

от 360 до 868 нг/мл·час. Удовлетворительный исход/результат лечения пациентов с шизофренией соответствует плазменным концентрациям амитриптилина (тест-субстрата антипсихотиков) в условно среднем диапазоне  $M \pm 2u$  ( $AUC \leq 860$  нг/мл·час и  $AUC \geq 360$  нг/мл·ч), соответствующим нормальному типу метаболизма АП. Тяжелые исходы соответствуют предельным значениям плазменной концентрации тест-субстрата  $\geq$  и  $< M \pm 2u$  ( $AUC \geq 860$  нг/мл·час и  $AUC \leq 360$  нг/мл·час), соответствующим медленному и быстрому типу метаболизма АП ( $\chi^2 9,81$ ;  $p \leq 0,05$ ; ОШ 4,16; 95%-й ДИ 2,2–6,4), т.е. качество исходов находится в прямой зависимости от типа метаболизма АП и является худшим у атипичных метаболитаторов. Для достижения лучшего результата терапии шизофрении тип метаболизма пациента может быть протестирован значениями плазменной концентрации амитриптилина, что позволит выбрать адекватную ему направленность режима дозирования АП [5].

#### Литература

1. Обьедков, В.Г. Клинико-эпидемиологический анализ больных шизофренией с частыми госпитализациями / В.Г. Обьедков // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2012. – №1. – С. 26–35.
2. Сакович, Р.А. Магнитно-резонансная томография головного мозга больных шизофренией разного возраста. /Р.А. Сакович, В.Г. Обьедков// Здравоохранение. – № 3. – 2005. – С. 35–38.
3. Тетеркина, Т.И. Модели нарушения познавательных процессов при шизофрении в аспекте функциональной асимметрии головного мозга/ Т.И. Тетеркина, В.Г. Обьедков, А.П. Гелда, А.М. Тумаш // Вестник Белорусской психиатрической ассоциации. – № 14. – 2008. – С. 91–99.
4. Обьедков, В.Г. Прогноз экстрапирамидных расстройств (ЭПР) при терапии шизофрении лекарственными средствами галоперидол (Haloperidol) и флуфеназин (Fluphenazine) по результатам генотипирования полиморфного локуса CYP2D6\*4 системы цитохрома P-450/ В.Г. Обьедков, И.М. Голоенко// Медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 29–36.
5. Обьедков, В.Г. Динамика плазменной концентрации амитриптилина у пациентов с шизофренией с разной эффективностью терапии антипсихотиками: прикладные аспекты/ В.Г. Обьедков //Военная медицина. – 2014. – № 3. – С. 124–131.

Павлов К.И., Копытов А.В., Титов Л.П.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь  
Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

## Выявление экспрессионных маркеров тяжелых форм течения алкогольной зависимости с помощью технологии ДНК-биочипов (микроээррэй)

Хроническая интоксикация этанолом отражается и на психическом здоровье, и на соматическом состоянии пациента. Среди лиц, страдающих синдромом алкогольной зависимости (САЗ), большинство индивидов имеют семейную наследственность по зависимости от алкоголя [1]. Тем не менее, наличие статических (генотипических) признаков не является достаточным маркером для выявления лиц с предрасположенностью [1, 2]. Однако наличие той или иной низкофункциональной (дефицитной) аллели не гарантирует формирования клинического симптомокомплекса, потому что в патогенезе участвует еще и количественный фактор. Для развития синдрома алкогольной зависимости необходимо формирование ряда физиологических порочных кругов и определенное «накопление», аккумуляция эффекта, которая результируется в стойких метаболических нарушениях. Эти нарушения выражаются в виде стойкого изменения экспрессии ряда генов, связанных с энергетическим метаболизмом, апоптозом и обменом кальция, относящихся к группе генов «домашнего хозяйства» (housekeeping genes), экспрессирующихся на определенном уровне во всех соматических клетках. Прижизненное исследование экспрессии генов структурами ЦНС возможно только при получении остаточного материала после нейрохирургических вмешательств, проводимых по другим поводам. Поэтому основным материалом для экспрессионного анализа являются клетки периферической крови.

**Цель исследования:** выявить стойкие экспрессионные изменения, возникающие при тяжелых формах алкогольной зависимости, связанные со стойкими изменениями клеточного метаболизма.

**Материалы и методы.** Дизайн исследования – мультицентровое наблюдательное аналитическое кросс-секционное исследование методом «случай – контроль» с направленным подбором групп. Для достижения поставленных целевых задач исследования методом направленного отбора сформирова-

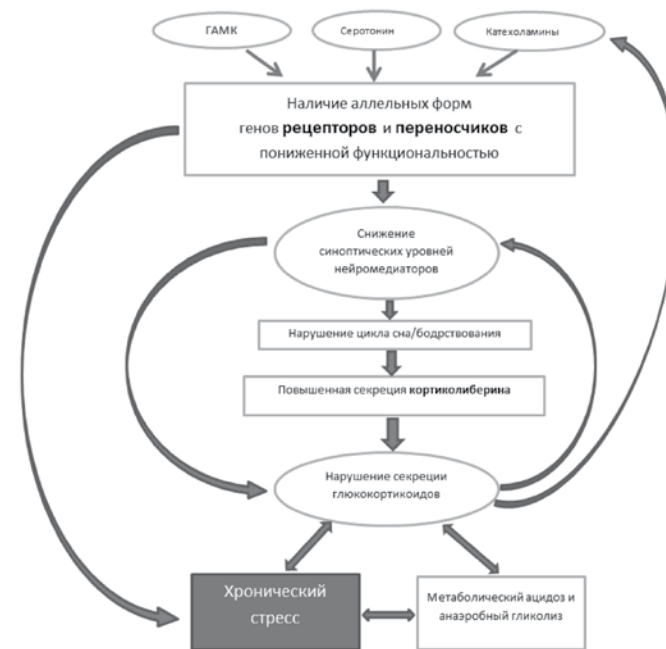
на основная группа (ОГ) из 12 лиц мужского пола, страдающих АЗ (согласно исследовательским критериям МКБ-10 и пороговым значениям по тесту AUDIT $\geq$ 20 баллов). Субъекты ОГ находились на учете и проходили лечение в ГУ «РНПЦ психического здоровья». Методом направленного отбора по критерию «отсутствие АЗ», на основании пороговых значений по тесту AUDIT $<$ 8 баллов, сформирована группа контроля (КГ) из 8 лиц мужского пола, сопоставимая с основной по социально-демографическим характеристикам.

ДНК-микрочипы. Использован диагностический чип Drug Metabolism Arrayit Pathways™ Focused (Arrayit, USA) [3]. Для синтеза кДНК использована РНК мононуклеарных лейкоцитов периферической крови. Синтез кДНК осуществлялся с использованием наборов SuperScript™ Direct plus cDNA Labeling System (Invitrogen) с Alexa-aha-меченым dUTP с последующей преципитацией и Thermo first stand synthesis с использованием аминок-аллильных нуклеотидов и колонок для очистки из набора Amino Allyl Fluorescent Labeling Kit. Сканирование чипов проводилось с использованием конфокального сканера Arrayit® InnoScan® 700 (Carbone, Франция) и утилиты Marix 4,5 [3]. Для статистической и биоинформатической обработки использованы пакеты программ для анализа результатов микрочипов MEV 4.8.1, Expander 6v.

**Результаты и обсуждение.** Методика ДНК-микрочипов, связанная с исследованием экспрессионной активности, является одним из наиболее реалистичных методов скрининга. ДНК-биочипы позволяют одновременно исследовать экспрессию большого количества генов в зависимости от числа иммобилизованных зондов. Таким образом, понятие «генетический вклад» расшифровывается не только на геномном, но и на транскриптомном уровнях [4].

Формирование алкогольной зависимости на современном этапе рассматривается как сложный мультифакториальный процесс, для формирования которого необходимо сочетание нескольких генотипических и психосоциальных параметров [1]. Тем не менее, используя современные молекулярно-генетические методы, такие как ДНК-микрочипы, становится возможным исследование и патологии с мультифакториальным патогенезом [4]. Центральным звеном в формировании симптомокомплекса тяжелых форм алкогольной зависимости, вызванных аллельными формами с пониженной функциональностью, является возникающий дисбаланс секреции гормонов коры надпочечников (особенно глюкокортикоидов) по типу гиперкортицизма. Возникает клиническая картина хронического стресса, отражающегося в том числе на метаболическом обмене во всем организме, а не только на ЦНС (см. рисунок).

В качестве экспрессионных маркеров формирования тяжелых форм алкогольной зависимости у 10 из 12 пациентов было выявлено стойкое повышение экспрессии 2 генов митохондриальной глутатион-трансферазы (microsomal



**Схема патогенеза синдрома алкогольной зависимости, связанная с наличием низкофункциональных аллелей генов рецепторов и переносчиков нейромедиаторов. Показано, как снижение синаптических уровней нейромедиаторов приводит к нарушению секреции глюкокортикоидов и, как следствие, к отдаленным метаболическим нарушениям в энергетическом метаболизме и гликолизе**

glutathione transferase 1 (MGST1)) и мышечной пируваткиназы (muscle pyruvate kinase (PKM2)). В контрольной группе экспрессия данных генов выявлена не была. Microsomal glutathione S-transferase 1 – один из шести протеинов, вовлеченных в метаболизм глутатиона. Белковый продукт локализован на мембранах эндоплазматической сети и митохондрий. Белок катализирует конъюгацию глутатиона и вовлечен в биодegradацию многих токсинов, электрофильных частиц и жирных кислот. Кроме этого, митохондриальная глутатион-трансфераза участвует в защите митохондриальной мембраны от продуктов окислительного стресса [5]. Muscle pyruvate kinase, известная также как

цитозольный тириод-связывающий белок, выполняет множество функций и имеет разные изомерные формы. Первоочередная функция сопряжена с анаэробным гликолизом. Белок выполняет функции внутриклеточного белка-переносчика, участвует в защите внутриклеточных мембран [6]. Ген мышечной пируваткиназы экспрессируется в большом количестве в самых разных тканях, включая клетки крови и структуры ЦНС.

### Выводы

Несмотря на различия в паттерне экспрессируемых генов в клетках крови и нейронов ЦНС, гепатоцитов и других тканей, среди генов «домашнего хозяйства» возможен поиск экспрессионных маркеров, являющихся показателями реализации наследственной предрасположенности.

В мононуклеарах пациентов с хронической интоксикацией этанолом выявлена повышенная флюоресценция спотов, соответствующих генам микросомальной глутатион-трансферазы 1 (MGST1) и мышечной пируваткиназы (PKM2), которые предложены как транскриптомные маркеры алкогольной зависимости.

### Литература

1. Копытов, А.В. Клинико-генетические аспекты раннего алкоголизма у мужчин. Монография. – Минск: БГУ, 2012. – 400 с.
2. Candidate genes, pathways and mechanisms for alcoholism: an expanded convergent functional genomics approach/ Z. A. Rodd et al.// Pharmacogenomics Journal – 2007. – Vol. 7. – P. 222–256.
3. Arrayit Corporation [Электронный ресурс]. – 2015. – Режим доступа: <http://arrayit.com/> Дата доступа: 21.08.2015.
4. DNA Microarray and Proteomic Strategies for Understanding Alcohol Action/ J.M. Sikela et al.// Alcoholism: Clinical & Experimental Research – 2006. – Vol. 30. – P. 700–708.
5. De Jong, J.L. Gene expression of rat and human microsomal glutathione S-transferases./ J.L. DeJong, R. Morgenstern, H. Jörnvall // J. Biol. Chem. – 1988. – Vol. 263. – P. 8430–8436.
6. Dombrauckas, J.D. Structural basis for tumor pyruvate kinase M2 allosteric regulation and catalysis/ J.D. Dombrauckas, B.D. Santarsiero, A.D. Mesecar // Biochemistry – 2005. – Vol. 44 (27). – P. 9417–9429.

Петров В.И., Пантелеева Н.В., Дмитров А.В.  
Исправительное учреждение «Тюрьма № 4» УДИН МВД Республики Беларусь по Могилевской области, Могилев, Беларусь  
Могилевский государственный университет им. А.А. Кулешова, Могилев, Беларусь

## Расстройства адаптации в местах лишения свободы

Место, цели и задачи пенитенциарной психиатрии в течение всей истории ее развития всегда зависели от уголовно-исполнительной политики соответствующего государства и преобладающих «моделей исправления». Общество с давних времен пыталось оградить себя от социально опасных лиц, используя имеющиеся возможности для их изоляции. Еще во времена своего царствования Екатерина II так определяла предназначение наказания: «Цель наказания состоит не в том, чтобы мучить тварь, чувствами одаренную. Она на тот конец предписана, чтоб воспрепятствовать виновному, дабы он впредь не мог вредить обществу, и чтобы отвратить граждан от содеяния преступлений». Это определение не лишено гуманистического оттенка и подразумевает цель наказания не только как «санацию» общества от провинившегося и использование его в качестве примера для назидания остальным, но и указывает на необходимость определенного (человеческого) отношения к преступнику после ареста. Элемент человеколюбия в определении императрицы свидетельствует о понимании того, что в преступлении она видела проявление единства объективных и субъективных факторов, что преступное поведение – это не только нравственные особенности индивида, но и социальные отношения, в которые он включен.

В начале третьего тысячелетия появились законодательные акты, защищающие права потребителей психиатрической помощи, возникли ее новые диагностические категории, изменилась терапевтическая стратегия ведения пациентов, что вновь привлекло внимание общественности к качеству оказания психиатрической помощи в местах лишения свободы. В то же время происходящие в последние десятилетия изменения в уголовно-исполнительной системе (УИС) Республики Беларусь повлекли за собой поиск наиболее действенных подходов в работе со спецконтингентом с целью повышения эффективности исправления. Изменения в законодательстве Республики Беларусь, связанные с реформированием УИС, направлены на расширение прав осужденных и создание в исправительных учреждениях (ИУ) гуманной социальной