

Биопсихосоциальная модель в психиатрии как оптимальная парадигма для современных биомедицинских исследований

Незнанов Н.Г.^{1,2}, Рукавишников Г.В.¹, Касьянов Е.Д.¹, Филиппов Д.С.³,
Кибитов А.О.^{1,4}, Мазо Г.Э.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии
им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург,

² ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика
И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург,

³ Редакция портала «Психиатрия & Нейронауки», Санкт-Петербург,

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии
им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Резюме. В настоящее время биопсихосоциальная модель, как и ряд подходов и парадигм на ее основе (научных, клинических, профилактических, терапевтических), вызывает массу критики вплоть до полного отрицания возможностей её применения в психиатрии. Цель настоящей статьи — предложить современную трактовку биопсихосоциальной модели в психиатрии для дальнейшего развития исследований этиопатогенеза психических заболеваний и поиска новых возможностей для их терапии и профилактики. Прогресс в биологической медицине, появление новых исследовательских технологий открывают сегодня новые возможности для современной трактовки биопсихосоциальной модели и ее применения для разработки современной биопсихосоциальной парадигмы, которая может быть использована как в качестве исследовательской стратегии, так и для развития современных научно обоснованных методов терапии и профилактики. Для этого важно понимание, что биопсихосоциальная модель не является конкурентом или антитезой биомедицинской модели, а позволяет расширить биологические границы за пределы простого описания функционирования органов и систем.

Ключевые слова: биопсихосоциальная модель, психические заболевания, этиопатогенез, исследовательские стратегии

Biopsychosocial model in psychiatry as an optimal paradigm for relevant biomedical research

Neznanov N.G.^{1,2}, Rukavishnikov G.V.¹, Kaysanov E.D.¹, Philippov D.S.³, Kibitov A.O.^{1,4}, Mazo G.E.¹

¹ V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology,
Saint-Petersburg, Russian Federation;

² I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation;

³ Editorial board of «Psychiatry & Neurosciences» portal, Saint-Petersburg, Russian Federation;

⁴ V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russian Federation

Summary. The biopsychosocial model, as well as a number of approaches and paradigms based on it (scientific, clinical, preventive, therapeutic), currently cause a lot of criticism up to the complete denial of its use in psychiatry possibilities. The aim of this paper is to propose a modern interpretation of the biopsychosocial model in psychiatry for the further studies of the mental disorders etiopathogenesis and for the research of new opportunities for their therapy and prevention. Progress in biological medicine and the emergence of new research technologies today open up new opportunities for the actual interpretation of the biopsychosocial model and its application for the modern biopsychosocial paradigm, which can be used both as a research strategy and for the relevant scientifically based methods of therapy and prevention. Thus, it is important to understand that the biopsychosocial model is not a competitor or antithesis of the biomedical model, but allows one to expand the biological boundaries beyond a simple description of the organs and systems functioning.

Key words: biopsychosocial model, mental disorders, etiopathogenesis, research strategies.

Подход на основе биопсихосоциальной модели, предложенной George L. Engel в 1977 году [24], в настоящее время является одним из наиболее популярных и широко известных в современной медицине. В частности, в психиатрии его не без оснований считают основным [29,51].

Несмотря на ряд ограничений, биопсихосоциальный подход приобрел значительное влияние в

сфере научных исследований, медицинской практики и образования, а также лег в основу многих международных стратегий здравоохранения [33]. С позиции биопсихосоциального подхода в настоящее время рассматриваются многие хронические заболевания, включая сердечно-сосудистую патологию, диабет, онкологические болезни [57].

Важно, что именно психиатрия стала первой медицинской дисциплиной, очень быстро воспри-

нявшей биопсихосоциальную модель именно как смену парадигмы и реальную возможность для прогресса в научных исследованиях [37, 44], при этом в других областях медицины биопсихосоциальный подход остался поначалу практически не замеченным.

Между тем, как и 40 лет назад, большинство ученых и практикующих врачей в области психиатрии воспринимают биопсихосоциальную модель как «иерархическую структуру биологической, психологической и социальной систем и простые взаимодействия между этими системами» [10, 45].

Фактически, первые работы по биопсихосоциальному подходу представляли собой декларативные и не подкрепленные фактами предположения, что давало и дает массу оснований для критики и обвинений в редуccionизме, эклектике, теоретизации. Такое упрощенное понимание, безусловно, способствует широкому распространению термина «биопсихосоциальный» без глубокого понимания сущности и динамической сложности феномена, для понимания которого была предложена биопсихосоциальная модель.

Как результат, сегодня биопсихосоциальная модель, как и ряд подходов и парадигм на ее основе (научных, клинических, профилактических, терапевтических), вызывают массу критики вплоть до полного отрицания возможностей ее применения в психиатрии. Ситуация стала настолько острой, что уже в журнале *Lancet* публикуются статьи в «защиту» биопсихосоциальной модели в психиатрии [27].

Цель настоящей статьи — предложить современную трактовку биопсихосоциальной модели в психиатрии для дальнейшего развития исследований этиопатогенеза психических заболеваний и поиска новых возможностей для их терапии и профилактики.

Трактовка биопсихосоциальной модели в историческом контексте

Интересно, что сам термин «биопсихосоциальный» в контексте психиатрии впервые был упомянут ещё в 1964 г. R.R. Grinker в *American Journal of Psychiatry* в статье «Борьба за эклектику» [31].

Активное развитие в психиатрии биопсихосоциальная парадигма получила в США в 1980-х годах XX века в период снижения популярности концепции психоанализа и усиления влияния сторонников DSM и психофармакологии. В связи с этим некоторые авторы обозначали его как «попытку вернуть психоанализ с чёрного входа». Подобная критика касалась ряда работ, где под понятием «биопсихосоциального подхода» рассматривались преимущественно психоаналитические теории без подробного освещения биологического и социального аспектов [29]. Действительно, многие работы преподносили применение биопсихосоциального подхода как доказательства большей эффективности и примата психотерапии над психофармакотерапией [45], вплоть до доказательства

таким образом ее ошибочности в рамках терапевтических стратегий в психиатрии [53].

Источником для постановки диагноза в психиатрии и выбора терапевтической тактики до сих пор остается клинический метод, сочетающий опрос пациента и информацию о его взаимодействии с окружающим миром, на основании которого врач определяет поведенческие нарушения, связанные с заболеванием. Разнообразие видов информации позволяет использовать разные способы влияния на состояние психики.

Роль социальных факторов в формировании психических нарушений обсуждается в течение многих лет [2,4], и не вызывает сомнений её определенная значимость. Но отправной точкой психогигиены, продвигавшейся на Западе Альфредом Мейером [36] и овладевшей умами советских психиатров в 1920-х годах, была идея о том, что общественные (социальные) факторы имеют решающее значение для психического здоровья и, чтобы снизить заболеваемость психическими болезнями, нужно реформировать социум.

Часто сбор данных о социальном окружении и микросоциальном контексте развития пациента проводится врачом только для того, чтобы найти подтверждение догадкам о диагнозе. Внешняя «топография» мира пациента используется как дополнение к «топографии» его внутриспсихической реальности. Психогигиенисты относились к социальной «экосистеме» пациента серьезнее: через улучшение быта, как предполагалось, можно оздоровить и психику человека. Психиатр, с такой точки зрения, воспринимался уже не как просто врач, а как миссионер «ментальной гигиены». Примечательно, что идея социальной психиатрии родилась в Германии в 1880-90 гг., во времена появления первых правительственных социальных программ, в основе которых лежала вера в реорганизацию общества по последнему слову науки. Психиатр в новом обществе не мог оставаться всего лишь врачом. Учитывая характер болезней, с которыми он работает, он должен был взять на себя функцию социального патолога, улучшающего состояние не только одного пациента, но и народа в целом. Такой подход возлагал на психиатра излишнюю ответственность и выводил психиатрию за рамки медицинских наук, к которым она, по сути, относится [14].

Неудивительно, что многие увидели в росте популярности биопсихосоциальной модели возрождение психоанализа. Их сближают свойства метода. Психоанализ нацелен на работу с психосоциальной реальностью на всех ее уровнях, включая «невидимые и теневые». Биопсихосоциальная модель, в некотором смысле и при рассмотрении под определенным углом, сдвигает центр внимания врача в близком психоанализу направлении. Делая акцент на социальном функционировании пациента, биопсихосоциальная модель неизбежно соприкасается с психоаналитическим дискурсом, в котором человек никогда не существует в отрыве от других.

С 1930 гг., во многом благодаря трудам Г.С. Салливана [9], психоанализ стал уделять больше

внимания сфере межличностных отношений, социальным коммуникациям, социологии психических явлений. Установилось представление о том, что главное, за чем должен наблюдать психоаналитик, это отношения пациента с другими людьми. Согласно взглядам Г.С. Салливана, суть психиатрии заключается в изучении биологии межличностных отношений.

Критика биопсихосоциальной модели продолжается и сегодня [12, 29]. Отмечается большое значение модели для современной психиатрии в рамках клинических аспектов и образовательных процессов, однако масса критических комментариев касается «отсутствия философской согласованности и нечувствительности к субъективному опыту пациента», что, по мнению критиков, приводит к неконтролируемой эклектике и не дает гарантий против доминирования или, напротив, недостаточной оценки каждого из доменов модели: биологического, психологического и социального» [18].

В настоящее время появляется всё больше критических замечаний о том, что биопсихосоциальная парадигма утратила свои первоначальные цели и всё чаще используется как объект для «пространных воскресных проповедей», бесполезных и в научном, и в терапевтическом плане [29]. Некоторые авторы считают, что если оценивать значение биопсихосоциальной модели в психиатрии по критерию обеспечения надежного климата междисциплинарности и плюралистического ландшафта, который бы учитывал весь спектр знаний о человеке, то она явно потерпела неудачу [18]. В действительности, специалисты часто упоминают биопсихосоциальную модель только ради «научного этикета», оставаясь в рамках своих видений причин развития психических расстройств, что на самом деле и определяет подход врача-психиатра или психотерапевта к своей клинической и научной деятельности.

Например, специалисты в области психосоматической медицины считают, что биопсихосоциальная парадигма «пытается выставить врачей в чересчур хорошем свете». По их мнению, клинический специалист не может и не должен в своей работе пытаться охватить все сферы жизнедеятельности пациента. Как они полагают, на практике это приводит лишь к растрате ресурсов на огромное количество неравноценных аспектов без попыток структурировать их и выделить главное. Для оптимизации применения биопсихосоциальной парадигмы в клинической практике авторы предлагают врачам уделять больше внимания нейроанатомическим и экзистенциальным (страхи/переживания пациента в связи с болезнью/лечением) аспектам заболевания. При этом авторы также указывают на необходимость учитывать обязанности и ответственность самих пациентов. Исходя из этого, далеко не все проблемы с характером пациентов, нарушения комплайенса и другие подобные моменты требуют врачебного внимания и вмешательства [26].

Фактически, широкая многолетняя дискуссия по поводу биопсихосоциальной модели в психиатрии

и в общей медицине является продолжением и развитием споров о проблеме соотношения материального и идеального в формировании и заболеваниях психики человека [39].

Решение подобных научных споров, к сожалению, ещё полностью невозможно на данном уровне развития клинических и фундаментальных нейронаук. Но как отметил S. Marco [50], биопсихосоциальная модель должна либо основываться на биологических факторах, либо она останется произвольной, т.к. она не будет обращаться к «научно обоснованным концепциям». Но такой подход будет опять же обвинён в биологическом редукционизме и, к сожалению, сегодня таких обвинений становится все больше.

В современном мире в условиях безусловного прогресса в области технологий продолжают споры «материалистов» и «идеалистов», на новом этапе развития медицины и психиатрии, в частности, вновь возникают споры и приводятся доказательства примата «психо» над «сомой», что порождает насущную необходимость вновь напомнить о том, что психиатрия является прежде всего медицинской дисциплиной [14].

Со временем биопсихосоциальная модель стала использоваться для объяснения этиологии и патогенеза психических расстройств, хотя изначально она предлагалась в качестве «интегративного подхода» к ведению пациентов с различными заболеваниями. Очевидно, что такой метод не случаен — биопсихосоциальную парадигму удобно использовать для установления «мнимого мира» в споре о психофизиологической проблеме (научном споре о взаимодействии тела и сознания (психики) и, соответственно, в споре о роли биологических и психологических факторов в возникновении психических расстройств.

По мнению Von Uexküll [34], биопсихосоциальная модель должна рассматриваться как «обманчивая упаковка» (Mogelpackung), если она не считает, что корень «био» относится к биологии как к науке о живых системах. И ведь правда: за обвинениями в биологическом редукционизме, стоит, порой, тотальное непонимание биологии — базисных понятий о работе мозга.

Очевидно, что психический феномен и его нарушения в процессе заболевания, с точки зрения биологии, не имеет смысла и реализации вне контекста внешней среды, действующей на человека [46]. Однако, и также очевидно, что только оценка влияния внешней среды (культуры, общества, семьи, воспитания, истории роста и развития) на возникновение и деформацию психического феномена совершенно не достаточна для выяснения его смысла без понимания биологических процессов, лежащих в основе того, как и каким образом человек реагирует на многообразные факторы и стимулы внешней среды. Современная биологическая психиатрия является междисциплинарной, пациент-ориентированной и универсальной наукой с хорошими перспективами развития в рамках сбалансированного многостороннего анализа такого сложного динамического феномена как

психическое здоровье человека. В защиту биомедицинского подхода можно отнести и слова Н. Walter, опытного немецкого нейробиолога, психиатра и философа, который говорил о том, что новая волна биологической психиатрии преодолела многие недостатки, долгое время бывшими причинами критики данного направления. Биологическая психиатрия на современном этапе анализирует динамические взаимодействия нейронных сетей, различает несколько уровней анализа и принимает во внимание все виды контекста симптома, осознает свои методологические, теоретические и терапевтические ограничения [54].

Дальнейшее развитие биологической психиатрии представляется перспективным на основе научного понимания биопсихосоциального подхода, в рамках которого возможен и адекватен анализ биологического, психологического и социального доменов заболевания в контексте единой взаимосвязанной динамической системы. Эта точка зрения осознается врачами и исследователями в мире [51] и нуждается в развитии и реализации в нашей стране.

Автор биопсихосоциальной модели называет биомедицинскую модель доминантной [24], и предлагает новый подход как гармоничное дополнение для более адекватной оценки сложнейшего биологического феномена — человека, что позволяет современной биологической психиатрии стать комплексной наукой о механизмах функционирования психики человека и ее нарушениях.

Классическая трактовка биопсихосоциальной модели

Для преодоления непонимания в научной и врачебной среде и часто беспредметной критики биопсихосоциальной модели следует вернуться к истокам и вспомнить истинное положение вещей.

Развитие биопсихосоциальной модели берет начало с публикаций George L. Engel в журнале Science в 1977 году, в которой впервые была предложена биопсихосоциальная модель заболевания как «вызов для биомедицины», расширяющая представления о заболевании как комплексном динамическом феномене «с учетом социальных, психологических и поведенческих измерений (дименсий)» [24]. Обращает на себя внимание название статьи «The need for a new medical model: a challenge for biomedicine» («Необходимость новой медицинской модели: вызов для биомедицины»), которое сразу подчеркивает медицинский характер модели и адресует предлагаемую модель к биомедицинскому направлению исследований. Однако, никакого «прессинга» ни в отношении, ни со стороны биомедицины нет, автор делает попытку гармоничного объединения сложных доменов функционирования человека как живой системы в рамках медицинского аспекта.

В своих работах Engel G.L. предлагает «использование биопсихосоциальной модели для 1) планирования исследований; 2) базы для обучения врачей и студентов-медиков; 3) плана действий в области реального здравоохранения» [24]. Сто-

ит отметить, что именно исследовательский план стоит на первом месте, что дает основания рассматривать теоретическую и в общем «визионерскую» модель, прежде всего, как исследовательский инструмент.

Вскоре после выхода первой, базовой статьи, G.L. Engel публикует серию дополнительных статей по биопсихосоциальной модели, по её применению в рамках образовательных программ [24] и важнейшую статью о возможностях клинического применения модели [24], делая акцент на ее общемедицинском характере. Для этого он рассматривает пациента с кардиологическим заболеванием, стремясь максимально дистанцироваться от понимания предлагаемой модели как специфического инструмента для психиатров и психологов. Второй фокус статьи — доказать необходимость участия специалистов в области психического здоровья в обучении и образовании врачей общей практики, и именно этот аспект автор считает важным для развития медицины.

Работы Engel G.L. обращали особое внимание на отношения «врач-пациент» как важный элемент интегративной модели [33]. Однако есть много сомнений по поводу того, что одобрение клинициста и сознательное применение биопсихосоциальной модели гарантируют проявление большего уровня эмпатии, искренности и ответственности перед пациентом. Простая идея о том, что любой врач, оказывая помощь пациенту, должен принимать во внимание социальный контекст и психологические особенности пациента, тем не менее нуждается в доказательствах — как научных, так и практических. Эта же мысль вновь звучит в статье автора о применении биопсихосоциальной модели в практике семейной медицины [24].

Очевидны проблемы классической биопсихосоциальной модели, связанные прежде всего с тем, что ни Engel G.L., ни его последователи не представили в своих работах четких критериев по внедрению модели ни в научные исследования, ни в клиническую практику. Более того, так и не были в полной мере разработаны методологические и статистические основы анализа характеристик биопсихосоциальной модели, таких как двунаправленные причинно-следственные связи между психологическими и физиологическими переменными, психофизиологические механизмы обратной связи, а также стресс-индуцированные переходы от нормальных состояний к болезненным [47]. Всё это привело к отсутствию единой методологии в применении модели и накоплению под её формальным названием крайне разрозненных знаний, предположений, гипотез и точек зрения.

Важным представляется разделить несколько близких, но не одинаковых терминов, которые часто применяются в многочисленных исследованиях и обзорах не всегда корректно и адекватно.

Терминология: модель, парадигма, подход

Биопсихосоциальная модель — собственно модель, предложенная Engel G.L., описывающая

гармоничное сочетание биомедицинской модели с социальным и психологическим доменами в рамках нового медицинского подхода в процессе терапии. Разные авторы понимают и оценивают модель по-разному, что часто приводит к существенным противоречиям при сохранении внешнего единства.

Биопсихосоциальная парадигма — условный набор концепций, теорий, методов и методологий исследования, базирующихся на основе биопсихосоциальной модели. В литературе имеется огромное разнообразие трактовок классической биопсихосоциальной модели, что порождает еще большее разнообразие парадигмальных конструкций. В результате базовые принципы классической биопсихосоциальной модели часто размываются и даже утрачиваются, а на первое место выступают противоречивые и конфликтные авторские предположения и убеждения.

Биопсихосоциальный подход — наиболее удаленный от классической биопсихосоциальной модели термин, за которым иногда скрывается просто дань научной моде и стремление придать исследованию или теоретическому построению черты научности, сделать их, хотя бы внешне, более комплексными и претендующими на объективность. Практически любое исследование в современной психиатрии и психологии часто включает «биопсихосоциальный подход», что авторами не доказывается, а просто постулируется как данность вне научного анализа.

Современная трактовка биопсихосоциальной модели: генетическая основа

Поворотным моментом в понимании и развитии современной трактовки биопсихосоциальной модели стали накопленные в последние десятилетия данные генетики и геномики, а также многочисленных «омиксных» технологий в медицине и в психиатрии, в частности. Именно биопсихосоциальная модель дает возможность гармонично, не противоречиво, в строгом соответствии с базовыми принципами классической трактовки модели рассматривать сложные процессы формирования заболевания (этиология и патогенез), формулировать оптимальные исследовательские и терапевтические стратегии, предлагать научные принципы профилактики. Появление многочисленных и убедительных фактов о существенном генетическом контроле психологического (личностного) домена и важнейшей роли генетических факторов в формировании и функционировании социального домена, а также значительного уровня генетического перекрытия между тремя доменами биопсихосоциальной модели позволяет сформулировать современную трактовку биопсихосоциальной модели на основе генетических парадигм, в частности, для психических заболеваний.

Генетическая основа психических заболеваний представляет собой сложнейшую систему множественных взаимосвязанных генетических факторов, влияние которых на риск формирования,

сроки и варианты манифеста, клиническую картину, исход и ответ на терапию нуждается в количественном анализе и корректной оценке. Широкомасштабные генетические исследования значительных когорт пациентов доказывают тот факт, что большинство психических заболеваний имеют значительную долю общих генетических детерминант [23,59].

Психические заболевания относят к обширному классу мультифакториальных полигенных заболеваний с наследственным предрасположением. Для формирования таких заболеваний в рамках биопсихосоциальной модели этиопатогенеза требуется сочетание трех групп индивидуальных факторов (доменов): биологических (в т.ч. генетических), личностных и социальных. Все домены важны для возникновения, развития и поддержания заболевания, тесно взаимосвязаны и не могут рассматриваться отдельно, а представляя собой единый этиопатогенетический комплекс. При этом, каждый их доменов имеет свой уровень генетического контроля и, вероятно, значительные общие генетические механизмы.

Биологический (генетический) домен. Генетические факторы в виде особенностей генов, контролирующих нейрохимические системы этиопатогенеза, непосредственно определяют биологическую основу заболевания на уровне нейромедиаторных систем головного мозга. Прямой вклад генетических факторов в развитие психических заболеваний болезней очень высок и составляет, по разным оценкам, 30-85% [19].

Биологические факторы — элементы систем жизнедеятельности и сами эти системы. Можно выделить несколько уровней организации биологических факторов: молекулярный-внутриклеточный; нейрохимический (нейромедиатор — нейрохимическая система — взаимодействие нейрохимических систем); нейронный (нейрон-нейронная сеть — система нейронов — ядра головного мозга — взаимодействие систем); системный (нейрохимические и нейрофизиологические системы — взаимодействие систем — поведенческие акты — память и обучение — мышление — разумная деятельность). Биологические факторы существенно влияют на прочие домены и их эффекты и имеют максимальный уровень генетического контроля — до 90%.

Личностный домен. Личностные факторы в виде особенностей темперамента и характера, специфических черт личности, заметны уже в преморбиде будущего больного как проявления предрасположенности. Они непосредственно связаны с биологическими факторами и имеют значительный уровень генетического контроля 55-65% [17],

Показатели наследуемости для черт темперамента и личности составляют 30- 60%, предполагается суммарное влияние и взаимодействие многих генов. Генетическое влияние на черты личности, характера и темперамента, вероятно, более существенно, чем на риск развития наркологических заболеваний как таковых, при этом, ско-

рее всего многие генетические системы влияют на формирование личности, прямо и косвенно формируя индивидуальный уровень генетического риска развития болезней зависимости.

Социальный домен. Влияние социальных факторов — особенностей микро- и макросоциального окружения, опосредуется биологическими и личностными факторами, через них осуществляется генетический контроль этого влияния (20- 30%) на уровне типов социального функционирования и социальной адаптации. Имеется опосредованное и сложное, но значительное генетическое влияние на индивидуальный характер реакций на стресс [21] и процессы социализации [43], формирующие интегральный паттерн эффекта воздействия социальных факторов. С учетом многоуровневого генетического контроля всех доменов этиопатогенеза, роль генетического влияния еще более возрастает и приобретает критическое значение для конкретного человека.

Генетический риск. Полезным и адекватным является представление о генетическом риске развития болезней зависимости от ПАВ — вероятности развития заболевания, обусловленной только генетическими причинами [3]. Индивидуальный уровень генетического риска определяется исходными генетическими характеристиками человека — структурой ДНК, формируется при зачатии нового организма и выступает мощным, возможно, ведущим, фактором этиопатогенеза.

Концепция наследственного предрасположения предполагает спектральный характер распределения предрасположенности разной степени в популяции: от минимальной до максимальной. Нет, и не может быть лиц как с полным отсутствием предрасположения и нулевым генетическим риском, так и лиц с абсолютным генетическим риском, фатально идущих к болезни, независимо от своей воли. При этом наибольший уровень генетического риска имеют лица с высокой степенью предрасположенности — наибольшим давлением «генетического груза».

Высокий генетический риск закономерно увеличивает и общий (мультифакториальный) риск развития психических заболеваний. Генетический риск является исходным и врожденным [3], а его реализация — переход вероятности заболевания в факт заболевания, происходит при совместном действии личностных и социальных факторов как «триггеров» или «модификаторов».

Рассмотрение психических заболеваний, в рамках обширного класса болезней наследственного предрасположения позволяет рассматривать личностные факторы и биологически (генетически) обусловленные «настройки» уровней и типов социальной реактивности индивидуума как модификаторы и триггеры врожденного уровня генетического риска этих заболеваний. Современные данные о высоком уровне генетической общности между чертами личности и психическими заболеваниями [38] подтверждают эту точку зрения и открывают новые возможности для генетического анализа.

При высоком уровне генетического риска требуется минимальное воздействие «триггеров», формирование заболевания «облегчено» и происходит быстро, внешне «самопроизвольно».

При невысоком уровне генетического риска, напротив, требуется серьезное совместное воздействие «триггеров» и «модификаторов», развитие заболевания идет замедленно, клиническая манифестация может быть столь поздней и малозаметной, что такие больные не попадают в поле зрения специалистов.

Таким образом, современная трактовка биопсихосоциальной модели на генетической основе позволяет достаточно логично и эффективно рассматривать сложные вопросы этиологии и патогенеза психических заболеваний и проводить комплексные исследования по их изучению. Анализ генетического влияния в рамках биопсихосоциальной модели этиологии и патогенеза психических заболеваний представляется ключевым как для понимания роли отдельных доменов модели, так и для оценки вариантов взаимодействия доменов в процессе развития заболевания.

Современные исследования показывают, что биопсихосоциальная модель требует динамического применения с регулярными повторными оценками биологических, психологических и социальных факторов индивида с течением времени [15]. Клинические закономерности течения психических заболеваний, включающие этапность развития болезненных проявлений, их длительность и повторяемость определенных клинических феноменов на различных фазах заболевания, могут рассматриваться в рамках биопсихосоциальной модели на новом, динамическом уровне, на основе концепции генетической предрасположенности и индивидуального уровня генетического риска развития заболевания с учетом влияния как психологических, так и социальных факторов.

Появление значительного объема новых данных об эпигенетических процессах позволяет включить гипотезы об эпигенетических механизмах в современную формулировку биопсихосоциальной модели.

Формирование болезненного процесса происходит в процессе взаимодействия генома и различных средовых факторов. Важно, что в отношении генома условная «среда» многообразна и имеет сложную иерархическую структуру: от микросреды (структура хроматина и эпигенетические «машины») до макросоциальных факторов планетарного масштаба. При этом «средовые» факторы выступают как многообразные внешние стимулы, влияющие на реализацию генетического риска как вероятностного события и, как показано, могут способствовать эпигенетическим процессам — изменениям в функционировании генома, не связанных с изменениями структуры генов. Эпигенетические процессы, отвечающие за регуляцию уровня экспрессии (функциональной активности) генов, могут существенно модулировать исходный, заданный при зачатии, генетический риск развития заболевания. Примерами эпи-

генетических механизмов служат изменения уровня метилирования ДНК, влияющие на уровень экспрессии генов, ремоделирование хроматина, в частности, в виде нарушений ацетилирования гистонов; эффекты регуляторных некодирующих *mi* РНК и проч.

Важно понимать, что уровни «средовых» факторов различны: от существенных для индивидуума событий и ситуаций макроокружения через спектр любых значимых изменений микросоциального окружения и межличностных взаимодействий к событиям системного, тканевого, клеточного и субклеточного, молекулярного уровня. Хорошо известно, что средовые факторы оказывают существенное влияние на эпигенетическую регуляцию особенно в критические для организма периоды, например, в пренатальный период при закладке важнейших систем организма, а также в период критических периодов созревания организма в постнатальный и пубертатный периоды.

Эпигенетические механизмы влияют на функции развивающегося и зрелого мозга, принимают участие в регуляции высших когнитивных процессов [30]. Имеются предположения, что патогенез некоторых нейродегенеративных и психических заболеваний связан с изменением спектра эпигенетических модификаций и уровня их выраженности [30].

Эпигенетическая модификация необходима для эффективных адаптационных процессов на всех уровнях — от клетки до организма, и, при этом, может играть существенную роль в формировании патологического процесса, особенно при наличии высокого генетического риска развития заболевания. Возможно, имеет место условная «патологическая» эпигенетическая регуляция — ситуация дисбаланса и дисфункционала в эпигенетических механизмах, в результате которой может начаться развитие патофизиологический механизм психического заболевания. Течение эпигенетических процессов в центральной нервной системе включает как быстрые, так и долговременные изменения эпигенетических модификаций [25], что обеспечивает как адаптивные, так и патологические сдвиги в регуляции экспрессии генов в мозге.

«Эпигенетическая» гипотеза внешне выглядит как биологическое подтверждение известной концепции «стресс-диатеза», однако при более детальном рассмотрении это не совсем так, хотя все больше сторонников этой концепции пытаются использовать эпигенетику как «долгожданный» механизм, связывающий «диатез» с развитием заболевания. Однако более глубокое рассмотрение эпигенетических процессов не позволяет делать столь прямолинейные и умозрительные выводы.

Средовые факторы, способствующие эпигенетической модификации генома, изучаются в различных парадигмах стресса в моделях на животных, однако подобные исследования на данный момент находятся на ранней стадии накопления данных. Считается, что для человека наиболее важными и критическими моментами развития является детство и подростковый период, и

именно в этот период имеется наиболее высокий риск формирования «эпигенетических» звеньев патогенеза психического заболевания. Многие события и ситуации этого периода (перинатальный стресс; стресс раннего периода жизни, связанный с жестоким обращением в детстве, сексуальным насилием, плохой заботой матери, депривацией, хронический персистирующий стресс, хронический социальный стресс [49] являются важными процессами-кандидатами при рассмотрении эффектов «среды» на риск развития психопатологии.

В тоже время, очевидно, что только небольшая часть популяции оказывается достаточно уязвимой для формирования психических заболеваний при сравнимой истории, длительности и интенсивности стрессорных воздействий, что подтверждает генетический и эпигенетический характер важнейших патогенетических механизмов в психиатрии.

Можно ли утверждать, что эпигенетика дает основания для подтверждения концепции «стресс-диатеза»? Если под «диатезом» понимать высокий уровень генетического риска психического заболевания, а под «стрессом» — специфический уровень реакции индивидуума на не уникальные стрессорные воздействия, то в этом случае эпигенетические механизмы могут служить возможными «медиаторами» между двумя специфическими феноменами, но никак не механизмом формирования заболевания. Очевидно, что столь серьезные допущения выходят за рамки концепции «стресс-диатеза», что не дает оснований для многочисленных предположений о «ведущей роли» эпигенетики в развитии психического заболевания.

Более корректно предположение о том, что, вероятно, патологические нарушения эпигенетических механизмов могут быть важными элементами системы факторов, способствующих реализации генетического риска развития заболевания. Эпигенетические модификации генома являются в основном, обратимыми процессами и в норме действуют строго определенное время, как правило, достаточно короткое. Однако в процессе развития и формирования взрослого организма определенные факторы риска могут быть связаны с конкретными периодами развития, где их влияние может быть значительным и приводить к существенным патофизиологическим изменениям, например, на уровне эпигенетических процессов. В результате возможны нарушения функционирования ключевых генетических систем, что может создавать предпосылки для изменения траектории развития и увеличивать риск манифестации психических заболеваний.

Все больше доказательств свидетельствует о том, что пренатальные и ранние постнатальные средовые воздействия могут повлиять на «эпигенетическое программирование», что приводит к стабильным изменениям в работе генома. Например, в моделях на животных показано влияние отсутствия материнской заботы в раннем возрасте на эпигенетическое регулирование экспрессии гена глюкокортикоидного рецептора *nr3c1*

(neuron-specific glucocorticoid receptor) и его влияния на проявление реакции на стрессоры у потомства в зависимости от особенностей материнского поведения [55]. Пренатальный стресс (расстройства настроения у матери) повышает уровень метилирования гена глюкокортикоидного рецептора в мононуклеарных клетках пуповинной крови новорожденных [41], что также может свидетельствовать о возможном негативном прогнозе в отношении риска формирования психической патологии. Выявлена также связь между гиперметилированием промотора гена *nr3c1* в лейкоцитах взрослых людей и неблагоприятными событиями в детстве с высоким уровнем стрессорных воздействий [52]. Таким образом, подробное рассмотрение роли тонких биологических процессов не дает оснований обвинения в биологическом редукционизме, поскольку именно социальным факторам отдаётся роль дирижера сложной эпигенетической машины. При этом именно понимание биологических процессов дает подтверждение ранее клинически выделенных ранних и эпизодических форм стресс — диатеза [13].

Проблема клинического фенотипа в рамках современной трактовки биопсихосоциальной модели.

Классические представления о фенотипе, как проявлении наследуемого признака, в свете последних исследований в области генетики психических заболеваний получают новый смысл и трактовку. Очевидно, что условная «среда» выявляет или гасит генетические эффекты, при этом собственно фенотип является результатом взаимодействия генома и внешней среды с учетом широчайшего спектра модулирующих воздействий, в том числе и на основе эпигенетических механизмов.

Необходимо ясно понимать, что само понятие фенотипа включает многообразную и сложную конструкцию «проявлений» генетического влияния. Для генома внешней средой является уже ядро клетки, где активно функционируют эпигенетические «машины». Далее можно условно выделить ряд «вложенных» фенотипов с иерархической системой взаимоотношений: клеточный, тканевой, органный, системный, организменный, личностный и социальный. Очевидно, что только на этом уровне мы можем говорить, собственно, о «наблюдаемом» фенотипе: совокупности проявлений или черт, имеющих высокий уровень генетического контроля. Более высокие в этой иерархии уровни фенотипов проявляются в процессе формирования и развития индивидуума, созревания и становления личности, межличностных и микросоциальных отношениях. Только на личностном и социальном уровне условных «фенотипов» психиатр или психиатр-нарколог может предположить или попытаться выявить некие «фенотипические» черты, которые могут иметь генетическую основу.

Хорошо известна этиопатогенетическая, клиническая и генетическая сложность психических

заболеваний: по аналогии с понятиями генома, протеома, транскриптома и т.д., используемыми для характеристики целостности и сложности генетических систем и функций. В последнее время сформулирована также концепция «энвиroma» (от англ. environment), с помощью которой можно описать сложность и целостность факторов окружающей среды, активно участвующих как в развитии и становлении функций мозга, так и в механизмах формирования и развития психопатологии [40].

Существуют исследования, которые демонстрируют, что определенные средовые факторы могут способствовать развитию или имеют некий уровень связи с риском формирования специфических вариантов психических заболеваний. Так развитие шизофрении связывают с влиянием пренатальных факторов риска, в том числе, материнской инфекции, недоеданием в период беременности и пожилым возрастом отца [42]. Другие факторы риска, уже в подростковом периоде, связанные с шизофренией: статус мигрантов, потерю родителя, злоупотребление психоактивными веществами и неблагоприятные жизненные события в раннем возрасте [20].

Риск развития депрессивного расстройства связан как с низкой, а также высокой массой тела при рождении по отношению к гестационному возрасту [32], сексуальным насилием и психологическими травмами в раннем детстве [35], гормональной нестабильностью у женщин [56].

Группа трансдиагностических исследований (CROSS DISORDER Group Psychiatric Genomics Consortium) выявила значительные генетические корреляции шизофрении с биполярным расстройством (0,68), депрессивным расстройством (0,43) и аутизмом (0,16), а также между депрессивным расстройством и биполярным расстройством (0,47) и СДВГ (0,32) [22].

Полученные сегодня результаты подтверждают мнение о том, что восприимчивость к каждому психическому расстройству зависит от многих генетических факторов риска, и что любое психическое расстройство будет иметь частично общие генетические факторы риска с другими психическими расстройствами. Другими словами, имеется значительное количество общих генетических вариантов для большинства психических заболеваний, которые можно обозначить как «генетическое ядро» большой психиатрии. Однако, ежегодно выявляются все новые генетические маркеры, имеющие относительно высокий уровень специфичности для психиатрических синдромов или даже симптомов в рамках того или иного психиатрического диагноза. По мере изучения «генетической архитектуры» психических заболеваний, становится все более очевидным, что «генетическое ядро» формирует базовый уровень риска развития психического заболевания, однако конкретная форма или нозология как клинический фенотип болезни в большей степени индивидуальна и, вероятно, именно формирование клинического фенотипа происходит при активном уча-

стии личностного и социального доменов биопсихосоциальной модели.

Общие нозонеспецифические доманифестные и, отчасти, продромальные расстройства можно рассматривать также как отражение патофизиологической, и генетической родственности этих болезненных проявлений. Об этом же может свидетельствовать существование большого количества различных по тяжести, продолжительности, тенденции к эпизодическому или хроническому течению субпсихотических вариантов течения. Означает ли это, что манифестация конкретной нозологической патологии в большей степени определяется влиянием средовых факторов, их мощностью, продолжительностью, возрастным периодом? Если это так, то можно предположить, что эпигенетическая модификация уровня генетического риска может рассматриваться как один из базовых механизмов не только формирования психического заболевания, но и определенной нозологической категории. В тоже время, с учетом условности и неоднозначности классификационных систем в психиатрии, можно предполагать существование различных «фасеток» генетического ядра психического расстройства, которые и выступают наиболее ярко в момент первичной диагностики.

Терапия психических заболеваний. Хорошо известно, что наибольший терапевтический эффект в психиатрии имеют схемы, сочетающие современную психофармакотерапию и современную психотерапию при условии дополнительных реабилитационных мероприятий и помощи в социализации [1, 8].

В рамках современной трактовки биопсихосоциальной модели, комплексное терапевтическое воздействие оказывает эффект на все домены модели. Психофармакотерапия первично ориентирована на биологический домен или использует близкие к нему механизмы. Психотерапия активно взаимодействует с личностным доменом и, частично, с социальным доменом. В результате косвенно изменяется структура и функция социального домена, особенно при фокусировании терапии на когнитивной сфере, социализации пациентов и в процессе длительной реабилитации. Тесное взаимодействие доменов и их фактическое «триединство» и лежат в основе сравнительно высокой эффективности именно комплексного подхода.

Практическое применение биопсихосоциальной модели в рамках консультирования и психообразования позволяет сделать терапию более пациент-ориентированной [48].

Очевидны возможности и перспективы изучения вариантов комплексной терапии на основе биопсихосоциальной парадигмы с особым акцентом на ситуацию терапевтической резистентности как наиболее сложную в терапевтическом плане. Вероятно, терапевтическая резистентность может быть специфическим вариантом биопсихосоциальной модели, что требует дальнейшего изучения [6].

Профилактика психических заболеваний. Профилактические мероприятия в рамках современной биопсихосоциальной парадигмы должны быть ориентированы прежде всего на группы высокого генетического риска психических заболеваний — семьи пациентов, прежде всего их детей и внуков. Генетический феномен предрасположенности к психическим заболеваниям, наблюдаемый в виде семейной отягощенности, диктует необходимость пристального внимания и особого подхода к детям и подросткам из отягощенных семей, а сдерживание проявлений генетической предрасположенности, давления «генетического груза», так и стигматизации в семьях в качестве социального фактора, может стать оптимальным решением для снижения заболеваемости психическими заболеваниями.

Профилактические мероприятия в психиатрии следует рассматривать как систему управления рисками на основе генетических подходов и методов — как механизм сдерживания реализации генетического риска в виде манифестации заболевания. В этом случае максимальное внимание должно быть уделено социальному домену как наиболее доступному в профилактических программах и активно взаимодействующему с личностным и биологическим доменами. Внимание следует уделять и вопросам стигматизации, которые выступают как мощный социальный фактор как в формировании, так и в поддержании болезненного процесса [5].

По сути, успешная профилактическая программа может быть описана как инструмент стабилизации и поддержки социального домена с опорой на ряд структур личностного домена. Уже имеются результаты подобного подхода в детской психиатрии [16].

Заключение

Необходимо отметить, что в настоящее время накоплен большой массив знаний, касающихся биологических и психосоциальных аспектов психических заболеваний [7]. Но биопсихосоциальная модель, как комплексная структура, за время своего существования, к сожалению, часто является лишь нормой хорошего тона в научном и практическом мире психиатрии, являясь по сути «ширмой», за которой каждый специалист оставался при своём видении развития психических расстройств и подхода к их терапии. На протяжении многих лет существования биопсихосоциальной модели в научных публикациях звучат обвинения в «биологическом диктате» и «биологическом редукционизме», в основе которых лежит фактическое непонимание базовых принципов модели и продолжение многовекового спора «идеалистов» и «материалистов» [11].

Надо признать, что не менее значимым является и «психологический диктат», как антитеза «биологическому диктату». Но, несмотря на неутихающие споры приверженцев биологического и психологического направлений, в реальности и

научный лексикон вошли не только «биологическая психиатрия», но и «биологическая психология».

Биопсихосоциальная модель появилась в медицине как умозрительная гипотеза, которая не основывалась на эмпирическом опыте и не была результатом экспериментов, а стала явной и вполне плодотворной попыткой сформулировать сложность организации человека как живой системы, очевидной для любого думающего врача. В основе идеологии биопсихосоциальной модели — сохранение гармонии в этой сложности у здорового человека и дисгармония как фактор риска заболевания, которая особенно остро проявляется в момент манифеста и в процессе течения, а также необходимость для врача опираться на элементы этой сложности в процессе лечения.

Умозрительные гипотезы могут быть как научным предвидением, так и тупиковыми ветвями в развитии науки и только время позволяет это оценить. Как показывает множество критических статей, классическая биопсихосоциальная модель на данном этапе не смогла в действительности создать ни новую методологию исследований, ни качественно новый интегративный подход к терапии психических расстройств, который бы реально улучшал прогноз и исход у пациентов.

Прогресс в биологической медицине, появление новых исследовательских технологий открывает сегодня новые возможности для современной трактовки биопсихосоциальной модели и ее применения для разработки современной биопсихосоциальной парадигмы, которая может быть использована как в качестве исследовательской стратегии, так и для развития современных научно обоснованных методов терапии и профилактики. Но для этого нужно понимание, что биопсихосоциальная модель не является конкурентом или антитезой биомедицинской модели, а позволяет расширить биологические границы за пределы простого описания функционирования органов и систем.

Представленная выше современная трактовка биопсихосоциальной модели в основном имеет отношение к этиологии и патогенезу психических заболеваний и дает хорошую перспективу для научных исследований этих вопросов. Сегодня име-

ются достаточные возможности для изучения всех трех доменов модели. При условии применения доказательного дизайна с использованием современных исследовательских технологий возможно и продуктивно изучение биологического домена (биомедицина и геномные технологии), личностного домена (современный арсенал экспериментальной и клинической психологии), социального домена (широкие возможности моделирования стрессорных воздействий плюс подробный ретроспективный анализ критических периодов жизни пациентов на основе валидных психометрических шкал). Современные возможности научных исследований позволяют провести анализ всех доменов модели как в формате кросс-секционных и ретроспективных исследований, так и в рамках оценки динамических изменений взаимоотношения доменов и их структур.

Подобные исследования уже начаты в мире, как в рамках изучения психической патологии [51] в том числе при изучении детей и подростков [16], а также в исследованиях соматических заболеваний [58].

Для тестирования гипотез на основе современной трактовки биопсихосоциальной модели необходимо проведение специальных проспективных исследований, в планировании которых должны принять участие как сторонники биологического, так и психосоциального направления в психиатрии. Только результаты таких исследований помогут ответить на вопрос, является ли психосоциальная модель гениальным предвидением или ошибкой, и может ли она стать базовой теорией для дальнейшего развития психиатрии.

Хорошим примером таких исследований может дать современная экспериментальная психология, где оценка «психологических» переменных, данные психометрических шкал, психофизиологические тесты, различные парадигмы экспериментального психологического моделирования ситуаций реальной жизни соотносятся с глубинными биологическими механизмами (генетика, эпигенетика, нейровизуализация) на основе строго научного подхода с использованием доказательного дизайна и мощных статистических инструментов. Вероятно, подобный путь будет оптимален и для развития психиатрии как медицинской науки.

Литература / References

1. Вид В.Д., Вовин Р.Я., Мазо Г.Э. Интеграция психофармакотерапии и психотерапии в лечении депрессивных состояний. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 1995;3:5 – 13 [Vid VD, Vovin RYa, Mazo GE. Integraciya psihofarmakoterapii i psihoterapii v lechenii depressivnyh sostoyanij. Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva. 1995;3:5—13 (In Russ.)].
2. Кабанов М.М. Психосоциальная реабилитация и социальная психиатрия. Санкт-Петербург: С-Петербург, 1998:255 с. [Kabanov M.M. Psihosocial'naya rehabilitacija i social'naya psihiatrija. Sankt-Peterburg: S- Peterburg, 1998:255 pp.].
3. Кибитов А.О. Биопсихосоциальная модель этиопатогенеза психических заболеваний: критическая роль генетических факторов. Биомаркеры в психиатрии: поиск и перспективы. Томск, 2016:59-61 [Kibitov AO. Biopsihosocial'naya model' etiopatogeneza psihicheskix zabolevanij: kriticheskaya rol' geneticheskix faktorov. Biomarkery v psihiatrii: poisk i perspektivy. Tomsk, 2016:59-61 (In Russ.)].
4. Коцюбинский А.П. Многомерная (холистическая) диагностика в психиатрии (биологиче-

- ский, психологический, социальный и функциональный диагнозы). Санкт-Петербург: «СпецЛит», 2017:285 с. [Kocyubinskij A.P. *Mnogomernaya (holisticheskaya) diagnostika v psihiatrii (biologicheskij, psihologicheskij, social'nyj i funkcional'nyj diagnozy)*. Sankt-Peterburg: «SpecLit», 2017:285 pp. (In Russ.)].
5. Лутова Н.Б., Макаревич О.В., Новикова К.Е. Взаимосвязь психологических характеристик и самостигматизации больных с эндогенными психическими расстройствами (результаты оригинального исследования). Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2019;2:46-54 [Lutova NB, Makarevich OV, Novikova KE. The correlation of sociopsychological characteristics and self-stigmatization of patients with mental disorders (Result of original study). *Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2019;2:46-54 (In Russ.)]. doi: 10.31363/2313-7053-2019-2-46-54
 6. Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В., Ганзенко М.А., Грицевская Е.М., Фаддеев Д.В., Палкин Ю.Р., Лиманкин О.В., Незнанов Н.Г. Терапевтическая резистентность при депрессии как объект междисциплинарного биомедицинского исследования. Социальная и клиническая психиатрия. 2017;27(4):70-80 [Mazo GE, Kibitov AO, Rukavishnikov GV, Ganzenko MA, Gricevskaya EM, Faddeev DV, Palkin YuR, Limankin OV, Neznanov NG. Therapeutic resistance in depression as a subject for interdisciplinary biomedical investigation. *Social'naya i klinicheskaya psihiatriya*. 2017;27(4):70-80 (In Russ.)].
 7. Незнанов Н.Г., Акименко М.А., Коцюбинский А.П. Значение школы В.М. Бехтерева в формировании биопсихосоциальной концепции нервно-психических расстройств. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013;1(76):77-82 [Neznanov NG, Akimenko MA, Kocyubinskij AP. The meaning of V.M. Bekhterev's school in formation of biopsychosocial concept of neuro-psychiatric disorders. *Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii*. 2013;1(76):77-82 (In Russ.)].
 8. Прибытков А.А., Еричев А.Н., Коцюбинский А.П., Юркова И.О. Вопросы терапии соматоформных расстройств: медикаментозные и психотерапевтические подходы. Социальная и клиническая психиатрия. 2014;24(4):73-80 [Pribytkov AA, Eriчев AN, Kocyubinskij AP, Yurkova IO. Therapy of somatoform disorders: pharmacological and psychotherapeutic approaches. *Social'naya i klinicheskaya psihiatriya*. 2014;24(4):73-80 (In Russ.)].
 9. Салливан Г. Интерперсональная теория в психиатрии. Санкт-Петербург: КСП+, Ювента, 1999:347 с. [Sullivan G. *The interpersonal theory of psychiatry*. Sankt-Peterburg: KSP+, YUventa, 1999:347 pp. (In Russ.)].
 10. Холмогорова А.Б. Биопсихосоциальная модель как методологическая основа изучения психических расстройств. Социальная и клиническая психиатрия. 2002;12(3):97-104 [Holmogorova AB. *Biopsihosocial'naya model' kak metodologicheskaya osnova izucheniya psichicheskikh rasstrojstv*. *Social'naya i klinicheskaya psihiatriya*. 2002;12(3):97-104 (In Russ.)].
 11. Холмогорова А.Б. Природа нарушений социального познания при психической патологии: как примирить «био» и «социо»? Консультативная психология и психотерапия. 2014;4(83):8-29 [Holmogorova AB. The nature of the social cognition violations in mental disorders: how to reconcile biological and social? *Konsul'tativnaya psihologiya i psihoterapiya*. 2014;4(83):8-29 (In Russ.)].
 12. Холмогорова А.Б., Рычкова О.В. 40 лет биопсихосоциальной модели: что нового? Социальная психология и общество. 2017;8(4):8-31 [Holmogorova AB, Rychkova OV. 40 years of Bio-Psycho-Social model: what's new? *Social Psychology and Society*. 2017;8(4):8-31 (In Russ.)]. doi: 10.17759/sps.2017080402
 13. Шейнина Н.С., Коцюбинский А.П., Скорик А.И., Чумаченко А.А. Психопатологический диатез. предвестники психических заболеваний. Санкт-Петербург: СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2008: 24 с. [Shejnina N.S., Kocyubinskij A.P., Skorik A.I., Chumachenko A.A. *Psihopatologicheskij diatez. predvestniki psichicheskikh zabolevanij*. Sankt-Peterburg: SPb NIPNI im. V.M. Bekhtereva, 2008: 24 pp. (In Russ.)]
 14. Шмуклер А.Б. Психиатрия как медицинская дисциплина. Социальная и клиническая психиатрия. 2019;29(1):79-81 [Shmukler A.B. *Psychiatry as a medical discipline*. *Social'naya i klinicheskaya psihiatriya*. 2019;29(1):79-81 (In Russ.)].
 15. Adler RH. Engel's biopsychosocial model is still relevant today. *Journal of Psychosomatic Research*. 2009;67(6):607-611. doi: 10.1016/j.jpsychores.2009.08.008
 16. Agnafors S, Svedin CG, Orelan L, Bladh M, Comasco E, Sydsjö G. A Biopsychosocial Approach to Risk and Resilience on Behavior in Children Followed from Birth to Age 12. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2017 Aug;48(4):584-596. doi: 10.1007/s10578-016-0684-x
 17. Balestri M, Calati R, Serretti A, De Ronchi D. Genetic modulation of personality traits. *International. Clinical. Psychopharmacology*. 2014. 29(1):1-15. doi: 10.1097/YTC.0b013e328364590b
 18. Benning TB. Limitations of the biopsychosocial model in psychiatry. *Adv Med Educ Pract*. 2015 May 2;6:347-52. doi: 10.2147/AMEPS82937
 19. Bienvenu OJ, Davydow DS, Kendler KS. Psychiatric 'diseases' versus behavioral disorders and degree of genetic influence. *Psychol. Med*. 2011. 41(1):33-40. doi: 10.1017/S003329171000084X
 20. Bratlien U, Oie M, Haug E, Moller P, Andreasen OA, Lien L, Melle I. Environmental factors during adolescence associated with later development of psychotic disorders — a nested case-control study. *Psychiatry Res*. 2014;215 (3):579-585. doi: 10.1016/j.psychres.2013.12.048
 21. Clarke TK, Nymberg C, Schumann G. Genetic and environmental determinants of stress responding. *Alcohol Res*. 2012;34(4):484-494.

22. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics C, Lee SH, Ripke S, Neale BM, Faraone SV, Purcell SM, et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet.* 2013;45:984–94. doi: 10.1038/ng.2711
23. Docherty AR, Moscati AA, Fanous AH. Cross-Disorder Psychiatric Genomics. *Curr Behav Neurosci Rep.* 2016;3(3):256–263. doi: 10.1007/s40473-016-0084-3
24. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine.
25. Science. 1977 Apr 8;196(4286):129–36. doi: 10.1126/science.847460
25. Fischer A. Epigenetic memory: the Lamarckian brain. *EMBO J.* 2014;33:945–967. doi: 10.1002/embj.201387637
26. Freudenreich O. et al. The Muddles of Medicine: A Practical, Clinical Addendum to the Biopsychosocial Model Psychosomatics. 2010; 51(5):365–369. doi: 10.1176/appi.psy.51.5.365
27. Gask L. In defence of the biopsychosocial model. *Lancet Psychiatry.* 2018 Jul;5(7):548–549. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30165-2
28. Ghaemi SN. Paradigms of psychiatry: eclecticism and its discontents. *Curr Opin Psychiatry.* 2006 Nov;19(6):619–24. doi: 10.1097/01.yco.0000245751.98749.52
29. Ghaemi SN. The rise and fall of the biopsychosocial model. *Br J Psychiatry.* 2009 Jul;195(1):3–4. doi: 10.1192/bjp.bp.109.063859
30. Graff J, Kim D, Dobbin MM, Tsai LH. Epigenetic regulation of gene expression in physiological and pathological brain processes. *Physiol.Rev.* 2011;91:603–649. DOI: 10.1152/physrev.00012.2010
31. Grinker RR, Sr. A struggle for eclecticism. *Am J Psychiatry.* 1964;121:451– 457. doi: 10.1176/ajp.121.5.451
32. Grissom NM, Reyes TM. Gestational overgrowth and undergrowth affect neurodevelopment: similarities and differences from behavior to epigenetics. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2013;31:406–414. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2012.11.006.
33. Henningsen P. Still modern? Developing the biopsychosocial model for the 21st century *Journal of Psychosomatic Research.* 2015 Nov;79(5):362–3. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.09.003
34. Hontschik B. Thure von Uexküll. Eine Würdigung. *Dr med Mabuse.* 2005;153:1–4.
35. Klengel, T., Binder, E.B., 2013. Gene-environment interactions in major depressive disorder. *Can. J. Psychiatry* 58, 76–83. DOI: 10.1177/070674371305800203
36. Lamb SD. *Pathologist of the Mind: Adolf Meyer and the Origins of American Psychiatry.* Baltimore, Maryland, Johns Hopkins University Press, 2014: 320 pp.
37. Lewis M, Lewis DO. Depression in childhood: a biopsychosocial perspective. *Am J Psychother.* 1981 Jul;35(3):323–9.
38. Lo MT, Hinds DA, Tung JY, Franz C, Fan CC, Wang Y, Smeland OB, Schork A, Holland D, Kauppi K, Sanyal N, Escott-Price V, Smith DJ, O'Donovan M, Stefansson H, Bjornsdottir G, Thorgeirsson TE, Stefansson K, McEvoy LK, Dale AM, Andreassen OA, Chen CH. Genome-wide analyses for personality traits identify six genomic loci and show correlations with psychiatric disorders. *Nat. Genet.* 2017;49(1):152–156. doi: 10.1038/ng.3736
39. McLaren N. Interactive dualism as a partial solution to the mind-brain problem for psychiatry. *Med Hypotheses.* 2006;66(6):1165–73. Epub 2006 Feb 3. doi: 10.1016/j.mehy.2005.12.023
40. McOmish CE, Burrows EL, Hannan AJ. Identifying novel interventional strategies for psychiatric disorders: integrating genomics, 'enviromics' and gene-environment interactions in valid preclinical models. *Br. J. Pharmacol.* 2014;171(20):4719–4728. doi: 10.1111/bph.12783.
41. Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, Grunau R, Misri S, Devlin AM. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics.* 2008;3(2):97–106. doi: 10.4161/epi.3.2.6034
42. Oher FJ, Demjaha A, Jackson D, Morgan C, Dazzan P, Morgan K, Boydell J, Doody GA, Murray RM, Bentall RP, Jones PB, Kirkbride JB, The effect of the environment on symptom dimensions in the first episode of psychosis: a multilevel study. *Psychol. Med.*, 2014;1–12. doi: 10.1017/S0033291713003188
43. Pourcain B., Haworth C., Davis O. Heritability and genome-wide analyses of problematic peer relationships during childhood and adolescence. *Hum. Genet.* 2014; 134(6):539–551.
44. Reiser MF. Implications of a biopsychosocial model for research in psychiatry. *Psychosom Med.* 1980;42(1 Suppl):141–51. doi: 10.1097/00006842-198001001-00009
45. Richter D. Chronic mental illness and the limits of the biopsychosocial model. *Med Health Care Philos.* 1999;2(1):21–30. doi: 10.1023/a:1009968106317
46. Sapolsky, R. M. *Monkeyluv: And Other Essays on Our Lives as Animals* — New York : Scribner, 2005. 209 p. ISBN 978-0-7432-6015-2
47. Schubert C. Biopsychosocial research revisited. *Journal of Psychosomatic Research.* 2010;68:389–390. doi: 10.1016/j.jpsychores.2010.01.018
48. Smith RC, Fortin AH, Dwamena F, Frankel RM. An evidence-based patient- centered method makes the biopsychosocial model scientific. *Patient Educ Couns.* 2013 Jun;91(3):265–70. doi: 10.1016/j.pec.2012.12.010.
49. Stankiewicz AM, Swiergiel AH, Lisowski P. Epigenetics of stress adaptations in the brain. *Brain Res. Bull.* 2013;98:76–92. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2013.07.003
50. Stier M. The biopsychosocial model between biologism and arbitrariness. A Commentary to H. Helmchen. *Front Psychol.* 2014;5:126. doi:10.3389/fpsyg.2014.00126
51. Strauss J, Bernard P, Harper A. Towards a Biopsychosocial Psychiatry. *Psychiatry.* 2019 Summer;82(2):103–112. doi: 10.1080/00332747.2019.1579609
52. Tyrka AR, Price LH, Marsit C, Walters OC, Carpenter LL. Childhood adversity and epigenetic modulation of the leukocyte glucocorticoid recep-

- tor: preliminary findings in healthy adults. *PLoS One*. 2012;7(1): 301-348. doi: 10.1371/journal.pone.0030148
53. Vasile RG, Samson JA, Bemporad J, Bloomingdale KL, Creasey D, Fenton BT, Gudeman JE, Schildkraut JJ. A biopsychosocial approach to treating patients with affective disorders. *Am J Psychiatry*. 1987 Mar;144(3):341-4. doi: 10.1176/ajp.144.3.341
 54. Walter H. The third wave of biological psychiatry. *Front. Psychol*. 2013;4:582. doi:10.3389/fpsyg.2013.00582
 55. Weaver ICG, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature neuroscience*. 2004;7(8):847-854. doi: 10.1038/nn1276
 56. Weissman, M.M., Olfson, M., 1995. *Depression in women: implications for health care research*. Science. 1995; 269:799-801. DOI: 10.1126/science.7638596
 57. Wojcik W, Lawrie SM. Towards a Biopsychosocial Model of Gulf War Illness? *EBioMedicine*. 2016;3:6-7. doi:10.1016/j.ebiom.2015.12.021
 58. Wright CD, Tiani AG, Billingsley AL, Steinman SA, Larkin KT, McNeil DW. A Framework for Understanding the Role of Psychological Processes in Disease Development, Maintenance, and Treatment: The 3P-Disease Model. *Front Psychol*. 2019 Nov 20;10:2498. doi: 10.3389/fpsyg.2019.02498
 59. Zhao H, Nyholt DR. Gene-based analyses reveal novel genetic overlap and allelic heterogeneity across five major psychiatric disorders. *Hum. Genet.* — 2017;136(2):263-274. doi: 10.1007/s00439-016-1755-6

Сведения об авторах

Незнанов Николай Григорьевич — д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург. E-mail: spbinstb@bekhterev.ru

Рукавишников Григорий Викторович — к.м.н., научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург. E-mail: grigory_v_r@mail.ru

Касьянов Евгений Дмитриевич — аспирант, младший научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург. E-mail: ohkasyan@yandex.ru

Филиппов Дмитрий Сергеевич — историк, философ, автор и редактор просветительского портала «Психиатрия & Нейронауки», г. Санкт-Петербург, Россия

Кибитов Александр Олегович — д.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва; ведущий научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург. E-mail: druggen@mail.ru

Мазо Галина Элевна — д.м.н., ученый секретарь, руководитель отделения эндокринологической психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург. E-mail: galina-mazo@yandex.ru