

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-3-22-33>

УДК 616.895.1; 616-002

Иммунологические показатели воспаления при биполярном аффективном расстройстве в позднем возрасте

Андрюсова Л.В., Шипилова Е.С., Симонов А.Н., Отман И.Н., Клюшник Т.П., Михайлова Н.М.
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

ОРИГИНАЛЬНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ

Резюме

Цель исследования: определение иммунных маркеров воспаления в плазме крови больных позднего возраста с биполярным аффективным расстройством (БАР) во взаимосвязи с клиническими особенностями заболевания. **Пациенты и методы:** исследовано 134 образца крови пациентов позднего возраста от 52 до 88 лет ($66,7 \pm 7,7$ года) с диагнозом БАР. В плазме крови определяли воспалительные маркеры: энзиматическую активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и функциональную активность α 1-протеиназного ингибитора (α 1-ПИ), уровень аутоантител (аAT) к S100b и основному белку миелина (ОБМ) и вычисляли протеазно-ингибиторный индекс (ПИИ), представляющий собой соотношение активности ЛЭ и α 1-ПИ и характеризующий важнейшую составляющую воспаления — активность протеолитической системы. Для выделения иммунотипов был использован кластерный анализ. **Результаты и обсуждение:** у пожилых пациентов с диагнозом БАР выявлено достоверное повышение α 1-ПИ и уровня аAT к S100b, а также низкая протеолитическая активность воспаления (по ПИИ). Иммунные маркеры воспаления при разных типах аффективных эпизодов (депрессия, мания, смешанное аффективное состояние) и в терапевтической ремиссии не отличались между собой. Иммунологические показатели у пожилых больных БАР зависели от степени тяжести аффективного расстройства. Выявлена связь между тяжестью депрессии и уровнем аAT к S100b; показано различие между манией и гипоманией по активности ЛЭ и ПИИ; при смешанных аффективных состояниях иммунологические показатели отличались от контроля только при расстройствах средней тяжести. Ремиссия с резидуальными симптомами отличалась от бессимптомной терапевтической ремиссии по активности ЛЭ и ПИИ. Выделенные два кластера (иммунотипы) различались по активности ЛЭ и ПИИ. **Выводы:** результаты свидетельствуют об участии воспаления в патогенезе БАР, а выделенные иммунотипы подтверждают клиническое разнообразие заболевания. Изучение патогенетической значимости воспаления и выявление различных иммунотипов направлено на обоснование новых способов терапевтического вмешательства с учетом вклада воспаления.

Ключевые слова: биполярное аффективное расстройство; поздний возраст; маркеры воспаления; иммунотипы

Для цитирования: Андрюсова Л.В., Шипилова Е.С., Симонов А.Н., Отман И.Н., Клюшник Т.П., Михайлова Н.М. Иммунологические показатели воспаления при биполярном аффективном расстройстве в позднем возрасте. *Психиатрия*. 2021; 19(3):22–33. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-3-22-33>

Конфликт интересов отсутствует

Immunological Indicators of Inflammation in Late-Life Bipolar Disorder

Androsova L.V., Shipilova E.S., Simonov A.N., Otman I.N., Klyushnik T.P., Mikhaylova N.M.
FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russian Federation

RESEARCH

The aim of the study was to determine the immune markers of inflammation in the blood plasma of the elderly patients with bipolar affective disorders (BD) in relation to the clinical specificities of the disease. **Patients and methods:** 134 blood samples from the elderly patients aged from 52 to 88 years old (mean age 66.7 ± 7.7 years) with diagnose of bipolar disorder were examined. Inflammatory markers in the blood plasma were determined as follows: the enzymatic activity of leukocyte elastase (LE) and the functional activity of the α 1-proteinase inhibitor (α 1-PI), as well as the level of autoantibodies (aAB) to S100b and myelin basic protein (MBP), and the protease inhibitor index (PII), which was the ratio of LE and α 1-PI activity and characterized the activity of the proteolytic system as the most important component of inflammation. Cluster analysis was used to reveal immunotypes. **Results and discussion:** a significant increase in α 1-PI and the level of aAB to S100b was revealed in elderly patients diagnosed with bipolar disorders, as well as low proteolytic activity of inflammation (according to PII). Immune markers of inflammation in different types of affective episodes (depressions, manias, mixed affective states) and in therapeutic remission did not differ from each other. Immunological parameters in elderly patients with bipolar disorders depended on the severity degree of the affective disorder. A relationship was found between the severity of depression and the level of aAB to S100b; the difference between mania and hypomania in terms of LE and PII activity was shown; in mixed affective states immunological parameters differed from the control only in moderate disorders. Remission with residual symptoms differed from asymptomatic therapeutic remission in terms of LE and PII activity. The two identified clusters (immunotypes) differed in the activity of LE and PII. **Conclusion:** the results

indicated the participation of inflammation in the pathogenesis of bipolar disorder, and the isolated immunotypes confirmed the clinical diversity of the disease. The study of the pathogenetic significance of inflammation and the identification of various immunotypes was aimed at search for new therapy targets, taking into account the contribution of inflammation.

Keywords: bipolar disorder; late age; markers of inflammation; immunotypes

For citation: Androsova L.V., Shipilova E.S., Simonov A.N., Otman I.N., Klyushnik T.P., Mikhaylova N.M. Immunological Indicators of Inflammation in Late-Life Bipolar Disorder. *Psychiatry (Moscow) (Psichatriya)*. 2021; 19(3):22–33. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-3-22-33>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Биполярное аффективное расстройство (БАР) относится к одним из самых распространенных психических заболеваний, значительно реже диагностируемых в России в сравнении с другими развитыми странами [1–3]. Заболевание чаще начинается в молодом возрасте и нередко рецидивирует до старости [4, 5]. В достаточно большой части случаев БАР может манифестировать во второй половине жизни и даже собственно в старческом возрасте [6].

Общими проблемами для БАР с разным возрастом начала заболевания являются неблагоприятный прогноз в плане утяжеления течения болезни, увеличения количества аффективных эпизодов, их удлинения, ухудшения качества ремиссии, инвалидизации больных. Особенностью БАР многие считают высокую частоту терапевтической резистентности и ухудшение когнитивного функционирования с риском развития деменции [7, 8]. Эти проблемы особенно актуальны в позднем возрасте и приводят к увеличению контингентов больных пожилого и старческого возраста, госпитализированных с рецидивом или первичным аффективным эпизодом БАР [9].

Указанные клинические особенности БАР имеют прямое отношение к новой концепции рассмотрения БАР как прогрессирующего заболевания с высоким уровнем болезненности и смертности. Основанием для этого послужили доказательства клинических, нейроиммунологических и нейроанатомических изменений при сравнении пациентов с первым эпизодом с теми больными, у кого в течение заболевания их много. Более того, множественные эпизоды и рецидивы ассоциированы с худшим клиническим и функциональным исходом. Предполагается, что и течение БАР, и резистентность к терапии могут быть связаны с нейродегенеративными изменениями при прогрессировании заболевания.

Есть все основания полагать, что в патогенез БАР вовлечены иммунные механизмы. Свидетельства усиленного иммунного ответа включают изменения микроглии и повышение уровня фактора некроза опухолей (TNF- α), растворимого TNF- α рецептора-1, интерлейкина (ИЛ) -4, -6, растворимого ИЛ-6-рецептора, ИЛ-10, antagonista рецептора ИЛ-1 и растворимого ИЛ-2-рецептора в крови пациентов с БАР в сравнении со здоровыми из группы контроля. Обнаружено, что уровень цитокинов колеблется на всем протяжении БАР. В частности, показано, что при биполярной депрессии определяется низкий уровень

TNF- α рецептора-1 в сравнении с манией/гипоманией и эутизией [10].

Активация иммунных реакций и воспаления может привести к преждевременному апоптозу нейронов, структурным изменениям в мозге и когнитивному снижению. Дополнительные доказательства нейродегенерации в патогенезе прогрессирования БАР получены в исследованиях, демонстрирующих изменения нейротрофического фактора и цитокинов в зависимости от стадии болезни. Например, уровень противовоспалительного ИЛ-10 увеличивается на ранних, но не на поздних стадиях БАР, в то время как провоспалительный ИЛ-6 и TNF- α повышаются на протяжении заболевания. Дополнительные исследования предиктивной способности маркеров воспаления и разработка лекарств, нацеленных на мишени иммунного воспаления, могут способствовать установлению более адекватных терапевтических возможностей для больных БАР [11–13].

Низкопрогредиентное хроническое воспаление и глутаматопосредованная эксайтотоксичность — два ключевых этиологических фактора, вовлеченных в развитие нейропрогрессирования. Предполагается, что системное воспаление, ассоциированное с нейровоспалением, активация микроглии, повышение уровня нейротоксических метаболитов и дисрегуляция глутамата являются причинами прогрессирования нейропатологии, ухудшения симптомов и терапевтической резистентности. Исследования последних трех десятилетий убедительно продемонстрировали, что у депрессивных пациентов, независимо от того, имеет ли место биполярная депрессия или депрессивный эпизод, обнаруживаются кардинальные признаки системного воспаления. В крови и ликворе у этих больных определяется повышение уровня содержания молекул воспаления, таких как цитокины (особенно фактора некроза опухоли и интерлейкина-6), и белков острой фазы воспаления, таких как С-реактивный белок. Активация нейровоспаления приводит к нарушению нормального функционирования нейротрансмиттерных систем, снижению нейропластичности и в результате — к нейродегенерации и когнитивной дисфункции [14].

Изучение иммунных показателей системного воспаления ранее проводилось при депрессиях позднего возраста [15]. В последние годы детально исследованы клинические особенности аффективных эпизодов и течения БАР у госпитализированных больных пожилого и старческого возраста, показаны психопатологические и иные отличия в зависимости от возраста

манифестиации заболевания, который в одной трети случаев приходится на вторую половину жизни [16, 17]. Изучение вклада иммунных реакций в патогенез БАР в позднем возрасте может улучшить ведение больных БАР с учетом перспективности выбора лекарств, направленных на снижение воспаления, что, предположительно, может способствовать замедлению нейропрогрессирования. Эти аспекты актуальности послужили обоснованием проведения клинико-иммунологического обследования больных пожилого и старческого возраста с диагнозом БАР.

Цель: определение показателей системного воспаления в образцах периферической крови больных биполярным аффективным расстройством (БАР), госпитализированных с рецидивом заболевания или с первичным аффективным эпизодом в позднем возрасте, во взаимосвязи с клиническими особенностями БАР.

Основной задачей было сравнение иммунных показателей на разных стадиях заболевания с контролем, а также сопоставление этих показателей во время обострения на высоте аффективного эпизода и в состоянии ремиссии. Помимо этого, предпринята попытка сравнения данных иммунологического обследования при аффективных состояниях с различным полюсом аффекта, т.е. при биполярной депрессии, при мании/гипомании и при смешанных аффективных состояниях. Наряду с этим сравнивались значения иммунных маркеров при аффективных расстройствах различной степени тяжести (легкой, умеренной и тяжелой). Исследовались также иммунные показатели в ремиссии, как правило, терапевтической, в зависимости от наличия или отсутствия резидуальных расстройств.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в лаборатории нейропатологии (зав. лабораторией проф. Т.П. Клюшник) совместно с сотрудниками отдела гериатрической психиатрии (зав. отделом проф. С.И. Гаврилова) ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор проф. Т.П. Клюшник).

В исследование были включены больные психогерiatricкого отделения клиники ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», госпитализированные с диагнозом БАР в 2017–2020 гг. и находившиеся в последующем под амбулаторным наблюдением. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом (04.2019) и соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 2013 г.

Характеристика больных

Всего обследованы 73 больных (43 мужчины и 30 женщин) в возрасте от 52 до 88 лет (средний возраст $66,7 \pm 7,7$ года) (табл. 1).

Критерии включения: возраст на момент обследования 50 лет и старше; диагноз БАР.

Таблица 1. Клинические характеристики пожилых больных БАР, включенных в исследование

Table 1. Clinical characteristics of aged patients with a diagnosis of Bipolar Disorder

Признаки/Characteristics	Обследованные больные (n = 73)/Examined patients (n = 73)	
	Абс./Number	%
Распределение по полу/Gender distribution		
мужчины/males	43	58,9
женщины/females	30	41,1
Распределение по возрасту манифестиации БАР/BD onset age distribution		
в возрасте до 50 лет/early onset age < 50 yrs	51	69,9
в возрасте 50–64 лет/onset age 50–64 yrs	17	23,3
в возрасте 65 лет и старше/onset age 65 yrs +	5	6,8
Тип БАР/Type of BD		
БАР I/BD I	32	43,8
БАР II/BD II	41	56,2
Течение БАР в позднем возрасте/Course of BD in old age		
альтернирующее/alternating	41	56,2
со «сдвоенными фазами»/“doubled” episode	11	15,1
континуальное/continuous switching of episodes	18	24,6
по типу «быстрых циклов»/“rapid cycling”	3	4,1

Критерии невключения: наличие в анамнезе психических расстройств и признаков тяжелых органических заболеваний ЦНС и нейроинфекций, зависимости от ПАВ, воспалительного заболевания в статусе или в анамнезе за последние два месяца, проведение противовоспалительной терапии в последние два месяца до взятия крови.

Группу здорового контроля составили 46 человек (21 мужчина и 25 женщин) в возрасте от 55 до 82 лет (средний возраст $65,9 \pm 7,1$ года) без признаков психических и выраженных соматических нарушений в статусе и анамнезе. Обследованные пациенты и здоровые из группы контроля не отличались по среднему возрасту на момент взятия крови для иммунологического анализа ($p = 0,65$).

Диагноз БАР устанавливался по критериям МКБ-10. Аффективное заболевание у 32 (43,8%) больных можно было отнести к БАР I типа с чередованием клинически выраженных маниакальных и депрессивных эпизодов, а 41 (56,2%) случай представлял БАР II типа с наличием развернутых депрессивных эпизодов, тогда как состояния маниакального полюса на протяжении заболевания достигали только уровня гипомании. Наряду с клинико-психопатологической оценкой состояния больных на момент взятия образца крови проводилась психометрическая оценка характера и степени

выраженности аффективного расстройства с использованием шкалы Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D-17) и шкалы Янга для оценки мании (YMRS). Помимо этого, при включении пациентов в исследование определяли состояние когнитивного функционирования с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA).

У 51 больного (69,9%), т.е. в большинстве случаев, БАР манифестирувало в молодом возрасте, т.е. до 50 лет. Давность заболевания в этих случаях составляла в среднем 36,5 года. У остальных 22 больных (30,1%) начало БАР относилось ко второй половине жизни, т.е. после 50 лет. В этом случае у 17 больных заболевание начиналось в 50–64 года, а в пяти наблюдениях — в 65 лет и старше. Средняя длительность заболевания при поздней манифестации БАР варьировалась от 1 до 14,5 года, составляя в среднем 7,5 года.

Состояние больных на момент взятия образца крови для иммунологического исследования определялось биполярной депрессией в 42 (53,8%) случаях, манией/гипоманией — у 18 (23,1%) пациентов, в остальных 18 (23,1%) наблюдениях — смешанным аффективным состоянием.

Биполярные депрессии у обследованных больных чаще всего относились к апатическим и адинамическим (57,1%), реже — к тревожно-тоскливым (31,0%) и наиболее редко — к сенесто-ипохондрическим (11,9%) вариантам. Различия в степени тяжести депрессивных расстройств определялись клинически и по результатам психометрической оценки. Среди биполярных депрессий оказалось семь (16,7%) случаев легкой депрессии (Ме суммарного балла 16 по шкале HAM-D), 31 (73,8%) случай умеренной депрессии (Ме суммарного балла 22,5 по шкале HAM-D) и четыре (9,5%) случая тяжелой депрессии (Ме суммарного балла 28 по шкале HAM-D).

Гипоманиакальные и маниакальные состояния у обследованных больных встречались существенно реже, чем биполярная депрессия, и были представлены в 13 (72,2%) наблюдениях гипоманией (Ме суммарного балла YMRS 15,5) и только в пяти (27,8%) случаях — клинически выраженной манией (Ме суммарного балла YMRS 28). Маниакальные эпизоды были представлены в четырех наблюдениях гневливой манией и в одном случае расторможенной манией. Маниакальные эпизоды были преимущественно без психотических симптомов, только у одного из больных отмечалась мания с психотическими симптомами в виде конгруэнтного аффекту бреда величия.

Смешанные аффективные состояния у 10 (55,6%) обследованных больных были представлены дисфорической депрессией, у семи (38,9%) — ажитированной депрессией и в одном (5,5%) случае — идеаторно бедной манией. В шести (33,3%) случаях аффективное смешанное состояние было легкой степени выраженности (Ме суммарного балла 15,5 по шкале HAM-D и Ме суммарного балла 14 по шкале YMRS). В девяти (50,0%)

наблюдениях выраженность смешанных состояний была умеренной (Ме суммарного балла HAM-D 20,5/Ме YMRS 16) и в трех (16,7%) случаях тяжелой (Ме суммарного балла HAM-D 28,0/Ме YMRS 25,0).

Как уже было сказано, у 56 (42,0%) больных взятие образца крови проводилось на стадии становления ремиссии перед выпиской или после выписки в период ремиссии для проведения сравнения с показателями в острой стадии заболевания. Формирование бессимптомной терапевтической ремиссии наблюдалось у 35 (62,5%) больных. В остальных случаях, т.е. у 21 (37,5%) больного, на момент взятия крови имела место ремиссия с резидуальной аффективной симптоматикой. Резидуальные аффективные расстройства были представлены нарушениями преимущественно депрессивного полюса — субклиническими астено-апатическими и тревожными симптомами, повышенной утомляемостью, диссомнией. Только у двоих больных резидуальные аффективные нарушения проявлялись симптомами маниакального полюса в виде раздражительности, беспечности, отсутствия критичной оценки своего заболевания.

Иммунологические методы

Взятие образца периферической крови для иммунологического исследования проводилось как в обострении БАР, т.е. во время аффективного эпизода, так и в последующей ремиссии, большей частью терапевтической.

В плазме крови больных и лиц из группы контроля определяли активность/уровень воспалительных и аутоиммунных маркеров: энзиматическую активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональную активность α 1-протеиназного ингибитора (α 1-ПИ), уровень аутоантител (аAT) к нейроспецифическим антигенам S100b и основному белку миелина (ОБМ). Вычислялся также протеазно-ингибиторный индекс (ПИИ), представляющий собой соотношение активности ЛЭ и α 1-ПИ, характеризующий активность протеолитической системы. Протеолитическая активность воспаления как важнейшая составляющая воспалительных реакций в большой мере определяет их направленность в плане разрешения или, напротив, хронификации процесса [18].

Лейкоцитарная эластаза (ЛЭ) — высокоактивная сериновая протеаза с широкой субстратной специфичностью, содержащаяся в азурофильных гранулах нейтрофилов. ЛЭ секретируется во внеклеточное пространство при активации этих клеток в процессе развития неспецифического иммунного ответа на различные стимулы, включая инфекционные агенты, иммунные комплексы, эндотоксины и т.д. ЛЭ расщепляет эластиновые и коллагеновые волокна сосудистых базальных мембран и соединительной ткани, белки плазмы крови, иммуноглобулины и т.д. [19–20]. Являясь звеном воспалительных реакций, имеющих санационный характер, в ряде случаев этот фермент может проявлять значительный деструктивный потенциал в отношении сосудистого эндотелия, а при поражении

Таблица 2. Иммунологические показатели (Me [Q1; Q3]) (минимум-максимум) у пациентов позднего возраста с диагнозом БАР на разных стадиях болезни**Table 2.** Plasma immune indicators (Me [Q1; Q3]) (min-max) in aged patients with a diagnosis of Bipolar Disorder at different stages of the disease

Показатели/ Immune indicators	ЛЭ/LE, нмоль/мин×мл/ nmol/min×ml	α 1-ПИ/ α 1-PI, ИЕ/мл/IU/ml	ПИИ/РИ	aAT к S100b/aAB to S100b, ед. опт. пл./units of optical density	aAT к ОБМ/aAB to MBP, ед. опт. пл./units of optical density
Состояние на момент обсле- дования/State at the time of sampling					
Контроль/Control ($n = 46$)	213,3 [194,4; 220,3] 181–243	37,65 [34,3; 41,1] 24–46,7	5,6 [5,1; 6,3] 4–8,75	0,63 [0,56; 0,74] (0,37–0,93)	0,73 [0,64; 0,82] 0,54–0,96
Аффективный эпизод (всего $n = 78$)/Affective episode/total ($n = 78$)	200,6 [183,6; 224,6] 144,7–293,8	47,4**** [41,2; 54,3] 30,7–67,4	4,4**** [3,65; 5,24] 2,68–7,42	0,73*** [0,65; 0,83] 0,5–1,2	0,66* [0,61; 0,75] 0,50–1,0
включая/including: депрессия/bipolar depression ($n = 42$)	199,6 [183,6; 223,7] 150,1–286	46,4**** [41,2; 55,1] 33,7–63,9	4,5**** [3,7; 5,2] 3,0–6,62	0,73** [0,66; 0,87] 0,52–1,2	0,67 [0,62; 0,74] 0,52–1,1
мания/гипомания/mania/ hypomania ($n = 18$)	190,0 [177,1; 227,7] 144,7–283	48,0**** [42,9; 54] 30,7–67,4	3,96**** [3,48; 5,11] 2,82–7,42	0,72* [0,63; 0,86] 0,6–1,07	0,63 [0,60; 0,82] 0,54–1,07
смешанное аффективное состояние/mixed affective state ($n = 18$)	206,3 [196,6; 229] 151,2–293,8	49,45**** [42,4; 53,5] 32,1–61,3	4,57**** [3,81; 5,69] 2,68–6,66	0,72 [0,65; 0,80] 0,50–0,98	0,66 [0,60; 0,72] 0,50–1,1
Ремиссия/Remission ($n = 56$)	203 [177,4; 222,6] 123,1–295,9	49,9**** [43,75; 55,75] 34,4–67,2	4,1**** [3,52; 4,61] 2,16–6,58	0,76*** [0,64; 0,88] 0,5–1,2	0,69 [0,62; 0,80] 0,5–1,2
Всего образцов крови/Total number of samples ($n = 134$)	200,9 [181,4; 223,7] 123,1–295,9	48,0**** [42,7; 55,1] 30,7–67,4	4,2**** [3,6; 5,08] 2,16–7,42	0,74**** [0,65; 0,86] 0,50–1,2	0,68 [0,61; 0,78] 0,50–1,2

Примечание: статистически значимые отличия от контроля: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

Note: significant differences from control: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

мозга — эндотелия сосудов гематоэнцефалического барьера, способствуя вторичным метаболическим повреждениям мозга [21].

Основным регулятором активности фермента является α 1-протеиназный ингибитор (α 1-ПИ), отвечающий за 90% антипротеолитической активности плазмы крови (ингибирует активность трипсина, плазмина, некоторых факторов свертывания крови и т.д.) и подавляющий активность ЛЭ с высокой константой ассоциации ($> 107 \text{ M}^{-1} \times \text{c}^{-1}$) [22–23]. Контролируя протеолитическую активность ЛЭ, этот ингибитор создает условия для ограничения очага воспаления и/или его деструкции. Показано, что функциональная активность α 1-ПИ определяет течение многих воспалительных и/или деструктивных процессов.

Нормальными компонентами иммунной системы здорового человека являются естественные аутоантитела (aAT) практически ко всем антигенам организма, в том числе к белкам нервной ткани. Естественное содержание и соотношение aAT в сыворотке крови колеблется в определенных пределах, характерных для каждого возраста, и может резко изменяться при различных заболеваниях [24]. S100b — кальцийсвязывающий белок нервной ткани, который регулирует форму клеток, энергетический обмен, сокращение, межклеточную коммуникацию, передачу

внутриклеточного сигнала и роста клеток [25]. Основной белок миелина (ОБМ) участвует в организации сборки и поддержания целостности миелина нервных волокон.

Для определения энзиматической активности ЛЭ (нмоль/мин × мл) и функциональной активности α 1-ПИ (ингибиторные единицы в мл, ИЕ/мл) применяли спектрофотометрический метод [19, 22]. Уровень аутоантител к S100b и ОБМ в образцах плазмы крови определяли методом стандартного твердофазного иммуноферментного анализа и выражали в единицах оптической плотности (ед. опт. пл.) [26].

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью непараметрического статистического программного обеспечения Statistica 7 (для Windows, StatSoft Inc., США) с использованием критерия Манна–Уитни и коэффициента корреляции по Spearman. Результаты представлены как медиана (Me) и 25-й и 75-й процентили [Q1; Q3]. Использовали уровень достоверности: $p < 0,05$. Кластерный анализ проводился в лаборатории доказательной медицины и биостатистики НЦПЗ (зав. лабораторией кандидат биологических наук А.Н. Симонов). В качестве основных статистических программ использовали R (R version 3.2.4) и STATA (version 12.1).

Таблица 3. Иммунологические показатели у пожилых больных БАР в зависимости от степени тяжести аффективного эпизода (Ме [Q1; Q3]) (минимум-максимум)

Table 3. Immune indicators in aged patients with BD in affective episodes of different severity (Ме [Q1; Q3]) (min-max)

Показатели/ Indicators	ЛЭ/LE, нмоль/мин×мл/ nmol/min×ml	α1-ПИ/α1-PI, ИЕ/мл/IU/ml	ПИИ/РИИ	аAT к S100b/aAB to S100b, ед. опт. пл./units of optical density	аAT к ОВМ/aAB to MBP, ед. опт. пл./units of optical density
Состояние/State at the time of sampling					
Контроль/Control (<i>n</i> = 46)	213,3 [194,4; 220,3] 181–243	37,6 [34,3; 41,1] 24–46,7	5,6 [5,1; 6,3] 4–8,75	0,63 [0,56; 0,74] 0,37–0,93	0,73 [0,64; 0,82] 0,54–0,96
Аффективные эпизоды различной степени тяжести/Affective episodes of different degree of severity					
Легкая депрессия/Light depression (<i>n</i> = 7)	216 [214,5; 265,7] 183,6–277,6	47,4**** [45; 53,3] 41,2–55,9	4,56* [4,0; 5,6] 3,75–6,17	0,66 [0,57; 0,75] 0,55–0,80	0,70 [0,65; 0,81] 0,61–0,93
Умеренно выраженная депрессия/Moderate depression (<i>n</i> = 31)	198,2 [181,4; 222,5] 150,1–286,0	44,2**** [40,1; 56,9] 33,7–63,9	4,2**** [3,48; 5,45] 3–6,62	0,73** [0,68; 0,89] 0,52–1,2	0,65* [0,60; 0,72] 0,52–1,1
Тяжелая депрессия/Severe depression (<i>n</i> = 4)	200,9 [174,2; 223,6] 169,0–224,6	41,7 [34,6; 48,7] 34–48,7	4,83* [4,59; 5,0] 4,52–5,09	0,81* [0,74; 1,0] 0,68–1,17	0,78 [0,72; 0,82] 0,66–0,84
Гипомания/Hypomania (<i>n</i> = 17)	184,2* [171,7; 199,3] 144,7–253,2	49**** [43,8; 54] 39,2–63,5	3,76**** [3,48; 4,23] 2,89–5,4	0,69 [0,62; 0,90] 0,60–1,07	0,65 [0,60; 0,83] 0,54–1,07
Мания/Mania (<i>n</i> = 5)	227,7 [200,9; 278,6] 190,1–283,0	39,4 [39,3; 50] 30,7–67,4	5,66 [5,11; 7,07] 2,82–7,42	0,73 [0,71; 0,74] 0,68–0,86	0,63* [0,60; 0,63] 0,55–0,71
Смешанное аффективное состояние легкое/Light mixed affective state (<i>n</i> = 6)	198,75 [155,5; 207,4] 151,2–213,8	38,85 [35,2; 50] 32,1–56,4	5,16 [3,11; 5,89] 2,68–6,66	0,71 [0,55; 0,81] 0,50–0,85	0,64 [0,60; 0,67] 0,54–0,85
Смешанное аффективное состояние средней тяжести и тяжелое/Moderate and severe mixed affective state (<i>n</i> = 12)	211,7 [200,85; 239,1] 179,3–293,8	50,95**** [45,6; 53,9] 33,8–61,3	4,475*** [3,86; 4,94] 3,45–6,07	0,72* [0,66; 0,80] 0,59–0,98	0,69 [0,61; 0,77] 0,50–1,1

Примечание: статистически значимые отличия от контроля: **p* < 0,05; ***p* < 0,01; ****p* < 0,001; *****p* < 0,0001.

Note: significant differences from control: **p* < 0,05; ***p* < 0,01; ****p* < 0,001; *****p* < 0,0001.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Значения воспалительных маркеров в плазме крови пациентов пожилого возраста с БАР на разных стадиях заболевания приведены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в общей группе больных при взятии крови на высоте аффективного эпизода наблюдалось статистически значимое повышение функциональной активности α1-ПИ (*p* < 0,00001), уровня аутоантител к нейроспецифическому антигену S100b (*p* < 0,001) и снижение ПИИ (*p* < 0,00001) по сравнению с контролем. Не выявлено значимых различий в иммунологических показателях у пациентов в зависимости от полюса аффекта, а также от стадии заболевания (обострение или ремиссия). Это свидетельствует о том, что активация иммунной системы при БАР в позднем возрасте наблюдается не только на высоте психопатологической симптоматики, но сохраняется и при ее ослаблении (по данным клинического наблюдения и психометрической оценки). Этот результат позволяет предполагать продолжающееся течение патологического процесса в ремиссии заболевания, нестабильность этого состояния, которое в этом случае может рассматриваться как терапевтическая ремиссия, требующая продолжения лечения.

Результаты определения иммунологических показателей у пациентов с различной степенью тяжести состояния в остром периоде, т.е. во время аффективного эпизода БАР, приведены в табл. 3.

При анализе иммунологических показателей в зависимости от различной степени тяжести аффективных расстройств разного полюса (табл. 3) не выявлено достоверных различий при депрессиях разной степени тяжести. Анализ иммунологических показателей при гипомании и мании обнаружил повышение активности ЛЭ и ПИИ у пациентов с манией по сравнению с гипоманиакальными состояниями. Так, при гипомании отмечено достоверное снижение активности ЛЭ и ПИИ (*p* < 0,05, *p* < 0,0001) при высокой функциональной активности α1-ПИ (*p* < 0,0001) по сравнению с контролем. В состоянии мании обнаруживалось повышение активности ЛЭ и ПИИ по сравнению с гипоманией (*p* = 0,019374, *p* = 0,075 соответственно), и эти показатели не отличались от контроля. При легком смешанном аффективном состоянии иммунологические показатели не отличались от контроля, тогда как при смешанном аффективном эпизоде средней степени тяжести выявлено достоверное повышение функциональной активности α1-ПИ, уровня аAT к S100b и снижение ПИИ.

Таблица 4. Иммунологические показатели (Me [Q1; Q3]) (минимум-максимум) у пожилых больных БАР в зависимости от качества ремиссии

Table 4. Immune indicators (Me [Q1; Q3]) (min-max) in “pure” remission compared remission with residual affective symptoms in aged patients with BD

Показатели/ Indicators <i>Характер ремиссии/ Type of remission</i>	ЛЭ/ЛЕ, нмоль/ мин×мл/ nmol/min×ml	α 1-ПИ/ α 1-ПИ, IE/ml/ IU/ml	ПИИ/ПИИ	aAT к S100b/ aAB to S100b, ед. опт. пл./units of optical density	aAT к ОБМ/ aAB to MBP, ед. опт. пл./units of optical density
Ремиссия бессимптомная/“Pure” remission (<i>n</i> = 35)	205,6 [179,3; 226,8] 156,6–295,9	47,9**** [42,7; 55,1] 35,9–63,1	4,36**** [3,86; 4,73] 2,69–6,58	0,77*** [0,64; 0,87] 0,50–1,07	0,70 [0,60; 0,84] 0,50–1,15
Ремиссия с резидуальными симптомами/Remission with residual affective symptoms (<i>n</i> = 21)	192,2* [175,4; 219,3] 123,1–247,5	51,7**** [45,7; 55,81] 34,4–67,2	3,77****# [3,47; 4,04] 2,16–6,38	0,74** [0,65; 0,92] 0,55–1,2	0,67 [0,65; 0,78] 0,59–1,2

Примечание: статистически значимые отличия от контроля: **p* < 0,05; ***p* < 0,01; ****p* < 0,001; *****p* < 0,0001; #*p* < 0,05 — значимое отличие полной ремиссии от ремиссии с резидуальными симптомами.

Notes: significant differences from control: **p* < 0,05; ***p* < 0,01; ****p* < 0,001; *****p* < 0,0001; #*p* < 0,05 — significant differences of “pure” remission from remission with residual affective symptoms.

Как показано выше (см. табл. 2), пациенты с ремиссией не отличались по изучаемым показателям от пациентов с аффективным эпизодом БАР. Однако группа пациентов с ремиссией оказалась неоднородной (табл. 4) по клиническим особенностям: у 35 пациентов терапевтическая ремиссия характеризовалась практически полной редукцией аффективных симптомов, а у 21 больного в ремиссии устойчиво сохранялись резидуальные аффективные расстройства. В связи с этим иммунологические показатели были оценены в подгруппах пациентов с различными вариантами ремиссии.

Выявлены отличия иммунологических показателей при разных типах ремиссии: в ремиссии с резидуальными симптомами достоверно снижена активность ЛЭ и ПИИ по сравнению с контролем и с бессимптомной ремиссией, что свидетельствует о снижении протеолитической активности воспалительного процесса при ремиссии с резидуальными расстройствами и является неблагоприятным прогностическим фактором.

Необходимо отметить, что в общей группе пациентов позднего возраста с диагнозом БАР наблюдалась широкая вариабельность анализируемых иммунологических показателей: встречались образцы плазмы с показателями, выходящими за пределы контрольного диапазона как в сторону более высоких значений, так и более низких. Это разнообразие значений послужило основанием для проведения кластеризации с целью выделения подгрупп пациентов в общей выборке на основании меры связности и различия по иммунологическим показателям — активности ЛЭ и α 1-ПИ, протеазно-ингибиторному индексу (ПИИ), уровню аутоантител к нейроантигенам S100b и ОБМ, а также возрасту обследованных.

Использованы три метода кластеризации: иерархический агломеративный метод, итеративный алгоритм k-средних и метод Уорда. Показано совпадение кластеров, полученных разными методами, более чем на 70%,

что является признаком хорошей кластеризации. В исследовании приведены расчеты по методу Уорда.

Как видно из табл. 5, в общей группе пожилых пациентов с диагнозом БАР было выделено два иммунологических кластера. Значимыми для кластеризации оказались активность ЛЭ и значения ПИИ, выявленные по критерию Стьюдента (*p* < 0,05). Сравнительный анализ кластеров не обнаружил значимых различий по функциональной активности α 1-ПИ, уровню сывороточных антител к антигенам S100b и ОБМ (*p* > 0,05), а также по возрасту обследованных на момент взятия образцов крови. По многомерному критерию Хотеллинга в выделенных кластерах статистически различалась вся совокупность иммунологических показателей (*p* ≤ 0,05).

Для первого кластера (53 образца) характерно повышение как энзиматической активности ЛЭ, так и функциональной активности ее ингибитора α 1-ПИ, при этом значения ПИИ свидетельствуют о преобладании протеолитической активности, являющейся важнейшей составляющей воспаления. Такое соотношение изучаемых иммунных маркеров может говорить о сбалансированном воспалительном процессе. Этот иммунотип — сбалансированное воспаление — нацелен на восстановление гомеостаза.

Из табл. 5 видно, что для второго кластера (81 образец) характерно снижение энзиматической активности ЛЭ на фоне повышения функциональной активности α 1-ПИ. Это находит отражение в достоверном снижении ПИИ, что указывает на низкую протеолитическую активность и дисбаланс воспаления. Этот иммунотип — дисбаланс воспаления по протеолитической системе — является неблагоприятным прогностическим фактором. Вероятно, низкая протеолитическая активность определяется функциональным истощением нейтрофилов вследствие длительно текущего патологического процесса. Нельзя также исключить генетическую составляющую, определяющую «сниженный или уменьшенный» воспалительный резерв.

Таблица 5. Основные характеристики кластеров, полученных по методу Уорда
Table 5. Main clusters' characteristics by the Ward method

Показатели воспаления/ Inflammation' indicators	Значения/Values	Возраст/ Age	ЛЭ/LE	$\alpha 1\text{-ПИ}/$ $\alpha 1\text{-PI}$	ПИИ/РИ	aAT к S100b/ aAB to S100b	aAT к ОБМ/ aAB to MBP
Кластер 1/Cluster 1 (<i>n</i> = 53)							
Среднее/Mean	66,42	239,12	49,02	5,02	0,76	0,73	
Медиана/Median	65,00	231,10	48,90	4,94	0,75	0,69	
Стандартное отклонение/Standard deviation	7,47	23,89	8,34	0,99	0,16	0,16	
Минимум/Minimum	52,00	210,80	30,70	3,65	0,50	0,50	
Максимум/Maximum	88,00	295,90	65,90	7,42	1,17	1,20	
Кластер 2/Cluster 2 (<i>n</i> = 81)							
Среднее/Mean	66,69	183,52	48,08	3,94	0,76	0,70	
Медиана/Median	66,00	183,70	47,10	3,86	0,73	0,66	
Стандартное отклонение/Standard deviation	7,61	17,75	8,45	0,85	0,15	0,13	
Минимум/Minimum	52,00	123,10	33,70	2,16	0,55	0,52	
Максимум/Maximum	88,00	211,70	67,40	6,07	1,20	1,10	
Тест Стьюдента, <i>p</i> /Student test, <i>p</i>	0,84	0,0000	0,53	0,0000	0,86	0,23	
Тест Хотеллинга, <i>p</i> /Hotelling's T-squared distribution, <i>p</i>				0,0000			

В первый кластер вошла меньшая часть обследованных — 53 больных (39,6%). Среди них 18 пациентов с депрессией (42,9%), из них шесть с легкой депрессией, 10 с умеренной и двое с тяжелой депрессией. Из всех пациентов с манией/гипоманией лишь одна треть обследованных (шесть человек; 33,3%) вошли в первый кластер, при этом одинаково редкими были и маний, и гипоманий — по три случая. В первый кластер оказались также включенными семь пациентов (38,9%) со смешанными аффективными расстройствами, как относительно легкими (один человек), так и средней тяжести (шесть человек). Состояния ремиссии в этом кластере составляли меньшую часть (22; 39,3%) от общего количества обследований в стадии терапевтической ремиссии. Среди обследованных в ремиссии было 15 пациентов с бессимптомной ремиссией и семь с резидуальными симптомами в ремиссии.

Второй кластер оказался более многочисленным по числу вошедших в него пациентов — 81 человек (60,4%). Этот кластер составили более половины всех пациентов с биполярной депрессией (24 пациента; 57,1%), из них один случай легкой депрессии, 21 — умеренной и два случая тяжелой депрессии. В этом же кластере оказались две трети всех пациентов с манией/гипоманией (12 больных; 66,7%), из них 10 случаев гипомании и два случая выраженной мании. Почти две трети всех пациентов (11 больных; 61,1%), обследованных в смешанном аффективном эпизоде, также вошли во второй кластер, среди них пять с легким смешанным состоянием и шесть с расстройством средней тяжести. Большая часть больных (34 человека; 60,7%), обследованных при достижении ремиссии, также оказались отнесенными ко второму кластеру, из них в 14 случаях ремиссии характеризовались наличием резидуальных симптомов.

Не обнаружено различий между первым и вторым кластерами по средней длительности заболевания (соответственно 26 vs 29 лет). Однако во втором кластере оказалось больше больных БАР с ранним началом заболевания, т.е. до 50 лет (соответственно во втором кластере 75,3 vs 62,3% в первом). Во второй кластер вошло почти в два раза меньше случаев БАР с манифестиацией в инволюционном возрасте (соответственно 32,1 в первом кластере vs 17,2% во втором), при этом в обоих кластерах почти одинаковым оказалось количество пациентов с началом БАР в 65 лет и старше (соответственно 5,6 vs 7,4%).

Для решения вопроса о возможных взаимосвязях выявленных особенностей иммунного спектра в группе пациентов позднего возраста с БАР были исследованы клинико-биологические корреляции. В общей группе всех обследованных обнаружена положительная корреляционная связь тяжести депрессии с повышением уровня aAT к S100b ($r = +0,323758$, $p < 0,05$) и положительная связь выраженности мании с активностью ЛЭ ($r = +0,561824$, $p < 0,05$).

В первом кластере выявлена положительная корреляция между выраженностью мании и активностью ЛЭ ($r = +0,878310$, $p < 0,05$). Во втором кластере также выявлена положительная корреляционная связь между выраженностью гипомании/манией и активностью ЛЭ ($r = +0,582975$, $p < 0,05$).

Кластерный анализ показателей иммунных маркеров в периферической крови при БАР в позднем возрасте свидетельствует о разных иммунотипах заболевания. Их отличия определяются многовекторными отклонениями значений уровня иммунологических показателей при различных аффективных состояниях и на разных стадиях заболевания, отражая

качественное и количественное разнообразие вклада нейровоспаления в патогенез БАР.

Таким образом, анализ клинико-иммунологических взаимосвязей показал, что выделенные иммунотипы, отражающие различные варианты воспалительной реакции системы воспаления, реализуются на психопатологическом уровне разнообразными клиническими характеристиками болезни.

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании впервые в отечественной биологической психиатрии изучали различные иммунологические показатели (активность ЛЭ, функциональную активность $\alpha 1$ -ПИ, уровень аутоантител к S100b и ОБМ) в периферической крови больных пожилого и старческого возраста с диагнозом БАР.

Обнаруженные статистически значимые отличия уровня провоспалительных иммунных маркеров у больных БАР от здорового контроля того же возраста подтверждают гипотезу о вкладе системного воспаления в патогенез БАР, одного из самых распространенных психических заболеваний [10]. Представляется важным, что отклонения от нормальных показателей иммунных маркеров воспаления устойчиво обнаруживаются в образцах крови, взятых как на высоте аффективного эпизода, т.е. при обострении заболевания, так и в ремиссии, что подтверждает обоснованность концепции прогрессирования БАР вследствие развития нейродегенерации, независимо от возраста манифестации и давности заболевания [14].

Тот факт, что на настоящем этапе исследования не получено значимых различий в уровне маркеров воспаления в крови при аффективных эпизодах разного полюса, может объясняться в первую очередь малым размером некоторых выборок, что составляет одно из ограничений проведенного исследования. В частности, мании/гипомании, как правило, более редки при рецидивировании БАР в позднем возрасте или при первичной манифестации этого заболевания во второй половине жизни. С другой стороны, сходство иммунологических показателей в этих случаях может подтверждать универсальный патогенетический механизм для аффективных расстройств разного полюса и значимость воспалительного звена в прогрессировании БАР, в основе которого предполагаются нейродегенеративные изменения в мозге.

Отдельный интерес представляют некоторые из полученных результатов, в частности статистически значимые отличия иммунологических показателей в крови пожилых больных БАР в состоянии бессимптомной терапевтической ремиссии в сравнении с теми же показателями в ремиссии с резидуальными аффективными расстройствами. Этот результат также свидетельствует об ассоциации неполной обратимости расстройств с нейродегенерацией.

Биполярное аффективное расстройство чрезвычайно разнообразно по проявлениям, что находит

отражение в различных типах заболевания, различиях в соотношении аффективных расстройств депрессивного и маниакального полюса, разных вариантах смены аффективных эпизодов в течение заболевания. У обследованных иммунологическим методом больных это разнообразие проявилось в полной мере, что, возможно, не способствовало обнаружению убедительной связи измененного уровня иммунных маркеров с отдельными характеристиками заболевания.

Предпринятый кластерный анализ показателей маркеров воспаления в периферической крови больных пожилого и старческого возраста с диагнозом БАР позволил выделить *сбалансированный и несбалансированный иммунотипы*, подтверждающие клиническое разнообразие заболевания. Полученные результаты свидетельствуют о возможной обусловленности различий разной способностью организма к обратимости аффективных расстройств, сохранностью или ослаблением этой тенденции в течении БАР в позднем возрасте, что может зависеть от выраженности нейродегенерации при прогрессировании заболевания.

Проведение в дальнейшем изучения патогенетической значимости нейровоспаления со специальными задачами прогностической дифференциации иммунных маркеров может быть направлено на обоснование новых способов терапевтического вмешательства с учетом вклада нейровоспаления.

Таким образом, в настоящем исследовании с помощью иммунологических маркеров выявлено наличие воспалительного компонента у пациентов с БАР в отличие от здоровых лиц. Отмечена вариабельность изучаемых иммунологических показателей, что послужило причиной проведения кластерного анализа, в результате которого выделено два иммунотипа пациентов, отличающиеся по иммунологическим показателям. Первый иммунотип характеризовался повышением в плазме крови активности ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ, а ППИ, отражающий отношение этих двух показателей, свидетельствовал о преобладании протеолитической активности, что может говорить о сбалансированном воспалительном процессе, нацеленном на восстановление гомеостаза. Второй иммунотип отличался снижением активности ЛЭ и повышением $\alpha 1$ -ПИ, что привело к значительному понижению значений ППИ, указывая на сниженную протеолитическую активность воспалительного процесса, что может свидетельствовать о несбалансированном воспалительном процессе, связанном с функциональным истощением нейтрофилов, и являясь прогностически неблагоприятным фактором. Такое распределение иммунотипов ассоциировано с представленными в разной степени клиническими различиями в проявлениях БАР в позднем возрасте. Это касается увеличения в первом кластере доли больных с поздним началом БАР одновременно с нарастанием тяжести аффективных расстройств и большей частотой легкого когнитивного снижения. Эти данные, хотя и имеют предварительный характер для использования в прогностических целях, тем не менее определенно

подтверждают положения концепции нейровоспаления в патогенезе БАР, в частности в позднем возрасте.

ВЫВОДЫ

- Изучение уровня воспалительных и аутоиммунных маркеров в крови больных пожилого и старческого возраста с диагнозом БАР в сопоставлении со здоровым контролем того же возраста доказывает вовлеченность системного воспаления в патогенез этого заболевания
- Универсальный вклад воспаления в патогенетические механизмы БАР обнаруживается как при обострении заболевания, так и в ремиссии.
- Результаты кластерного анализа иммунных маркеров воспаления позволили выделить два иммунотипа — сбалансированный и несбалансированный механизмы воспаления, отражающие различия в клинических проявлениях и прогнозе БАР.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Мосолов СН, Костюкова ЕГ, Кузавкова МВ. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия. Под ред. СН Мосолова. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
Mosolov SN, Kostyukova EG, Kuzavkova MV. Bipolar affective disorder: diagnosis and therapy. Edited by SN. Mosolov. M.: MEDpress-inform, 2008. (In Russ.).
- Незнанов НГ, Рукавишников ГВ, Касьянов ЕД, Жиляева ТВ, Мазо ГЭ. Новый подход к систематике психических заболеваний: точка опоры или точка зрения? *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2020; (3):3–10. doi: 10.31363/2313-7053-2020-3-3-10
Neznanov NG, Rukavishnikov GV, Kasyanov ED, Zhilyaeva TV, Mazo GE. A new approach to the systematics of mental diseases: a point of support or a point of view? *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psichologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2020; (3):3–10. (In Russ.). doi: 10.31363/2313-7053-2020-3-3-10
- Мучник ПЮ, Снедков ЕВ. Типичные врачебные ошибки дифференциальной диагностики эндогенных психозов. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2013; (2):32–36.
Muchnik PYu, Snedkov EV. The study of differential diagnosis of endogenous mental disorders in hospital practice. *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psichologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2013; (2):32–36. (In Russ.).
- Oostervink F, Boomsma MM, Nolen WA; EMBLEM Advisory Board. Bipolar disorder in the elderly; different effects of age and of age of onset. *J. Affect. Disord.* 2009; 116(3):176–183. doi: 10.1016/j.jad.2008.11.012. Epub 2008 Dec 14. PMID: 19087895
- Dols A, Korten N, Comijs H, Schouws S, van Dijk M, Klumpers U, Beekman A, Kupka R, Stek M. The clinical course of late-life bipolar disorder, looking back and forward. *Bipolar Disord.* 2017; 20(Suppl 20). doi: 10.1111/bdi.12586. Epub ahead of print. PMID: 29227034
- Рохлина МЛ. Некоторые особенности течения и клиники маниакально-депрессивного психоза в позднем возрасте. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1965; 65(4):567–574. PMID: 5865454
Rokhlina ML. Nekotorye osobennosti techeniya i kliniki maniakal'no-depressivnogo psikhoza v pozdnom vozraste [Some developmental and clinical peculiarities of manic-depressive psychosis in old age]. *Zhurnal nevropatologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1965; 65(4):567–574. (In Russ.). PMID: 5865454
- Schouws SN, Comijs HC, Dols A, Beekman AT, Stek ML. Five-year follow-up of cognitive impairment in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2016; 18(2):148–154. doi: 10.1111/bdi.12374. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26961121
- Post RM. How to prevent the malignant progression of bipolar disorder. *Braz. J. Psychiatry*. 2020; 42(5):552–557. doi: 10.1590/1516-4446-2020-0874. PMID: 32578689; PMCID: PMC7524411
- Chen P, Dols A, Rej S, Sajatovic M. Update on the Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Mania in Older-Age Bipolar Disorder. *Curr. Psychiatry Rep.* 2017; 19(8):46. doi: 10.1007/s11920-017-0804-8. PMID: 28647815
- Salam AP, Pariante CM, Zunzain P. Innate Immune Memory: Implications for Microglial Function and Neuroprogression. *Mod. Trends Pharmacopsychiatry*. 2017; 31:67–78. doi: 10.1159/000470808. PMID: 28738336
- Bauer IE, Soares JC, Selek S, Meyer TD. The Link between Refractoriness and Neuroprogression in Treatment-Resistant Bipolar Disorder. *Mod. Trends Pharmacopsychiatry*. 2017; 31:10–26. doi: 10.1159/000470803. PMID: 28738324
- Karabulut S, Taşdemir İ, Akcan U, Küçükali Cİ, Tüzün E, Çakır S. Erken Evre ve Kronik Bipolar Bozukluk Hastalarında İnflamasyon ve Nörodejenerasyon Bulguları [Inflammation and Neurodegeneration in Patients with Early-Stageand Chronic Bipolar Disorder]. *Turk. Psikiyatri Derg.* 2019; 30(2):75–81. (Turkish). PMID: 31487372
- Luo Y, He H, Zhang M, Huang X, Fan N. Altered serum levels of TNF- α , IL-6 and IL-18 in manic, depressive, mixed state of bipolar disorder patients. *Psychiatry Res.* 2016; 244:19–23. doi: 10.1016/j.psychres.2016.07.027. PMID: 27455146
- Haroon E, Miller AH. Inflammation Effects on Glutamate as a Pathway to Neuroprogression in Mood Disorders. *Mod. Trends Pharmacopsychiatry*. 2017; 31:37–55. doi: 10.1159/000470805. PMID: 28738353
- Симонов АН, Клюшник ТП, Андросова ЛВ, Сафарова ТП. Прогнозирование риска развития депрессии у пожилых по иммунологическим

- показателям. *Психиатрия*. 2020; 18(4):26–32. doi: org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-26-32
- Simonov AN, Klyushnik TP, Androsova LV, Safarova TP. Predicting the risk of depression in the elderly by immunological indicators research. *Psychiatry (Moscow) (Psikiatriya)*. 2020; 18(4):26–32. (In Russ.). doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-26-32.
16. Шипилова ЕС. Клинические типы биполярного аффективного расстройства в позднем возрасте. *Психиатрия*. 2018; 16(4):14–23. doi.org/10.30629/2618-6667-2018-80-14-23
Shipilova ES. Clinical types of bipolar disorder in elderly. *Psychiatry (Moscow) (Psikiatriya)*. 2018; 16(4):14–23. (In Russ.). doi.org/10.30629/2618-6667-2018-80-14-23
17. Шипилова ЕС. Клинические особенности биполярного аффективного расстройства у госпитализированных больных позднего возраста. *Психиатрия*. 2019; 17(2):6–15. doi.org/10.30629/2618-6667-2019-17-2-6-15
Shipilova ES. Clinical Features of Bipolar Disorder in Elderly In-Patients. *Psychiatry (Moscow) (Psikiatriya)*. 2019; 17(2):6–15. (In Russ.). doi.org/10.30629/2618-6667-2019-17-2-6-15
18. Белова ЛА, Оглоблина ОГ, Саталкин АА, Дюгеев АН, Фомин МД, Кашина ЛГ, Кухарчук ВВ. Дисбаланс протеиназно-ингибиторной системы при акушерском сепсисе и септическом шоке и др. *Клин. лабор. диагностика. Научно-практический журнал*. М.: Медицина. 2003; 7:13–16; ISSN 0869-2084 (шифр К 12/2003/7).
Belova LA, Ogloblin OG, Satalkin AA, Dugeev AN, Fomin MD, Kashina LG, Kukharchuk VV. Imbalance of the proteinase-inhibitory system in obstetric sepsis and septic shock, etc. *Clin. laboratory diagnosis. Scientific and practical journal*. M.: Medicine. 2003; 7:13–16. (In Russ.). ISSN 0869-2084 (code K 12/2003/7).
19. Яровая ГА, Доценко ВЛ, Нешкова ЕА. Патогенетическая роль лейкоцитарной эластазы. Новый спектрофотометрический метод ее определения в плазме крови человека. *Информационный бюллетень*. 1995; 1:16–18.
Yarovaya GA, Dotcenko VL, Neshkova EA. Pathogenetic role of leukocyte elastase. A new spectrophotometric method for its determination in human blood plasma. *Informacionnyj byulleten'*. 1995; 1:16–18. (In Russ.).
20. Raptis SZ, Pham CT. Neutrophil-derived serine proteases in immune complex-mediated diseases. *Immunol. Res.* 2005; 32(1–3):211–215. doi: 10.1385/IR:32:1-3:211. PMID: 1610607
21. Shimakura A, Kamanaka Y, Ikeda Y, Kondo K, Suzuki Y, Umemura K. Neutrophil elastase inhibition reduces cerebral ischemic damage in the middle cerebral artery occlusion. *Brain Res.* 2000; 858(1):55–60. doi: 10.1016/s0006-8993(99)02431-2. PMID: 10700596.2
22. Нартикова ВФ, Пасхина ТС. Унифицированный метод определения активности α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина активности в сыворотке крови человека (плазмы). *Вопр. мед. хим.* 1979; 25(4):494–499.
Nartikova V.F., Paskhina T.S. A unified method for assay of alpha-1-antitrypsin and alpha-2-macroglobulin activity in human serum (plasma). *Vopr. med. khimii*. 1979; 25(4):494–499. (In Russ.).
23. Travis J, Salvesen GS. Human plasma proteinase inhibitors. *Annu. Rev. Biochem.* 1983; 52:655–709. doi: 10.1146/annurev.bi.52.070183.003255. PMID: 6193754
24. Palma J, Tokarz-Deptula B, Deptuła J, Deptuła W. Natural antibodies — facts known and unknown. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2018; 43(4):466–475. doi: 10.5114/ceji.2018.81354. PMID: 30799995; PMCID: PMC638441
25. Gonzalez LL, Garrie K, Turner MD. Role of S100 proteins in health and disease. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res.* 2020; 1867(6):118677. doi: 10.1016/j.bbamcr.2020.118677. PMID:32057918
26. Клюшник ТП, Зозуля СА, Андросова ЛВ, Сарманова ЗВ, Отман ИН, Пантелейева ГП, Олейчик ИВ, Копейко ГИ, Борисова ОА, Абрамова ЛИ, Болотов ПВ, Столяров СА. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-Иммуно-Тест»). Медицинская технология. 2-е изд. (дополненное). М.: Медицинское информационное агентство, 2016.
Klyushnik TP, Zozulja S.A, Androsova LV, Sarmanova ZV, Otman IN, Panteleeva GP, Olejchik IV, Kopejko GI, Borisova OA, Abramova LI, Bologov PV, Stoljarov SA. Laboratornaja diagnostika v monitoringe pacientov s jendogennymi psihozami ("Nejro-Immuno-Test"). Medicinskaja tehnologija. 2-e izdanie (dopolnennoe). Moskva: Medical Informational Agency, 2016. (In Russ.).

Сведения об авторах

Андросова Любовь Васильевна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-2433-8810>

E-mail: androsL@mail.ru

Шипилова Елена Сергеевна, младший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0003-1774-6100>

E-mail: elenium-r@mail.ru

Симонов Анатолий Никифорович, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией, лаборатория доказательной медицины и биостатистики, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0003-0564-932X>

E-mail: simonov1951@rambler.ru

Отман Ирина Николаевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0003-3745-8413>

E-mail: irinaot@mail.ru

Клюшник Татьяна Павловна, профессор, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией, лаборатория нейроиммунологии, директор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

E-mail: klushnik2004@mail.ru

Михайлова Наталия Михайловна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0003-0184-016X>

E-mail: MikhaylovaNM@yandex.ru

Information about the authors

Lubov V. Androsova, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2433-8810>

E-mail: androsL@mail.ru

Elena S. Shipilova, Junior Researcher, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-1774-6100>

E-mail: elenium-r@mail.ru

Anatoly N. Simonov, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory, Laboratory of Evidence-Based Medicine and Biostatistics, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0564-932X>

E-mail: simonov1951@rambler.ru

Irina N. Otman, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Researcher, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-3745-8413>

E-mail: irinaot@mail.ru

Tatyana P. Klyushnik, Professor, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory, Laboratory of Neuroimmunology, Director, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

E-mail: klushnik2004@mail.ru

Nataliya M. Mikhaylova, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0184-016X>

E-mail: MikhaylovaNM@yandex.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Андросова Любовь Васильевна/Lubov V. Androsova

E-mail: androsL@mail.ru

Дата поступления 27.04.2021 Received 27.04.2021	Дата рецензии 16.06.2021 Revised 16.06.2021	Дата принятия 07.06.2021 Accepted for publication 07.06.2021
--	--	---