Оценку морфологических признаков апоптоза нейтрофилов и лимфоцитов проводили методом световой микроскопии мазков крови, окрашенных по Романовскому.

Для исследования апоптоза лейкоцитов, индуцированного действием различных регуляторных факторов (гипертермии, дегидроэпиандростерона и синтетического глюкокортикоида преднизолон) в нагруженных пробах *in vitro*, образцы гепаринизированной крови инкубировали 4 часа при комнатной температуре и при 41°C в присутствии или с 10 мкМ преднизолон и с 11 мкг/мл ДГЭАС. Подсчитывали число клеток с признаками апоптоза в

процентах от доли нейтрофилов или лимфоцитов в общей лейкоцитарной формуле. Концентрацию гормонов ДГЭАС и кортизола определяли в сыворотке методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов «СтероидИФА-ДГЭА-сульфат» и «СтероидИФА-кортизол» (фирмы ЗАО «Алкор Био», Санкт-Петербург). Оценку фармакологической модуляции экспрессии поверхностного рецептора лимфоцитов CD95 проводили в нагрузочных тестах *in vitro* с использованием метаболического препарата (цитофлавин).

Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием пакета STATISTICA, версия 6.0 для Windows. Достоверность различий определяли с использованием непараметрического рангового критерия Краскела–Уоллиса. Нормальность генеральной совокупности оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для корреляционного анализа использовали критерий Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ апоптотической гибели лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови здоровых лиц

При комплексном исследовании процессов апоптоза выявлено, что в периферической крови у здоровых лиц рецептор CD95 экспрессирован на $11,64 \pm 0,31$ % лимфоцитов ($0,34 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$). Наряду с оценкой готовности к апоптозу проведен цитологический анализ апоптотических форм нейтрофилов и лимфоцитов. В мазках крови здоровых лиц наблюдали полиморфно-ядерные лейкоциты и лимфоциты с морфологическими признаками, характерными для клеток, подвергшихся апоптозу (рис. 1). Такие нейтрофилы имели меньший размер, в некоторых случаях в цитоплазме выделяется несколько крупных вакуолей на одном полюсе. Картина изменений ядерного вещества выражалась в уменьшении ядра с конденсацией и грануляцией хроматина по периметру его границы. Уровень спонтанного апоптоза нейтрофилов в мазках, наблюдаемый у здоровых лиц, составил $0,40 \pm 0,15$ % ($0,007 \pm 0,003 \cdot 10^9/\text{л}$). Лимфоциты с фрагментированным ядром в мазках крови здоровых лиц выявлены в $0,88 \pm 0,18$ % случаев ($0,026 \pm 0,007 \cdot 10^9/\text{л}$). Нами рассчитан индекс реализации апоптоза, т. е. доля клеток с морфологическими признаками апоптоза в процентах от общего числа клеток, экспрессирующих рецепторы готовности к апоптозу. Индекс реали-

зации апоптоза лимфоцитов у здоровых лиц составил $7,74 \pm 1,65$ %.

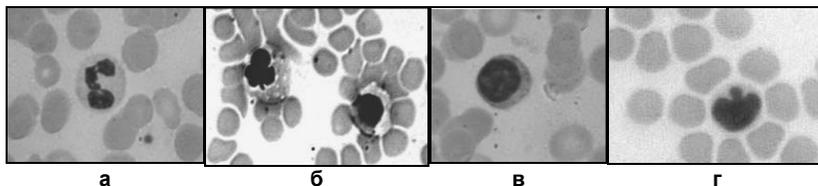


Рис. 1. Нейтрофилы и лимфоциты с морфологическими признаками апоптоза: а, в – нормальные сегментоядерные нейтрофил и лимфоцит; б, г – апоптотические нейтрофилы и лимфоцит

Определение содержания в сыворотке крови гормонов – основных физиологических регуляторов апоптоза – выявило, что концентрация кортизола у здоровых лиц составляет $443,13 \pm 23,00$ нмоль/л, содержание дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) – $2,44 \pm 0,24$ пкг/мл. Соотношение ДГЭАС/кортизол составило $0,60 \pm 0,07$ %. По мнению большинства исследователей, именно соотношение этих двух стероидов характеризует состояние организма, его устойчивость к различным нарушениям [Ravaglia G. et al., 2002].

Для исследования регуляции апоптоза проведена оценка стимулированной клеточной гибели нейтрофилов и лимфоцитов *in vitro* с использованием модуляторов апоптоза: гипертермии, синтетического глюкокортикоида преднизолон и дегидроэпиандростерона сульфата в различных концентрациях и временных условиях.

Инкубация крови при комнатной температуре вызывала увеличение числа клеток, подвергшихся апоптотическим изменениям. Длительное нагревание приводило к резкому снижению жизнеспособности нейтрофилов. При высокотемпературном культивировании с добавлением преднизолон доля клеток с гранулированным хроматином ядра уменьшалась. Это согласуется с данными литературы [Маянский А. Н., 1999], что глюкокортикоиды значительно увеличивают жизнеспособность нейтрофилов. Инкубация нейтрофилов с добавлением ДГЭАС при комнатной температуре и при 41°C не вызывала достоверного изменения содержания клеток с морфологическими признаками фрагментации ядра (табл. 1).

У здоровых лиц в отношении числа измененных лимфоцитов выявлены следующие закономерности: инкубация крови даже при комнатной температуре вызвала апоптоз лимфоцитов. Длительное нагревание приводило к значимому увеличению в мазках крови числа лимфоцитов с фрагментированным ядром, добавление преднизолона сопровождалось дальнейшим ростом числа апоптотических лимфоцитов. Культивирование образцов крови в присутствии дегидроэпиандростерона сульфата при различных температурных условиях показало выраженное антиапоптотическое действие ДГЭАС (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Действие гипертермии, преднизолона и дегидроэпиандростерона сульфата на апоптоз нейтрофилов и лимфоцитов здоровых лиц *in vitro* ($M \pm m$)

Условия опыта	Доля нейтрофилов с признаками апоптоза, %	Доля лимфоцитов с фрагментированным ядром, %
Без инкубации	0,40±0,15	0,88±0,18
20°С	0,77±0,24	2,37±0,44
20°С + преднизолон	0,85±0,40	3,82±0,63
41°С	13,56±2,48**	4,66±0,56*
41°С + преднизолон	1,96±0,50###	5,52±0,72
20°С + ДГЭАС	0,90±0,90	0,39±0,18**
41°С + ДГЭАС	12,08±3,13	1,21±0,29#

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ по сравнению с инкубацией при 20°С; # – $p < 0,05$; ### – $p < 0,01$ по сравнению с инкубацией при 41°С

Таким образом, показано, что содержание в кровотоке лимфоцитов, несущих на поверхности маркер апоптоза CD95, составляет 11,64±0,31 %. Лимфоциты и нейтрофилы с фрагментированным ядром в мазках крови здоровых лиц выявлены в 0,88±0,18 и 0,40±0,15 % случаев. Индекс реализации апоптоза лимфоцитов у здоровых лиц составил 7,74±1,65 %. Показано выраженное антиапоптотическое действие ДГЭАС в разных температурных условиях на лимфоциты в нагрузочных пробах *in vitro*.

Проведено исследование процессов апоптоза и уровня гормонов, участвующих в модуляции апоптоза, у здоровых лиц в зависимости от пола и возраста. В первую группу обследованных вошли мужчины и женщины до 25 лет, во вторую – от 25 до 45 лет, в третью – старше 45 лет.

В результате анализа показателей апоптотической гибели лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови здоровых доноров, рандомизированных по полу и возрасту, установлено, что относительное и абсолютное содержание в кровотоке лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы готовности к Fas-зависимому апоптозу, у здоровых лиц разного пола и возраста не отличается. В группе здоровых лиц до 25 лет не выявлено различий в содержании лимфоцитов и нейтрофилов с морфологическими признаками апоптоза у женщин и мужчин.

Для мужчин возрастной группы от 26 до 45 лет характерно повышение процентного содержания апоптотических нейтрофилов ($0,98 \pm 0,33$ %, у женщин – $0,32 \pm 0,22$ %, $p < 0,05$) и снижение содержания лимфоцитов с фрагментированным ядром ($0,43 \pm 0,18$ %, у женщин – $0,94 \pm 0,37$ %, $p < 0,05$). С возрастом различия в содержании нейтрофилов с морфологическими признаками апоптоза нивелируются: в мазках крови у женщин и мужчин старше 46 лет не наблюдали апоптотических нейтрофилов. Процентное и абсолютное содержание в циркуляции лимфоцитов с морфологическими признаками фрагментации ядра у женщин в разных возрастных группах остается на одном уровне, а у мужчин наблюдали усиление апоптоза лимфоцитов в возрасте старше 46 лет ($1,76 \pm 0,31$ %, у женщин – $0,91 \pm 0,30$ %, $p < 0,05$; $0,07 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$, у женщин – $0,03 \pm 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$). Индекс реализации апоптоза у женщин разных возрастных групп не изменяется, а у мужчин увеличивается в зависимости от возраста: $3,72 \pm 3,72$ % в группе до 25 лет, $4,99 \pm 3,52$ % в группе от 26 до 45 лет и $17,81 \pm 0,86$ % в старшей возрастной группе, что статистически достоверно ($p < 0,001$).

В проведенном нами исследовании зависимости концентрации стероидных гормонов от возраста и пола выявлено, что для сульфатной формы ДГЭА половые различия в молодом возрасте отсутствуют, а в возрасте после 45 лет его уровень у женщин значительно ниже, чем у мужчин (рис. 2).

Концентрация кортизола в исследованных группах лиц мужского и женского пола до 25 лет находилась на одном уровне. В группе лиц 26—45 лет у мужчин концентрация кортизола достоверно выше, чем у женщин. В группе лиц старшего возраста различий в содержании кортизола в сыворотке крови выявлено не было.

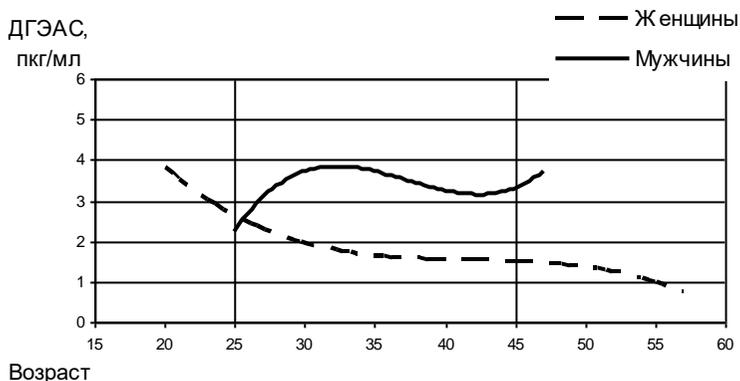


Рис. 2. Зависимость концентрации ДГЭАС у здоровых лиц от пола и возраста

Величина соотношения ДГЭАС/кортизол также значимо не отличалась в группах обследованных доноров до 25 лет и 25—45 лет; у женщин после 45 лет наблюдали значительное падение этого показателя, что может быть сопряжено с плохим прогнозом процесса старения [Laughlin G. A., Barrett-Connor E., 2000; Westerlund H. et al., 2004].

Анализируя полученные результаты, можно заключить, что уровень показателей апоптотической гибели лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови здоровых доноров зависит от пола и возраста. Усиление процесса апоптоза нейтрофилов выявлено у мужчин 26—45 лет по сравнению с женщинами этой возрастной группы. Лимфоциты с фрагментированным ядром чаще встречались в мазках крови мужчин старше 45 лет. Исследование гормонального статуса выявило значительное падение концентрации ДГЭАС в крови у женщин в возрастной группе старше 45 лет, что сопровождалось снижением соотношения ДГЭАС/кортизол.

Характеристика процессов апоптоза лейкоцитов периферической крови у лиц с психической дезадаптацией

Исследование процессов апоптоза при психической дезадаптации в общей группе лиц с ПТСР выявило статистически значимое по сравнению с контролем усиление экспрессии рецептора CD95 ($18,30 \pm 0,72$ %, в контроле – $11,64 \pm 0,31$ %, $p < 0,05$; $0,65 \pm 0,07 \cdot 10^9$ /л, в контроле – $0,34 \pm 0,03 \cdot 10^9$ /л, $p < 0,05$) и повышение содержания нейтрофилов с морфологическими признаками

апоптоза ($1,02 \pm 0,30$ %, в контроле – $0,40 \pm 0,15$ %; $0,02 \pm 0,007 \cdot 10^9/\text{Л}$, в контроле – $0,007 \pm 0,003 \cdot 10^9/\text{Л}$, $p < 0,05$). Уровень апоптоза лимфоцитов у лиц с ПТСР достоверно отличался от значений, наблюдаемых в группе контроля ($3,14 \pm 0,44$ %, в контроле – $0,88 \pm 0,18$ %, $p < 0,05$; $0,09 \pm 0,014 \cdot 10^9/\text{Л}$, в контроле – $0,026 \pm 0,007 \cdot 10^9/\text{Л}$, $p < 0,05$). Индекс реализации апоптоза лимфоцитов у лиц с ПТСР составил $17,69 \pm 2,40$ %, в контроле – $7,74 \pm 1,65$ %, $p < 0,05$.

Относительное и абсолютное содержание в кровотоке лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы готовности к Fas-зависимому апоптозу в группе лиц с депрессивными расстройствами, значимо превышает аналогичный показатель здоровых лиц ($17,16 \pm 0,75$ %, в контроле – $11,64 \pm 0,31$ %, $p < 0,05$; $0,71 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{Л}$, в контроле – $0,34 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{Л}$, $p < 0,05$).

Корреляционный анализ выявил положительную корреляцию «кортизол – CD95», показывающую определяющую роль кортикостероидов в регуляции экспрессии маркера апоптоза на иммунокомпетентных клетках лиц с ПТСР.

Процентное и абсолютное содержание в циркуляции лимфоцитов с морфологическими признаками фрагментации ядра у лиц с депрессивными расстройствами двукратно превышает соответствующие показатели здоровых лиц ($1,83 \pm 0,29$ %, в контроле – $0,88 \pm 0,18$ %, $p < 0,05$; $0,04 \pm 0,008 \cdot 10^9/\text{Л}$, в контроле – $0,026 \pm 0,007 \cdot 10^9/\text{Л}$, $p < 0,05$). На основании проведенного анализа можно предположить, что при высокой готовности иммуноцитов к апоптозу при депрессивных расстройствах у пациентов достаточно активно работают механизмы, контролирующие и ограничивающие процессы программированной клеточной смерти, в результате чего индекс реализации готовности к апоптозу находился в пределах нормы. Содержание апоптозных нейтрофилов в мазках крови лиц с расстройством адаптации существенно не отличалось от значений, наблюдаемых у здоровых лиц ($1,01 \pm 0,23$ %, в контроле – $0,40 \pm 0,15$ %; $0,02 \pm 0,005 \cdot 10^9/\text{Л}$, в контроле – $0,026 \pm 0,007 \cdot 10^9/\text{Л}$).

Исследование гормонального статуса пациентов с психической дезадаптацией показало, что у лиц с ПТСР концентрация кортизола в сыворотке крови значительно превышает показатели здоровых лиц ($545,14 \pm 33,51$ нмоль/л, в контроле – $443,13 \pm 23,00$ нмоль/л, $p < 0,05$). В группе лиц с депрессивными расстройствами данный показатель составил ($490,33 \pm 26,27$ нмоль/л). Концентрация ДГЭАС снижена в группах лиц с ПТСР

(1,29±0,14 пкг/мл, в контроле – 2,44±0,24 пкг/мл, $p<0,05$) и ДР (1,89±0,20 мкг/мл, в контроле – 2,44±0,24 пкг/мл). Величина соотношения ДГЭАС/кортизол минимальна у лиц с ПТСР (0,28±0,04 %, в контроле – 0,60±0,07 %, $p<0,05$) и незначительно снижена по сравнению с контролем у лиц с ДР (0,47±0,05 %).

Исследование регуляции апоптоза с применением гипертермии, преднизолона и дегидроэпиандростерона сульфата проведено и у лиц с ПТСР в нагрुзочных пробах *in vitro* (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Действие гипертермии, преднизолона и дегидроэпиандростерона на апоптоз лейкоцитов лиц с посттравматическими стрессовыми расстройствами *in vitro* (M±m)

Условия опыта	Доля нейтрофилов с признаками апоптоза, %		Доля лимфоцитов с фрагментированным ядром, %	
	Здоровые лица	Лица с ПТСР	Здоровые лица	Лица с ПТСР
Без инкубации	0,40±0,15	1,78±0,77	0,89±0,19	2,24±0,54*
20°С	0,77±0,23	0,72±0,33	2,37±0,44	1,48±0,48
20°С+преднизолон	0,85±0,40	0,28±0,09	3,82±0,63	2,78±0,76
41°С	13,56±2,84 [#]	12,54±2,67 [#]	4,66±0,56 [#]	1,81±0,60
40°С+преднизолон	1,96±0,51 ⁺	1,33±0,31 ⁺	5,52±0,72	3,45±0,71
20°С+ДГЭАС	0,90±0,19	0,33±0,22	0,39±0,18 [#]	0,57±0,25 [#]
41°С+ДГЭАС	12,08±3,13	3,33±0,82 ⁺	1,21±0,29 ⁺	1,07±0,46

Примечание: * – $p<0,05$ по сравнению со здоровыми лицами; # – $p<0,05$ по сравнению с инкубацией в тех же условиях при 20°С; + – $p<0,05$ по сравнению с инкубацией в тех же условиях при 41°С

Максимальное содержание нейтрофилов с морфологическими признаками апоптоза у лиц с ПТСР наблюдали, как и у здоровых лиц, от гипертермического воздействия (12,54±3,44 %). Инкубация с преднизолоном снижала содержание апоптозных нейтрофилов как при 20°С, так и при высокой температуре. Показано, что ДГЭАС сдерживает апоптоз-индуцирующее действие гипертермии на нейтрофилы (табл. 2). Выявлено изменение реакции лимфоцитов лиц с ПТСР на изучаемые факторы: не происходило значимых изменений в содержании лимфоцитов с фрагментированным ядром при действии преднизолона в различных температурных условиях. При инкубации лимфоцитов с ДГЭАС в нормальных температурных условиях наблюдали значительное снижение содержания клеток с морфологическими признаками апоптоза, а при гипертермии не показано антиапоптотическое действие ДГЭАС (табл. 2).

Инкубация образцов крови лиц с ДР 4 часа при комнатной температуре вызвала увеличение числа клеток, подвергшихся апоптозу (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

**Действие гипертермии и преднизолон (10 мкМ)
на апоптоз нейтрофилов и лимфоцитов лиц
с депрессивными расстройствами in vitro (M±m)**

Условия опыта	Доля нейтрофилов с признаками апоптоза, %		Доля лимфоцитов с фрагментированным ядром, %	
	Здоровые лица	Пациенты с ДР	Здоровые лица	Пациенты с ДР
Без инкубации	0,40±0,15	0,63±0,16*	0,88±0,18	2,03±0,72*
20°С	0,77±0,23	2,87±1,12	2,37±0,44	3,78±0,74*
40°С	13,56±2,84 [#]	5,20±1,54**	4,66±0,56 [#]	5,72±1,04**
20°С+преднизолон	0,85±0,40	1,92±0,82	3,82±0,63	4,79±1,28*
41°С+преднизолон	1,96±0,51 [#]	3,16±1,57	5,52±0,72 [#]	5,92±1,03*

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ по сравнению со здоровыми лицами; [#] – $p < 0,05$ по сравнению с инкубацией в тех же условиях при 20°С

Длительное нагревание приводило к резкому снижению жизнеспособности нейтрофилов. Доля нейтрофилов с признаками апоптоза у здоровых лиц значительно выше, чем у пациентов с депрессивными расстройствами (13,56±2,84 и 5,20±1,54 %, $p < 0,05$). При высокотемпературном культивировании образцов крови с добавлением преднизолон доля клеток с гранулированным хроматином ядра уменьшалась до 1,96±0,51 % у здоровых лиц ($p < 0,05$) и до 3,16±1,57 % у лиц с депрессивными расстройствами, однако различия не были статистически значимы.

Доля лимфоцитов с фрагментированным ядром у лиц с депрессивными расстройствами после инкубации крови при различных условиях незначительно превышала значения спонтанного апоптоза. Возможно, состояние хронического стресса, для которого характерен сдвиг гормонального баланса и длительное повышение уровня глюкокортикоидов, вызывает у лиц с депрессивными расстройствами уменьшение чувствительности к любым стимулам.

Показано изменение реакции нейтрофилов и лимфоцитов на действие гипертермии и преднизолон при ПТСР и депрессивных расстройствах по сравнению с яркой выраженностью реакции клеток крови здоровых лиц. У лиц с психической дезадаптацией наблюдали увеличение спонтанного и угнетение индуциро-

ванного апоптоза нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови по сравнению с контролем.

Проведен анализ эффективности проводимой терапии и влияния на процессы апоптоза лейкоцитов лиц с психической дезадаптацией. Применение цитопротекторов цитофлавина и кортексина в дополнение к программе реабилитации лиц с ПТСР сопровождалось значительным снижением экспрессии рецептора CD95; в группе пациентов, получающих стандартную терапию, это значение не было статистически достоверно (рис. 3).

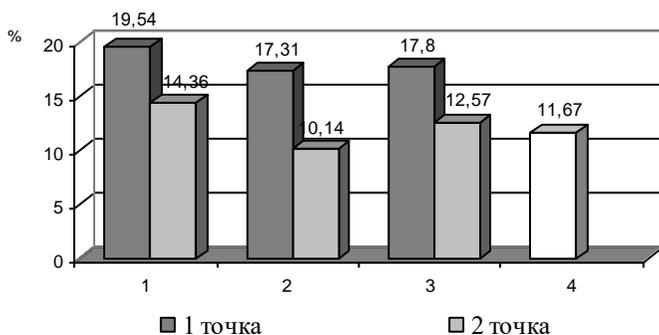


Рис. 3. Динамика экспрессии рецептора CD95 у лиц с посттравматическими стрессовыми расстройствами: 1 – цитофлавин; 2 – кортексин; 3 – стандартная медикаментозная терапия; 4 – контроль; * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; # – $p < 0,05$ по сравнению с первой точкой

Исследование влияния цитофлавина *in vitro* на экспрессию рецептора CD95 показало, что препарат не оказывает влияния на клетки здоровых доноров, а в группе ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС происходит статистически значимое снижение показателя апоптоза лимфоцитов до значений нормы (табл. 4).

Таблица 4

Влияние цитофлавина на экспрессию рецептора CD95 у лиц с посттравматическими стрессовыми расстройствами в нагруженных пробах *in vitro*

	Лица с ПТСР	Здоровые лица
Без инкубации	19,54±1,30*	11,67±0,35
Инкубация с цитофлавином	11,00#±0,68	10,44±1,04

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми лицами; # – $p < 0,05$ по сравнению со спонтанным апоптозом

Применение цитофлавина сопровождалось тенденцией к снижению содержания нейтрофилов и лимфоцитов с признаками апоптоза в мазках крови лиц с ПТСР. В группе сравнения данные изменения касались только апоптоза лимфоцитов; относительно нейтрофилов выявлялась тенденция к незначительному повышению содержания апоптозных клеток. Применение нейропротектора кортексина не вызывало изменений в содержании апоптозных нейтрофилов и способствовало статистически значимому снижению числа лимфоцитов с фрагментированным ядром (рис. 4).

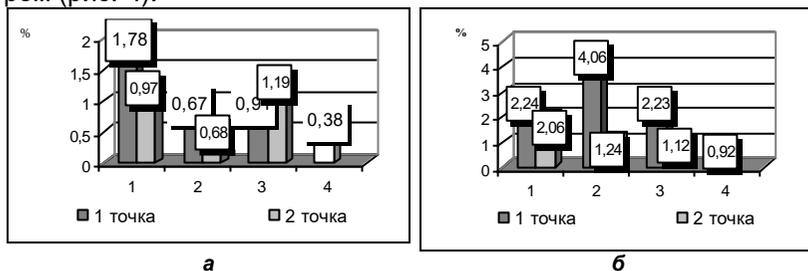


Рис. 4. Содержание нейтрофилов (а) и лимфоцитов (б) с признаками апоптоза в мазках крови лиц с посттравматическими стрессовыми расстройствами в динамике терапии: 1 – цитофлавин; 2 – кортексин; 3 – стандартная медикаментозная терапия; 4 – контроль; * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми лицами

Инкубация *in vitro* с цитофлавином не приводила к значимым изменениям содержания нейтрофилов и лимфоцитов с морфологическими признаками апоптоза в мазках крови пациентов. В группе контроля достоверные различия наблюдали только в отношении апоптоза нейтрофилов: в мазках не было обнаружено клеток с признаками апоптоза (табл. 5).

Таблица 5

Спонтанный и стимулированный апоптоз нейтрофилов и лимфоцитов у лиц с посттравматическими стрессовыми расстройствами

Условия опыта	Доля нейтрофилов с признаками апоптоза, %		Доля лимфоцитов с фрагментированным ядром, %	
	Лица с ПТСР	Здоровые лица	Лица с ПТСР	Здоровые лица
Без инкубации	1,78±0,77*	0,40±0,15	2,24±0,54*	0,88±0,18
Инкубация с цитофлавином	1,44±0,91	0,00 [#] ±0,00	2,81±1,23	1,69±0,63

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми лицами; # – $p < 0,05$ по сравнению со спонтанным апоптозом

Включение в комплексную программу реабилитации лиц с ПТСР метаболических препаратов, обладающих цитопротекторными и церебропротекторными свойствами цитофлавина и кортексина, повышает эффективность медикаментозной терапии за счет нормализации процессов запрограммированной клеточной гибели: снижение экспрессии рецептора CD95, уменьшение содержания нейтрофилов и лимфоцитов с морфологическими признаками апоптоза на фоне снижения концентрации кортизола.

Сравнительная оценка процессов апоптоза лейкоцитов периферической крови лиц с депрессивной симптоматикой, получающих фармакотерапию флуоксетином, пароксетином, растительным антидепрессантом негрустином, а также сочетанную фармако- и светотерапию, показала, что для лиц с депрессивными расстройствами всех исследованных групп характерно усиление процессов апоптоза лимфоцитов и нейтрофилов на рецепторном (CD95) и клеточном уровнях (морфологическая картина изменений ядерного вещества) (рис. 5).

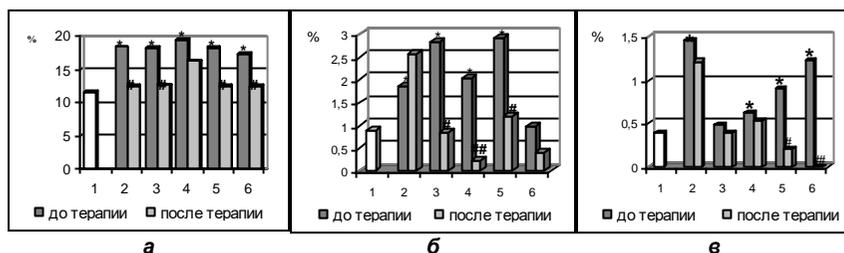


Рис. 5. Динамика экспрессии рецептора CD95 (а) и уровень апоптоза лимфоцитов (б) и нейтрофилов (в) у лиц с депрессивной симптоматикой в динамике терапии: 1 – контроль; 2 – негрустин; 3 – негрустин+светотерапия; 4 – флуоксетин; 5 – флуоксетин+светотерапия; 6 – пароксетин; * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,001$ по сравнению с первой точкой

Терапия антидепрессантами способствовала нормализации изучаемых показателей. При этом применение растительного антидепрессанта – экстракта травы зверобоя – давало сравнимые результаты с флуоксетином и пароксетином.

Применение светотерапии в сочетании с медикаментозной терапией позволило повысить эффективность лечения, что было объективизировано характерной динамикой выраженности апоптоза: в группах пациентов, получающих флуоксетин и экстракт зверобоя со светотерапией, выявлено снижение экспрес-

сии рецептора CD95 и содержания нейтрофилов и лимфоцитов с морфологическими признаками апоптоза (рис. 5).

Таким образом, полученные результаты показывают усиление апоптоза клеток периферической крови при психической дезадаптации. Индукция апоптоза иммунокомпетентных клеток может объяснить полученные многими исследователями снижение активности лимфоцитов у лиц под воздействием психоэмоционального стресса и повышенный риск развития заболеваний с иммунологической недостаточностью. Стресс способствует усилению активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси с повышенным выделением глюкокортикоидов, которые являются физиологическими индукторами апоптоза. При клиническом улучшении состояния пациентов наблюдается и нормализация показателей клеточной гибели на фоне восстановления состояния основных гомеостатических систем организма. Индукция апоптоза клеток периферической крови у лиц с невротическими и депрессивными расстройствами, по нашему мнению, является адекватной временной преходящей реакцией целостного организма в ответ на стрессовую психотравмирующую ситуацию.

ВЫВОДЫ

1. Рецептор CD95 в периферической крови здоровых лиц экспрессирован на $11,64 \pm 0,31$ % лимфоцитов. Уровень спонтанного апоптоза нейтрофилов составил $0,40 \pm 0,15$ %, а лимфоциты с фрагментированным ядром у здоровых лиц выявлены в $0,88 \pm 0,18$ % случаев. Индекс реализации апоптоза лимфоцитов у здоровых лиц составил $7,74 \pm 1,65$ %. Нейтрофилы с морфологическими признаками апоптоза чаще выявлялись у мужчин 26—45 лет по сравнению с женщинами этой возрастной группы. Лимфоциты с фрагментированным ядром чаще встречались в мазках крови мужчин старше 45 лет. Индекс реализации апоптоза у женщин разных возрастных групп остается на одном уровне, а у мужчин увеличивается с возрастом и достигает $17,81 \pm 0,86$ % после 45 лет.

2. При оценке стимулированной клеточной гибели нейтрофилов и лимфоцитов *in vitro* с использованием индукторов апоптоза (гипертермии, синтетического глюкокортикоида преднизолон) и дегидроэпиандростерона сульфата в различных концентрациях и временных условиях выявлены определенные особенности для нейтрофилов и лимфоцитов здоровых лиц.

2.1. Длительное нагревание действует однонаправлено на нейтрофилы и лимфоциты и приводит к снижению жизнеспособности клеток.

2.2. При высокотемпературном культивировании с добавлением преднизолона наблюдался дальнейший рост числа апоптотических лимфоцитов; доля нейтрофилов с признаками апоптоза значимо уменьшалась при инкубации с преднизолоном.

2.3. Дегидроэпиандростерон сульфат при различных температурных условиях оказывал выраженное антиапоптотическое действие в отношении лимфоцитов. Инкубация нейтрофилов с добавлением ДГЭАС при комнатной температуре и при 41°C не вызывала достоверного изменения содержания клеток с морфологическими признаками фрагментации ядра.

3. У лиц с психической дезадаптацией выявлено достоверное по сравнению со здоровыми лицами усиление экспрессии рецептора CD95 и увеличение содержания лимфоцитов и нейтрофилов с морфологическими признаками фрагментации ядра. Индукция апоптоза сопровождается нарушением гормональной регуляции и наблюдается на фоне повышения концентрации кортизола при посттравматических стрессовых расстройствах ($545,14 \pm 33,51$ нмоль/л, в контроле – $443,13 \pm 23,00$ нмоль/л, $p < 0,05$). Снижение содержания ДГЭАС характерно как для посттравматических стрессовых расстройств ($1,29 \pm 0,14$ пкг/мл, в контроле – $2,44 \pm 0,24$ пкг/мл, $p < 0,05$), так и депрессивных расстройств ($1,89 \pm 0,20$ пкг/мл, в контроле – $2,44 \pm 0,24$ пкг/мл). Величина соотношения ДГЭАС/кортизол, характеризующая устойчивость организма, минимальна у лиц с посттравматическими стрессовыми расстройствами ($0,28 \pm 0,04$ %, в контроле – $0,60 \pm 0,07$ %, $p < 0,05$) и незначительно снижена по сравнению с контролем у лиц с депрессивными расстройствами ($0,47 \pm 0,05$ %). В нагрузочных пробах *in vitro* выявлено изменение реакции клеток лиц с психической дезадаптацией на действие индукторов апоптоза по сравнению с реакцией клеток здоровых лиц.

4. Включение в комплексные программы реабилитации лиц с посттравматическими стрессовыми расстройствами препаратов с цитопротекторными свойствами оказывает достоверное положительное воздействие на показатели клеточной гибели. Фармакотерапия антидепрессантами способствует нормализации показателей апоптоза и уровня гормонов при лечении лиц с депрес-

сивной симптоматикой. При оценке сравнительной эффективности различных схем реабилитации выявлено, что наиболее эффективным в клиническом и биологическом отношении является комбинация светотерапии и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Апоптоз лимфоцитов больных с депрессивными и посттравматическими стрессовыми расстройствами // Фундамент. науки и прогресс клин. медицины : Сб. тез. III конф. молодых ученых России с междунар. участием. – М., 2004. – С. 268—269. (Соавт.: С. А. Иванова)
2. Влияние селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на апоптоз и продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками // Тез. докл. XI Рос. Нац. конгр. «Человек и лекарство». – М., 2004. – С. 172. (Соавт.: С. А. Иванова, Т. П. Ветлугина, В. Я. Семке, Т. П. Новожеева, Т. А. Кудякова, О. А. Редчиц)
3. Апоптоз лимфоцитов у больных с депрессивными и посттравматическими расстройствами // Студент и научно-техн прогресс : Биология : Материалы XLII Междунар. науч. студ. конф. – Новосибирск, 2004. – С. 63.
4. Экспрессия Fas-рецептора и спонтанный апоптоз лимфоцитов у больных с депрессивными расстройствами // Науки о человеке : Сб. статей по материалам V конгр. молодых ученых и специалистов Томск, 2004. – С. 393—394. (Соавт.: С. А. Иванова)
5. Рецептор апоптоза, клеточный иммунитет и уровень кортизола у больных с депрессивными расстройствами // Науч. достижения и опыт клин. исследований в психиатрии : Материалы междунар. научно-практ. конф. психиатров и наркологов Сибири и Дальнего Востока. – Томск, 2004. – С. 84—86. (Соавт.: С. А. Иванова, Т. А. Кудякова)
6. Процессы запрограммированной клеточной гибели иммунокомпетентных клеток у больных с депрессивными расстройствами // Фундамент. и прикл. аспекты совр. медицины : Материалы V молодежной науч. конф. СО РАМН. – Новосибирск, 2004. – С. 77—78.
7. Спонтанный и стимулированный апоптоз иммунокомпетентных клеток депрессивных больных и здоровых лиц // Дни иммунологии в Красноярском крае : Метаболические механизмы иммунореактивности : Материалы Всерос. научно-практ. конф. с междунар. участием. – Красноярск: Изд-во КрасГМА, 2004. – С. 90—92. (Соавт.: Е. В. Потапкина, Е. И. Черных)
8. Fas-receptors and spontaneous apoptosis of lymphocytes in patients with depressive disorders // Psychopharmacology and Biological Nar-

- ology. – 2004. – V. 4, № 2—3. – P. 695—696. (Co-authors: S. A. Ivanova)
9. Influence of pharmacotherapy on Fas-receptors and spontaneous apoptosis of lymphocytes in patients with depressive disorders // The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology. – 2004. – V. 14. – Suppl. 3. – P. 221—222. (Co-authors: S. A. Ivanova, T. P. Vetlugina, V. Ya. Semke, E. I. Chernykh, G. G. Simutkin)
 10. Апоптоз иммунокомпетентных клеток у пациентов с депрессивными расстройствами в процессе терапии антидепрессантами // Акт. вопр. психиатрии и наркологии : Материалы XII науч. отчет. сес. ГУ НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН / под ред. В. Я. Семке. – Томск, 2005. – Вып. 12. – С. 102—103. (Соавт.: Е. В. Потапкина, Л. П. Пытина)
 11. Apoptosis of immunocompetent cells in patients with depressive disorders in the process of the antidepressant therapy // Psychopharmacology and Biological Narcology. – 2005. – № 2. – P. 909—910. (Co-authors: S. A. Ivanova, G. G. Simutkin)
 12. Характеристика процессов апоптоза иммунокомпетентных клеток у больных с депрессивными и посттравматическими стрессовыми расстройствами // Бюллетень сибирской медицины. – Томск: СибГМУ, 2005. – Т. 4. – Приложение 1. – С. 100. (Соавт.: С. А. Иванова)
 13. Программированная клеточная гибель и субпопуляции иммунокомпетентных клеток у больных с депрессивными расстройствами // Журн. психиатрии и неврологии. – 2006. – Вып. 5. – С. 49—52. (Соавт.: С. А. Иванова, В. Я. Семке, Т. П. Ветлугина, Т. А. Кудякова, Г. Г. Симуткин)
 14. Динамика экспрессии Fas-рецептора и спонтанного апоптоза лимфоцитов у больных с депрессивными расстройствами // Акт. вопр. совр. психиатрии и наркологии : Материалы межрегион. научно-практ. конф. – Омск, 2005. – С. 26—27. (Соавт.: С. А. Иванова, Т. А. Кудякова)
 15. Апоптоз лимфоцитов и нейтрофилов у больных депрессивными расстройствами в динамике терапии рекситином // Тезисы XIII Рос. Нац. конгр. «Человек и лекарство». – М., 2006. – С. 277. (Соавт.: С. А. Иванова, Е. В. Потапкина, Т. П. Новожеева)
 16. Применение нейрометаболического протектора цитофлавина в терапии пограничных нервно-психических расстройств // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2006. – № 2 (40). – С. 101—104. (Соавт.: С. А. Иванова, В. Я. Семке, Е. М. Епанчинцева, С. С. Теровский, В. В. Сафиуллина, В. А. Рудницкий)
 17. Влияние антидепрессивной терапии на апоптоз лейкоцитов периферической крови больных с аффективными расстройствами // Рос. психиатр. журн. – 2006. – № 6. – С. 82—85. (Соавт.: С. А. Иванова, Г. Г. Симуткин, В. Я. Семке)
 18. Апоптоз лейкоцитов периферической крови у лиц с социально-стрессовыми расстройствами // Сибирский вестник психиатрии и

- наркологии. – 2006. – Приложение (41). – С. 236—238. (Соавт.: Е. М. Епанчинцева)
19. Процессы апоптоза нейтрофилов и лимфоцитов у лиц с социально-стрессовыми расстройствами в динамике терапии // Науки о человеке : Материалы VII конгр. молодых ученых и специалистов. – Томск : Изд-во СГМУ, 2006. – С. 119—120.
 20. Антидепрессанты и апоптоз: клинико-экспериментальные исследования // Совр. принципы терапии и реабилитации психически больных. – М., 2006. – С. 410—412.
 21. Влияние кортексина на апоптоз лейкоцитов периферической крови у лиц с экзогенно-органическими расстройствами / I Междунар. конкурс молодых ученых и специалистов «Молодой Гиппократ» : материалы конкурса. – СПб. : «ИИЦ ВМА», 2006. – С. 32.
 22. Оценка апоптоза лимфоцитов и нейтрофилов при психических расстройствах: учебно-метод. пособие. – Томск, 2006. – 45 с. (Соавт.: С. А. Иванова, В. Я. Семке)
 23. Методологические подходы к оценке биологических факторов психической дезадаптации (на модели невротических расстройств) : Метод. рекомендации. – Томск, 2006. – 33 с. (Соавт.: С. А. Иванова, Е. В. Гуткевич, В. Я. Семке, Л. А. Рядовая, О. Э. Перчаткина, Е. М. Епанчинцева)
 24. Запрограммированная гибель лейкоцитов периферической крови в норме и при психической дезадаптации // Вопросы интегративной физиологии. – Красноярск, 2007. – Вып. 2. – С. 117—124. (Соавт.: С. А. Иванова)

Список сокращений

- ДГЭА - дегидроэпиандростерон
ДГЭАС - дегидроэпиандростерон сульфат
ДР - депрессивное расстройство
ПТСР - посттравматическое стрессовое расстройство