МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

ПЕНЗЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Факультет физико-математических и естественных наук

Кафедра «Общая биология и биохимия»

Направление подготовки 06.03.01 Биология

Профиль подготовки Биохимия

Форма обучения очная

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему:

«СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МЕТОДАМ ИССЛЕДОВАНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПСИХИЧЕСКОГО СПЕКТРА»

Студент _____ Жыргалбек кызы Нагима

Руководитель _____ Гамзин С.С.

Нормоконтролер _____ Кручинина А.Д.

Работа допущена к защите (протокол заседания кафедры от 15.06.20 № 13)

Заведующий кафедрой _____ Карпова Г.А.

Работа защищена с отметкой хорошо

(протокол заседания ГЭК от 24.06.20 № 2)

Секретарь ГЭК _____ Клыченков С.В.

Пенза, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ……4
ВВЕДЕНИЕ……..5
ГЛАВА 1. КЛАССИФИКАЦИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ……8
ГЛАВА 2. НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЁННЫЕ ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА …….....10
2. 1 Большое депрессивное расстройство ……10
2. 2 Шизофрения ……12
2. 3 Биполярное расстройство ……..15
ГЛАВА 3. ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ……17
ГЛАВА 4. ПРИМЕНЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ В ПСИХИАТРИИ.....……22
4. 1 Значение термина ……22
4. 2 Биомаркеры, применяемые при визуализации головного мозга ……..24
4. 3 Возможности нейровизуализации при исследовании шизофрении ….27
4. 4 Большое депрессивное расстройство ……29
4. 5 Биполярное расстройство ……30
4. 6 Биомаркеры воспаления и их роль в развитии заболеваний психического спектра ……..31
4. 7 Нейротрофические биомаркеры ……33
4. 8 Нейромедиаторы как биомаркеры заболеваний психического спектра ..34
4. 9 Маркеры дофаминергической системы ……35
4. 10 Маркеры серотонинергической системы ……36
4. 11 Глутаматергическая, ГАМКергическая, холинергическая системы …37
4. 12 Эпигенетические факторы ……..38
4. 13 Фармакогеномные биомаркеры …….. 40
4. 14 Электрофизиологические биомаркеры ……41
4. 15 Микробиота кишечника ……41

ВЫВОДЫ ……43
ЗАКЛЮЧЕНИЕ …….……44
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ……46

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЭСТ – электросудорожная терапия

АД – артериальное давление

ТАД – трициклические антидепрессанты

МАО – моноаминооксидаза

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

МДП – маниакально-депрессивный психоз

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

МРТ – магнитно-резонансная томография

ДТМРТ – диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография

ФМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЦР – полимеразная цепная реакция

МДД – мышечная дистрофия Дюшенна

ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ВВЕДЕНИЕ

Психиатрические заболевания представляют собой серьезную проблему общественного здравоохранения из-за связанной с ними высокой инвалидизации [34] и смертности [32]. Кроме того, психические расстройства являются значимыми предикторами возникновения и тяжести последующих серьезных медицинских заболеваний, таких как заболевания сердечно-сосудистой системы [6]. Изучение психических расстройств остается серьезной проблемой, отчасти из-за неточных диагностических критериев и неполного понимания молекулярных механизмов их патогенеза. Современные рекомендации по диагностике и фармакологическому лечению используют единый подход для терапии каждого расстройства, даже несмотря на то, что психиатрическая клиническая картина и прогноз в рамках одного и того же расстройства, как известно, неоднородны. Ограниченные результаты терапии подчеркивают необходимость применения подходов прецизионной психиатрии. Для этого необходимо исследовать и разрабатывать многочисленные биомаркеры, которые учитывали бы факторы окружающей среды и тщательное исследование фенотипа. Метаболомика, позволяет обнаруживать изменения в метаболитах, тем самым обеспечивая понимание механизмов, лежащих в основе различных физиологических состояний и патологий.

Такие психические расстройства, как шизофрения, биполярное расстройство и большое депрессивное расстройство, являются тяжелыми психическими заболеваниями, связанными пожизненной инвалидизацией больных [1-6]. Представления об их этиологии и патофизиологии до настоящего времени остается неполным. Поскольку каждое упомянутое заболевание характеризуется спектром разнородных признаков и симптомов, часто пересекающихся между собой, биологические исследования были затруднены. Сложный комплекс социальных, психологических, этиологических и экологических факторов в сочетании со сложностями

моделирования психических заболеваний у животных привело к неоправданному усложнению представлений о молекулярных механизмах развития этих патологий. В результате поиск надежных биомаркеров прогноза и диагностики этих состояний остается нерешенной и актуальной задачей. Явным последствием этого обстоятельства состоит в том, что выбор метода лечения основывается на описательной психопатологии, и низкой терапевтической эффективности [7]. Следствием этого являются значительные расходы на здравоохранение во всем мире, связанных с шизофренией, биполярным расстройством и большим депрессивным расстройством [48]. По состоянию на 2019 год глобальные прямые и косвенные экономические издержки, связанные с психическими расстройствами оцениваются в 2,5 трлн. долларов США и превышают совокупные издержки здравоохранения на терапию таких хронических соматические заболевания как рак или диабет. По оценкам эти издержки удвоятся к 2030 году. Достижения в области технологий, позволяющих проводить высокоэффективные биологические анализы, открыли новые возможности для лучшего понимания этих тяжелых расстройств. Такие исследования позволят изыскать биомаркеры, которые могут быть использованы с учетом концепции малоинвазивности в качестве предикторов диагностики и прогнозов психических заболеваний. Эти предикторы позволят обеспечить более раннее начало терапии и ее эффективность, более эффективное распределение ресурсов системы здравоохранения.

Таким образом, целью работы является анализ современных сведений о наиболее распространенных заболеваниях психического спектра, биомаркерах их диагностики их терапии.

Для достижения цели были поставлены задачи:

1. Проанализировать принятую классификацию психических расстройств.

2. Определить наиболее характерные признаки и закономерности развития и течения наиболее распространенных психических заболеваний.

3. Рассмотреть подходы к фармакотерапии психических расстройств.

4. Обобщить имеющиеся сведения о биомаркерах диагностики заболеваний психического спектра.

Выпускная квалификационная работа написана на 71 листе, содержит 4 рисунка, 2 таблицы и список литературы на русском и английском языках из 282 источников.

ГЛАВА 1. КЛАССИФИКАЦИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Классификация психических расстройств - одна из наиболее важных и сложных проблем психиатрии. Существуют разные принципы деления, систематики, психических заболеваний, которые определяются задачами психиатрической науки и практики, взглядами национальной психиатрической школы, подходами к унифицированной оценке психически больных специалистами разных стран. В соответствии с этим наиболее принятыми являются национальные и международная классификации психических заболеваний.

1. Эндогенные психические заболевания

Эти заболевания обусловлены преимущественно внутренними патогенными факторами, в том числе наследственной предрасположенностью, при определенном участии в их возникновении различных внешних негативных факторов. Включают в себя шизофрению, маникально-депрессивный психоз, циклотимию, функциональные психические расстройства позднего возраста.

2. Эндогенно-органические психические заболевания

Развитие этих заболеваний определяется внутренними факторами, приводящими к органическим поражениям головного мозга, или комплексом эндогенных факторов и церебрально-органической патологии, возникающей в результате неблагоприятных внешних влияний биологического характера (черепно-мозговых травм, нейроинфекций, интоксикаций). Включают в себя эпилепсию (эпилептическая болезнь), атрофические заболевания головного мозга, деменции альцгеймеровского типа, болезнь Альцгеймера, сенильная деменция, болезнь Пика, хорею Гентингтона, болезнь Паркинсона, психические расстройства, обусловленные сосудистыми заболеваниями головного мозга.

3. Соматогенные, экзогенные и экзогенно-органические психические расстройства

К этой группе относят психические расстройства, обусловленные соматическими заболеваниями и разнообразными внешними биологическими негативными факторами внемозговой локализации, психические расстройства, основой которых становится неблагоприятные экзогенные воздействия, приводящие к церебрально-органическим поражениям. Включают в себя психические расстройства при соматических заболеваниях, экзогенные психические расстройства (психические расстройства при инфекционных заболеваниях внемозговой локализации, алкоголизм, наркомании и токсикомании, психические расстройства при лекарственных, промышленных и других интоксикациях), экзогенно-органические психические расстройства (психические расстройства при черепно-мозговых травмах, психические расстройства при нейроинфекциях, психические расстройства при опухолях головного мозга)

4. Психогенные расстройства

Это расстройства, возникающие как результат стрессовых воздействий. Включают в себя реактивные психозы, неврозы, психосоматические (соматоформные) расстройства.

5. Патология развития личности

В данную группу включаются патологические психические состояния, обусловленные аномальным формированием личности. Включают в себя психопатии (расстройства личности), олигофрении (состояния психического недоразвития), иные задержки и искажения психического развития. [35]

ГЛАВА 2. НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЁННЫЕ ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

2. 1 Большое депрессивное расстройство

Большое депрессивное расстройство - это комплекс психических нарушений, связанных с эмоциональной сферой. Это расстройство характеризуется длительным чувством тоски, вины, тревоги, избеганием общения и привычных развлечений. Человек может испытывать ангедонию, то есть утрату способности переживать удовольствие, или апатию - эмоциональную отрешенность, когда позитивные и негативные эмоции не ощущаются. Люди с депрессией быстро утомляются, им трудно выполнять повседневные задачи, сохранять концентрацию, их преследуют мрачные мысли о себе и собственном окружении. Могут присутствовать и физиологические проявления: нарушения сна, неправильная работа кишечника, неприятные ощущения в теле.

Причины депрессии могут быть как физиологические (нарушения обмена нейромедиаторов), так и психологические (нарушения самооценки и самоуважения, проблемы в близких отношениях, резкие изменения в образе жизни). Как отдельное заболевание выделяют послеродовую депрессию, которая провоцируется как плохим физическим самочувствием женщины после рождения ребенка, так и сменой социальной роли, сопровождающейся вынужденной изоляцией от привычного окружения. Лечение депрессии может быть, как фармакологическим, так и психотерапевтическим, и чаще всего эти методы комбинируются.

Выделяют несколько форм течения депрессии. При биполярном течении депрессия проявляется как расстройство настроения, которое протекает с фазовым течением. Фазы – это промежутки времени, которые могут длиться неделями или месяцами. При этом фазу мании сменяет фаза депрессии. Мании свойственно позитивное настроение. В этом состоянии

человек полон планов, мало спит, не анализирует препятствия, совершает необдуманные поступки. Наблюдаются значительные вклад наследственности индивидуума. При невротической депрессии у наследственности вклад ниже, и более значительную роль играют психосоциальные факторы. При таком расстройстве не бывает фазы мании, нарушений мышления и оценки реальности, бреда или галлюцинаций. Лечение невротической депрессии в большей степени сводится к психотерапии.

Другая форма депрессии – униполярная депрессия, то есть депрессивный эпизод. Он может иметь три степени тяжести: легкую, умеренную и тяжелую. Это состояние длится не меньше двух недель. Если депрессивный эпизод повторяется, то диагноз меняется с депрессивного эпизода на рекуррентное депрессивное расстройство, то есть на периодически возникающую депрессию. Кроме того, есть такие формы нарушений настроения, как циклотимия и дистимия. Это скорее характеристики личности, чем болезнь. Дистимия – свойство человека пребывать в мрачном настроении, иметь пессимистическую картину мира, но при этом функционировать всю жизнь, ни разу не обращаясь к психиатрам. Интенсивность депрессивных признаков у дистимиков невысока, но продолжается годами.

Циклотимия – это дистимия с наличием фаз, при которых дистимическая фаза сменяется фазой хорошего настроения и так далее. Отличие от биполярного течения в том, что это состояние связано скорее с мировоззрением человека и его личностью. Можно говорить о циклотимическом или дистимическом характере личности. Такая депрессия длится всю жизнь, если человек не прибегает к лечению. И это радикально не ограничивает его в жизнедеятельности. Но когда имеет место настоящая клиническая депрессия, человек ограничен в жизнедеятельности. Часто он не может работать в связи с тем, что не может сконцентрироваться, встать с постели, у него нет психического тонуса, но присутствует сильная тоска.

2. 2 Шизофрения

Шизофрения – это хроническое эндогенное прогрессирующее заболевание, основным проявлением которого является нарушение единства психических процессов. Оно может значительно нарушать поведение больного человека, изменять его мышление, эмоциональные реакции, восприятие окружающего. Как правило, шизофрения начинается в молодом возрасте. Термин «шизофрения» (греч. schizo – расщеплять, phren – сознание) означает «расщепление сознания». Он был предложен швейцарским психиатром Ойгеном Блейлером в 1911 году.

Клинические проявления этого заболевания чрезвычайно многообразны, неоднозначны у разных больных и могут с течением времени существенно меняться у одного и того же пациента.

Шизофрения представляет важнейшую клиническую и социальную проблему психиатрии во всем мире: ею страдает около 1% населения земного шара, и ежегодно в мире регистрируется 2 млн. новых случаев заболевания. По распространенности шизофрения занимает одно из первых мест среди психических заболеваний и является самой частой причиной утраты трудоспособности. Шизофренией может заболеть любой человек в любом возрасте. Однако наиболее высокий риск ее развития отмечается в возрасте между 20 и 30 годами, после 40 лет прослеживается тенденция к снижению заболеваемости. [3-5]

Таблица 1 – Распределение больных шизофренией по возрасту начала заболевания

Возраст начала заболевания, годы	Процент больных
10 - 20	17
21 - 30	39
31 - 40	26
41 - 50	14

На протяжении последнего столетия шизофрения приковывает внимание ученых разных специальностей – клиницистов, генетиков, биохимиков, иммунологов, нейрофизиологов, психологов и многих других. Изучение причин ее развития традиционно проводилось в двух основных направлениях: биологическом и психологическом. Наиболее широкое распространение получили биологические возникновения этого заболевание. Теория связанная с нарушением синтеза и обмена медиаторов – химических веществ, участвующих в процессе передачи информации в клетках головного мозга. Ученым удалось установить ключевую роль в появлении симптомов шизофрении дофамина – изменения его синтеза и чувствительности к нему нервных клеток. Меньше распространение получили теории нарушений обмена других медиаторов, таких как серотонин, норадреналин. Доказано, что деятельность медиаторов в значительной степени контролируется генами. Это подтверждает роль наследственности в развитии шизофрении. В пользу влияния фактора наследственности свидетельствуют и данные о распространенности шизофрении среди кровных родственников.

Таблица 2 – Распространенность шизофрении среди кровных родственников.

Группа	Распространенность %
Братья и сестры больных шизофренией	10-12
Родители больного шизофренией	6
Дети, у которых один из родителей болен шизофренией	15
Дети, у которых больны оба родители	40
Родственники второй степени родства (тети, дяди, двоюродные братья, сестры)	3-5
Разнояйцовые близнецы	12-15
Однояйцовые близнецы	45-50

Не меньшее распространение получила теория нарушения развития мозга во внутриутробном периоде и в младенческом возрасте. Высказано предположение о влиянии на появление структурных изменений мозга генетических, вирусных и других факторов. Важным в этой гипотезе является то, что отклонения в развитии мозга определяют риск заболевания шизофренией, а развитие симптомов, то есть начало болезни, связано со стрессовыми факторами, вызывающими нарушение функции соответствующих «несовершенных» структур.

Среды закономерностей, играющих роль в развитии симптомов заболевания, большое внимание уделяется различным психосоциальным и связанным с внешней средой факторам. Существенная роль отводится нарушению внутрисемейных взаимоотношений: доказано, что в семьях, где больного критикуют, относятся к нему враждебно, неодобрительно или излишне опекают, рецидивы заболевания встречаются чаще.

Шизофрения рассматривается как многофакторное заболевание, то есть манифестирующее в результате взаимодействия биологических и средовых факторов.

В развитии заболевания выделяет несколько этапов:

- начало
- дальнейшее течение, продолжающееся месяцы и даже годы, включающее периоды развернутых клинических проявлений, а также периоды ремиссии
- конечное состояние (степень нарушений через десятки лет)

На начальном этапе симптомы болезни крайне разнообразны. Как правило, это тревога, необоснованные страхи, растерянность, снижение настроение, астенические расстройства. Симптомы заболевания могут появиться внезапно или развиваться постепенно – в течение месяцев и лет.

В ходе дальнейшего развития болезни возможны непрерывный, периодический и приступообразно-поступательный типы ее течения. Если заболевание протекает непрерывно, у больного человека длительное время

отмечаются те или иные позитивные симптомы, на фоне которых постепенно нарастают негативные изменения. Однако в ходе лечения можно добиться ослабления расстройств, уменьшения их выраженности и при таком варианте течения болезни. [9-10]

В случае приступообразного течения шизофрении имеют место периоды обострения (приступы) и периоды ремиссии, когда симптоматика существенно ослабевает и даже полностью отсутствует. В этом случае в периоды ремиссий больной в той или иной степени сохраняет способность вести прежний образ жизни выполнять семейные обязательства, работать. Прием лекарственных препаратов позволяет существенно увеличить длительность ремиссий, уменьшить число и тяжесть обострений. Довольно большое число людей, перенесших в течение жизни всего один приступ болезни, в последующем сохраняет прежний уровень работоспособности и адаптации. Примерно у 15% больных шизофренией отмечается периодический тип течения заболевания. В этом случае оно проявляется исключительно приступами продуктивных расстройств, вне которых не обнаруживается каких-либо симптомов психического расстройства. В 30 % случаев болезнь принимает хронический характер. Для таких больных характерны частые ее обострения, постепенное утяжеление расстройств, что приводит к утрате работоспособности и нарушению социальной адаптации.

2. 3 Биполярное расстройство

Биполярное расстройство, представляет собой состояние психики, при котором имеют место экстремальные колебания настроения, которые включают эмоциональные максимумы (мания или гипомания) и низкие (депрессия).

Биполярное расстройство характеризуется периодическим течением - чередованием депрессивных или маниакальных состояний, возникновение которых не связано с внешними обстоятельствами. В промежутках между

фазами заболевания можно говорить о полном благополучии, так как эти периоды характеризуются полным восстановлением психических функций. Выделяют несколько вариантов течения МДП: у одних больных преобладают депрессии, у других – мании, у третьих отмечаются и те, и другие состояния.

Существует несколько типов биполярных и связанных расстройств. Они могут включать манию, гипоманию и депрессию. Симптомы могут приводить к непредсказуемым изменениям настроения и поведения, что приводит к значительным стрессам и трудностям в повседневной жизни.

- Биполярное расстройство I типа: Наличие как минимум одного полноценного (то есть с нарушением социальной и трудовой активности) маниакального эпизода и периодических депрессивных эпиздов.

- Биполярное расстройство II типа: Наличие эпизодов глубокий депрессии с как минимум одним гипоманическим эпизодом, но без эпизодов полноценной мании.

- Неуточненное биполярное расстройство: расстройства с биполярным течением, не соответствующие критериям других биполярных расстройств.

Цифры различаются между собой. Страдают от 0,5 до 2 % населения, биполярное расстройство II типа поражает до 5% населения. В случае расширения диагностических критериев распространенность расстройств биполярного спектра может достигать 8%. Если сравнивать биполярное расстройство с шизофренией, которой неизменно страдает 1% населения, распространенность оказывается значительно выше. Биполярное расстройство I типа одинаково часто встречается у мужчин и женщин, а биполярное расстройство II типа более распространено среди женщин.

Биполярное расстройство – это комплексное мультисистемное заболевание, оно не только влияет на функционирование мозга, но и приводит к сопутствующим соматическим патологиям, таким как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания и болезни эндокринной системы. [7]

ГЛАВА 3. ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Психофармакотерапия является важнейшим средством современного лечения психических заболеваний. Для достижения наилучших терапевтических результатов, необходимо придерживаться следующих принципов:

1. Комплексность, которая предполагает постоянное сочетание медикаментозного лечения с психотерапией, социально-трудовой реадаптацией.

2. Клиническая обоснованность и дифференцированность терапии как на основе показаний, так и с учетом жизненного прогноза, исходя из повседневного анализа клинической картины, отражающей общие закономерности течения и прогноза заболевания у конкретного больного, а также всего комплекса психотропных, нейротропных, и соматотропных воздействий препарата, которые могут как способствовать, так и препятствовать наступлению терапевтического эффекта.

3. Непрерывность терапевтического воздействия, особенно при непрерывном течении заболевания, с преемственностью между стационарным и амбулаторным лечением и особым значением последнего в тех случаях, когда необходимо длительное и сочетанное медикаментозное и социально-трудовое воздействия.

Среди психотропных препаратов выделяют следующие важнейшие группы: нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты, психостимуляторы, ноотропы, нормотимики.

Нейролептики (психолептики, большие транквилизаторы, антипсихотические препараты) - устраняют психомоторное возбуждение, страх, агрессию, психопродуктивные расстройства – бред, галлюцинации и другие. Современная гипотеза механизма действия нейролептиков предполагает, что в основном они оказывают влияние на

дофаминергическую систему. Нейролептики являются антагонистами дофаминовых рецепторов, за счет чего и реализуется их антипсихотический эффект. Однако следствием этого является возникновение ряда неврологических, гормональных, вегетативных и аффективных нарушений. Впоследствии было доказано участие серотонинергической системы в формировании психопатологической симптоматики. Новые нейролептики (рисперидон, оланзапин) обладают равным сродством к дофаминовым и серотониновым рецепторам.

Транквилизаторы (анксиолитики, малые транквилизаторы, психоседатики) – устраняют эмоциональную напряженность, тревогу. В отличие от нейролептиков они не оказывают антипсихотического действия и не вызывают экстрапирамидных побочных эффектов.

Основные эффекты действия транквилизаторов:

1. Транквилизирующий или анксиолитический (уменьшение тревоги, страха, эмоциональной напряженности).
2. Седативный (психомоторная заторможенность, дневная сонливость, сопровождаемые снижением концентрации внимания, уменьшением скорости реакций, потенцирование действия алкоголя и других депремирующих ЦНС средств).
3. Миорелаксирущий (проявляется в виде ощущений слабости, вялости, усталости).
4. Противосудорожный.
5. Снотворный (в зависимости от применяемой дозы характерен для всех бензодиазепинов).
6. Вегетостабилизирующий (регулирование деятельности вегетативной нервной системы); эффект используют при купировании нейровегетативных проявлений тревоги и диэнцефальных кризов.

Антидепрессанты (тимолептики, тимоаналептики) – устраняют болезненно пониженное настроение и заторможенность психической деятельности.

Лекарственные препараты, специфически воздействующие на проявления депрессии, появились в конце 1950-х годов. В 1957 году были открыты ипрониазид, ставший родоначальником группы антидепрессантов – ингибиторов МАО, и имипрамин, на основе которого получены трициклические антидепрессанты. По современным представлениям при депрессивных состояниях наблюдается снижение серотонинергической и норадренергической синаптической передачи. Поэтому важным звеном в механизме действия антидепрессантов считают вызываемое ими накопление в мозге серотонина и норадреналина. Ингибиторы МАО блокирует моноаминоксидазу – фермент, вызывающий окислительное дезаминирование и инактивацию моноаминов. В настоящее время известны две формы МАО – типа А и типа Б, отличающейся по субстратам, подвергающимся их действию. МАО типа А обусловливает в основном дезаминирование норадреналина, адреналина, дофамина, серотонина, тирамина, а МАО типа Б – дезаминирование фенилэтиламина и некоторых других аминов. Выделяют ингибирование конкурентное и неконкурентное, обратимое и необратимое. Может наблюдаться субстратная специфичность: преимущественное влияние на дезаминирование разных моноаминов. Все это существенно сказывается на фармакологических и терапевтических свойствах разных ингибиторов МАО. Так, ипрониазид, ниаламид, фенелзин, транилципромин необратимо блокируют МАО типа А, а пирлиндол, тетриндол, метралиндол, эпробемид, моклобемид и другие (новое поколение антидепрессантов) – оказывают на нее избирательное и обратимое действие. Трициклические антидепрессанты получили название из-за наличия характерной трехциклической структуры. Механизм их действия связан с угнетением обратного захвата нейромедиаторных моноаминов пресинаптическими неврными окончаниями, в результате чего происходит накопление медиаторов в синаптической щели и активация синаптической передачи. Трициклические антидепрессанты одновременно уменьшают захват разных нейромедиаторных аминов (норадреналина, серотонина, дофамина). В последнее время созданы

антидепрессанты, блокирующие преимущественно обратный захват серотонина (флуоксетин, сертралин, флувоксамин, ципралекс и другие). Существуют и так называемые «атипичные» антидепрессанты, отличающиеся от «типичных» как по структуре, так и по механизму действия. Появились препараты би- и четырехциклической структуры, у которых не обнаружено выраженного влияния ни на захват нейромедиаторов, ни на активность МАО (миансерин). Общие свойство всех антидепрессантов – их тимолептическое действие, то есть положительное влияние на аффективную сферу больного, сопровождающееся улучшением настроения и общего психического состояния. [96]

Ноотропы (психоэнергизаторы) усиливают психический тонус, улучшают мышление, память. Представители и механизм действия представителей данной группы крайне разнороден.

Аминалон (гаммалон) – препарат, являющийся производным ГАМК, обладает ноотропным эффектом с антиастеническим и вазовегетативным действием, улучшает концентрацию внимания, память. Выпускается в таблетках по 250 мг. Принимается курсами по 1-2 месяца, средняя терапевтическая доза 1,5-3 грамма в сутки. В качестве побочных явлений может вызывать диспептические расстройства, нарушения сна, колебания артериального давления.

Ацефен – обладает ноотропным эффектом с психостимулирующим и антиастеническим действием. Формы выпуска – таблетки по 100мг и флаконы для инъекций, содержащие 250 мг препарата. Назначается внутрь и внутримышечно, средняя терапевтическая доза 0,3-1,5 г.

Пантогом (кальциевая соль гомопантотевной кислоты) – ноотропный эффект с транквилизирующим, вазовегетативным действием. Выпускается в таблетках по 250 и 500 мг, средняя терапевтическая доза 0,3-1,5г. В отдельных случаях может вызывать аллергические реакции.

Пикамилон (натривая соль – никотинол ГАМК) – ноотропный эффект с тоанквилизирующим, антиастеническим, выраженным вазовегетативным и

адаптогенным действием. Выпускается в таблетках по 10, 20 и 50 мг, средняяя терапевтическая доза 0,04- 0,3 г. В качестве побочных явлений может вызывать головную боль, тошноту, аллергические реакции.

Пирацетам (ноотропил – циклическое производное ГАМК) – преимущественно антиастеническое, ноотропное, вазовегетативное действие. Формы выпуска – таблетки по 200 мг, капсулы 400мг, ампулы по 5 мл 20% раствора. Редко возникают побочные явления в виде возбуждения, диспептических расстройств.

Пиридитол (энцефабол – дисульфид тридоксина) – ноотропный эффект с психостимулирующим и антидепрессивным действием. Выпускается в таблетках по 50 и 100 мг, сироп во флаконах по 200 мл (0,1 г в 5 мл) средняя терапевтическая доза 0,2-0,6 г. В качестве побочных явлений может вызывать явления возбуждения, бессонницу, головную боль, тошноту.

Нормотимики. К этому классу относятся соли лития и некоторые противосудорожные препараты – карбамазепин и соли вальпроевой кислоты (натрия вальпроат).

Соли лития.

Механизм действия связывают с антагонизмом по отношению к ионам натрия, вследствие чего несколько угнетается аксональная проводимость в нервной системе. Кроме того катионы лития ингибируют пути синтеза инозитола, который повышает восприимчивость нейронов к медиаторам. Так же установлена способность катионов лития конкурентно по отношению к магнию ингибировать киназу-3-гликогенсинтетазы (GSK-3) с чем связывают нормотимическое действие лития при маниях.

Применяется следующие препараты – лития карбонат. Соли лития применяются для профилактики аффективных приступов и для лечения маниакальных состояний. Применяются также для лечения и профилактики шизоаффективных психозов и реккурентной шизофрении. Дозы подбираются индивидуально, в крови поддерживается концентрация лития в диапозоне 0,6-1,6 ммоль/л. Обычно это достигается при дозировке 600-1200 мг/сутки.

ГЛАВА 4.ПРИМЕНЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ В ПСИХИАТРИИ

4. 1 Значение термина

Одной из важнейших задач психиатрических исследований является поиск подходящих биомаркеров для диагностики психических заболеваний [96]. Биомаркер – это параметр, который может быть объективно измерен и оценен в качестве показателя нормально протекающих или патогенных биологических процессов или фармакологических реакций на терапевтическое вмешательство [33]. По другому определению биомаркер – любое вещество, структура или процесс, присутствие которых в организме (или продуктах его жизнедеятельности) может быть измерено, а так же оценено их влияние на жизненный прогноз [34]. Основываясь на этих принципах, биомаркер может быть использован для определения наличия или прогрессирования заболевания, а так же эффективности избранного лечения [32]. Использование биомаркеров в медицине является общепринятым подходом [5], а число анализируемых и используемых биомаркеров неуклонно растет. Однако использование биомаркеров для диагностики и терапии нервно-психических заболеваний не всегда приводили к улучшению результатов диагностики и лечения [6].

Поиск биомаркеров для раннего выявления психических заболеваний является актуальной задачей для исследователей. К биомаркерам можно отнести сведения, получаемые при изучении мозга (посмертные, нейровизуализационные и нейрофизиологические исследования), исследование состава спинномозговой жидкости (ЦСЖ), а также сывороточных и плазменных биомаркеров (цитокинов, нейромедиаторов и белков и продуктов их деградации). Целями поиска биомаркеров в психиатрии являются диагностика, прогноз возникновения (риска), прогнозирование течения заболеваний, определении стадии психических заболеваний, оценка ответа на лечение, профилактика побочных действий

применяемых лекарственных средств, классификация заболеваний в рамках диагностических критериев. [7, 8].

Нейробиология изыскивает новые способы моделирования, анализа взаимодействий, картирования элементов нейробиологических систем с учетом высокой сложности их организации в мозге. [10]. В этой связи основное внимание уделяется нейропсихологическому моделированию и анализу когнитивных функций (внимания, памяти, скорости психомоторных реакций, отдельных навыков и развитости интеллекта, в том числе навыки социального поведения) как фенотипическим признакам психических заболеваний [35, 12]. Дисфункции поведения и их клинические проявления должны анализироваться с целью поиска биологического субстрата их возникновения. Это позволит в дальнейшем получить мишени для направленного фармакологического воздействия с целью компенсации имеющихся выпадений в психической сфере.

Достаточно остро стоит проблема классификации и валидации биомаркеров, решение которой позволит клиницистам подбирать конкретные индивидуальные методы лечения пациентов и увеличит вероятность достижения оптимального, персонализированного результата. Скажем, средствами генотипирования в будущем станет возможным выявление и оценка факторов, позволяющих выбирать наиболее удачную антидепрессантную или антипсихотическую лекарственную терапию [15, 16,], оценивать вариабельность реакции пациента на фармакологическое вмешательство с целью оптимизации режима дозирования для конкретного фенотипа [17, 18]. Значение персонализации медицины в случае психиатрических заболеваний исключительно велико, поскольку скорейшее определение подходящего препарата и оптимального режима дозирования, а так же исключение неподходящих, напрямую определяет скорость ресоциализации пациента.

Сведения о специфичных биомаркерах заболеваний психического спектра в настоящее время в значительной степени фрагментарны. В основе

их лежат данные нейровизуализации, нейропсихологии, нейрохимии и генетики. Актуальной представляется задача консолидации и обобщения имеющихся сведений с тем, чтобы определить вклад каждого биомаркера в развитие заболеваний, их диагностики, в том числе с привлечением методов молекулярной генетики [20].

Одним из наиболее важных достижений в биологии XX века было секвенирование генома человека в 1990-е годы [21]. Однако только лишь эти сведения не дают представления о реализации генотипа в фенотипе, о вариантах альтернативного сплайсинга и посттрансляционных модификациях белков. Кроме того, экспрессия генов регулируется на посттранскрипционном уровне микроРНК (миРНК, малыми некодирующими РНК). Наиболее важными мишенями эпигенетической регуляции психических процессов являются образование синапсов, нейропластичность и нейрогенез [85]. Визуализация мозга, электрофизиологические исследования, сведения о нейромедиаторах, эпигенетике, эпигеномике, фармакогеномике и протеомике дополняют друг друга и дают более полное понимание биологических основ развития заболеваний психического спектра и помогают избирать наиболее продуктивные методы лечения психических расстройств (рис. 1–4) [23-13].

4. 2 Биомаркеры, применяемые при визуализации головного мозга

Методы нейровизуализации обладают возможностями регистрировать структуру и функции мозга в состоянии здоровья и при патологии. Это позволило значительно продвинуться в изучении функциональной организации человеческого мозга и того, как его структура и функции изменяются при психических заболеваниях. Достижения в области методов нейровизуализации позволили более четко определить субстратную основу психических расстройств. В последние несколько десятилетий нейровизуализационный анализ стал основным инструментом для изучения

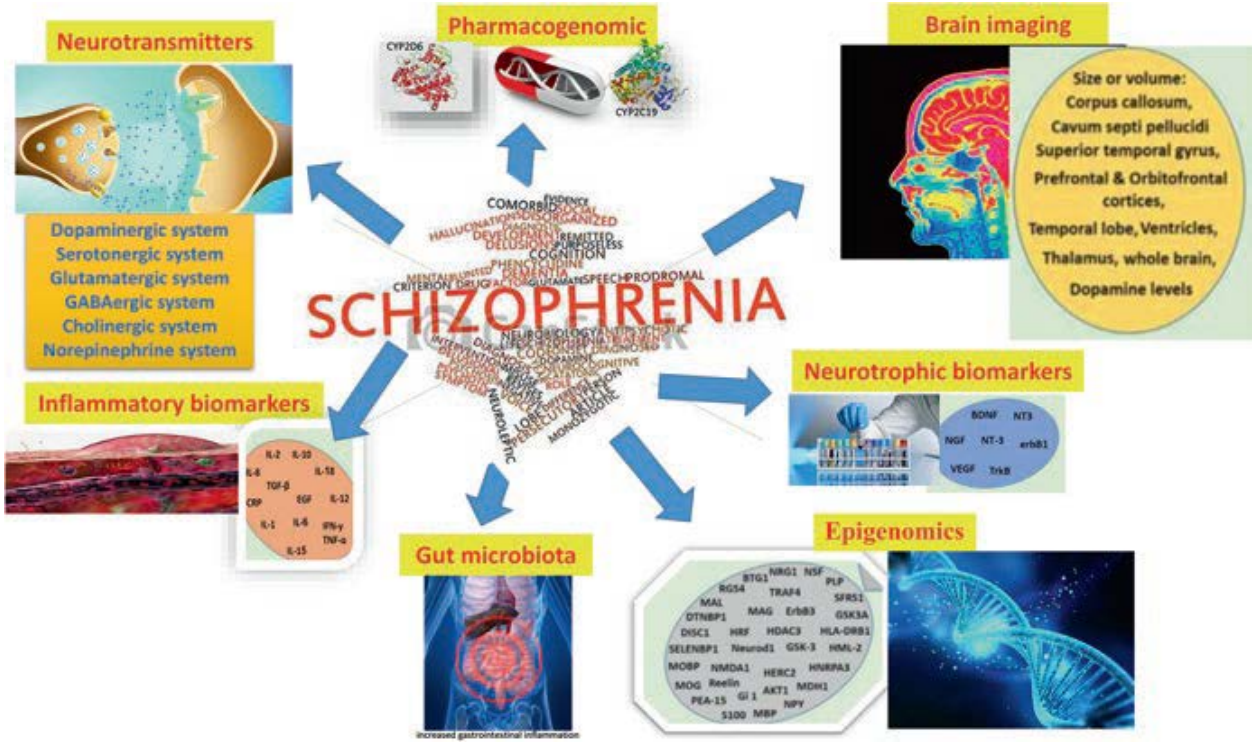

Рисунок 1. Биомаркеры шизофрении

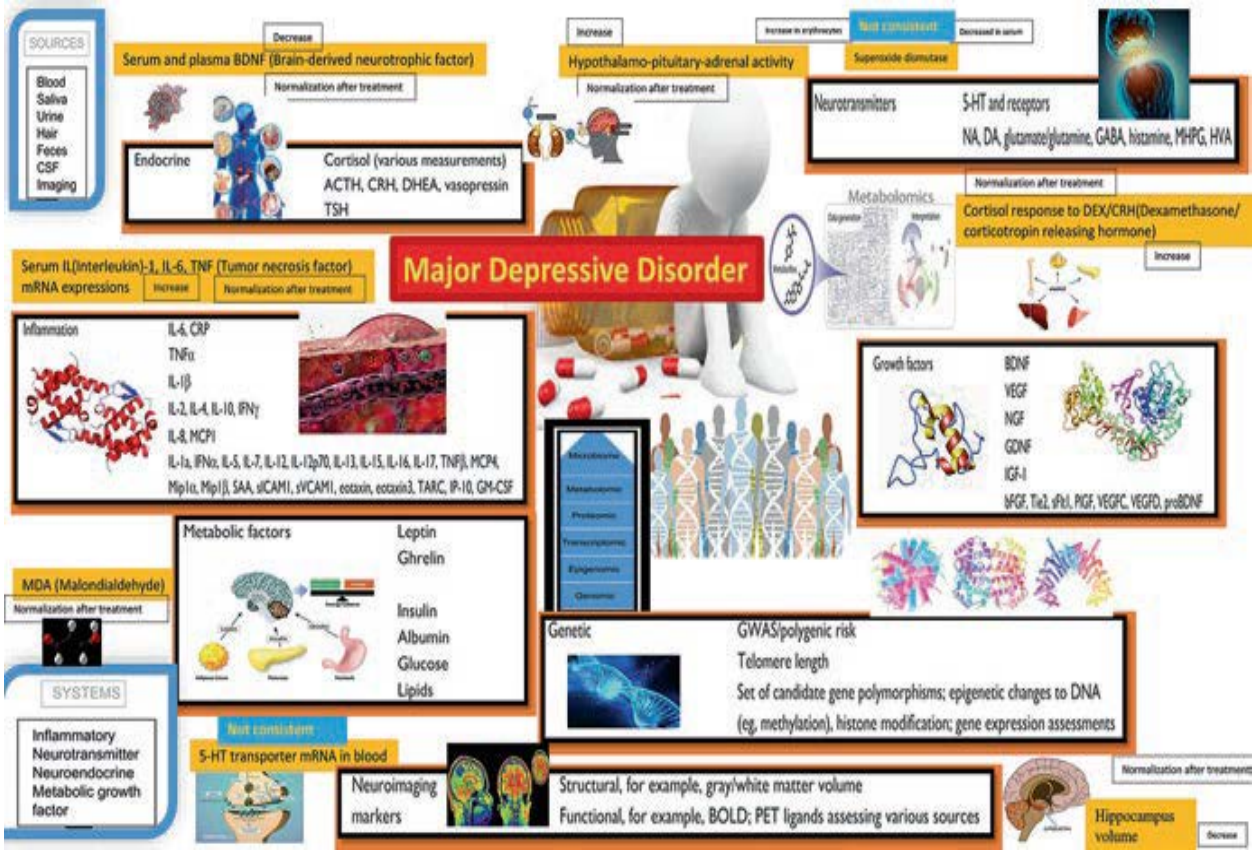

Рисунок 2. Биомаркеры депрессии

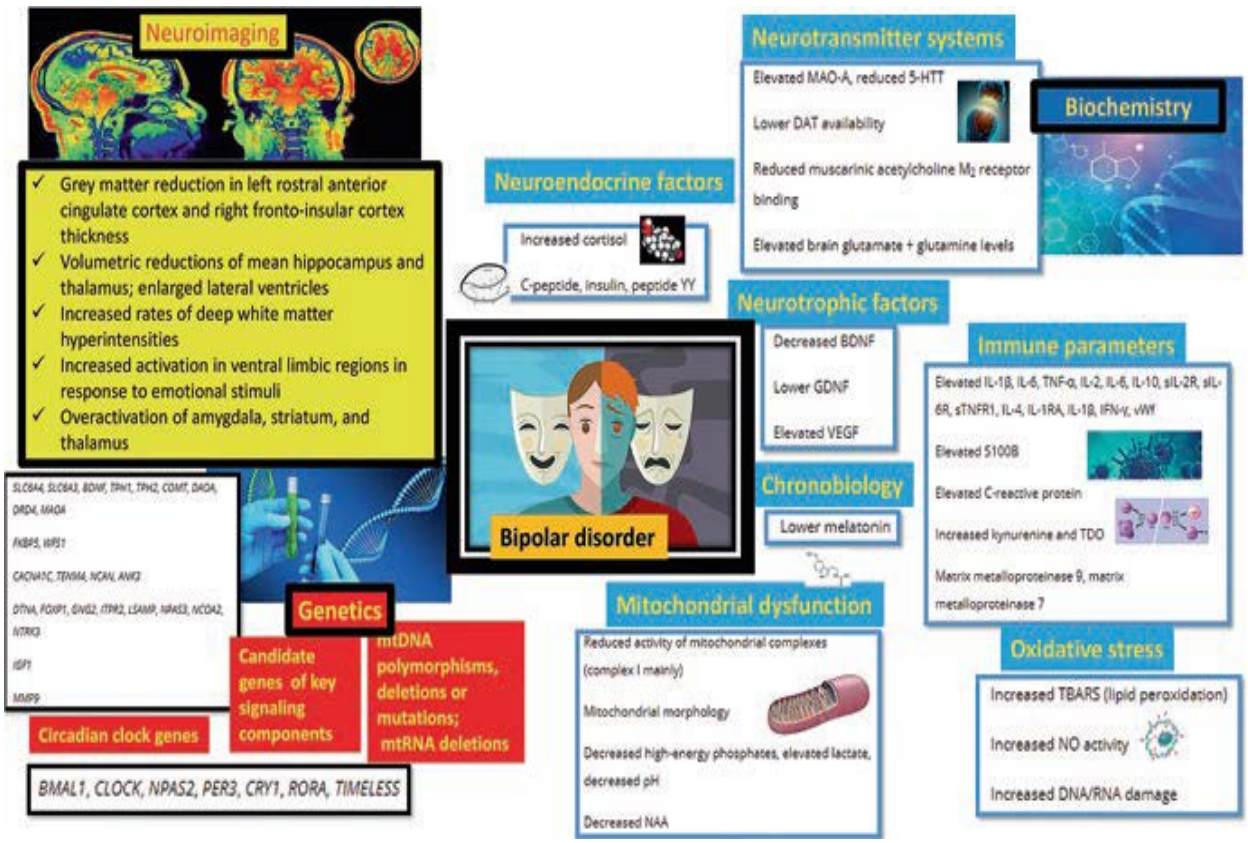

Рисунок 3. Биомаркеры биполярного расстройства

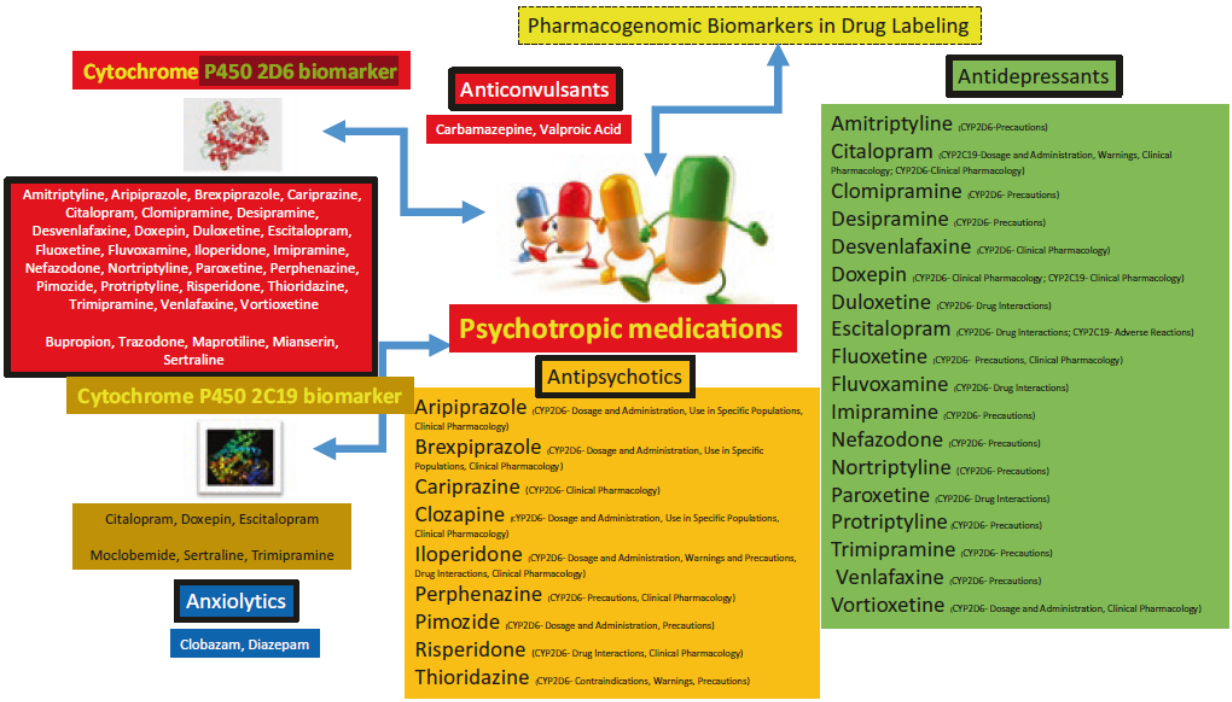

Рисунок 4. Биомаркеры фармакогеномики при выборе лекарственной терапии

нейробиологической этиологии психических расстройств [72]. Наиболее важными методами визуализации головного мозга являются магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография (ДТМРТ), функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) [29-33].

4. 3 Возможности нейровизуализации при исследовании шизофрении

Пациенты с шизофренией по сравнению со здоровыми людьми имеют различия в структурной организации мозга, его объеме, метаболизме глюкозы и параметрах кровотока в покое и во время выполнения когнитивных задач [34]. При шизофрении наблюдается снижение активации дорсолатеральной префронтальной коры и правой височной и вентральной префронтальной коры при выполнении задач с использованием кратковременной памяти [35], а также структурные изменения дорсолатеральной префронтальной коры, медиальной височной доли, гиппокампе, парагиппокампальной извилине, передней поясной извилине, медиальной лобной и задней теменной коре, стриатуме, таламусе и мозжечке [39]. Полученные результаты свидетельствуют о большой разобщенности и функциональном разнообразии вовлекаемых в патологический процесс областей мозга по сравнению с контрольными группами здоровых людей. Недавние исследования показывают, что отдельные области мозга при шизофрении значительно снижают активность в состоянии покоя и при выполнении когнитивной деятельности по сравнению со здоровыми лицами [39], и степень такого снижения зависит от длительности заболевания [62]. Таким образом, шизофрения характеризуется различиями в функциональной организации мозга, обусловленных некоторой функцинальной разобщенностью нейросетей [77], даже при отсутствии значимых изменений

их морфологии. Кроме того, у пациентов с шизофренией наблюдается значительное снижение социализации. [37, 41]. Глобальные функциональные особенности организации деятельности мозга, по-видимому, менее подвержены изменению при депрессивном расстройстве по сравнению с шизофренией. Однако депрессия характеризуется дезорганизацией как статических, так и динамических параметров нейроинтеграции, что является потенциальной мишенью клинического воздействия [50]. Нейровизуализационные исследования, касающиеся мозолистого тела, таламуса, медиальной височной доли (гиппокампальная формация, парагиппокампальная извилина), верхней височной извилины (особенно с левой стороны), лобной доли (особенно префронтальной области), комплекса миндалина-гиппокамп, установили наличие нескольких изменений при шизофрении [43-47]. Например, наблюдается более высокое отношение объемов желудочков мозга к объему самого мозгу, больший абсолютный объем желудочков и увеличенный размер полости прозрачной перегородки [46]. Пациенты с шизофренией обычно имеют большие абсолютные объемы всех желудочков мозга, общий объем желудочков и относительные объемы базальных ганглиев (хвостатые ядра, скорлупа и бледный шар), а также сниженный объем головного мозга, относительные объемы таламуса и медиальных структур височной доли, отношение гиппокамп/миндалина, гиппокамп и парагиппокамп, а также относительный объем левой передней верхней височной извилины [47]. Длительно протекающие психозы при отсутствии терапии порождают потенциально негативный жизненный прогноз [48]. Исследование объема гиппокампа больных шизофренией по сравнению со здоровыми лицами установило снижение его объема [66]. Это позволяет считать, что раннее снижение объема гиппокампа может вносить вклад в негативный прогноз течения заболевания. Кроме того, при шизофрении наблюдается также инволюция белого вещества в префронтальном и височном белом веществе, мозолистом теле и крючкообразном пучке [50].

4. 4 Большое депрессивное расстройство

В работах по морфологическим исследованиям мозга показаны анатомические изменения, связанные с нарушением структурно-функциональной организации кортико-стриатально-лимбических структур мозга у пациентов с большим депрессивным расстройством [51]. Пациенты с большим депрессивным расстройством имеют сниженную скорость метаболизма или гипоактивность дорсолатеральной префронтальной коры, наряду с повышенной активностью в передней поясной коре и лимбических структурах, таких как миндалина и островковая доля. Повышенная функциональная связь между сетью пассивного режима работы мозга и правой исполнительной сетью, а также пониженная функциональная связь между сетью передней дефолтной нейросетью и правой центральной исполнительной сетью могут рассматриваться в качестве биомаркеров большого депрессивного расстройства [54, 53]. Yang et al. предложена парадигма, использующая для уточнения характеристик большого депрессивного расстройства оценку диффузных характеристик белого вещества, его микроструктуры методом диффузионной МРТ. С учетом того, что во всех исследованиях оценивались четыре параметра (средняя фракционная анизотропия в островковых долях, асимметрия объема нижней лобной извилины и мозжечка), низкая точность при попытке классификации и построения прогнозов с использованием этих признаков указывало на то, что развитие большого депрессивного расстройства связано с функционированием не только упомянутых областей. Однако они полезны для будущих исследований нейробиологии большого депрессивного расстройства в сочетании с другими методами [54]. У пациентов с БДД наблюдается уменьшение объема гиппокампа, базальных ганглиев, субкалозальной поясной коры, причем такие явления наблюдаются как у пациентов с периодическим, так и хроническим течением заболевания [55]. Метаанализ данных нейровизуализации установил, что уменьшенные объемы

гиппокампа и уменьшенные объемы серого вещества дорсолатеральной префронтальной коры являются предикторами невосприимчивости к терапии [63].

4. 5 Биполярное расстройство

Международное сообщество по изучению биомаркеров биполярного расстройства обобщив результаты нейровизуализационных исследований мозга у пациентов с биполярным расстройством определили следующие биомаркеры: инволюция серого вещества в высших отделах мозга, а также повышенная активация вентральных лимбических областей в ответ на эмоциональные стимулы [24]. В частности, у пациентов с биполярным расстройством наблюдается усиление активности латерального и третьего желудочков после нескольких эпизодов мании [57], прогрессирующее снижение плотности серого вещества гиппокампа и мозжечка после частых эпизодов; субрегионспецифичное уменьшение объема серого вещества в префронтальной коре и увеличение частоты гиперфункции белого вещества глубоких структур [58]. Кроме того у пациентов с биполярным расстройством наблюдается уменьшение объема серого вещества в поясной коре и в передних лимбических областях (нарушения исполнительного контроля эмоциональной мотивации) [36], уменьшение объема гиппокампа и таламуса, а также увеличение объема боковых желудочков [76]. Хотя изменения серого / белого вещества появляются на ранних стадиях развития биполярного расстройства, объем мозга может изменяться и под воздействием факторов окружающей среды, в том числе при применении лекарственных препаратов [61]. фМРТ-исследования указывают на чрезмерную активацию многочисленных кортиколимбических путей, включая гиперактивацию миндалевидного тела, стриатума и таламуса [24, 41, 63]. Снижение активности в префронтальных кортикальных областях, подчеркивает недостаточную модуляцию лимбических / подкорковых структур, связанную с подавленным настроением при биполярном

расстройстве [77, 63]. Установлено, что пациенты, получавшие литий, имели увеличенную среднюю лобную извилину и верхнюю лобную кору по сравнению с пациентами, получавшими производные вальпроевой кислоты. При этом различий в объеме подкорковых образований не наблюдалось [64]. Эти данные указывают на то, что литий и вальпроат по-разному влияют на корковое истончение префронтальной коры при биполярном расстройстве, но схожим образом влияют на объемы подкорковых структур [64]. Однако нейровизуализация может быть использована в качестве потенциального биомаркера для оценки ответа на терапию солями лития [14, 61]. В МРТ-исследованиях у пациентов, получавших лечение литием, наблюдалось увеличение объема серого вещества преимущественно в гиппокампе как прямое следствие действия препарата (нейротрофическое и нейропротекторное воздействие) [81, 97].

4. 6 Биомаркеры воспаления и их роль в развитии заболеваний психического спектра

Существует все больше доказательств участия воспалительных реакций в патофизиологии основных психических расстройств. При основных психических заболеваниях отмечены повышенные уровни цитокинов и С-реактивного белка, а также изменения уровня молекул сыворотки крови, участвующих в реакции провоспалительного и окислительного стресса, иммунных комплексов, гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [49, 23]. Дисфункция иммунной системы (измененный уровень цитокинов в крови или ликворе) участвуют в патогенезе шизофрении, большого депрессивного расстройства, биполярного расстройства и могут быть использованы в качестве биомаркеров для диагностики, мониторинга лечения этих заболеваний. Исследования также показали повышенный уровень периферических провоспалительных маркеров, являющихся продуктами генов, участвующих

в регуляции иммунной системы, как при шизофрении, так и при большом депрессивном расстройстве [71-75]. В частности, у больных шизофренией были обнаружены повышенные уровни С-реактивного белка (СРБ) [23, 76] и повышенные уровни IL-1α, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL18, эндогенного антагониста рецепторов IL-1 (IL-1RA) и рецептора IL-2 (sIL-2R) в крови, ликворе и сыворотке крови [49, 77, 78]. Следует отметить, что уровень IL-2 был предметом споров, поскольку было обнаружено, что он повышен в одних исследованиях и снижен в других [79, 17]. Было показано, что другие цитокины [фактор некроза опухоли-α (TNF-α), трансформирующий фактор роста-α (TGF-α) и интерферон-α] изменяются при шизофрении, в то время как эпидермальный фактор роста (EGF) ассоциирован с повышенным риском развития шизофрении [81]. В более общем смысле, согласно недавнему метаанализу, все пациенты с тяжелыми психическими расстройствами имеют повышенные уровни CSF интерлейкина 1 (IL-1), IL-6 и IL-8 [82]. Кроме того, было обнаружено, что аутоиммунные заболеванния сопутствуют биполярному расстройству и большому депрессивному расстройству, что подтверждается результатами протеомных исследований, основанных на данных двумерного электрофореза в сочетании с матричным лазерным десорбционным/ионизационным тандемным масс-спектрометрическим анализом образцов плазмы [42]. Особое внимание при психических расстройствах уделяется иммунологии, а именно обусловленных инфекционной нагрузкой и аутоиммунными заболеваниями, которые потенциально могут провоцировать начало шизофрении и аффективных расстройств [84, 26]. Известно, что при шизофрении повышается соотношение CSF/сывороточного альбумина и общий уровень белка CSF, что, по-видимому, указывает на повышенную проницаемость гематоэнцефалического барьера [86]. Кроме того, содержание фракций IgG, уровни IL-6 и IL-8 повышаются в ликворе при шизофрении, но не изменяются при аффективных расстройствах [87-90]. Была обнаружена корреляция между уровнями маркеров воспаления и симптоматикой

психических заболеваний, а также между уровнями альбумина, IgG [91], уровнем IL-8 и результатами, полученными по шкале оценки депрессии Монтгомери-Асберга [92]. Кроме того, измененные уровни хемокинов были обнаружены в ликворе и плазме крови после попыток суицида [90]. Ряд исследований показал, что активация симпатоадреналовой оси при большом депрессивном расстройстве коррелирует с тяжестью заболевания. Кроме того, пациенты с большим депрессивным расстройством подвергаются специфическому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний из-за более высоких уровней провоспалительных субстанций, таких как высокочувствительный С-реактивный белок и провоспалительные цитокины острой фазы, интерлейкин-1 и интерлейкин-6. По этой причине цитокины можно рассматривать как биомаркеры оценки тяжести депрессии [94]. Уровни белков теплового шока CPN10, CPN60 и CPN70 могут привлекаться в качестве биомаркеров биполярного расстройства, а уровень CPN60 в крови может дифференцировать пациентов с повышенной и нормальной активностью симпатоадреналовой оси [20]. Среди других биомаркеров биполярного расстройства можно отметить повышенный уровень провоспалительные цитокинов, маркеры митохондриальной дисфункции и окислительного стресса [43].

4. 7 Нейротрофические биомаркеры

Этиология основных психических расстройств часто связана с изменением внутриклеточной сигнализации, синаптогенеза и нейропластичности. В последние годы все больший интерес вызывает роль нейротрофического фактора BDNF в когнитивных нарушениях у психиатрических больных. BDNF является наиболее распространенным нейротрофином в человеческом мозге и участвует в синтезе, дифференцировке, поддержании и выживании нейронов, как в центральной, так и в периферической нервной системе [97]. Согласно некоторым

геномным исследованиям, существует корреляция между полиморфизмом гена BDNF (Val66Met) и шизофренией, установленная методом ПЦР на цельной крови [98]. Кроме того, аналогичная корреляция была установлена между полиморфизмом гена BDNF и уровнем развития когнитивных навыков [99, 100]. Кроме того, полиморфизм Met-аллели BDNF ассоциирован с возрастом манифестации шизофрении и агрессивным фенотипом поведения шизофрении [25, 101]. Посмертные исследования показали, что уровень мРНК BDNF и TrkB, а также уровень белка BDNF снижаются в гиппокампе и префронтальной коре при шизофрении и основных психических расстройствах [88, 103]. Кроме того, было обнаружено снижение уровня других нейротрофинов, таких как фактор роста нервов (NGF) и рецептор NGF, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и нейротрофин-3 (NT-3) [25, 55-110]. Кроме того, на уровень BDNF в сыворотке крови может влиять фармакотерапия. В целом было обнаружено, что уровень BDNF снижается при лечении шизофрении [111-115]. В последнее время уровень нейрорегулина-1 (NRG1), его рецептора ErbB4, BDNF, ДНК-метилтрансферазы 1 (DNMT1) и транслокационных белков (TET1) в периферической крови показали многообещающую эффективность для прогностической диагностики впервые возникшего эпизода психоза [116].

4. 8 Нейромедиаторы как биомаркеры заболеваний психического спектра

Учитывая классическую моноаминовую гипотезу большого депрессивного расстройства, а так же исследования, проведенные на биомаркерах CSF для аффективных расстройств, можно выделить следующие биомаркеры: уровень 5-гидрокситриптамина (серотонина), дофамина и норадреналина, а также активности ферментов их обмена, а именно моноаминоксидазы и катехол-о-метилтрансферазы, участвующих в

деградации упомянутых нейромедиаторов до 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-HIAA), гомованилиновой кислоты (HVA) и 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля (MHPG) [117-38]. Кроме того, при большом депрессивном расстройстве были обнаружены периферические метаболические нарушения, связанные с патогенезом этого заболевания. [123]. Ранние исследования также показали, что изменения в уровнях центральных и периферических медиаторов являются отличительной чертой большого депрессивного расстройства. В частности, у пациентов с МДД наблюдались нарушения в обмене некоторых нейротрансмиттеров в периферической крови и в головном мозге, в том числе дофамина, глутамата, γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) и серотонина, которые, как считалось, были вовлечены в патогенез этого расстройства [124]. В этой связи метаболиты плазмы крови (ГАМК, дофамин, тирамин, кинуренин) могут быть использованы для точной дифференциальной диагностики пациентов с большим депрессивным расстройством и биполярным расстройством от здоровых индивидуумов [123, 124].

4. 9 Маркеры дофаминергической системы

Скорость абсорбции дофамина была оценена в качестве потенциального биомаркера при шизофрении [47]. Кроме того, было показаноо повышение уровня мРНК тирозинкиназы (TH), дофаминового транспортера (DAT) [119, 127], HVA (основного метаболита дофамина) и дофаминового рецептора D3 (DRD3), а также снижение уровня мРНК DRD4 при шизофрении [25, 29]. Кроме того, функциональная визуализация головного мозга, проведенная с помощью SPECT (ОФКТ) у пациентов с шизофренией, показала повышенный уровень синаптического дофамина [12], повышенное количество постсинаптических дофаминовых рецепторов и сигнальной трансдукции, а также амфетамин-индуцированный выброс дофамина в стриатуме [106]. Что касается дофаминергических метаболитов

при большом депрессивном расстройстве, то недавний мета-анализ показал, что здесь имеет место снижение только уровня CSF в HVA, но не уровня 5-HIAA или MHPG [131]. Еще одной областью для поиска биомаркеров-нейромедиаторов является связь между плотностью нейрорецепторов и личностными поведенческими характеристиками. Как показали недавние исследования в области молекулярной визуализации, существуют значительные корреляции между дофаминергическими маркерами и специфическими поведенческими чертами личности. В частности, были обнаружены корреляции между плотностью D2R в стриатуме и отрешенностью, степенью социальной изоляции [58-134]. И наоборот, связанные с психозом черты поведения, по-видимому, не связаны с D2R. Но было обнаружено, что амфетамин-индуцированный выброс дофамина в стриатуме связан с шизотипическими чертами личности [135]. Аналогично с использованием пресинаптического маркера [18F] ДОФА у пациентов с шизофренией установлено увеличение высвобождения дофамина [79].

4. 10 Маркеры серотонинергической системы

Изменения в серотонинергической системе были зарегистрированы у пациентов с шизофренией [137]. Они заключались в сведениях о снижении уровня 5-HTT-рецепторов в лобной коре [92-140]. Сообщалось об изменении уровней 5-HT1A и 5-HT1B и снижении уровня 5HT2a рецепторов в префронтальной коре и гиппокампе у пациентов с биполярным расстройством и большим депрессивным расстройством [114]. Кроме того, было обнаружено снижение уровня серотонина в плазме крови. Одновременно уровень серотонина в тромбоцитах был выше при шизофрении [137]. Изучение биологических основ поведения с использованием методов молекулярной визуализации имеет ряд преимуществ, поскольку помогает выявить заболевания на ранних стадиях, прогнозировать течение и оптимально подбирать лечение психических

заболеваний. В частности, эти методы могут быть использованы для изучения взаимосвязи между активностью серотониновых рецепторов, социальным доверием и поиском новых потенциальных биомаркеров в психиатрии. [143].

4. 11 Глутаматергическая, ГАМКергическая, холинергическая системы

У больных шизофренией отмечается снижение уровня глутамата, глицина и Серина в ликворе и плазме крови, но повышенное содержание гомоцистеина [74,102]. Важным фактором при шизофрении является глутаматергическая дисфункция, в частности гипофункция рецептора N-метил-d-аспартата (NMDA), поскольку это может быть связано с возникновением отдельных симптомов шизофрении, индуцируемых возбуждающе-тормозным дисбалансом. Таким образом, введение антагониста NMDA-рецептора кетамина приводит к шизофрено-подобным когнитивным явлениям [70].

Было обнаружено, что у пациентов с шизофренией наблюдается снижение уровня ГАМК в плазме крови и понижение активности Альфа-5 субъединицы ГАМК-А рецептора в префронтальных областях мозга, а так же полиморфизм гена субъединицы ГАМК– А рецептора А2 [148-115]. Согласно специфической роли в модуляции ГАМК-рецептора, дефицит биосинтеза аллопрегнанолона, положительного аллостерического модулятора действия ГАМК на ГАМК-А-рецепторы, был обнаружен при ряде нервно-психических расстройств, таких как большое депрессивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), эпилепсия, послеродовая депрессия и нервная анорексия, а также при предменструальном синдроме и ожирении [151-51]. Особое внимание направлено на нейростероиды - ингибиторы NMDA-опосредованной возбуждающей нейропередачи [25]. Установлено, что у женщин с

посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) изменяется активность метаболических путей превращения прогестерона в ГАМК-ергические нейростероиды аллопрегнанолон и прегнанолон [158]. Это важная мишень для потенциальной терапии ПТСР, учитывая роль эндоканнабиноидной системы и связанных с ней нейростероидов [159].

В ряде исследований было продемонстрировано участие холинергической системы в психических расстройствах. Например, исследования показали, что никотиновые и мускариновые рецепторы снижают активность в таламусе и фронтальной коре [160-125]. Таким образом, изучение этих систем может также привести к выявлению новых биомаркеров и лекарственных мишеней при этих заболеваниях.

4. 12 Эпигенетические факторы

Эпигенетика – это изучение закономерностей изменений экспрессии генов, вызванных факторами, не затрагивающими последовательности нуклеотидов в ДНК [163]. Новые методы, такие как геномика, эпигеномика, транскриптомика и протеомика, более подробно изучают связанные со стрессом нарушения регуляции активности генома, позволяя обнаружить новые биомаркеры и мишени для новых методов лечения по сравнению со стандартными биохимическими анализами. Многие психиатрические пациенты имеют изменения в выраженности реакции на стрессовые факторы, а именно активность симпатоадреналовой системы [164]. Гормоны стресса (катехоламины и глюкокортикоиды) и иммунные медиаторы (цитокины) обеспечивают связь между периферическими и центральными звеньями регуляции и являются примером функциональных биомаркеров стрессовых состояний, обнаруженных при ПТСР [46]. Эта связь подтверждается также тем, что у аффективных и психотических пациентов наблюдается повышенная секреция кортизола и увеличенный размер гипофиза с гиперактивностью симпатоадреналовой оси [166-168]. Недавно

молекулярные исследования обнаружили аберрантную экспрессию микроРНК в различных биологических субстанциях, полученных от психиатрических пациентов, в том числе нервной ткани, плазме, сыворотке и периферической крови. Такие исследования могут быть полезными биомаркерами в исследованиях большого депрессивного расстройства, шизофрении или биполярного расстройства [169-134], поскольку определенные паттерны экспрессии генов обнаружены у лиц, страдающих этими заболеваниями [27-183]. Недавний метаанализ показал, что использование микроРНК, полученных из периферической крови, особенно из лейкоцитов, полученных от пациентов, может привести к созданию полезного набора биомаркеров для диагностики шизофрении [122]. Кроме того, генные мишени-кандидаты этих микроРНК были связаны с повышенным риском развития биполярного расстройства, включая такие явления, как циркадные ритмы, нейрогенез и обмен кальция [25]. МикроРНК - это некодирующие молекулы РНК длиной ~22 нуклеотида, которые являются важными регуляторами посттранскрипционной экспрессии генов. Они могут приводить к ускорению или ингибированию трансляции [185]. МикроРНК-16 является посттранскрипционным репрессором транспортера серотонина (SERT) и действует как центральный регулятор экспрессии SERT. Он обеспечивает механизм адаптивных изменений экспрессии SERT в моноаминергических нейронах, которые могут дифференцироваться либо в серотонинергические (1C115-HT), либо в норадренергические (1C11NE нейроэктодермальная клеточная линия) нейрональных клеток [186]. МикроРНК-134 подавляет трансляцию мРНК LIMK1 протеинкиназы, которая влияет на развитие дендритного отдела позвоночника. МиРНК-опосредованное подавление трансляции происходит опосредованно экзогенными стимулами, такими как BDNF, который стал ключевым медиатором для синаптической пластичности, нейрональной интеграции и нейропластичности [187]. Показано, что уровень микроРНК-134 при биполярном расстройстве обратно коррелирует с тяжестью маниакальных

симптомов [187]. Хромосома 8p, содержащая, по меньшей мере, семь транскрибируемых микроРНК, была ассоциирована с такими расстройствами, как аутизм и шизофрения. У пациентов с синдромом Ди Георга и делецией 22q11.2 наблюдается дефицит экспрессии субъединицы комплекса DGCR8, что приводит к снижению биосинтеза микроРНК и приводит к 30-кратному увеличению риска развития шизофрении [187, 188]. Функциональные мишени этих микроРНК включают ряд генов, которые вовлечены в развитие шизофрении, таких как BDNF, рецептор дофамина D1, синаптический белок NRG1 и ген EGR3 [188]. Кроме того, было обнаружено, что микроРНК-219 подавляет функцию NMDA-рецепторов, выступая в качестве неотъемлемого компонента сигнального каскада NMDA-рецепторов. МикроРНК-219 может непосредственно модулировать активность NMDA-рецептора, регулируя экспрессию компонентов в этом каскаде [140].

4. 13 Фармакогеномные биомаркеры

Важным звеном индивидуализации фармакологического применения психотропных препаратов является изучение семейства ферментов цитохрома P450 [12, 13, 189]. Эти ферменты играют важнейшую роль в метаболизме лекарственных средств и поэтому их изучение необходимо при решении вопросов, связанных с эффективностью и токсичностью лекарственных средств. Большинство клинических лабораторных тестов анализируют взаимодействие лекарственных субстанций с изоферментами CYP2D6 и CYP2C19, учитывая, что они участвуют в метаболизме многих лекарств и их комбинаций. Фармакогеномика оказывает содействие при определении режима дозирования и потенциальных побочных эффектов от применения лекарственных средств. Это в конечном итоге приведет к персонализации выбора препарата и определения режима его приема с учетом генетики и конкретных фенотипических проявлений заболеваний [15, 27, 190].

4. 14 Электрофизиологические биомаркеры

Дисрегуляция вегетативной (автономной) нервной системы (АНС) играет важную роль в развитии патологий [135, 192], в том числе и при стрессе. Соответственно, частота сердечных сокращений в состоянии покоя (ЧСС), вариабельность сердечного ритма (ВСР), частота дыхания (ЧД), температура кожных покровов (ТК) и электропроводимость кожи (ПК) являются общепринятыми клиническими методами оценки состояния АНС, а ВСР является наиболее использующимся параметром для оценки симпато-вагусного баланса [30-123]. Недавние исследования показывают, что ценные сведения о течении и механизмах стресса могут быть получены из данных, электроэнцефалографических исследований (ЭЭГ) [18]. У психиатрических пациентов наблюдается дисбаланс АНС, особенно во время психозов [199-201] и депрессии [202-204]. Существуют также симпато-вагусные изменения у пациентов, страдающих тревожностью и фобиями, социальной тревожностью [19-94], алкогольной зависимостью [65,95] и когнитивными нарушениями [210]. С учетом индивидуальных особенностей конкретного пациента, электрофизиологические параметры могут быть возможными биомаркерами для использования в психиатрии, даже если некоторые параметры (RR, RHR, LF и HF параметры ВСР) более устойчивы и стабильны во времени, чем другие (SC, ST, параметры временной области ВСР) [31,224].

4. 15 Микробиота кишечника

Микробиота состоит более чем из 100 триллионов комменсальных бактерий, находящихся в симбиозе с человеческим организмом, в дистальном отделе кишечника, и может быть исследована с помощью метаболомного анализа [спектроскопия, ядерный магнитный резонанс (ЯМР)] кала [44, 126]. Бактерии могут синтезировать ГАМК, триптофан, 5-НТ, а также некоторые нейромедиаторы и моноамины. Таким образом,

кишечная микробиота может регулировать многие виды деятельности в головном мозге, включая нейрогенез, экспрессию генов клеток миелиновых оболочек в префронтальной коре - важной области мозга, участвующей в тревожном и социальном поведении, серотонинергическую нейротрансмиссию, а также реакцию на стресс и принимаемые антидепрессанты [45-83]. Поскольку кишечная микробиота также может контролировать функциональное состояние мозга, ее компоненты могут быть использованы как в качестве биомаркеров, так и в качестве потенциальных мишеней для нужд психиатрии [40]. Кроме того, при эпигенетических исследованиях шизофрении следует также учитывать влияние микробиоты [57, 52]. У лиц, страдающих большим депрессивным расстройством наблюдается увеличение присутствия в микрофлоре кишечника бактерий родов Eggerthella, Holdemania, Gelria, Turicibacter, Paraprevotella, и Anaerofilm, с преобладанием Bacteroidales, Oscillibacter, и Alistipes, и снижение количества бифидобактерий, Lachnospiraceae и Lactobacillus [53-82], с высоким уровнем сывороточных IgM и IgA [99]. Интересно, что диета и депрессия тесно связаны через кишечную микробиоту. Пищевые волокна могут изменять состав кишечной флоры и влиять на мозг и поведение [225]. Действительно, более высокое потребление пищевых волокон (фруктов и овощей) приводит к более низкой распространенности большого депрессивного расстройства [89]. В частности, Средиземноморская диета может оказывать некоторый протективный эффект, в то время как западная диета может увеличить риск развития депрессии из-за негативного воздействия на микробиоту [227]. Было показано, что пробиотическая комбинация Lactobacillus helveticus R0052 и Bifidobacterium longum R0175 благотворно влияет на устойчивость человека к стрессу [136]. В недавнем систематическом обзоре был сделан вывод, что у пациентов с нервной анорексией повышается присутствие в микробиоте Archaeon Methanobrevibacter smithii [229]. Methanobrevibacter smithii может быть эталоном биомаркеров для будущих исследований.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее сложившейся и признаваемой классификацией психических расстройств является международная классификация, в основе которой лежит этиологический принцип.

2. Молекулярные механизмы развития психических расстройств к настоящему времени полностью не раскрыты. Предположительно их связывают с нарушением обмена отдельных медиаторов и (или) нарушения взаимного баланса нейромедиаторных систем;

3. Наиболее часто в фармакотерапии применяются такие группы лекарственных средств как психолептики, психоаналептики, нормотимики и как вспомогательная группа – ноотроптые средства;

4. При исследовании и диагностике психических заболеваний наибольшее распространение получили биомаркеры нейровизуалзации, определение количественного содержания продуктов обмена нейромедиаторов в периферической крови, оценка состояния иммунной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Психиатрия нуждается в объективной, достоверной диагностической классификации, которая выходит за рамки модели диагностического и статистического руководства (DSM) по кластерам симптомов. Национальный институт психического здоровья США (NiMH) агрегатор исследовательских критериев и признаков (RDoc документации) [87] призвал к включению биологических маркеров для диагностики или лечения психических заболеваний. Однако было много критических обсуждений, и в настоящее время в психиатрии нет общепринятых специфических биомаркеров [87, 231]. Основной задачей медицины является поиск биомаркеров, помогающих правильно поставить диагноз, прогнозировать риск и ответ на лечение. В случае психических расстройств важно иметь четкие критерии для различения патологического поведения и соответствующие методы для классификации этих заболеваний и облегчения более раннего вмешательства для достижения лучших результатов. И одной из наиболее важных целей в психиатрической медицине является персонифицированный подход к лечению с целью прогнозирования ответа и терапевтических или побочных эффектов на уровне личности [210]. Таким образом, стоит с оптимизмом смотреть на имеющиеся возможности по разработке биомаркеров, которые в конечном итоге приведут к новым вмешательствам и персонализированным лекарствам, а также трансформируют возможности медицины предотвращать возникновение болезней и более эффективно лечить сложные психические расстройства [210]. Учитывая сложные взаимосвязи между генотипом, образом жизни, диетой, фармакологической терапией, воздействием окружающей среды и микрофлорой кишечника, наиболее амбициозными целями стали открытие новых фармакологических мишеней и рационализация использования известных препаратов. Наконец, имеющиеся сведения позволяют исследователям, установив связь между несколькими типами биомаркеров, учтя, что психические расстройства являются сложными заболеваниями, разрабатывать наиболее оптимальные подходы к

терапии этих состояний. Это может привести к улучшению лечения психиатрических пациентов на индивидуальном уровне для достижения наилучших результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авруцкий Г. Я., Недува А. А. Лечение психически больных. – 2-е изд. М: Медицина, 1981. – 528 с.
2. Белялов Ф.И. Психические расстройства в практике терапевта. - И: РИО ИГМАПО, 2013. – 327с.
3. Виттхен Г.У. Энциклопедия психического здоровья. Пер. с нем. И.Я. Сапожниковой, Э.Л. Гушанского. – М: Алетейа, 2006. – 552с. – (Гуманистическая психиатрия).
4. Воскресенский Б.А Учебно-методическое пособие для медицинской психологии. 2006-36с.
5. Евтушенко В. Я. О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании. М: Изд-во ЗАО 2009. – 302 с.
6. Спасенников Б.А., Спасенников С.Б. Психические расстройства и их уголовно-правовое значение. – М: 2011. – 270 с. – 1000 экз.
7. Снежневский А. В., Смулевич. А. Б., Тиганов А. С., Вартанян М. Е. Маникально-депрессивный психоз. Редактор: В. Д. Москаленко. – 2-е изд. – М: Медицина, 1985. – 416 с.
8. Тиганов А.С., Снежневский А.В., Руководство по психиатрии. Под ред. академика РАМН А.С.Тиганова. – М: Медицина,1999. – Т. в 2-х томах.
9. Куперман В. Б., Зислин И. М. Симуляция психоза: семиотика поведения / Русская литература и медицина / Под ред. К. А. Богданова, Ю. Мурашова, Р. Николози. – М: Новое издательство, 2006. – 290-302с.
10. Пуховский Н. Н. Терапия ментальных расстройств или другая психиатрия. Учебное пособие для студентов высших учебных заведений. – М: Академический проект, 2003. – 240с.
11. Обухов С. Г. Курс лекций по психиатрии. Пособие для студентов медицинских вузов. Г.2006-132с.
12. Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS et al. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A . 2000. 97:8104–8109.

13. Alawieh A, Zaraket FA, Li JL, Mondello S, Nokkari A, Razafsha M et al Systems biology, bioinformatics, and biomarkers in neuropsychiatry. Front Neurosci. 2012. 6:187. https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00187

14. Alda M. Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics. Mol Psychiatry 20(6): 2015.661–670

15. Anderson A, Cohen MS. Decreased small-world functional network connectivity and clustering across resting state networks in schizophrenia: an fMRI classification tutorial. Front Hum Neurosci 7:520. 2013. 00520.https://doi.org/10.3389/fnhum.

16. Arrue A, Davila R, Zumarraga M, Basterreche N, Gonzalez-Torres MA, Goienetxea B et al. GABA and homovanillic acid in the plasma of Schizophrenic and bipolar I patients. Neurochem Res. 2010.35:247–253

17. Asevedo E, Rizzo LB, Gadelha A, Mansur RB, Ota VK, Berberian AA et al. Peripheral interleukin-2 level is associated with negative symptoms and cognitive performance in schizophrenia. Physiol Behav 129. 2014:194–198

18. Alonso JF, Romero S, Ballester MR, Antonijoan RM, Mañanas MA et al. Stress assessment based on EEG univariate features and functional connectivity measures. Physiol Meas. 2015. 36(7):1351–1365

19. Alvares GA, Quintana DS, Kemp AH, Van Zwieten A, Balleine BW, Hickie IB et al. Reduced heart rate variability in social anxiety disorder: associations with gender and symptom severity. PLoS One. 2013. 8(7): e70468. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070468

20. Baghai TC, Varallo-Bedarida G, Born C, Häfner S, Schüle C, Eser D et al. Classical risk factors and inflammatory biomarkers: one of the missing biological links between cardiovascular disease and major depressive disorder. 2018. Int J Mol Sci 19(6):E1740. https://doi.org/10.3390/ijms19061740

21. Banigan MG, Kao PF, Kozubek JA, Winslow AR, Medina J, Costa J et al. Differential expression of exosomal microRNAs in prefrontal cortices of schizophrenia and bipolar disorder patients. PLoS One. 2013. 8(1): e48814. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048814

22. Barua S, Begum S, Ahmed MU. Supervised machine learning algorithms to diagnose stress for vehicle drivers based on physiological sensor signals. Stud Health Technol Inform. 2015. 211:241–248

23. Bauer IE, Pascoe MC, Wollenhaupt-Aguiar B, Kapczinski F, Soares JC. Inflammatory mediators of cognitive impairment in bipolar disorder. J Psychiatr Res. 2014. 56:18–27

24. Bailey DL, Pichler BJ, Gückel B, Barthel H, Beer AJ, Botnar R et al. Combined PET/MRI: from Status Quo to Status Go. Summary report of the fifth international workshop on PET/MR imaging, February 15–19, 2016, Tübingen, Germany. Mol Imaging Biol 18(5):637–650

25. Belelli D, Lambert JJ. Neurosteroids: endogenous regulators of the GABA(A) receptor. Nat Rev Neurosci. 2005.6:565–575

26. Benros ME, Mortensen PB, Eaton WW. Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia. Ann N Y Acad Sci. 2012. 1262:56–66

27. Beveridge NJ, Tooney PA, Carroll AP, Gardiner E, Bowden N, Scott RJ et al. Dysregulation of miRNA 181b in the temporal cortex in schizophrenia. Hum Mol Genet. 2008. 17(8):1156–1168

28. Beveridge NJ, Gardiner E, Carroll AP, Tooney PA, Cairns MJ. Schizophrenia is associated with an increase in cortical microRNA biogenesis. Mol Psychiatry. 2010. 15(12):1176–1189

29. Boneberg EM, Von Seydlitz E, Propster K, Watzl H, Rockstroh B, Illges H. D3 dopamine receptor mRNA is elevated in T cells of schizophrenic patients whereas D4 dopamine receptor mRNA is reduced in CD4+-T cells. J Neuroimmunol. 2006. 173:180–187

30. Bootsma M, Swenne CA, Van Bolhuis HH, Chang PC, Cats VM, Bruschke AV. Heart rate and heart rate variability as indexes of sympathovagal balance. Am J Phys. 1994. 266(4 Pt 2):H1565–H1571

31. Boutros NN, Mucci A, Vignapiano A, Galderisi S. Electrophysiological aberrations associated with negative symptoms in schizophrenia. Curr Top Behav Neurosci. 2014. 21:129–156

32. Boksa P. A way forward for research on biomarkers for psychiatric disorders. J Psychiatry Neurosci. 2013. 38(2):75–77

33. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. 2001. 69(3):89–95

34. Biomarkers and risk assessment: concepts and principles/published under the joint sponsorship of the United Nations environment Programme, the International Labour Organisation, and the World Health Organization. 1993. http://www.who.int/iris/handle/10665/39037

35. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. J Affect Disord. 2009. 113(1–2):1–20

36. Bora E, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. Biol Psychiatry.2010. 67:1097–1105

37. Burmistrova OA, Goltsov AY, Abramova LI, Kaleda VG, Orlova VA, Rogaev EI. MicroRNA in schizophrenia: genetic and expression analysis of miR-130b (22q11). Biochemistry (Mosc). 2007. 72:578–582

38. Bowers MB Lumbar CSF 5-hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid in affective syndromes. J Nerv Ment Dis. 1974.158(5):325–330

39. Cannon TD, Glahn DC, Kim J, Van Erp TG, Karlsgodt K, Cohen MS et al. Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in working memory in patients with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2005. 62:1071–1080

40. Cenit MC, Sanz Y, Codoñer-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. World J Gastroenterol. 2017. 23(30):5486–5498

41. Cerullo MA, Adler CM, Delbello MP, Strakowski SM.The functional neuroanatomy of bipolar disorder. Int Rev Psychiatry. 2009. 21:314–322

42. Chen J, Huang C, Song Y, Shi H, Wu D, Yang Y et al. Comparative proteomic analysis of plasma from bipolar depression and depressive disorder:

identification of proteins associated with immune regulatory. Protein Cell. 2015. 6(12):908–911

43. Cheng Y, Li Z, He S, Tian Y, He F, Li W. Elevated heat shock proteins in bipolar disorder patients with hypothalamic pituitary adrenal axis dysfunction. Medicine.(Baltimore).2018.97(27):e11089.https://doi.org/10.1097/MD.0000000000011089

44. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly.2012. Nature 488(7410):178–184

45. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. Mol Psychiatry. 2013. 18(6):666–673

46. Daskalakis NP, Cohen H, Nievergelt CM, Baker DG, Buxbaum JD, Russo SJ et al. New translational perspectives for blood-based biomarkers of PTSD: from glucocorticoid to immune mediators of stress susceptibility. Exp Neurol 284 2016. (Pt B):133–140

47. Dean B, Kulkarni J, Copolov DL, Shrikanthan P, Malone V, Hill C. Dopamine uptake by platelets from subjects with schizophrenia: a correlation with the delusional state of the patient. Psychiatry Res. 1992. 41:17–24

48. Dean B. Dissecting the syndrome of schizophrenia: progress toward clinically useful biomarkers. Schizophr Res Treat 2011:614730. 2011. https://doi.org/10.1155/2011/614730

49. De Witte L, Tomasik J, Schwarz E, Guest PC, Rahmoune H, Kahn RS et al. Cytokine alterations in first episode schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment. Schizophr Res. 2014. 154(1–4):23–29

50. Demirtaş M, Tornador C, Falcon C, López-Solà M, Hernández-Ribas R, Pujol J et al. Dynamic functional connectivity reveals altered variability in functional connectivity among patients with major depressive disorder. Hum Brain Mapp. 2016. 37(8):2918–2930

51. Dichtel LE, Lawson EA, Schorr M, Meenaghan E, Paskal ML, Eddy KT et al. Neuroactive steroids and affective symptoms in women across the weight spectrum. Neuropsychopharmacology. 2018. 43(6):1436–1444

52. Dinan TG, Borre YE, Cryan JF. Genomics of schizophrenia: time to consider the gut microbiome? Mol Psychiatry.2014. 19:1252–1257

53. Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? Neurogastroenterol Motil. 2013. 25:713–719

54. Dong D, Ming Q, Zhong X, Pu W, Zhang X, Jiang Y et al (2018) State-independent alterations of intrinsic brain network in current and remitted depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 89:475-480

55. Durany N, Michel T, Zochling R, Boissl KW, Cruz-Sanchez FF, Riederer P et al (2001) Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses. Schizophr Res 52:79–86

56. Endres D, Perlov E, Baumgartner A, Hottenrott T, Dersch R, Stich O et al (2015) Immunological findings in psychotic syndromes: a tertiary care hospital's CSF sample of 180 patients. Front Hum Neurosci 9:476. https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00476

57. Fabi E, Fusco A, Valiante M, Celli R. Genetics and epigenetics of schizophrenia. Clin Ter. 2013. 164:e319–e324

58. Farde L, Gustavsson JP, Jönsson E (1997) D2 dopamine receptors and personality traits. Nature 385:590. 1997. https://doi.org/10.1038/385590a0

59. Farde L, Plavén-Sigray P, Borg J, Cervenka S. Brain neuroreceptor density and personality traits: towards dimensional biomarkers for psychiatric disorders. Philos Trans R Soc Lond Ser B Biol Sci. 2018. 373(1744). https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0156

60. Fan HM, Sun XY, Niu W, Zhao L, Zhang QL, Li WS et al. Altered microRNA expression in peripheral blood mononuclear cells from young patients with schizophrenia. J Mol Neurosci. 2015. 56(3):562–571

61. Fleck DE, Ernest N, Adler CM, Cohen K, Eliassen JC, Norris M et al Prediction of lithium response in first-episode mania using the LITHium Intelligent

Agent (LITHIA): pilot data and proof-of-concept. Bipolar Disord. 2017. 19(4):259–272

62. Fornito A, Yoon J, Zalesky A, Bullmore ET, Carter CS. General and specific functional connectivity disturbances in first-episode schizophrenia during cognitive control performance. Biol Psychiatry. 2011. 70(1):64–72

63. Fu CH, Steiner H, Costafreda SG. Predictive neural biomarkers of clinical response in depression: a meta-analysis of functional and structural neuroimaging studies of pharmacological and psychological therapies. Neurobiol Dis. 2012. 52:75–83

64. Fulzele S, Pillai A. Decreased VEGF mRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenia subjects. Schizophr Res. 2009. 115:372–373

65. Garland EL, Franken IH, Sheetz JJ, Howard MO. Alcohol attentional bias is associated with autonomic indices of stress-primed alcohol cue-reactivity in alcohol-dependent patients. Exp Clin Psychopharmacol. 2012. 20(3):225–235

66. Goff DC, Zeng B, Ardekani BA, Diminich ED, Tang Y, Fan X et al Association of hippocampal atrophy with duration of untreated psychosis and molecular biomarkers during initial antipsychotic treatment of first-episode psychosis. JAMA Psychiat. 2018. 75(4):370–378

67. Grillo RW, Ottoni GL, Leke R, Souza DO, Portela LV, Lara DR Reduced serum BDNF levels in schizophrenic patients on clozapine or typical antipsychotics. J Psychiatr Res. 2007. 41:31–35

68. Guan ZZ, Zhang X, Blennow K, Nordberg A (1999) Decreased protein level of nicotinic receptor alpha7 subunit in the frontal cortex from schizophrenic brain. Neuroreport. 1999. 10:1779–1782

69. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1β, tumour necrosis factorα and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. Brain Behav Immun. 2015. 49:206–215

70. Haaf M, Leicht G, Curic S, Mulert C. Glutamatergic deficits in schizophrenia - biomarkers and pharmacological interventions within the ketamine model. Curr Pharm Biotechnol. 2018. 19(4):293–307

71. Hacimusalar Y, Eşel E. Suggested biomarkers for major depressive disorder. Noro Psikiyatr Ars. 2018. 55(3):280–290

72. Han KM, Kim YK (2018) Promising neural diagnostic biomarkers and predictors of treatment outcomes for psychiatric disorders: novel neuroimaging approaches. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. pii: S0278-5846(18)30773-5. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.10.001

73. Hashimoto K, Bruno D, Nierenberg J, Marmar CR, Zetterberg H, Blennow K et al. Abnormality in glutamine-glutamate cycle in the cerebrospinal fluid of cognitively intact elderly individuals with major depressive disorder: a 3-year follow-up study. Trans Psychiatry. 2016. 6:e744. https://doi.org/10.1038/tp.2016.8

74. Hashimoto K, Engberg G, Shimizu E, Nordin C, Lindstrom LH, Iyo M Reduced D-serine to total serine ratio in the cerebrospinal fluid of drug naive schizophrenic patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2005. 29:767–769

75. Hattori K, Ota M, Sasayama D, Yoshida S, Matsumura R, Miyakawa T et al. Increased cerebrospinal fluid fibrinogen in major depressive disorder. Sci Rep. 2015. 5:11412. https://doi. org/10.1038/srep11412

76. Hibar DP, Westlye LT, van Erp TG, Rasmussen J, Leonardo CD, Faskowitz J et al. Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. Mol Psychiatry. 2016. 21(12):1710–1171

77. He H, Sui J, Yu Q, Turner JA, Ho BC, Sponheim SR et al. Altered small-world brain networks in schizophrenia patients during working memory performance.PLoSOne. 2012. 7(6): e38195. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038195

78. Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. Am J Psychiatry. 2005. 162:2233–2245

79. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, Murray RM, Valli I, Tabraham P et al. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2009. 66(1):13–20

80. Howren MB, Lamkin DM, Suls J Associations of depression with Creactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. Psychosom Med. 2009.71:171-186

81. Houenou J, Boisgontier J, Henrion A, d'Albis MA, Dumaine A, Linke J et al. A multilevel functional study of a SNAP25 at-risk variant for bipolar disorder and schizophrenia. J Neurosci 37. 2017. (43):10389–10397

82. Hughes C, Davoodi-Semiromi Y, Colee JC, Culpepper T, Dahl WJ, Mai V et al Galactooligosaccharide supplementation reduces stress-induced gastrointestinal dysfunction and days of cold or flu: a randomized, double-blind, controlled trial in healthy university students. Am J Clin Nutr. 2011. 93:1305-1311

83. Hoban AE, Stilling RM, Ryan FJ, Shanahan F, Dinan TG, Claesson MJ et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. Transl Psychiatry. 2016. 6:e774. https://doi.org/10.1038/tp.2016.42

84. Hyland K. Inherited disorders affecting dopamine and serotonin: critical neurotransmitters derived from aromatic amino acids. J Nutr. 2007. 137(6 Suppl 1):1568S–1572S; discussion 1573S–1575S

85. Higa GS, De Sousa E, Walter LT, Kinjo ER, Resende RR, Kihara AH MicroRNAs in neuronal communication. Mol Neurobiol. 2014. 49(3):1309–1326

86. Hurko O. The uses of biomarkers in drug development. Ann N Y Acad Sci. 2009. 1180:1–10

87. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K et al Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. Am J Psychiatry. 2010. 167(7):748–751

88. Issa G, Wilson C, Terry AV Jr, Pillai A. An inverse relationship between cortisol and BDNF levels in schizophrenia: data from human postmortem and animal studies. Neurobiol Dis. 2010. 39:327–333

89. Jørgensen BP, Hansen JT, Krych L, Larsen C, Klein AB, Nielsen DS et al A possible link between food and mood: dietary impact on gut microbiota and

behavior in BALB/c mice. PLoS One. 2014. 9(8):e103398. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103398

90. Janelidze S, Ventorp F, Erhardt S, Hansson O, Minthon L, Flax J et al Altered chemokine levels in the cerebrospinal fluid and plasma of suicide attempters. Psychoneuroendocrinology. 2013. 38:853–862

91. Joyce JN, Shane A, Lexow N, Winokur A, Casanova MF, Kleinman JE Serotonin uptake sites and serotonin receptors are altered in the limbic system of schizophrenics. Neuropsychopharmacology.1993. 8:315–336

92. Joyce JN, Gurevich EV. Alterations in the cortical serotonergic system in schizophrenia: a postmortem study. Biol Psychiatry. 1997. 42:529–545

93. Kale A, Joshi S, Pillai A, Naphade N, Raju M, Nasrallah H et al Reduced cerebrospinal fluid and plasma nerve growth factor in drug-naive psychotic patients. Schizophr Res. 2009. 115:209–214

94. Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS, Weiss ST. Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety (data from the Normative Aging Study). Am J Cardiol. 1995. 75(14):882–885

95. Karpyak VM, Romanowicz M, Schmidt JE, Lewis KA, Bostwick JM Characteristics of heart rate variability in alcohol-dependent subjects and nondependent chronic alcohol users. Alcohol Clin Exp Res. 2014. 38(1):9–26

96. Katahira K, Yamashita Y. A theoretical framework for evaluating psychiatric research strategies. Comput Psychiatr. 2017. 1:184–207

97. Keener MT, Phillips ML. Neuroimaging in bipolar disorder: a critical review of current findings. Curr Psychiatry Rep. 2007. 9(6):512–520

98. Kern S, Skoog I, Börjesson-Hanson A, Blennow K, Zetterberg H, Östling S et al. Higher CSF interleukin-6 and CSF interleukin-8 in current depression in older women. Results from a population-based sample. Brain Behav Immun. 2014. 41:55–58

99. Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J et al Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. J Psychiatr Res. 2016. 82:109–118

100. Kirch DG, Alexander RC, Suddath RL, Papadopoulos NM, Kaufmann CA, Daniel DG et al. Blood-CSF barrier permeability and central nervous system immunoglobulin G in schizophrenia. J Neural Transm. 1992. 89:219–232

101. Kirch DG, Kaufmann CA, Papadopoulos NM, Martin B, Weinberger DR. Abnormal cerebrospinal fluid protein indices in schizophrenia. Biol Psychiatry. 1985. 20:1039–1046

102. Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. Neurosci Lett. 1980. 20:379–382

103. Kim AH, Reimers M, Maher B, Williamson V, McMichael O, McClay JL et al. MicroRNA expression profiling in the prefrontal cortex of individuals affected with schizophrenia and bipolar disorders. Schizophr Res. 2010. 124(1–3):183–191

104. Kubicki M, Mccarley R, Westin CF, Park HJ, Maier S, Kikinis R et al. A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. J Psychiatr Res. 2007. 41:15–30

105. Kuipers SD, Bramham CR. Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy. Curr Opin Drug Discov Devel. 2006. 9:580–586

106. Laruelle M, Abi-Dargham A, Van Dyck CH, Gil R, D'souza CD, Erdos J et al. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. Proc Natl Acad Sci. 1996. U S A 93:9235–9240

107. Laruelle M, Abi-Dargham A, Casanova MF, Toti R, Weinberger DR, Kleinman JE. Selective abnormalities of prefrontal serotonergic receptors in schizophrenia. A postmortem study. Arch Gen Psychiatry.1993. 50:810–818

108. Lai CY, Lee SY, Scarr E, Yu YH, Lin YT, Liu CM. Aberrant expression of microRNAs as biomarker for schizophrenia: from acute state to partial remission, and from peripheral blood to cortical tissue. Transl Psychiatry. 2016. 6:e717. https://doi.org/10.1038/tp.2015.213

109. Lawrie SM, Abukmeil SS Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. Br J Psychiatry. 1998. 172:110–120

110. Lee BH, Hong JP, Hwang JA, Ham BJ, Na KS, Kim WJ et al Alterations in plasma vascular endothelial growth factor levels in patients with schizophrenia before and after treatment. Psychiatry Res.2015. 228:95–99

111. Lozupone M, Panza F, Piccininni M, Copetti M, Sardone R, Imbimbo BP et al. Social dysfunction in older age and relationships with cognition, depression, and apathy: the GreatAGE Study. J Alzheimers Dis. 2018. 65(3):989–1000

112. Lozupone M, Seripa D, Stella E, La Montagna M, Solfrizzi V, Quaranta N et al. Innovative biomarkers in psychiatric disorders: a major clinical challenge in psychiatry. Expert Rev Proteomics. 2017. 14(9):809–824

113. Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, Yucel M. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. J Affect Disord. 2009. 117:1–17

114. Lopez-Figueroa AL, Norton CS, Lopez-Figueroa MO, Armellini-Dodel D, Burke S, Akil H et al. Serotonin 5-HT1A, 5-HT1B, and 5-HT2A receptor mRNA expression in subjects with major depression, bipolar disorder, and schizophrenia. Biol Psychiatry. 2004. 55:225–233

115. Lo WS, Harano M, Gawlik M, Yu Z, Chen J, Pun FW et al. GABRB2 association with schizophrenia: commonalities and differences between ethnic groups and clinical subtypes. Biol Psychiatry. 2007. 61:653–660

116. Lovick T. SSRIs and the female brain–potential for utilizing steroid-stimulating properties to treat menstrual cycle-linked dysphorias. J Psychopharmacol. 2013. 27:1180–1185

117. Liu Y, Liang M, Zhou Y, He Y, Hao Y, Song M et al Disrupted small-world networks in schizophrenia. Brain. 2008. 131(4):945–961

118. Li L, Ji E, Han X, Tang F, Bai Y, Peng D et al. Cortical thickness and subcortical volumes alterations in euthymic bipolar I patients treated with different

mood stabilizers. Brain Imaging Behav Aug 25. 2018. https://doi.org/10.1007/s11682-018-9950-9. [Epub ahead of print]

119. Liu L, Jia F, Yuan G, Chen Z, Yao J, Li H et al. Tyrosine hydroxylase, interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha are overexpressed in peripheral blood mononuclear cells from schizophrenia patients as determined by semi-quantitative analysis. Psychiatry Res. 2010. 176:1–7

120. Li C, Tao H, Yang X, Zhang X, Liu Y, Tang Y et al. Assessment of a combination of Serum Proteins as potential biomarkers to clinically predict Schizophrenia. Int J Med Sci. 2018. 15(9):900–906

121. Liu L, Yuan G, Cheng Z, Zhang G, Liu X, Zhang H Identification of the mRNA expression status of the dopamine D2 receptor and dopamine transporter in peripheral blood lymphocytes of schizophrenia patients. PLoS One. 2013. 8:e75259. https://doi.org/10.1371/journal. pone.0075259

122. Liu S, Zhang F, Wang X, Shugart YY, Zhao Y, Li X et al. Diagnostic value of blood-derived microRNAs for schizophrenia: results of a meta-analysis and validation. Sci Rep. 2017.7(1):15328. https://doi.org/10.1038/s41598-017-15751-5

123. Lin HP, Lin HY, Lin WL, Huang AC. Effects of stress, depression, and their interaction on heart rate, skin conductance, finger temperature, and respiratory rate: sympathetic-parasympathetic hypothesis of stress and depression. J Clin Psychol. 2011. 67(10):1080–1091

124. Lydon-Staley DM, Bassett DS. Network neuroscience: a framework for developing biomarkers in psychiatry. Curr Top Behav Neurosci. 2018. 40:79-109

125. Mancama D, Arranz MJ, Landau S, Kerwin R. Reduced expression of the muscarinic 1 receptor cortical subtype in schizophrenia. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2003. 119b:2–6

126. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut–brain communication. Nat Rev Neurosci.2011. 12(8):453–466

127. Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimized treatment. Br Med Bull.2003. 65:193–207

128. Maletic V, Raison C. Integrated neurobiology of bipolar disorder. Front Psych. 2014. 5:98. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2014.00098

129. Miller BJ, Culpepper N, Rapaport MH. C-reactive protein levels in schizophrenia: a review and meta-analysis. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2014. 7(4):223–230

130. Miller BH, Zeier Z, Xi L, Lanz TA, Deng S, Strathmann J et al MicroRNA-132 dysregulation in schizophrenia has implications for both neurodevelopment and adult brain function. Proc Natl Acad Sci. U S A. 2012. 109(8):3125–3130

131. Mohammadi A, Rashidi E, Amooeian VG. Brain, blood, cerebrospinal fluid, and serum biomarkers in schizophrenia. Psychiatry Res. 2018. 265:25–38

132. McGorry P, Keshavan M, Goldstone S, Amminger P, Allott K, Berk M et al. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. World Psychiatry. 2014. 13(3):211–223

133. Moorhead TW, McKirdy J, Sussmann JE, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC et al. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. Biol Psychiatry. 2007. 62(8):894–900

134. Moreau MP, Bruse SE, David-Rus R, Buyske S, Brzustowicz LM. Altered microRNA expression profiles in postmortem brain samples from individuals with schizophrenia and bipolar disorder. Biol Psychiatry. 2011. 69(2):188–193

135. Moodithaya S, Avadhany ST Gender differences in age-related changes in cardiac autonomic nervous function. J Aging Res.2012. 2012:679345. https://doi.org/10.1155/2012/679345

136. Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, Desor D, Javelot H, Rougeot C Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in healthy human volunteers. Gut Microbes.2011. 2:256–261

137. Muck-Seler D, Pivac N, Jakovljevic M. Sex differences, season of birth and platelet 5-HT levels in schizophrenic patients. J Neural Transm. 1999. 106(3–4):337–347

138. Müller N, Dobmeier P, Empl M, Riedel M, Schwarz M, Ackenheil M Soluble IL-6 receptors in the serum and cerebrospinal fluid of paranoid schizophrenic patients. Eur Psychiatry. 1997.12:294–299

139. Numata S, Ueno S, Iga J, Yamauchi K, Hongwei S, Ohta K et al. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism in schizophrenia is associated with age at onset and symptoms. Neurosci Lett.2006. 401:1–5

140. Narahari A, Hussain M, Sreeram V MicroRNAs as biomarkers for psychiatric conditions: a review of current research. Innov Clin Neurosci. 2017.14(1–2):53-55

141. Nawa H, Takahashi M, Patterson PH. Cytokine and growth factor involvement in schizophrenia–support for the developmental model. Mol Psychiatry.2000. 5:594–603

142. Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan HJ. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. Arch Gen Psychiatry. 1998. 55:433–440

143. Neeman G, Blanaru M, Bloch B, Kremer I, Ermilov M, Javitt DC et al Relation of plasma glycine, serine, and homocysteine levels to schizophrenia symptoms and medication type. Am J Psychiatry.2005. 162:1738–1740

144. Nemeroff CB Understanding the pathophysiology of postpartum depression: implications for the development of novel treatments. Neuron.2008. 59:185–186

71. Nikkila H, Müller K, Ahokas A, Miettinen K, Andersson LC, Rimón R Abnormal distributions of T-lymphocyte subsets in the cerebrospinal fluid of patients with acute schizophrenia. Schizophr Res.1995. 14:215–221

187. Niznikiewicz MK, Kubicki M, Shenton ME Recent structural and functional imaging findings in schizophrenia. Curr Opin Psychiatry.2003 16:123–147. 37. Wang L, Metzak PD, Honer WG, Woodward TS. Impaired efficiency of functional networks underlying episodic memory-for-context in schizophrenia. J Neurosci.2010. 30(39):13171–13179

188. Neves-Pereira M, Cheung JK, Pasdar A, Zhang F, Breen G, Yates P et al BDNF gene is a risk factor for schizophrenia in a Scottish population. Mol Psychiatry.2005. 10:208–212

189. Ngounou Wetie AG, Sokolowska I, Wormwood K, Beglinger K, Michel TM, Thome J. Mass spectrometry for the detection of potential psychiatric biomarkers. J Mol Psychiatry. 2013.1(1):8. https://doi.org/10.1186/2049-9256-1-8

190. Ogbonnaya ES, Clarke G, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF, O'Leary OF. Adult hippocampal neurogenesis is regulated by the microbiome. Biol Psychiatry.2015. 78(4):e7–e9. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.12.023

191. Ogawa S, Tsuchimine S, Kunugi H. Cerebrospinal fluid monoamine metabolite concentrations in depressive disorder: a meta-analysis of historic evidence. J Psychiatr Res. 2018. 105:137–146

192. Ogawa S, Hattori K, Sasayama D, Yokota Y, Matsumura R, Matsuo J et al. Reduced cerebrospinal fluid ethanolamine concentration in major depressive disorder. Sci Rep. 2015. 5:7796. https://doi.org/10.1038/srep07796

193. Olbrich R, Kirsch P, Pfeiffer H, Mussgay L. Patterns of recovery of autonomic dysfunctions and neurocognitive deficits in schizophrenics after acute psychotic episodes. J Abnorm Psychol. 2001. 110(1):142–150

194. Orlovska-Waast S, Köhler-Forsberg O, Brix SW, Nordentoft M, Kondziella D, Krogh J et al. Cerebrospinal fluid markers of inflammation and infections in schizophrenia and affective disorders: a systematic review and meta-analysis. Mol Psychiatry. 2018. https://doi. org/10.1038/s41380-018-0220-4.

195. Padula MC, Scariati E, Schaer M, Eliez S. A mini review on the contribution of the anterior cingulate cortex in the risk of psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. Front Psych. 2018. 9:372. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00372

196. Pan JX, Xia JJ, Deng FL, Liang WW, Wu J, Yin BM et al. Diagnosis of major depressive disorder based on changes in multiple plasma neurotransmitters: a targeted metabolomics study. Transl Psychiatry. 2018. 8(1):130. https://doi.org/10.1038/s41398-018-0183-x

197. Pazzaglia PJ, Post RM, Rubinow D, Kling MA, Huggins TS, Sunderland T Cerebrospinal fluid total protein in patients with affective disorders. Psychiatry Res. 1995. 57:259–266

198. Panza F, Lozupone M, Stella E, Lofano L, Gravina C, Urbano M Psychiatry meets pharmacogenetics for the treatment of revolving door patients with psychiatric disorders. Expert Rev Neurother.2016. 16(12):1357–1369

199. Panza F, Lozupone M, Stella E, Miscio G, La Montagna M, Daniele A The pharmacogenetic road to avoid adverse drug reactions and therapeutic failures in revolving door patients with psychiatric illnesses: focus on the CYP2D6 isoenzymes. Expert Rev Precis Med Drug Dev. 2016. 1(5):431–442

200. Pasternak O, Kelly S, Sydnor VJ. Advances in microstructural diffusion neuroimaging for psychiatric disorders. NeuroImage.2018. 182:259–282. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.04.0510.

201. Penttila M, Jaaskelainen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry.2014. 205(2):88–94

202. Perkins DO, Jeffries CD, Jarskog LF, Thomson JM, Woods K, Newman MA et al. microRNA expression in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia and schizoaffective disorder. Genome Biol.2007. 8(2):R27. https://doi.org/10.1186/gb-2007-8-2-r27

203. Pirildar S, Gonul AS, Taneli F, Akdeniz F. Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia do not elevate after antipsychotic treatment. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.2004. 28:709–713

204. Pinna G. Biomarkers for PTSD at the interface of the endocannabinoid and neurosteroid axis. Front Neurosci. 2018.12:482. https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00482

205. Pineles SL, Nillni YI, Pinna G, Irvine J, Webb A, Hall A et al. PTSD in women is associated with a block in conversion of progesterone to the GABAergic neurosteroids allopregnanolone and pregnanolone: confirmed in plasma. Psychoneuroendocrinology.2018. 93:133–141

206. Pollatos O, Herbert BM, Wankner S, Dietel A, Wachsmuth C, Henningsen P et al. Autonomic imbalance is associated with reduced facial recognition in somatoform disorders. J Psychosom Res.2011. 71(4):232–239

207. Pariante CM, Dazzan P, Danese A, Morgan KD, Brudaglio F, Morgan C et al. Increased pituitary volume in antipsychotic-free and antipsychotic-treated patients of the Aesop first-onset psychosis study. Neuropsychopharmacology. 2005. 30(10):1923–1931

208. Porcelli S, Van Der Wee N, van der Werff S, Aghajani M, Glennon JC, van Heukelum S et al. Social brain, social dysfunction and social withdrawal. Neurosci Biobehav Rev Sep. 10.1016/j.neubiorev.2018.09.012. [Epub ahead of print]

209. Petterson RF. Mapping and sequencing the human genome. Ann Med. 1990. 22(6):371–373

210. Pratt J, Hall J. Biomarkers in neuropsychiatry: a prospect for the twenty-first century? Curr Top Behav Neurosci.2018. 40:3-10

211. Quevedo J, Yatham LN. Biomarkers in mood disorders: are we there yet? J AffectDisord. 2018. 233:1–2

212. Rabinowitz J, Werbeloff N, Caers I, Mandel FS, Stauffer V, Ménard F et al. Determinants of antipsychotic response in schizophrenia: implications for practice and future clinical trials. J Clin Psychiatry. 2014. 75(4):e308–e316

213. Rao S, Martinez-Cengotitabengoa M, Yao Y, Guo Z, Xu Q, Li S et al. Peripheral blood nerve growth factor levels in major psychiatric disorders. J Psychiatr Res.2017. 86:39–45

214. Rasmusson AM, King M, Gregor K, Scioli-Salter E, Pineles S, Valovski I et al. GABAergic neurosteroids in cerebrospinal fluid are negatively associated with PTSD severity in men. Biol Psychiatry.2018. 83:S15–S16

215. Rachow T, Berger S, Boettger MK, Schulz S, Guinjoan S, Yeragani VK et al Nonlinear relationship between electrodermal activity and heart rate variability in patients with acute schizophrenia. Psychophysiology.2011. 48(10):1323–1332

216. Ressler KJ, Mayberg HS. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. Nat Neurosci.2007.10:1116-1124

217. Ren J, Zhao G, Sun X, Liu H, Jiang P, Chen J et al. Identification of plasma biomarkers for distinguishing bipolar depression from major depressive disorder by iTRAQ-coupled. LC-MS/MS and bioinformatics analysis. Psychoneuroendocrinology.2017. 86:17–24

218. Rozek LS, Dolinoy DC, Sartor MA, Omenn GS. Epigenetics: relevance and implications for public health. Annu Rev Public Health.2014. 35:105–122

219. Ross CA, Margolis RL, Reading SA, Pletnikov M, Coyle JT Neurobiology of schizophrenia. Neuron. 2006. 52(1):139–153

220. Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JTR, Farh K-H, Holmans PA et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature.2014. 511:421–427

221. Rizos EN, Papadopoulou A, Laskos E, Michalopoulou PG, Kastania A, Vasilopoulos D et al Reduced serum BDNF levels in patients with chronic schizophrenic disorder in relapse, who were treated with typical or atypical antipsychotics. World J Biol Psychiatry.2010. 11:251–255

222. Rybakowski JK, Borkowska A, Skibinska M, Szczepankiewicz A, Kapelski P, Leszczynska-Rodziewicz. A et al. Prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar illness in relation to Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. Psychiatry Clin Neurosci.2006. 60:70–76

223. Ryan MC, Sharifi N, Condren R, Thakore JH. Evidence of basal pituitary adrenal overactivity in first episode, drug naive patients with schizophrenia. Psychoneuroendocrinology. 2004. 29(8):1065–1070

224. Sarlon J, Plaszczyk S, Engel S, Oertel-Knöchel V. Electrophysiological parameters as biomarkers for psychiatry: intra-individual variability and influencing factors. Int. J Psychophysiol.2018. 123:42–47

225. Seripa D, Lozupone M, Stella E, Paroni G, Bisceglia P, La Montagna M et al. Psychotropic drugs and CYP2D6 in late-life psychiatric and neurological disorders. What do we know? Expert Opin Drug Saf. 2017.16(12):1373–1385

226. Seripa D, Lozupone M, Miscio G, Stella E, La Montagna M, Gravina C et al. CYP2D6 genotypes in revolving door patients with bipolar disorders: a case series. Medicine (Baltimore). 2018.97(37):e11998. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000011998

227. Sigitova E, Fišar Z, Hroudová CT, Raboch J. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. Psychiatry Clin Neurosci.2017. 71(2):77–103

228. Singh I, Rose N. Biomarkers in psychiatry. Nature. 2009. 460(7252):202–207

229. Scarr E, Millan MJ, Bahn S, Bertolino A, Turck CW, Kapur S et al Biomarkers for psychiatry: the journey from fantasy to fact, a report of the 2013 CINP Think Tank. Int J Neuropsychopharmacol.2015. 18(10):pyv042. https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv042

230. Sumiyoshi T, Stockmeier CA, Overholser JC, Dilley GE, Meltzer HY Serotonin1A receptors are increased in postmortem prefrontal cortex in schizophrenia. Brain Res. 1996. 708:209–214

231. Sun XY, Lu J, Zhang L, Song HT, Zhao L, Fan HM et al Aberrant microRNA expression in peripheral plasma and mononuclear cells as specific blood-based biomarkers in schizophrenia patients. J Clin Neurosci. 2015. 22(3):570–574

232. Solfrizzi V, Custodero C, Lozupone M, Imbimbo BP, Valiani V, Agosti Relationships of dietary patterns, foods, and micro- and macronutrients with Alzheimer's disease and late-life cognitive disorders: a systematic review. J Alzheimers Dis. 2017. 59(3):815–849

233. Santarelli DM, Beveridge NJ, Tooney PA, Cairns MJ. Upregulation of dicer and microRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex Brodmann area 46 in schizophrenia. Biol Psychiatry. 2011. 69(2):180–187

234. Sokolowska I, Ngounou Wetie AG, Wormwood K, Beglinger K, Michel TM, Thome J. Mass spectrometry for the detection of potential psychiatric

biomarkers. J Mol Psychiatry. 2013. 1(1):8. https://doi.org/10.1186/2049-9256-1-837. Wang L, Metzak PD, Honer WG, Woodward TS (2010) Impaired efficiency of functional networks underlying episodic memory-for-context in schizophrenia. J Neurosci 30(39):13171–13179

235. Snyder HR Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. Psychol Bull. 2013.139(1):81–132

236. Strawbridge R, Young AH, Cleare AJ Biomarkers for depression: recent insights, current challenges and future prospects. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017. 13:1245–1262

237. Shenton ME, Javadpour A, Mohammadi A. Improving brain magnetic resonance image (MRI) segmentation via a novel algorithm based on genetic and. 2016.

238. Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J et al. Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. Am J Psychiatry 159(11):1841–184761. Maletic V, Raison C. Integrated neurobiology of bipolar disorder. Front Psych. 2014. 5:98. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2014.00098

239. Stich O, Andres TA, Gross CM, Gerber SI, Rauer S, Langosch JM. An observational study of inflammation in the central nervous system in patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2015. 17:291–302

240. Spalletta G, Morris DW, Angelucci F, Rubino IA, Spoletini I, Bria P et al. BDNF Val66Met polymorphism is associated with aggressive behavior in schizophrenia. Eur Psychiatry. 2010. 25:311–313

241. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. Am J Psychiatr. 1965. 122(5):509–522

242. Sumiyoshi T, Stockmeier CA, Overholser JC, Dilley GE, Meltzer HY Serotonin1A receptors are increased in postmortem prefrontal cortex in schizophrenia. Brain Res. 1996. 708:209–214

243. Santarelli DM, Beveridge NJ, Tooney PA, Cairns MJ. Upregulation of dicer and microRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex Brodmann area 46 in schizophrenia. Biol Psychiatry.2011. 69(2):180–187

244. Shi W, Du J, Qi Y, Liang G, Wang T, Li S et al. Aberrant expression of serum miRNAs in schizophrenia. J Psychiatr Res. 2012. 46(2):198–204

245. Sun XY, Lu J, Zhang L, Song HT, Zhao L, Fan HM et al. Aberrant microRNA expression in peripheral plasma and mononuclear cells as specific blood-based biomarkers in schizophrenia patients. J Clin Neurosci.2015. 22(3):570–574

246. Schratt GM, Tuebing F, Nigh EA, Kane CG, Sabatini ME, Kiebler M et al. A brain-specific microRNA regulates dendritic spine development. Nature. 2006. 439(7074):283–289

247. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. Swiss Med Wkly. 2004. 134(35–36):514–522

248. Shah LB, Torres S, Kannusamy P, Chng CM, He HG, Klainin-Yobas P Efficacy of the virtual reality-based stress management program on stress-related variables in people with mood disorders: the feasibility study. Arch Psychiatr Nurs.2015. 29(1):6–13

249. Schwensen HF, Kan C, Treasure J, Høiby N, Sjögren M. A systematic review of studies on the faecal microbiota in anorexia nervosa: future research may need to include microbiota from the small intestine. Eat Weight Disord. 2018. 23(4):399–418

250. Tansey KE, Guipponi M, Perroud N, Bondolfi G, Domenici E, Evans D et al. Genetic predictors of response to serotonergic and noradrenergic antidepressants in major depressive disorder: a genome-wide analysis of individual-level data and a meta-analysis. PLoS Med. 2012.9(10):e1001326. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001326

251. Tan YL, Zhou DF, Cao LY, Zou YZ, Zhang XY. Decreased BDNF in serum of patients with chronic schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics. Neurosci Lett. 2005.382:27–32

252. Toyooka K, Asama K, Watanabe Y, Muratake T, Takahashi M, Someya T et al. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. Psychiatry Res.2002. 110:249–257

253. Takahashi T, Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, Teraishi T, Yoshida S et al Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder.J Affect Disord.2016 202:254-257

254. Teisala T, Mutikainen S, Tolvanen A, Rottensteiner M, Leskinen T, Kaprio J. Associations of physical activity, fitness, and body composition with heart rate variability-based indicators of stress and recovery on workdays: a cross-sectional study. J Occup Med Toxicol. 2014. 9:16. https://doi.org/10.1186/1745-6673-9-16

255. Teixeira AL, Barbosa IG, Machado-Vieira R, Rizzo LB, Wieck A, Bauer ME. Novel biomarkers for bipolar disorder. Expert Opin Med Diagn.2013. 7(2):147–159

256. Tuominen L, Salo J, Hirvonen J, Någren K, Laine P, Melartin T et al Temperament, character and serotonin activity in the human brain: a positron emission tomography study based on a general population cohort. Psychol Med.2013. 43(4):881–894

257. Trivisano M, Lucchi C, Rustichelli C, Terracciano A, Cusmai R, Ubertini GM et al. Reduced steroidogenesis in patients with PCDH19-female limited epilepsy. Epilepsia. 2017. 58:e91–e95

258. Thompson Ray M, Weickert CS, Wyatt E, Webster MJ. Decreased BDNF, trkBTK+and GAD67 mRNA expression in the hippocampus of individuals with schizophrenia and mood disorders. J Psychiatry Neurosci. 2011. 36:195–203

259. Van Horn JD, Mcmanus IC. Ventricular enlargement in schizophrenia. A metaanalysis of studies of the ventricle: brain ratio (VBR). Br J Psychiatry.1992. 160:687–697

260. Van Kammen DP, Mcallister-Sistilli CG, Kelley ME, Gurklis JA, Yao JK. Elevated interleukin-6 in schizophrenia. Psychiatry Res.1999. 87:129–136

261. Vargas C, López-Jaramillo C, Vieta E. A systematic literature review of resting state network—functional MRI in bipolar disorder. J Affect Disord.2013.150:727–735

262. Valkonen-Korhonen M, Tarvainen MP, Ranta-Aho P, Karjalainen PA, Partanen J, Karhu J et al. Heart rate variability in acute psychosis. Psychophysiology. 2003. 40(5):716–726

263. Wan C, La Y, Zhu H, Yang Y, Jiang L, Chen Y et al. Abnormal changes of plasma acute phase proteins in schizophrenia and the relation between schizophrenia and haptoglobin (Hp) gene. Amino Acids.2007. 32:101–108

264. Wang AK, Miller BJ. Meta-analysis of cerebrospinal fluid cytokine and tryptophan catabolite alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder, and depression. Schizophr Bull. 2018. 44(1):75–83

265. Wang X, Wang X. Systematic identification of microRNA functions by combining target prediction and expression profiling. Nucleic Acids Res.2006. 34(5):1646–1652

266. Wakefield JC. Wittgenstein's nightmare: why the RDoC grid needs a conceptual dimension. World Psychiatry.2014. 13(1):38–40

267. Won E, Kim YK. Stress, the autonomic nervous system, and the immune-kynurenine pathway in the etiology of depression. Curr Neuropharmacol. 2016. 14(7):665–673

268. Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, Ferrier IN, Young AH Hypothalamic-pituitary adrenal axis function in patients with bipolar disorder. Br J Psychiatry.2004. 184:496–502

269. Woodward ND, Cowan RL, Park S, Ansari MS, Baldwin RM, Li R et al. Correlation of individual differences in schizotypal personality traits with amphetamine induced dopamine release in striatal and extrastriatal brain regions. Am J Psychiatry.2011. 168:418–426

270. Wilker S, Pfeiffer A, Elbert T, Ovuga E, Karabatsiakis A, Krumbholz A et al. Endocannabinoid concentrations in hair are associated with PTSD symptom severity. Psychoneuroendocrinology.2016. 67:198–206

271. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. Am J Psychiatry.2000. 157:16–25

272. Xiu MH, Hui L, Dang YF, Hou TD, Zhang CX, Zheng YL et al. Decreased serum BDNF levels in chronic institutionalized schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009. 33:1508–1512

273. Xu Y, Yue W, Yao Shugart Y, Li S, Cai L, Li Q et al. Exploring transcription factors-microRNAs co-regulation networks in schizophrenia. Schizophr Bull.2016. 42:1037–1045

274. Yang J, Zhang M, Ahn H, Zhang Q, Jin TB, Li IA. Development and evaluation of a multimodal marker of major depressive disorder. Hum Brain Mapp. 2018. 39(11):4420–4439

275. Yao Y, Schröder J, Karlsson H. Verification of proposed peripheral biomarkers in mononuclear cells of individuals with schizophrenia. J Psychiatr Res. 2008. 42:639–643

276. Yeragani VK, Rao KA, Smitha MR, Pohl RB, Balon R, Srinivasan K Diminished chaos of heart rate time series in patients with major depression. Biol Psychiatry.2002. 51(9):733–744

277. Yeragani VK. Major depression and long-term heart period variability. Depress Anxiety. 2000. 12(1):51–52

278. Zakharyan R, Atshemyan S, Gevorgyan A, Boyajyan A. Nerve growth factor and its receptor in schizophrenia. BBA Clin. 2014. 1:24–29

279. Zhang TY, Labonte B, Wen XL, Turecki G, Meaney MJ. Epigenetic mechanisms for the early environmental regulation of hippocampal glucocorticoid receptor gene expression in rodents and humans. Neuropsychopharmacology. 2013. 38(1):111–123

280. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY. Decreased production of interleukin- 2 (IL-2), IL-2 secreting cells and CD4+ cells in medication-free patients with schizophrenia. J Psychiatr Res.2002. 36:331–336

281. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. Science.2016. 352:565–569

282. Zipursky RB. Imaging mental disorders in the 21st century. Can J Psychiatr.2007. 52(3):133–134

АНТИПЛАГИАТ
ТВОРИТЕ СОБСТВЕННЫМ УМОМ

Пензенский государственный университет

СПРАВКА

о результатах проверки текстового документа на наличие заимствований

Проверка выполнена в системе Антиплагиат.ВУЗ

Автор работы	**Жыргалбек кызы Нагима**
Подразделение	Кафедра "Общая биология и биохимия"
Тип работы	Выпускная квалификационная работа
Название работы	СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МЕТОДАМ ИССЛЕДОВАНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПСИХИЧЕСКОГО СПЕКТРА
Название файла	Жыргалбек_итог_3.docx
Процент заимствования	**26.07 %**
Процент самоцитирования	**0.00 %**
Процент цитирования	**19.87 %**
Процент оригинальности	**54.07 %**
Дата проверки	**17:27:22 05 июня 2020г.**
Модули поиска	Модуль поиска ИПС "Адилет"; Модуль выделения библиографических записей; Сводная коллекция ЭБС; Модуль поиска "Интернет Плюс"; Коллекция РГБ; Цитирование; Модуль поиска переводных заимствований; Модуль поиска переводных заимствований по elibrary (EnRu); Модуль поиска переводных заимствований по интернет (EnRu); Коллекция eLIBRARY.RU; Коллекция ГАРАНТ; Коллекция Медицина; Диссертации и авторефераты НББ; Модуль поиска перефразирований eLIBRARY.RU; Модуль поиска перефразирований Интернет; Коллекция Патенты; Модуль поиска "ПГУ"; Модуль поиска общеупотребительных выражений; Кольцо вузов
Работу проверил	Гамзин Сергей Сергеевич
	ФИО проверяющего
Дата подписи	05.06.20

Подпись проверяющего

Чтобы убедиться в подлинности справки, используйте QR-код, который содержит ссылку на отчет.

Ответ на вопрос, является ли обнаруженное заимствование корректным, система оставляет на усмотрение проверяющего. Предоставленная информация не подлежит использованию в коммерческих целях.

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

ПЕНЗЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Факультет
физико-математических
и естественных наук

Кафедра
«Общая биология и биохимия»

Направление подготовки
06.03.01 Биология
Профиль подготовки «Биохимия»

Утверждаю:
Зав. кафедрой
_____ Г.А. Карпова

«05» ноября 2019 г.

Задание

По ВКР студента Жыргалбек кызы Нагимы

Тема работы: «Современные подходы к методам исследования и диагностики заболеваний психического спектра»

Утверждена приказом по Университету от «29» октября 2019 г. № 1183а-о

Срок сдачи студентом законченной работы «28» мая 2020г.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН ВКР

№ п/п	Перечень подлежащих разработке вопросов:	Сроки вы-полнения этапов	Примечания
1	Формирование обзора литературы	Ноябрь	выполнено
2	Подбор методов исследования	Ноябрь	выполнено
3	Отработка методов исследования	Декабрь	выполнено
4	Выполнение эксперимента	Январь-февраль	выполнено
5	Статистическая обработка результатов	Февраль	выполнено
6	Написание первой главы ВКР	Март	выполнено
7	Написание второй главы ВКР	Март	выполнено
8	Написание третьей главы ВКР	Апрель	выполнено
9	Согласование выводов с руководителем, исправление ошибок	Май	выполнено
10	Представление ВКР на кафедру	Май	выполнено
11	Подготовка доклада и презентации	Июнь	выполнено
12	Защита выпускной квалификационной работы	Июнь	выполнено

Дата выдачи задания «05» ноября 2019 г.

Руководитель _____ Гамзин. С.С.

Задание принял к исполнению _____ Жыргалбек кызы Нагима.

ОТЗЫВ
РУКОВОДИТЕЛЯ ВЫПУСКНОЙ КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Тема выпускной квалификационной работы «Современные подходы к методам исследования и диагностики заболеваний психического спектра»
Автор (студент/ка) Жыргалбек кызы Нагима
Факультет физико-математических и естественных наук
Кафедра «Общая биология и биохимия»»
Группа 16 ФБ1(2)
Направление подготовки 06.03.01 Биология
Профиль подготовки Биохимия
Руководитель: Гамзин Сергей Сергеевич, к.б.н., доцент кафедры ОБиБ.

Показатели оценки выпускной квалификационной работы

Показатель оценивания	Критерии			
	Отлично	Хорошо	Удовлетв.	Неудовл.
Актуальность и обоснование выбора темы	+			
Логика работы, полнота и соответствие теме		+		
Уровень владения предметными знаниями		+		
Самостоятельность		+		
Достоверность выводов	+			
Оформление ВКР		+		
Качество подготовленного доклада	+			
Литература	+			
Возможность внедрения		+		
Общая оценка				

Отмеченные достоинства: Работа выстроена логически грамотно, с соблюдением правил оформления, с использованием научного стиля.

Отмеченные недостатки: В качестве недостатка следует отметить отдельные недостатки оформления работы.

Заключение: В целом работа отвечает установленным требованиям, ее автор заслуживает оценки «хорошо».

Руководитель:
«05» июня 2020 г.