

Рядовая Людмила Александровна

**ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС, ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ И
МОТИВАЦИОННО-ПОТРЕБНОСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ
ПСИХИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ И ДЕЗАДАПТАЦИИ**

03.00.13 – физиология

14.00.16 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Работа выполнена в Государственном учреждении Научно-исследовательский институт психического здоровья Томского научного центра СО РАМН.

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Елена Владимировна Гуткевич

доктор медицинских наук,
профессор

Светлана Александровна Иванова

Официальные оппоненты:

доктор биологических наук,
профессор

Татьяна Алексеевна Замощина

доктор биологических наук

Людмила Николаевна Уразова

Ведущая организация:

Государственное учреждение Научно-исследовательский институт физиологии СО РАМН (г. Новосибирск)

Защита состоится «__» _____ 2008г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при ГОУ ВПО Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава.

Автореферат разослан «__» _____ 2008 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Г.А. Суханова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В современном мире человек постоянно подвергается воздействию неблагоприятных, потенциально дестабилизирующих факторов, психическое состояние индивида в любой момент жизни может быть оценено с позиции адаптации-дезадаптации. Психодезадаптационные состояния понимаются как относительно стабильный симптомокомплекс, соответствующий регистру пограничных психических расстройств, формирующихся в течение длительного периода (около полугода и более). Пограничные психические состояния отделяют состояние психического здоровья (норма) от основных психических заболеваний, сопровождающихся психотическими, органическими и другими признаками [Семке В.Я., 1999; Семке В.Я., Семке А.В., 2005].

Проявления психической дезадаптации в основе своей являются комплексом гомеостатических и адаптационных реакций и имеют под собой материальную основу, никогда не протекая на чисто функциональной основе. Невротические расстройства, представляя собой срыв адаптации, вне зависимости от причины, ее вызвавшей, развиваются по механизмам адаптации биологической системы к изменившимся условиям внешней или внутренней среды [Иванова С.А. с соавт., 2006]. Нарушения механизмов регуляции, авторегуляции психических процессов под влиянием психотравмирующих факторов приводят к дисфункции всех гомеостатических систем организма [Васильев В.Н. с соавт., 2005; Медведев М.А. с соавт., 2005].

Состояния психической дезадаптации, возникающие у человека, зависят от природы действующего стрессора, его силы и продолжительности действия, а также от стрессореактивности организма, генетически детерминированной особенности нейроэндокринных механизмов реагировать на действие стрессоров [Александров Ю.И., 2007; Лазурис Р., 1970; Меерсон Ф.З., 1997; Мушкамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л., 2003; Северин Е.С., 2000; Greenberg J., 2002]. Накапливающиеся в организме продукты деятельности стрессовых механизмов приводят к разрушению процессов саморегуляции, сбивая биологические ритмы людей, изменяются гормональные и иммунные функции стрессированного организма [Александровский Ю.А., 1997; Greenberg J., 2002]. Реакция эндокринной системы организма обусловлена усилением активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем, находящихся в реципрокных отношениях с серотонинергической системой мозга [Bauer M. et al., 2002; Dinan T.G., 1994; Ressler K.J., Nemeroff C.B., 2000; Rosmond R. et al., 2002; Tafet G.E., Bernardi R., 2003]. По данным ряда авторов, уменьшение содержания биогенных аминов в головном мозге коррелирует с гиперпродукцией кортикостероидов [Bliss E.L., Zwanziger J., 1966; Tafet G.E., Bernardini R., 2003] и снижением концентрации тиреоидных гормонов [Bauer M. et al., 2002]. Метаболизм серотонина играет

определенную роль в формировании и проявлении симптомов психической дезадаптации [Зозуля А.А. с соавт., 2007; Bondy В., 2003]. Полиморфизм генов серотонинового обмена может быть связан не только с психическим расстройством, но и с большей выраженностью психологических признаков, предрасполагающих к развитию психопатологии [Голиббет В.Е., 2008].

Наряду с этим современные исследования психических расстройств подтверждают их биопсихосоциальную природу. Согласно диатез-стрессовой модели биологический диатез (биологическая уязвимость) выливается в болезнь при условии воздействия неблагоприятных психофизиологических, психологических и социально-психологических факторов [Гурович И.Я., 2000; Гуткевич Е.В., Семке В.Я., 2004]. Распад или трансформация ценностно-смысловой ориентации с изменением мотивационно-потребностной и смысловой сфер личности сопровождается практически все психодезадаптационные состояния [Зейгарник Б.В., 2007; Морогин В.Г., 2003; Холмогорова А.Б., 2006].

Актуальность данного исследования объясняется всё большим распространением в последнее время невротических, социально-стрессовых расстройств и возникающей необходимостью изучения индивидуальных реакций на психический стресс [Александровский Ю.А., 2006; Кекелидзе З.И., 2003; Положий Б.С., 2005; Чуркин А.А., 2002; Lang U.E., Hellweg R., 2006; Svyatogor I.A. et. al., 2005].

Однако до настоящего времени не решен вопрос, почему в ответ на сходные психотравмирующие ситуации различные индивидуумы отвечают различным в клиническом, биологическом и психологическом аспектах уходом в расстройство адаптации с преобладанием депрессивных реакций или в диссоциативное (конверсионное) расстройство.

Таким образом, является обоснованным комплексное исследование гормональных показателей, генетических маркеров и мотивационных характеристик при измененных процессах адаптации. Изучение направления изменений системных процессов на разных уровнях функционирования организма позволит охарактеризовать условия формирования патологического фенотипа при невротических, связанных со стрессом, расстройствах.

Цель работы: установить взаимосвязи между гормональными, генетическими и мотивационно-потребностными признаками психической адаптации и дезадаптации на модели расстройств адаптации с преобладанием депрессивных реакций и диссоциативных (конверсионных) расстройств.

Задачи исследования:

1. Исследовать гормональный статус с определением содержания кортизола, дегидроэпиандростерона, трийодтиронина, свободного тироксина и тиреотропного гормона у психически здоровых лиц, пациентов с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций и диссоциативными расстройствами

2. Изучить полиморфизм гена серотонинового рецептора типа 2A *5-HTR2A* и гена переносчика серотонина *5-HTT* в состоянии психической адаптации и дезадаптации

3. Определить особенности мотивационно-потребностной сферы личности у психически здоровых лиц, пациентов с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций и диссоциативными расстройствами

4. Выявить комплексные факторы, участвующие в формировании и проявлении симптомов психической дезадаптации для дифференцированного прогноза течения невротических психических расстройств.

Научная новизна исследования. В результате проведенного комплексного исследования с использованием современных методов выявлены факторы, участвующие в формировании системы психической адаптации, а также предрасположенности к невротическим, связанным со стрессом, расстройствам и обуславливающих определенный паттерн реагирования в состоянии психической дезадаптации. При психической дезадаптации изменяется не только абсолютная концентрация гормонов в клеточных структурах, но и нарушается равновесное состояние между ними – баланс, присущий здоровому организму. Показана ассоциация локуса T102C гена рецептора серотонина типа 2A *5-HTR2A* с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций и локуса A-1438-G этого же гена с диссоциативными расстройствами. Лица с диссоциативными расстройствами и расстройствами адаптации отличаются распределением генотипов локусов VNTR-17 и 5'-HTTLPR гена переносчика серотонина *5-HTT*. Серотонинергическая и эндокринная системы находятся в реципрокных отношениях и личностные реакции организма определяются балансом их активностей. Показано, что при психической дезадаптации происходит трансформация ценностно-смысловой ориентации с изменением мотивационно-потребностной сферы личности.

Практическая значимость. Полученные данные о разноуровневых признаках психической дезадаптации при расстройствах адаптации с преобладанием депрессивных реакций и диссоциативных расстройствах используются для научно обоснованных рекомендаций по оценке адаптационных возможностей организма и дифференцированному прогнозу течения невротических психических расстройств. Результаты, полученные в данной работе, позволили установить типовые варианты невротического реагирования с преобладанием депрессивных или диссоциативных расстройств. Результаты исследования служат теоретической и практической базой для разработки дифференцированных превентивных и реабилитационных мероприятий по охране психического здоровья.

Результаты исследования представлены в научно-методических рекомендациях «Методологические подходы к оценке биологических факторов психической дезадаптации (на примере невротических расстройств)» и заявке на изобретение «Способ прогнозирования течения

невротических расстройств с преобладанием истерических или депрессивных реакций» (приоритетная справка №2007142885/15 (046957) от 19.11.2007 г.).

Положения, выносимые на защиту:

1. При психической дезадаптации изменяется не только абсолютная концентрация гормонов стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем, но и нарушается равновесное состояние между ними – баланс, присущий состоянию психической адаптации.

2. Гены серотонинергической системы участвуют в индивидуальном ответе на психотравмирующие ситуации и формировании симптомов психической дезадаптации. Серотонинергическая и эндокринная системы находятся в реципрокных отношениях и личностные реакции организма определяются балансом их активностей.

3. Изменения мотивационно-потребностной сферы личности сопровождают состояния психической дезадаптации (расстройства адаптации с преобладанием депрессивных реакций и диссоциативные расстройства).

Апробация работы. Результаты проведенных исследований докладывались и обсуждались на научных студенческих конференциях «Старт в науку» (Томск, 2003-2005); на V Конференции молодых ученых СО РАМН «Фундаментальные и прикладные проблемы современной медицины» (Новосибирск, 2004); на XLIII Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс» (Новосибирск, 2005); на VI Международном конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2005); на V съезде Российского общества медицинских генетиков (Уфа, 2005); на VII Международном конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2006); на Всероссийском гуманитарном форуме с международным участием «Сибирские Афины»: «Формирование культуры личности средствами искусства в системе классического образования» (Томск, 2006); на Международной молодежной научно-методической конференции «Проблемы молекулярной и клеточной биологии» (Томск, 2007); на Всероссийской школе молодых ученых в области психического здоровья «Психиатрия XXI века: Традиции и инновации» (Суздаль, 2007); на VIII научной конференции «Генетика человека и патология» (Томск, 2007); на Второй всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии» (Томск, 2008), на VI Сибирском физиологическом съезде (Барнаул, 2008).

Исследования поддержаны грантом РГНФ «Разноуровневые системоконтакты психической дезадаптации как фенотипический вариант предрасположенности к стрессовым расстройствам» (грант №06-06-00691а), грантом по целевому конкурсу РГНФ поддержки молодых ученых 2007 г. «Изучение связи полиморфизма генов с особенностями психологических и психопатологических признаков человека» (грант №07-06-95673и/М), грантом РГНФ «Разработка гипотезы аллостатической перегрузки при

невротических, связанных со стрессом расстройствах» (грант №08-06-00284а) и государственным контрактом №06/957 на выполнение научно-исследовательских работ в рамках подпрограммы «Психические расстройства» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями (2007-2011 годы)».

Внедрение результатов. Результаты исследования включены в программу подготовки врачей-ординаторов и аспирантов ГУ НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН, 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 лечебно-реабилитационный процесс отделения пограничных состояний клиник ГУ НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 23 печатных работы, в том числе 1 глава в монографии, 3 статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, заявка на изобретение и методические рекомендации.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, библиографического списка, приложений. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 7 рисунками. Библиографический список включает 244 источника: 123 отечественных и 121 зарубежный автор.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 59 психически и соматически здоровых лиц от 18 до 60 лет: 37 женщин (средний возраст – $36,43 \pm 12,22$ лет) и 22 мужчины (средний возраст – $31,33 \pm 12,36$ лет), 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. Для молекулярно-генетических исследований были взяты данные о 85 психически здоровых лиц русской национальности в возрасте от 17 до 60 лет: 68 женщин (средний возраст – $38,51 \pm 14,5$ лет) и 17 мужчин (средний возраст – $40,1 \pm 11,03$ лет). Все обследованные считали себя этнически русскими и не состояли в кровнородственных браках.

Обследовано 173 человека с психической дезадаптацией, из них 104 пациента с диссоциативными (конверсионными) расстройствами (F44, МКБ-10) и 69 лиц с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций (F43.2, МКБ-10), проходивших курс лечения в отделении пограничных состояний клиник ГУ НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН. Диагностическая оценка и клиническая квалификация невротических расстройств проводились врачами-психиатрами отделения в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), шифр F4 «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства». Диагностика невротических расстройств осуществлялась с учетом принятых критериев, к которым относятся причинная связь с психотравмирующей ситуацией, невротические особенности личности и симптоматика. У психически здоровых лиц и лиц в состоянии психической дезадаптации получено информированное согласие на проведение исследования.

Исследование выполнено на базе лаборатории клеточных и молекулярно-биологических исследований (руководитель лаборатории – д-р мед. наук, профессор С.А. Иванова) и отделения пограничных состояний клиник ГУ НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН (директор, руководитель отделения – академик РАМН, профессор, д-р мед. наук, Заслуженный деятель науки РФ В.Я. Семке), лаборатории клинической генетики (руководитель лаборатории – д-р биол. наук В.Е. Голимбет) ГУ НИИ психического здоровья РАМН (директор – академик РАМН, профессор, д-р мед. наук А.С. Тиганов).

У здоровых лиц и в группе лиц с психической дезадаптацией кровь для биологических исследований брали из локтевой вены, утром, натощак, до начала лекарственной терапии. Концентрацию дегидроэпиандростерона (ДГЭАС), кортизола, трийодтиронина (Т3), свободного тироксина (Т4 св.) и тиреотропного гормона (ТТГ) определяли методом иммуноферментного анализа в соответствии с инструкцией по применению наборов реактивов для иммуноферментного определения гормонов в сыворотке крови (фирмы ЗАО «Алкор Био», г. Санкт-Петербург и ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск).

Выделение ДНК из венозной крови проводили стандартным методом с использованием протеиназы К и фенол-хлороформа [Sambrook J. et al., 1989]. Высокомолекулярную ДНК высушивали при комнатной температуре и растворяли в TE буфере, в таком виде ДНК хранили при -20 °С. Для определения аллельного полиморфизма в локусе T102C гена *5-HTR2A* проводили полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с помощью праймеров 5'-TCTGCTACAAGTTCTGGCTT-3' и 5'-CTGCAGCTTTTCTCTAGGG-3', для анализа полиморфизма A-1438-G гена *5-HTR2A* в реакционную смесь вносили праймеры с последовательностью нуклеотидов: 5'-AAGCTGCAAGGTAGCAACAGC-3' и 5'-AACCAACTTATTTCCSTACCAC-3'. Для выявления рестрикционного полиморфизма реакционную смесь обрабатывали ферментом MspI в течение 12 часов при 37 °С с последующим разделением полученных фрагментов в 3% агарозном геле, окрашенным

бромистым этидием. Для определения полиморфизма в локусе VNTR-17 гена *5-HTT* проводили ПЦР с использованием олигонуклеотидных праймеров 5'-GTCAGTATCACAGGCTGCGAG-3' и 5'-TGTTCCSTAGTCTTACGCCAGTG-3', полиморфизм в локусе 5'-HTTLPR гена *5-HTT* выявляли с помощью праймеров 5'-GGCGTTGCCGCTCGTAATGC-3' и 5'-GAGGGACTGAGCTGGACAACC-3'. Полученные VNTR-17 и 5'-HTTLPR ПЦР-фрагменты разделяли в 5%-ном полиакриламидном геле. Фрагменты визуализировали и идентифицировали в УФ-свете при длине волны 495 нм.

Особенности мотивационной сферы исследовали с помощью тестов-опросников, измеряющих уровень потребности в достижении и уровень мотивации одобрения в баллах [Карелин А.А., 1999], в группе психически здоровых лиц и лиц с психической дезадаптацией молодого (до 25 лет) и зрелого (старше 25 лет) возраста. В мотивации достижения были выделены такие качественные характеристики, как отношение к успеху, смысловая значимость деятельности, отношение к себе, родственникам и другим. Качественными характеристиками мотивации одобрения являются “Я и мое отношение к другим в позитивной оценке (я – хороший)” и “Элементы негативного отношения к себе и другим” [Гуткевич Е.В. с соавт., 2006].

Статистическую обработку результатов производили с помощью программ STATISTICA, версия 6,0 для Windows, GraphPad Prism, версия 5,0 и SPSS, версия 15,0. Достоверность различий определяли с использованием непараметрического рангового критерия Краскела-Уоллиса. Нормальность генеральной совокупности оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для проверки соответствия эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вейнберга использовался модифицированный критерий χ^2 Пирсона (p). При попарном сравнении частот аллелей и генотипов в исследованных группах применяли критерий χ^2 (p) с поправкой Йетса для небольших выборок.

Для корреляционного анализа использовали критерий корреляции Пирсона. При проведении регрессионного анализа применяли критерий Фишера, достоверность модели оценивали по графику распределения остатков (разницы между предсказанным значением и наблюдаемым). Исходным элементом для факторного анализа являлась корреляционная матрица, для определения факторов использовали метод определения главных компонент.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Гормоны стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем при психической адаптации и дезадаптации

1.1. Определение содержания кортизола и дегидроэпиандростерона у психически здоровых лиц

Изучение стероидных гормонов в сыворотке крови показало, что уровень концентрации кортизола при психической адаптации составляет $443,13 \pm 23,00$ нмоль/л (табл. 1). Содержание дегидроэпиандростерона

сульфата (ДГЭАС) у психически здоровых лиц составляет $6,35 \pm 0,62$ мкмоль/л. Соотношение ДГЭАС к кортизолу составляет $15,57 \pm 1,8$.

1.2. Определение содержания кортизола и дегидроэпиандростерона у лиц с психической дезадаптацией

Исследование содержания стероидных гормонов у лиц с диссоциативными расстройствами показало, что содержание кортизола у этих пациентов не отличается от контрольных значений и равно $489,75 \pm 19,3$ нмоль/л (табл. 1).

Таблица 1
Содержание стероидных гормонов у лиц в состоянии психической адаптации и дезадаптации

Показатель	Кортизол (нмоль/л)	ДГЭАС (мкмоль/л)	ДГЭАС/кортизол
Пациенты с диссоциативными (конверсионными) расстройствами (n=104)	$489,75 \pm 19,3$	$6,69 \pm 0,50$	$14,99 \pm 1,12$
Пациенты с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций (n=69)	$642,87 \pm 29,05$ * #	$3,9 \pm 0,26$ * #	$6,72 \pm 0,47$ * #
Психически здоровые лица (n=59)	$443,13 \pm 23,00$	$6,35 \pm 0,62$	$15,57 \pm 1,8$

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с психически здоровыми лицами; # - $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с диссоциативными расстройствами

Концентрация ДГЭАС у пациентов с диссоциативными расстройствами незначительно повышена по сравнению с показателями психически здоровых людей ($6,69 \pm 0,50$ и $6,35 \pm 0,62$ мкмоль/л, соответственно). Соотношение ДГЭАС к кортизолу у пациентов этой группы не отличается от контрольных значений и равно $14,99 \pm 1,12$.

Концентрация кортизола у лиц с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций составляет $642,87 \pm 29,05$ нмоль/л, что статистически значимо выше данных показателей в группе психически здоровых лиц и пациентов с диссоциативными расстройствами ($p < 0,05$). Гиперсекреция кортизола, обеспечивая развитие резистентности организма, вызывает сдвиг метаболизма в сторону катаболических процессов, уменьшая уровень анаболических гормонов, в том числе ДГЭАС. Содержание ДГЭАС у пациентов с расстройствами адаптации достоверно снижено по сравнению с контролем и показателями во второй выборке больных ($3,9 \pm 0,26$; $6,35 \pm 0,62$ и $6,69 \pm 0,50$ мкмоль/л, соответственно, $p < 0,05$). Это подтверждает показанное во многих исследованиях формирование депрессии на фоне низкого уровня циркулирующего ДГЭАС [Горобец Л.Н., 2007; Кочетков Я.А., 2004]. Соотношение ДГЭАС/кортизол, характеризующее анаболическо-катаболический баланс и устойчивость организма к различным нарушениям [Гончаров Н.П. с соавт., 2005; Иванова С.А. с соавт., 2006], у лиц с расстройствами адаптации снижено по сравнению со значениями в группе

психически здоровых людей и другой группы больных ($6,72 \pm 0,47$; $15,57 \pm 1,8$ и $14,99 \pm 1,12$, соответственно, $p < 0,05$).

Таким образом, статистически значимый повышенный уровень кортизола, достоверное снижение содержания ДГЭАС и соотношения ДГЭАС/кортизол у лиц с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций, возможно, характеризует данный тип реагирования как острую стрессовую реакцию организма на психотравмирующую ситуацию, которая протекает на гормональном, клеточном и личностном уровнях. У лиц с диссоциативными расстройствами концентрации кортизола, ДГЭАС и соотношение ДГЭАС/кортизол не отличаются от данных показателей в группе психически здоровых лиц, что, вероятно, характеризует данный тип реагирования как дезадаптационную личностную реакцию на стрессирующие ситуации с поддержанием гормонального гомеостаза организма.

1.3. Определение содержания трийодтиронина, свободного тироксина и тиреотропного гормона у психически здоровых лиц

Исследование тиреоидных гормонов показало, что содержание Т3 в группе психически здоровых людей составляет $1,34 \pm 0,04$ нмоль/л (табл. 2). Концентрация свободного Т4 при состояниях психической адаптации равна $17,64 \pm 1,43$ пмоль/л. Содержание ТТГ у психически здоровых лиц составляет $1,2 \pm 0,15$ мМЕ/л.

Таблица 2

Содержание тиреоидных гормонов у лиц в состоянии психической адаптации и дезадаптацией

Показатель	Трийодтиронин (Т3) (нмоль/л)	Свободный тироксин (Т4 св.) (пмоль/л)	Тиреотропный гормон (ТТГ) (мМЕ/л)
Пациенты с диссоциативными (конверсионными) расстройствами (n=104)	$1,71 \pm 0,12$	$23,68 \pm 1,07^{* \#}$	$1,8 \pm 0,21$
Пациенты с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций (n=69)	$1,26 \pm 0,02$	$14,69 \pm 0,53$	$2,63 \pm 0,3^{*}$
Психически здоровые лица (n=59)	$1,34 \pm 0,04$	$17,64 \pm 1,43$	$1,2 \pm 0,15$

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с психически здоровыми лицами; # - $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с расстройствами адаптации

1.4. Определение содержания трийодтиронина, свободного тироксина и тиреотропного гормона у лиц с психической дезадаптацией

У лиц с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций концентрация Т3 незначительно снижена по сравнению с показателем психически здоровых лиц и равна $1,26 \pm 0,02$ нмоль/л (табл. 2). Содержание свободного Т4 у пациентов с расстройствами адаптации незначительно снижено по сравнению с контрольными значениями ($14,69 \pm 0,53$ и $17,64 \pm 1,43$ пмоль/л, соответственно). У пациентов этой группы

выявлен статистически значимый повышенный уровень ТТГ по сравнению со значениями психически здоровых лиц ($2,63 \pm 0,3$ и $1,2 \pm 0,15$ мМЕ/л, $p < 0,05$).

Для лиц с диссоциативными расстройствами характерно повышенное содержание Т3 ($1,71 \pm 0,12$ нмоль/л) по сравнению со значениями психически здоровых лиц и пациентов первой группы. У больных диссоциативными расстройствами выявлен статистически значимый повышенный уровень концентрации свободного Т4 ($23,68 \pm 1,07$ пмоль/л, $p < 0,05$) как по сравнению с данным показателем в группе психически здоровых лиц, так и значениями у пациентов с расстройствами адаптации. В группе пациентов этой группы выявлена тенденция к увеличению концентрации ТТГ по сравнению с контролем ($1,8 \pm 0,21$ мМЕ/л), однако различия данных показателей не достигают уровня статистической значимости.

Таким образом, для лиц с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций характерен высокий уровень концентрации кортизола, снижение содержания ДГЭАС и соотношения ДГЭАС/кортизол на фоне снижения концентрации Т3 и Т4 св. и повышения уровня ТТГ. Для пациентов с диссоциативными расстройствами характерна повышенная концентрация Т3, Т4 св. и ТТГ при физиологических концентрациях кортизола, ДГЭАС и соотношения ДГЭАС/кортизол.

2. Полиморфизм генов серотонинового обмена при психической адаптации и дезадаптации

2.1. Изучение полиморфных вариантов гена серотонинового рецептора типа 2А 5-НТ₂А

Генотипирование по локусу Т102С гена 5-НТ₂А выявило статистически значимые различия между распределением генотипов А1А1 и А1А2 у пациентов с расстройствами адаптации по сравнению с психически здоровыми лицами ($\chi^2=4,26$; $df=1$; $p=0,02$) (табл. 3).

Таблица 3

Частоты генотипов полиморфных локусов Т102С и А-1438-Г гена 5-НТ₂А

	Локус Т102С гена 5-НТ ₂ А			Локус А-1438-Г гена 5-НТ ₂ А		
	ТТ (А1А1) абс. %	ТС (А1А2) абс. %	СС (А2А2) абс. %	АА абс. %	АГ абс. %	ГГ абс. %
Пациенты с расстройствами адаптации	3 8,3*	18 50,0*	15 41,7	2 12,5	6 37,5	8 50,0
Пациенты с диссоциативными (конверсионными) расстройствами	9 19,6	15 32,6	22 47,8	5 11,4*	11 34,3*	19 54,3*
Психически здоровые лица	22 25,9	29 34,1	34 40,0	19 22,3	39 45,9	27 31,8

Примечание: * - достоверность различий по отношению к контролю ($p < 0,05$)

Отмечена тенденция различий распределения гомозиготных генотипов А1А1 и А2А2 среди пациентов с расстройствами адаптации и контрольной группой ($\chi^2=2,2$; $df=1$; $p=0,07$). Выявлена тенденция различий между распределением

генотипов A1A1, A1A2 и A2A2 локуса T102C среди пациентов с расстройствами адаптации и контрольной группой ($\chi^2=5,4$; $df=2$; $p=0,07$).

Статистический анализ выявил достоверные различия между частотами генотипов AG и GG локуса A-1438-G гена *5-HTR2A* у пациентов с диссоциативными расстройствами и психически здоровых лиц ($\chi^2=3,3$; $df=1$; $p=0,03$). Распределение гомозиготных генотипов AA и GG данного локуса среди больных с диссоциативными расстройствами отличается от распределения соответствующих генотипов в контрольной группе на уровне тенденции ($\chi^2=2,1$; $df=1$; $p=0,07$). Выявлены достоверные различия между распределением генотипов AA, AG и GG у пациентов с диссоциативными расстройствами и психически здоровых людей ($\chi^2=7,2$; $df=2$; $p=0,03$).

2.2. Исследование полиморфных локусов гена переносчика серотонина *5-HTT*

Анализ полиморфизма локуса VNTR-17 гена *5-HTT* выявил достоверные различия между распределением генотипов 12 12, 12 10 и 12 9 среди лиц с расстройствами адаптации и психически здоровых людей ($\chi^2=7,2$; $df=2$; $p=0,03$) и тенденцию различий между распределением этих генотипов среди пациентов с диссоциативными расстройствами и контрольной группой ($\chi^2=5,4$; $df=2$; $p=0,07$). Распределение генотипов 12 12 и 12 10 среди пациентов с расстройствами адаптации отличается от распределения соответствующих генотипов у психически здоровых лиц на уровне тенденции ($\chi^2=1,3$; $df=1$; $p=0,13$). Распределение генотипов 10 10 и 10 9 среди пациентов с диссоциативными расстройствами отличается от распределения соответствующих генотипов у лиц с расстройствами адаптации на уровне тенденции ($\chi^2=1,4$; $df=1$; $p=0,12$).

Генотипирование по локусу 5'-HTTLPR гена *5-HTT* показало, что частота аллеля L выше у пациентов с расстройствами адаптации, чем частота этого аллеля у лиц с диссоциативными расстройствами и психически здоровых лиц (65,1%, 61,7% и 59,2%, соответственно).

Исследование полиморфизма генов серотонинового обмена у лиц с невротическими расстройствами и психически здоровых людей с учетом пола выявило статистически значимые различия между распределением генотипов A1A1 и A1A2 локуса T102C гена *5-HTR2A* среди пациенток с расстройствами адаптации и психически здоровых женщин ($\chi^2=5,2$; $df=1$; $p=0,01$) и достоверные различия между частотами генотипов AA, AG и GG локуса A-1438-G гена *5-HTR2A* среди женщин с диссоциативными расстройствами ($\chi^2=8,2$; $df=2$; $p=0,02$) и различия на уровне тенденции между частотами генотипов AA, AG и GG локуса A-1438-G среди пациенток с расстройствами адаптации и психически здоровых женщин. Отмечена тенденция различий между частотами аллелей 10 локуса VNTR-17 гена *5-HTT* у пациенток с диссоциативными расстройствами и расстройствами адаптации ($\chi^2=2,2$; $df=1$; $p=0,07$). Распределение генотипов локуса 5'-HTTLPR гена *5-HTT* отличается у женщин с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций и диссоциативными расстройствами.

Таким образом, в настоящем исследовании впервые показана ассоциация локуса T102C гена рецептора серотонина типа 2A *5-HT_{2A}* с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций с повышенными частотами аллеля A2 и гетерозиготного генотипа A1A2 этого локуса. Диссоциативные расстройства ассоциированы с локусом A-1438-G этого же гена с преобладанием гомозиготного генотипа GG. Лица с расстройствами адаптации и диссоциативными расстройствами отличаются распределением генотипов локуса VNTR-17 и 5'-HTTLPR гена переносчика серотонина *5-HTT*. Среди лиц с расстройствами адаптации преобладает гетерозиготный генотип 12 10, среди лиц с диссоциативными расстройствами генотипы 12 12 и 12 10 локуса VNTR-17 представлены с одинаковой частотой. Лица с расстройствами адаптации характеризуются повышенными частотами гетерозиготного генотипа LS локуса 5'-HTTLPR гена *5-HTT*, распределение генотипов этого локуса в группе лиц с диссоциативными расстройствами незначительно отличается от контрольного. Повышенная частота аллеля L гена *5-HTT* у пациентов с расстройствами адаптации обеспечивает высокий уровень экспрессии гена, большую интенсивность метаболизма и снижение активности серотонина, что ведет к возникновению тревожных и депрессивных состояний [Гайсина Д. А., 2004; Billet E.A. et al., 1997; Collier D.A. et al., 1996; Lesch K.P. et al., 1996; Ogilvie A.D. et al., 1996; Schoeler A. et al., 1998]. Полученные результаты соответствуют представлениям, что метаболизм серотонина играет существенную роль в формировании и проявлении симптомов психической дезадаптации. Генопродукты исследованных генов с большой вероятностью образуют единую ось, которая участвует в индивидуальном ответе на психотравмирующие ситуации и вносит определенный вклад в формирование и проявление симптомов психической дезадаптации (рис. 1).

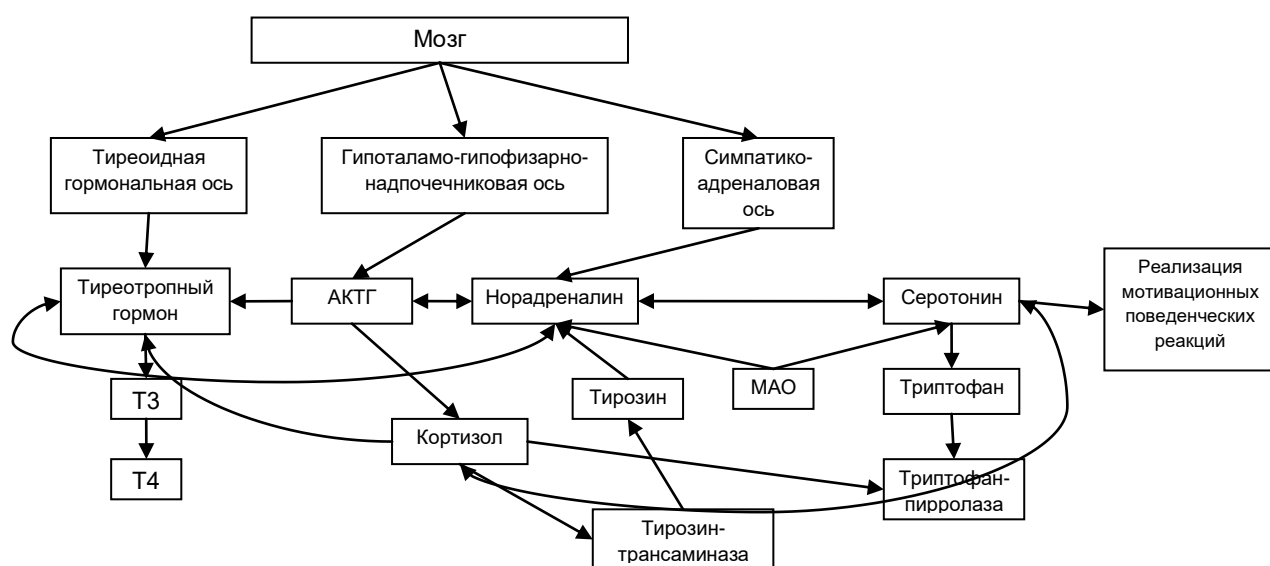


Рис. 1. Механизмы регуляции эндокринных и моноаминовых систем.

Полиморфизмом генов-кандидатов психической дезадаптации может быть обусловлено не только само расстройство, но и большая выраженность психологических признаков, предрасполагающих к развитию данной психопатологии.

3. Мотивационная сфера личности при психической адаптации и дезадаптации

3.1. Организация свойств личности при психической адаптации

В результате исследования по шкале оценки потребности в достижениях у психически здоровых лиц молодого возраста определен низкий (42,1% случаев), средний (47,4% случаев) и высокий (10,5% случаев) уровень (табл. 4). Для психически здоровых лиц старшей возрастной группы характерны низкий (55,5% случаев) и средний уровень (45,5% случаев) потребности в достижениях. Таким образом, значения мотивации достижения с возрастом уменьшаются, значения среднего уровня мотивации достижения лиц молодого и зрелого возраста значительно различаются ($p < 0,05$).

Таблица 4

Оценка потребности в достижениях

Уровень мотивации достижения	Психически здоровые лица (n=30)		Пациенты с расстройствами адаптации (n=43)		Пациенты с диссоциативными (конверсионными) расстройствами (n=60)	
	Возраст		Возраст		Возраст	
	До 25 лет	Старше 25 лет	До 25 лет	Старше 25 лет	До 25 лет	Старше 25 лет
Низкий уровень	42,1%	55,5%	71,4%	61%	45,5%	68,4%
Средний балл	9,91±0,23	9,87±0,31	8,14±0,2 #	8,4±0,41	10,6±0,37 *	10,2±0,28 **
Средний уровень	47,4%	45,5%	28,6%	39%	36,4%	31,6%
Средний балл	14,11±0,31	12,5±0,19 #	13,0±0,2	12,9±0,14	14,25±0,17 *	13,17±0,4
Высокий уровень	10,5%	–	–	–	18,1%	–
Средний балл	16,5±0,5	–	–	–	16,5±0,5 *	–

Примечание: # - $p < 0,05$ по сравнению с психически здоровыми лицами молодого возраста; * - $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с расстройствами адаптации молодого возраста; ** - $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с расстройствами адаптации зрелого возраста

По шкале мотивации одобрения у 89% психически здоровых лиц молодого возраста и 87% лиц зрелого возраста отмечен низкий уровень (табл. 5). У лиц зрелого возраста выявлена тенденция к повышению баллов мотивации одобрения, с возрастом увеличивается как позитивная, так и негативная оценка себя и других. Значения среднего уровня мотивации одобрения у лиц молодого и зрелого возраста значительно различаются ($p < 0,05$). Наличие у психически здоровых лиц позднего возраста высоких позиций самооценки и позитивного отношения к окружающим играет компенсаторную роль, «выравнивая» низкие оценки по другим шкалам и

обусловливая в среднем умеренные уровни потребности в достижениях и мотивации одобрения.

Таблица 5

Оценка мотивации одобрения

Уровень мотивации одобрения	Психически здоровые лица (n=30)		Пациенты с расстройствами адаптации (n=43)		Пациенты с диссоциативными (конверсионными) расстройствами (n=60)	
	Возраст		Возраст		Возраст	
	До 25 лет	Старше 25 лет	До 25 лет	Старше 25 лет	До 25 лет	Старше 25 лет
Низкий уровень Средний балл	89% 7,23±0,44	87% 7,65±0,35	100% 6,28±0,81	38,9% 8,14±0,47	83,3% 8,75±0,49	73,7% 9,6±0,24 ##
Средний уровень Средний балл	11% 13,1±0,34	13% 14,5±0,25 #	– –	50% 12,7±0,2	16,7% 14,25±0,13	26,3% 14,5±0,28
Высокий уровень Средний балл	– –	– –	– –	11,1% 16,5±0,5	– –	– –

Примечание: # - $p < 0,05$ по сравнению с психически здоровыми лицами молодого возраста; ## - $p < 0,05$ по сравнению с психически здоровыми лицами зрелого возраста

3.2. Особенности мотивационно-потребностной сферы личности при психической дезадаптации

По шкале мотивации достижения у 71,4% пациентов с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций молодого возраста низкий уровень, баллы достоверно ниже контрольных значений ($p < 0,05$) (табл. 4). В старшей возрастной группе 61% пациентов с расстройствами адаптации имеет низкий уровень мотивации достижения, средний уровень мотивации встречается в 39% случаев. Значения мотивации достижения у лиц с расстройствами адаптации как молодого, так и зрелого возраста ниже значений психически здоровых лиц.

В группе лиц с диссоциативными расстройствами определен низкий (45,5% случаев), средний (36,4% случаев) и высокий (18,1% случаев) уровень мотивации достижения. В старшей возрастной группе 68,4% пациентов имеют низкий уровень мотивации достижения. Таким образом, значения мотивации достижения у лиц с диссоциативными расстройствами молодого возраста выше значений молодых психически здоровых лиц и значимо превышают значения молодых пациентов с расстройствами адаптации ($p < 0,05$). В зрелом возрасте значения мотивации достижения уменьшаются, что сближает эту группу с контрольной, однако, значения остаются выше соответствующих показателей старшей возрастной группы психически здоровых лиц и пациентов с расстройствами адаптации.

По шкале мотивации одобрения для пациентов с расстройствами адаптации молодого возраста характерен низкий уровень, что, вероятно, свидетельствует о непринятии традиционных норм или излишней требовательности к себе (табл. 5). В старшей возрастной группе значения

мотивации одобрения повышаются, появляется средний и высокий уровни, что сближает эту группу с контрольной. У пациентов данной группы с возрастом значимо увеличивается как позитивная, так и негативная оценка себя и других ($p < 0,05$).

У пациентов с диссоциативными расстройствами молодого возраста в 83,3% случаев встречается низкий уровень мотивации одобрения. В группе пациентов зрелого возраста значения мотивации одобрения повышаются, что сближает этих пациентов с психически здоровыми лицами и пациентами другой группы. У пациентов с диссоциативными расстройствами как молодого, так и зрелого возраста положительная оценка себя и других выше соответствующих значений психически здоровых лиц и показателей пациентов другой группы, что свидетельствует о готовности этих пациентов представить себя перед другими как полностью соответствующим социальным нормам, быть «хорошими», стремлении быть в центре внимания и желании заслужить уважение окружающих и тем самым сохранить свое эмоциональное благополучие.

4. Комплексные факторы, участвующие в формировании и проявлении симптомов психической адаптации и дезадаптации

Состояние психической адаптации и дезадаптации определяется как целостная система, активность которой обеспечивается взаимодействием компонентов системы. Напряженность системы обуславливается количеством и силой взаимосвязей между отдельными параметрами – гормональными показателями и мотивационными характеристиками. Корреляционный анализ показал, что в группе лиц с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций статистически значимые взаимосвязи немногочисленны (рис. 2, а).

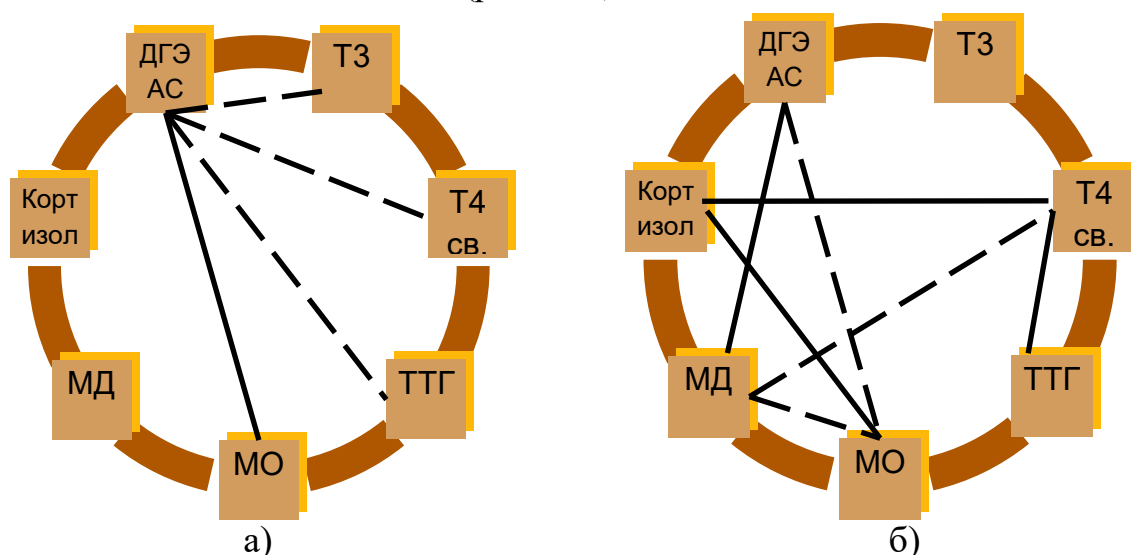


Рис. 2. Структура взаимосвязей гормональных показателей и мотивационных характеристик у пациентов с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций (а) и лиц с диссоциативными (конверсионными) расстройствами (б): - - - - отрицательные корреляции, _____ положительные корреляции.

Выявлены достоверные отрицательные и положительная корреляционные связи между гормональными показателями и мотивацией одобрения: сильные отрицательные корреляции «ДГЭАС – Т3» ($r=-0,83$; $p<0,05$) и «ДГЭАС – Т4 св.» ($r= -0,88$; $p<0,05$) и средние связи «ДГЭАС – мотивация одобрения» ($r=0,60$; $p=0,06$) и «ДГЭАС – ТТГ» ($r= -0,39$; $p=0,09$). Показанная вовлеченность ДГЭАС в корреляционные взаимосвязи с тиреоидными гормонами и мотивацией одобрения при расстройствах адаптации с преобладанием депрессивных реакций свидетельствует о ключевой роли этого стероидного гормона в сохранении определенного уровня психической адаптации, а также формировании и проявлении симптомов психической дезадаптации с преобладанием депрессивной симптоматики.

В группе лиц с диссоциативными расстройствами увеличивается количество значимых корреляций, появляются многочисленные взаимосвязи между параметрами на разных уровнях (рис. 2, б). Выявлены статистически значимые корреляционные связи между гормональными показателями и характеристиками мотивационно-потребностной сферы личности: сильные положительные корреляции «кортизол – мотивация одобрения» ($r=0,96$; $p<0,05$) и «ДГЭАС – мотивация достижения» ($r=0,71$; $p<0,05$), сильная отрицательная взаимосвязь «мотивация достижения – мотивация одобрения» ($r= -0,96$; $p<0,05$), положительные и отрицательные связи средней силы: «Т4 св. – ТТГ» ($r=0,68$; $p<0,05$), «Кортизол – Т4 св.» ($r=0,38$; $p=0,05$), «Т4 св. – мотивация достижения» ($r= -0,64$; $p=0,03$) и «ДГЭАС – мотивация одобрения» ($r= -0,55$; $p<0,05$). Выявленная сопряженность между показателями гормональной системы и характеристиками мотивационной сферы личности при диссоциативных расстройствах обусловлена нарушением баланса, характерного для психической адаптации, напряжением и переходом системы на новый уровень функционирования, который выходит за рамки физиологического.

В результате регрессионного анализа определили, что в развитие расстройства адаптации с преобладанием депрессивных реакций вносят вклад кортизол, ДГЭАС и ТТГ ($b= -0,012$; $p=0,0003$; $b=0,0006$; $p=0,002$ и $b=2,18$; $p=0,01$, соответственно). Уровень мотивации одобрения, как фактор регуляции активности личности, влияет на развитие расстройства адаптации с преобладанием депрессивных реакций и диссоциативного расстройства с коэффициентами регрессии $b= -0,39$; $p=0,002$ и $b= -0,24$; $p=0,03$, соответственно. ДГЭАС и свободный Т4 влияют на уровень мотивации достижения у лиц с диссоциативными расстройствами с коэффициентами регрессии $b=0,0002$; $p=0,03$ и $b= -0,27$; $p=0,12$, соответственно.

Методом бинарной логистической регрессии определили, что в формирование и проявление расстройства адаптации с преобладанием депрессивных реакций и диссоциативного расстройства статистически значимый вклад вносит ТТГ ($b=0,91$; $p=0,0048$) и ДГЭАС ($b= -0,001$; $p=0,06$):

$$z = b_1x_1 + b_2x_2 + a,$$

где x_1 и x_2 – значения независимых гормональных переменных, b_1 и b_2 – коэффициенты, a – константа. Таким образом, уравнение регрессии выглядит следующим образом:

$$z = 0,91\text{ТТГ} - 0,001\text{ДГЭАС} + 0,977.$$

Чем ближе значение z к нулю, тем больше вероятность развития у данного индивида диссоциативного (конверсионного) расстройства, чем ближе полученное значение к 1, тем больше вероятность развития расстройства адаптации с преобладанием депрессивных реакций.

С помощью этого метода можно рассчитать вероятность развития невротического психического расстройства в зависимости от значений гормональных показателей:

$$p = 1/1 + e^{-z}.$$

Если значение p меньше 0,5, то предполагают, что психическое расстройство не наступит, в противном случае предполагается развитие невротического психического расстройства.

Методом факторного анализа выявили комплексные гормональные факторы, независимо влияющие на проявление невротического психического расстройства. Построенная факторная модель описывается двумя факторами. Фактор 1 сочетает в себе значение стероидных гормонов кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата и тиреотропного гормона с факторными нагрузками 0,27, -0,73 и 0,767, соответственно. Этот фактор свидетельствует об активации гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при повышенной концентрации глюкокортикоидов и, соответственно, сниженном уровне анаболических гормонов, которые приводят к возрастанию секреции тиреотропного гормона. У пациентов с расстройствами адаптации факторный вес этого компонента равен 0,185, у лиц с диссоциативными расстройствами фактор 1 составляет -0,22. Таким образом, в развитии расстройств адаптации с преобладанием депрессивных реакций фактор 1 имеет большее значение, чем при диссоциативных расстройствах, что согласуется с показанным статистически значимым высоким уровнем кортизола, сниженным содержанием ДГЭАС и повышенной концентрацией ТТГ у пациентов с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций по сравнению с психически здоровыми лицами и пациентами с диссоциативными расстройствами.

Фактор 2 включает тиреоидные гормоны – трийодтиронин и свободный тироксин с высокими факторными нагрузками этих гормонов (0,859 и 0,88, соответственно) и характеризуется как компенсаторный, т.к. повышение содержания тиреоидных гормонов отражает динамику формирования адаптивной реакции организма на стресс [Селятицкая В.Г. и др., 2002]. Значение фактора 2 у пациентов с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций составляет -0,07, у пациентов с диссоциативными расстройствами он равен 0,085. Острые психоэмоциональные расстройства характеризуются декомпенсацией

тиреоидного обмена, снижением содержания Т3 и Т4 при повышенной концентрации ТТГ [Савченков М.Ф. и др., 2002; Семке В.Я., 1999]. Повышенное содержание ТТГ в крови пациентов с реактивной депрессией является результатом вторичного усиления тиреотропной активности гипофиза в ответ на уменьшение концентрации тиреоидных гормонов по механизму обратной отрицательной связи [Скороходова Т.Ф., 1988]. Таким образом, фактор 2 вносит более значимый вклад в формирование диссоциативных расстройств, чем в развитие расстройств адаптации с преобладанием депрессивных реакций. Полученные данные подтверждают коморбидность гипертиреоза и диссоциативных (истерических) расстройств [Гуткевич Е.В., Семке В.Я., 2004; Перчаткина О.Э., 2000].

Таким образом, в результате проведенного комплексного исследования выявлены факторы, участвующие в формировании системы психической адаптации, а также предрасположенности к невротическим, связанным со стрессом, расстройствам и обуславливающих определенный паттерн реагирования в состоянии психической дезадаптации. Состояние психической дезадаптации обуславливается не столько дезорганизацией биологических механизмов психической деятельности или нарушением межличностных отношений личности, сколько нарушениями функциональных возможностей всей адаптированной системы организма в целом (гормональными, генетическими и мотивационно-потребностными особенностями).

ВЫВОДЫ

1. Состояния психической адаптации и дезадаптации отличаются дисбалансом стресс-реализующих и стресс-лимитирующих гормонов. Для лиц с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций характерен высокий уровень концентрации кортизола, снижение содержания дегидроэпиандростерона сульфата и соотношения дегидроэпиандростерона сульфата к кортизолу на фоне снижения концентрации трийодтиронина и свободного тироксина и повышения уровня тиреотропного гормона. Пациенты с диссоциативными (конверсионными) расстройствами характеризуются повышенной концентрацией трийодтиронина, свободного тироксина и тиреотропного гормона при физиологических концентрациях стероидных гормонов.

2. Локус T102C гена рецептора серотонина типа 2A *5-HTR2A* ассоциирован с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций, а локус A-1438-G этого же гена с диссоциативными расстройствами. Лица с психической дезадаптацией отличаются от психически здоровых распределением генотипов локуса VNTR-17 и 5'-HTTLPR гена переносчика серотонина *5-HTT*. Выявлены ассоциации генотипов A1A2 и A2A2 локуса T102C гена *5-HTR2A* у женщин с расстройствами адаптации и генотипа GG локуса A-1438-G у женщин с диссоциативными расстройствами.

3. Мотивационно-потребностная сфера личности изменяется с возрастом у психически здоровых лиц и при психической дезадаптации. Для лиц с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций, как молодого, так и зрелого возраста, характерны низкие значения мотивации достижения, у психически здоровых лиц и лиц с диссоциативными расстройствами значения мотивации достижения с возрастом уменьшаются. Значения мотивации одобрения как у психически здоровых лиц, так и у пациентов с диссоциативными расстройствами и расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций с возрастом повышаются.

4. Расстройства адаптации с преобладанием депрессивных реакций характеризуются единичными корреляционными связями между мотивационными особенностями и стероидным гормоном (дегидроэпиандростерон сульфат). Диссоциативные расстройства отличаются многочисленными взаимосвязями между стероидными (кортизол, дегидроэпиандростерон сульфат) и тиреоидными (свободный тироксин и тиреотропный гормон) гормонами и характеристиками мотивационно-потребностной сферы личности.

5. Факторы, участвующие в формировании предрасположенности к психической адаптации-дезадаптации (генетические) и обуславливающие определенный паттерн реагирования (гормональные, мотивационно-потребностные), позволяют прогнозировать вероятность развития состояния психической дезадаптации и течения невротического психического расстройства с преобладанием депрессивных или диссоциативных (конверсионных) расстройств.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Генетико-биологические особенности психических расстройств / Л.А. Рядовая, Е.В. Гуткевич, С.А. Иванова и др. // Медицинская генетика. Материалы V съезда Российского общества медицинских генетиков (часть III), Уфа (Башкортостан), 24-27 мая 2005. – Том 4. – № 6. – с.261.
2. Biological factors of mental disorders / E.V. Gutkevich, L.A. Ryadovaya, S.A. Ivanova, L.I. Martynenko // Thematic Conference WPA “Quality and outcome research in Psychiatry”, Valencia, Spain, June 17-20, 2005. – P.043.
3. Genetic and biological factors of mental disorders / E.V. Gutkevich, L.A. Ryadovaya, S.A. Ivanova, L.I. Martynenko // World Congress of Psychiatric Genetics XIII, Boston, Massachusetts, October 14-18, 2005. – P. S. 16.10.05.
4. Разноуровневые маркеры психических расстройств / Л.А. Рядовая, Е.В. Гуткевич, И.Я. Стоянова и др. // Современные технологии психиатрического и наркологического сервиса. – Томск, 2006. – Том 3. – С.142-144.
5. Генетико-биологические и психологические маркеры психических расстройств в семьях больных / Е.В. Гуткевич, Л.А. Рядовая, И.Я. Стоянова и др. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2006. – Приложение (41). – С.84-86.
6. Гуткевич, Е.В. Мотивационная сфера личности при социально-стрессовых воздействиях / Е.В. Гуткевич, Л.А. Рядовая, В.А. Рудницкий // Теоретические и прикладные аспекты психологии развития: проблемы, решения, перспективы: сборник

научных трудов (по материалам международной научно-практической конференции), Кемерово, 15-16 февраля 2007 г. – Кемерово, 2007. – С.82-83.

7. Рядовая, Л.А. Генетико-биологические особенности в семьях больных пограничными психическими расстройствами / Л.А. Рядовая, Е.В. Гуткевич, Е.М. Епанчинцева // Материалы XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 16-20 апреля 2007 г. – Москва, 2007. – С.512-513.

8. Рядовая, Л.А. Разноуровневые признаки психических расстройств / Л.А. Рядовая // Сборник тезисов Всероссийской школы молодых ученых в области психического здоровья «Психиатрия XXI века: Традиции и инновации», Суздаль, 5-8 сентября 2007 г. – Суздаль, 2007. – С.181-184.

9. Ryadovaya, L.A. Genetic and biological factors of families of patients with neurotic, stress-related and somatoform disorders / L.A. Ryadovaya, E.V. Gutkevich, S.A. Ivanova // World Congress on Psychiatric Genetics XV, New York, October 2007. – P.256.

10. Гуткевич, Е.В. Методология исследования организации свойств личности в семьях больных непсихотическими психическими расстройствами / Е.В. Гуткевич, Л.А. Рядовая // Материалы Всероссийской конференции «Взаимодействие науки и практики в современной психиатрии», Москва, октябрь 2007. – С.182-183.

11. Разноуровневые характеристики фенотипических проявлений пограничных психических расстройств / Е.В. Гуткевич, В.Я. Семке, Л.А. Рядовая, С.А. Иванова // Актуальные вопросы психиатрии и наркологии: Материалы XIII научной отчетной сессии ГУ НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН, Томск, 4 октября 2007 г. – Томск, 2007. – С.36-39.

12. Рядовая, Л.А. Гормоны стресса у пациентов с невротическими психическими расстройствами / Л.А. Рядовая, Е.В. Гуткевич, С.А. Иванова // Сибирский консилиум (Медико-фармацевтический журнал). Материалы третьей Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов», Новосибирск, 7-9 ноября 2007 г. – 2007. – №7 (62). – С.133-134.

13. Полиморфизм гена серотонинового рецептора типа 2А 5-НTR2А при невротических психических расстройствах / Л.А. Рядовая, Е.В. Гуткевич, В.Е. Голимбет и др. // Материалы VIII научной конференции «Генетика человека и патология», Томск, 28-30 ноября 2007 г. – Томск, 2007. – С.114-115.

14. Разноуровневые признаки пограничных психических расстройств / В.Я. Семке, Е.В. Гуткевич, Л.А. Рядовая, С.А. Иванова // Материалы VIII научной конференции «Генетика человека и патология», Томск, 28-30 ноября 2007 г. – Томск, 2007. – С.115-119.

15. Изучение полиморфных вариантов гена рецептора серотонина типа 2А 5-НTR2А при пограничных психических расстройствах / Л.А. Рядовая, Е.В. Гуткевич, О.М. Лаврушина и др. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2007. - №4 – С.12-15.

16. Рядовая, Л.А. Молекулярно-генетические исследования психических расстройств // Психосоциальные и биологические факторы психической дезадаптации (на модели невротических расстройств) / Под ред. В.Я. Семке, Е.В. Гуткевич, С.А. Ивановой. – Томск, 2008. – Гл. 9. – С.157-182.

17. Исследование полиморфизма генов серотонинового обмена у лиц с невротическими психическими расстройствами / Л.А. Рядовая, Е.В. Гуткевич, С.А. Иванова и др. // Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии: тезисы докладов Второй всероссийской конференции с международным участием, Томск, 4-6 марта 2008 г. – Томск, 2008. – С.201-202.

18. Ryadovaya, L.A. Biological markers of families of patients with neurotic, stress-related and somatoform disorders / L.A. Ryadovaya // The Journal of the Association of European Psychiatrists. – 2008. – Vol. 23. – Suppl. 2. – P.0322.

19. Гормональные показатели и генетический полиморфизм в норме и при невротических, связанных со стрессом, расстройствах / Л.А. Рядовая, Е.В. Гуткевич, С.А. Иванова и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – №3. – С.19-22.

20. Рядовая Л.А. Нейрогормональные особенности психической дезадаптации на модели невротических расстройств / Л.А. Рядовая, Е.В. Гуткевич, С.А. Иванова, В.Я. Семке // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – №5. – С.35-39.

21. Рядовая, Л.А. Гормоны стресса при психической адаптации и дезадаптации / Л.А. Рядовая, Е.В. Гуткевич, С.А. Иванова // Тезисы докладов VI Сибирского физиологического съезда, Барнаул, 25-27 июня 2008 г. – Том II. – Барнаул, 2008. – С.55.

22. Методологические подходы к оценке биологических факторов психической дезадаптации (на модели невротических расстройств): Метод. рекомендации / С.А. Иванова, Е.В. Гуткевич, В.Я. Семке, Л.А. Рядовая, Н.М. Ракитина, О.Э. Перчаткина, Е.М. Епанчинцева. – Томск, 2006. – 33 с.

23. Заявка на изобретение «Способ прогнозирования течения невротических расстройств с преобладанием истерических или депрессивных реакций» / С.А. Иванова, Е.В. Гуткевич, В.Я. Семке, Н.М. Вялова, Л.А. Рядовая, Е.М. Епанчинцева, О.Э. Перчаткина. – Приоритет 19.11.2007, №2007142885/15 (046957). – 13 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДГЭА – дегидроэпиандростерон

ДГЭАС – дегидроэпиандростерон сульфат

Т3 – трийодтиронин

Т4 – тироксин

Т4 св. – свободный тироксин

ТТГ – тиреотропный гормон