

12.10.2020). – Текст : электронный.

4. К вопросу о механизмах возникновения расстройств аутистического спектра: описание семейного случая / С. А. Тюшкевич [и др.] // Аутизм и нарушения развития. – 2020. – Т. 18, – № 2 (67). – С. 32-40.
5. Трифонова, Е. А. Аутизм как проявление нарушения молекулярных механизмов регуляции развития и функций синапсов / Трифонова Е. А., Хлебодарова Т. М., Груntenко Н. Е. // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2016. – № 20 (6). – С. 959-967.
6. Гетерогенность клинической картины при синдромах, ассоциированных с динамическими мутациями гена FMR1 / Д. С. Переверзева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – № 119 (7). – С. 70-78.
7. Ген FMR1 и двигательные расстройства у пациентов в российской популяции / Н. Ю. Абрамычева [и др.] // Болезнь Паркинсона и расстройства движений : Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений. – 2014. – С.323.
8. Симонова, В. В. Цитогенетические вариации в патогенезе нейродегенеративных заболеваний / Симонова В. В., Хаспеков Л. Г. // Неврологический журнал. – 2018. – № 23 (5). – С.214-220.
9. Клинический протокол диагностики и лечения болезни Паркинсона. –2016. – № 16. – С. 6.
10. Чуприков, А. П. Можно ли предотвратить рождение ребенка с аутизмом? // Аутизм и нарушения развития. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 80-88.
11. Максимова А. А. Связь соматических патологических изменений с негативным поведением детей с расстройством аутичного спектра // Universum: Медицина и фармакология: электрон. – 2020. – № 7 (69). – Текст : электронный.
12. Еременко, И. И. Как микробиота кишечника влияет на функционирование ЦНС? Механизмы участия микробиоты в патогенезе болезни Альцгеймера // Международный научно-исследовательский журнал. – 2019. № 6 (96), ч. 2. – С.101-105.
13. Олескин, А. В. Взаимодействие симбиотической микробиоты желудочно-кишечного тракта с нервной системой организма – хозяина // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2019. – С. 90-100.
14. Genenvironment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms / Tordjman S. [at al] // Front. Psychiatry. – 2014. - № 5. – P. 53.
15. X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS): Pathophysiology and Clinical Implications / Cabal-Herrera [at al] // Int. J. Mol. Sci. – 2020. № 21. – P. 4391.
16. Maureen, A. Fragile X-associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS): Clinical Phenotype, Diagnosis and Treatment / Maureen A. Leehey M. D. // J Investig Med. – 2009. № 57 (8). – P. 830-836.
17. Parkinsonism versus Concomitant Parkinson's disease in Fragile X- Associated Tremor/Ataxia Syndrome / Salcedo-Arellano M. J. [at al]. // Movement Disorders Clinical Practice. – 2020. – № 7 (4). – P. 413-418.
18. Parkinson Disease-Associated, G-Protein Coupled Receptor 37 (GPR37/PaelR) Is Related to Autism Spectrum Disorder / Eriko Fujita-Jimbo [at al] // PLOS ONE. – 2012. – Vol. 7, Issue 12.
19. Birth seasonality and risk of autism spectrum disorder / Lee B. K. [at al] // Eur J Epidemiol. – 2019. – № 34 (8). P. 785-92.
20. Bölte, S. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder / Bölte S., Girdler S., & Marschik P. B. // Cell. Mol. Life Sci. – 2019. – 76. – P. 1275-1297.
21. Gut microbiota in autism and mood disorders / Mangiola F [at al] // World J Gastroenterology. – 2016. – № 22 (1). – P. 361-368.

### Сведения об авторах

Есина Ольга Борисовна — канд. мед. наук, асс. кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес для переписки: yesinao@mail.ru.  
Литвина Любовь Дмитриевна — студентка 5 курса лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

.....

## НЕЙРОНАУКИ И ЭПИГЕНЕТИКА В ОБОСНОВАНИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ И ЭФФЕКТОВ ПСИХОТЕРАПИИ: КРАТКИЙ ОБЗОР

УДК 615.851+616-08-059

**О.В. Кремлева**

*Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация*

Растущий объем нейровизуализационных и эпигенетических доказательств интеграции психических и мозговых процессов и биологических эффектов психотерапии предполагает, что психотерапия имеет биологическое обоснование.

**Ключевые слова:** нейронаука, эпигенетика, психотерапия.

## NEUROSCIENCES AND EPIGENETICS IN THE EVIDENCE OF BIOLOGICAL MECHANISMS AND EFFECTS OF PSYCHOTHERAPY: SUMMARY

**O.V. Kremleva**

*Urals State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation*

The growing body of neuroimaging and epigenetic evidence for the integration of mental and brain processes and the biopsychosocial effects of psychotherapy suggests that psychotherapy has a biological rationale.

**Keywords:** neuroscience, epigenetics, psychotherapy.

«Биология действительно страна безграничных возможностей. Мы можем ожидать, что она даст нам самую удивительную информацию, и мы не можем догадаться, какие ответы она даст через несколько десятков лет на поставленные нами вопросы. Они могут быть такого рода, что взорвут всю нашу искусственную структуру гипотез» [1]. Прошло 100 лет с момента этого высказывания З. Фрейда, и сегодня ясно, что оба этих конструкта — психика и мозг — представляют собой единство, разделяемое на две сферы лишь в целях изучения и обсуждения, но они всегда взаимосвязаны. Только редукционизм, присущий биомедицинской модели, продолжает все еще сопротивляться идее объединения психики и мозга, однако, по мнению Глена Габбарда, сопротивление их объединению сегодня «выглядит просто забавно» [2] с учетом биопсихосоциального подхода и современных интегративных моделей.

Некоторые из современных нейронаучных моделей в основном фокусируются на латерализованных системах цереброкортикального уровня [3, 4], другие принимают во внимание вертикальные системы, такие как мозг, ствол, лимбические уровни и мозжечок [5]. Новейшая модель интегрированной архитектуры мозга и психики на основе гомеостаза фокусируется на важнейшем вопросе обмена информацией между аффективными и когнитивными подсистемами [6], и этот информационный обмен может быть описан как в терминах нейроимиджевых исследований, в терминах интеракции нейротрансмиттерных систем, так и в терминах различных психологических направлений, включая бихевиоризм, социальное научение, когнитивную психологию, гештальт-терапию и психодинамику.

Центральным с точки зрения обратимости нарушений интеграции все же является понятие схемы (нейронной и «параллельной» ей когнитивной), а также обновления схемы в системном регуляторном процессинге. Эта возможность пластичности мозга в ответ на такие «слабые» воздействия, как слова, произнесенные психотерапевтом, лишь на первый взгляд проигрывает в конкуренции с «более сильными» влияниями — экзогенно-биологическими, генетическими. На самом же деле головной мозг более пластичен, чем большинство других органов тела [7], и нейропластичность как изменение и укрепление синоптических связей вследствие научения новым стилям мышления и поведения оценивается сегодня как предпосылка любого продолжительного изменения в поведении, когнитивных и эмоциях, что является основой реальных эффектов различных форм психотерапии.

Очень упрощенно на основе теории Parkins'a можно утверждать, что психологические мишени любой психотерапии размещены в когнитивном процессинге, затрудненном или ошибочном вследствие разных психологических причин.

Затруднения когнитивного процессинга resultируют не столько в когнитивном снижении, сколько в особом стиле мышления, основанном на искаженной интерпретации личностью свое-

го Я, а также других людей и событий окружающего мира, часто называемым «негативным мышлением» [8]. Индивидуумы с подобным стилем мышления являются особенно уязвимыми к хроническому стрессу. Психологические механизмы итогового хронического дистресса, включающие сверхмобилизацию оборонительного поведения и последующую капитуляцию, имеют под собой достаточно известные биологические основания, способствующие симптомообразованию [9]. Низкие уровни позитивной аффективности как итога «негативного мышления» доказаны как факторы риска многих психических расстройств [10, 11, 12, 13].

Однако и совокупные механизмы научения снижению дистресса хорошо исследованы, доказано результирующее изменение функционирования связей префронтальной коры, миндалины, гиппокампа, ГАМК-ергических нейронов зубчатой извилины, многих подкорковых ядер [14]. Обширные исследования аффективной нейронауки, в свою очередь, продемонстрировали важность позитивных эмоций в сохранении психического и физического здоровья [15].

Обращаясь с помощью различных психологических вмешательств к нарушенным когнитивным схемам с целью их обновления, психотерапия одновременно адресуется к лежащим под ними нейронным схемам, меняя их. Эти перемены действительно подтверждаются в многочисленных нейроимиджевых исследованиях эффектов психотерапии последних лет [16, 17, 18]. Таким образом, направляя психологические вмешательства специфическим психологическим мишеням, психотерапия снижает стресс-уязвимость одновременно и на уровне психики, и на уровне мозга, то есть косвенно нацеливается на мишени биологические.

Исследования аффективной нейронауки продемонстрировали эффекты взаимодействия ген-среда, доказывая, что некоторые индивидуумы часто по генетическим причинам более уязвимы к психопатологии и худшим исходам, по сравнению с другими, и этот риск возникает только в ответ на негативные эффекты средовых влияний [19].

В области психосоматических расстройств подобные исследования взаимодействия генетической программы со стрессогенными событиями в манифестации болезни и ее рецидивировании были доказаны на модели ревматоидного артрита. При этом выявлен также вклад специфических психологических и психопатологических факторов в стресс-уязвимость при манифестации и рецидивировании этого заболевания [20].

В последние десятилетия накоплены доказательства, подтверждающие, что психосоциальные факторы возникновения психических и соматических заболеваний действуют через эпигенетические механизмы в патогенезе этих расстройств, способствуя экспрессии дремлющей до поры генетической программы заболевания. Повышенную силу триггеров экспрессии имеют стрессогенные жизненные события, в особенно-

сти ранний неблагоприятный жизненный опыт, наиболее связанный с дисфункциональным родительством, и прежде всего, с материнской несензитивностью. С этими событиями ассоциировано метилирование ДНК, и эти метки создают основу присущей стресс-уязвимости, а сам патологический процесс запускается уже в более зрелом возрасте средовыми триггерами, чаще ассоциативно связанными с неблагоприятным опытом детства [21].

Современные доказательства биологических механизмов психотерапии подтверждают, что лечебные факторы психотерапии не только симптомцентрированы, но и способны, оперируя средой пациента, оказывать этиопатогенетическое влияние на экспрессию генов [22, 23].

Тем не менее, существуют трудности доказательств непосредственной психологической интервенции на функционирование мозга при нейроимиджевых исследованиях. Инструменты неинвазивной функциональной визуализации мозга действительно могут надежно обнаружить те изменения в паттернах активации мозга, которые связаны с обучением и научением, с когнитивным и эмоциональным процессингом. Потенциально функциональная визуализация может обнаруживать связанные с психотерапией изменения на уровне областей и контуров мозга и, таким образом, способствовать выяснению по крайней мере самых глобальных нейронных механизмов. Провокация симптомов при функциональной визуализации позволяет сравнить реакции мозга на запуск сценариев или стимулов (например, для обсессивно-компульсивного расстройства, фобий или посттравматического стрессового расстройства) до и после психотерапии и таким образом оценить влияние терапии на нейронную активацию [24]. Однако при такого рода исследованиях существенно искажается и даже невозможен психотерапевтический сеттинг в условиях терапевтической диады. Не случайно большая часть доказательств с помощью фМРТ касается мозговых механизмов медитации и майндфулнес как методов, которым психотерапевт обучает пациента для саморегуляции [25].

### Литература

1. Freud, S. *Beyond the pleasure principle* : Standard Edition. – London: Hogarth, 1920. V. 19. – P. 7-64.
2. Gabbard, G. O. A neurobiologically informed perspective on psychotherapy / G. O. Gabbard // *British Journal of Psychiatry*. – 2000. – Vol. 177. – P. 117– 122.
3. Schore, A. N. *Norton series on interpersonal neurobiology* // *The science of the art of psychotherapy* : W. W. Norton & Company, 2012. – 480 p.
4. Moss, R. A. Psychotherapy and the brain: The dimensional systems model and clinical biopsychology / R. A. Moss // *Journal of Mind and Behavior*. – 2013. – Vol. 34. – P. 63– 89.
5. Perry, B. D. The neurosequential model of therapeutics / B. D. Perry, C. L. Dobson / In: J. D. Ford & C. A. Courtois (Eds.) *Treating complex traumatic stress disorders in children and adolescents : Scientific foundations and therapeutic models*. –The Guilford Press, 2013. – P. 249– 260.
6. Parkins, E. J. (2013) *Psychotherapy Integration: a theoretical integration of schema therapy, behaviourist, cognitive, gestalt, psychodynamic, and neuroscience based psychotherapy, using homeostasis as a 'meta-theory'* / E. J. Parkins. Available online: <http://totalbraintotalmind.co.uk/>
7. Mattson, M. P. Superior pattern processing is the essence of the evolved human brain / M. P. Mattson // *Frontiers in neuroscience*. – 2014. – Vol. 8. – P. 265.
8. A positive-negative mode of population covariation links brain connectivity, demographics and behavior / S. M. Smith, T. E. Nichols, D. Vidaurre [et al.] // *Nat Neurosci*. – 2015. – Vol. 18 (11). – P.1565-1567.
9. Thoits, P. A. Stress and health: major findings and policy implications / P. A. Thoits // *J Health Soc Behav*. – 2010. – Vol. 51. – P.41-53.
10. Watson, D. Rethinking the mood and anxiety disorders: a quantitative hierarchical model for DSM– V / D. Watson // *J Abnorm Psychol*. – 2005. – Vol. 114. – P. 522– 536.

Недостаток нейронаучных исследований психотерапии при лечении психосоматозов особенно ощутим, поскольку они ограничиваются до настоящего времени лишь исследованиями клинических эффектов. Так, на модели психотерапии ревматоидного артрита [20] удалось доказать как доза-эффект психотерапии, так и специфичность формы и модальности психотерапии в затухании аутоиммунного воспалительного процесса. Анализ специфических психологических отклонений, ассоциированных как с началом заболевания, так и с его поддержанием, позволил выделить специфические психологические мишени. Влияние разных психотерапевтических подходов на них имело разные измерения глубины, распространенности и продолжительности клинических эффектов. Динамическая, когнитивно-поведенческая терапии, психодрама имели специфические клинические эффекты при эквивалентности психического и соматического улучшения.

Концепция стресс-уязвимости оказалась практически полезной и взята на вооружение современной когнитивно-поведенческой терапией, позволяя распространить это вмешательство даже на лечение шизофрении и психосоматозов. Однако для психотерапии еще большее и более оптимистическое значение имеет концепция дифференциальной восприимчивости [26], которая утверждает, что наиболее уязвимые лица диспропорционально подвержены как негативному, так и позитивному опыту. Более пластичные или податливые люди более восприимчивы, чем другие, как к неблагоприятным последствиям для развития, связанным с негативной средой, так и к благоприятным воздействиям, например, к поддерживающей среде.

В таком случае суппортивная терапия, повышающая восприимчивость пациентов к позитивному опыту посредством управления позитивным переносом, представляется наиболее перспективной для дальнейших исследований ее эффектов «эпигенетическим» лечением в духе пронизательного утверждения известного психофармаколога, назвавшего психотерапию «эпигенетическим лекарством» [27].

11. Altered striatal activation predicting real-world positive affect in adolescent major depressive disorder / E. E. Forbes, A. R. Hariri, S. L. Martin, et al. // *Am J Psychiatry*. – 2009. – Vol. 166. – P. 64-73.
12. Longitudinal associations between emotion regulation and depression in preadolescent girls: moderation by caregiving environment / X. Feng, K. Keenan, A. E. Hipwell [et al.] // *Dev Psychol*. – 2009. – Vol. 45. – P. 798-808.
13. Dynamics of affective experience and behavior in depressed adolescents / L. B. Sheeber, N. B. Allen, C. Leve [et al.] // *J Child Psychol Psychiatry*. – 2009. – Vol. 50. – P. 1419-1427.
14. De Kloet, E. R. Stress and the brain: from adaptation to disease / E. R. de Kloet, M. Joëls, F. Holsboer // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2005. – Vol. 6. – P. 463-475.
15. Bar, M. A cognitive neuroscience hypothesis of mood and depression / M. Bar // *Trends in Cognitive Sciences*. – 2009. – Vol. 13 (11). – P.456-463.
16. A controlled single case study with repeated fMRT measurements during the treatment of a patient with obsessive-compulsive disorder: Testing the nonlinear dynamics approach to psychotherapy / G. Schiepek, I. Tominschek, S. Karch [et al.] // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2009. – Vol. 10 (4). – P. 658-668.
17. Brockman, R. Aspects of Psychodynamic Neuropsychiatry II: Psychical Locality and Biology—Toward the Neurobiology of Psychotherapy / R. Brockman // *Journal of the American Academy of Psychoanalysis and Dynamic Psychiatry*. – 2011. – Vol. 39 (2). – P. 285-311.
18. Neurobiological Aspects of Mindfulness in Pain Autoregulation: Unexpected Results from a Randomized-Controlled Trial and Possible Implications for Meditation Research / T. Esch, J. Winkler, V. Auwärter [et al.] // *Front. Hum. Neurosci*. – 2017. – Vol. 10. – P. 674.
19. Differential susceptibility to the environment: an evolutionary-neurodevelopmental / B. J. Ellis, W. T. Boyce, J. Belsky J. [et al.] // *Dev Psychopathol*. – 2011. – Vol. 23. – P. 7-28.
20. Кремлева, О. В. Биологические эффекты психотерапии на модели ревматоидного артрита / О. В. Кремлева // *Российский психотерапевтический журнал*. – 2012. – № 3-4 (4-5). – С. 81-89.
21. Early family environment, current adversity, the serotonin transporter promoter polymorphism, and depressive symptomatology / S. E. Taylor, B. M. Way, W. T. Welch [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 60. – P. 671-676.
22. Peedicayil, J. Epigenetic management of major psychosis / J. Peedicayil // *Clin. Epigenetics*. – 2011. – Vol. 2. – P. 249-256.
23. Peedicayil, J. Role of epigenetics in pharmacotherapy, psychotherapy and nutritional management of mental disorders / J. Peedicayil // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. – 2012. – Vol. 37 (5). – P.499-501.
24. Brain connectivity changes occurring following cognitive behavioral therapy for psychosis predict long-term recovery / L. Mason, E. Peters, S. C. Williams [et al.] // *Translational Psychiatry*. – 2017. – Vol. 7. – P. 1001.
25. Change in brainstem gray matter concentration following a mindfulness-based intervention is correlated with improvement in psychological well-being / O. Singleton, B. K. Hölzel, M. Vangel [et al.] // *Front. Hum. Neurosci*. – 2014. – Vol. 18. – P. 8-33.
26. Belsky, J. Differential susceptibility to rearing influences: An evolutionary hypothesis and some evidence / J. Belsky / In: B. Ellis & D. Bjorklund (Eds.) *Origins of the social mind: Evolutionary Psychology and Child Development*. – New York : Guildford, 2005. – P. 139-163.
27. Stahl, S. M. Psychotherapy as an epigenetic 'drug': psychiatric therapeutics target symptoms linked to malfunctioning brain circuits with psychotherapy as well as with drugs / S. M. Stahl // *J Clin Pharm Ther*. – 2012. – Vol. 37. – P.249-253.

### Сведения об авторе

Кремлева Ольга Владимировна — д-р мед. наук, проф., профессор кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес для переписки: kremleva\_olga@mail.ru

## ВЛИЯНИЕ ПАНДЕМИИ COVID-19 НА СУИЦИДАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.89-008.48

**А.А. Мурзакаев<sup>1,2</sup>, О.В. Есина<sup>1</sup>, Е.А. Сизикова<sup>1</sup>, А.А. Громова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Свердловская областная клиническая психиатрическая больница, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Представлен литературный обзор влияния различных аспектов пандемии COVID-19 на суицидальное поведение, в том числе нейротропного влияния самого вируса SARS-COV-2, психогенных факторов и глобальных социально-экономических изменений.

**Ключевые слова:** COVID-19, суицид, социальная изоляция, тревога, депрессия, стресс, пандемия.

## IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON SUICIDAL BEHAVIOR: A LITERARY REVIEW

**A.A. Murzakaev<sup>1,2</sup>, O.V. Yesina<sup>1</sup>, E.A. Sizikova<sup>1</sup>, A.A. Gromova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>2</sup>Sverdlovsk Regional Clinical Psychiatric Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

The paper presents a literature review of the impact of various aspects of the COVID-19 pandemic on suicidal behavior, including the neurotropic influence of the virus SARS-COV-2, psychogenic factors, and global socio-economic changes.

**Keywords:** COVID-19, suicide, social isolation, anxiety, depression, stress, pandemic.