

Концепция мультиморбидности как интегративный метод изучения механизмов формирования психических и соматических заболеваний

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

¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Россия

Обзорная статья

Резюме. Проблема одновременного наличия нескольких заболеваний, включая соматические, у одного пациента имеет высокую актуальность в рамках профилактики, диагностики и терапии психических расстройств. Сложность и многовариантность взаимосвязей сочетанных заболеваний не позволяет оценивать их комплексное взаимодействие в рамках понятия коморбидности. Концепция мультиморбидности является удобной и перспективной для изучения различных аспектов сочетания как собственно психических расстройств, так и их ассоциаций с соматической патологией. Однако, в настоящее время большинство исследований в области мультиморбидности основаны, в первую очередь, на учетных эпидемиологических оценках, в то время как вопросам механизмов развития мультиморбидных состояний уделено существенно меньше внимания.

В данном обзоре мы рассматриваем основные современные подходы, связанные с исследованием мультиморбидности психических расстройств и соматических заболеваний, с целью определения оптимальных исследовательских стратегий в указанной области. Дальнейшие исследования этиопатогенетических аспектов мультиморбидности, механизмов формирования мультиморбидных кластеров и особенностей течения и прогноза мультиморбидных заболеваний необходимы для оптимизации концепции как для научных проектов, так и для клинической практики. Наиболее важными направлениями для будущих исследований феномена мультиморбидности психических расстройств и соматических заболеваний являются: 1) изучение их общих генетических и молекулярных механизмов развития; 2) клинические и фундаментальные проспективные исследования манифеста, сопутствующего течения и исходов мультиморбидных заболеваний; 3) изучение эффективности и переносимости психофармакотерапии у мультиморбидных пациентов с различными соматическими диагнозами с учётом комплексного взаимодействия используемых препаратов.

Ключевые слова: мультиморбидность, коморбидность, психические расстройства, соматические заболевания, патогенетические механизмы.

Информация об авторах

Рукавишников Григорий Викторович* — e-mail: grigory_v_r@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Касьянов Евгений Дмитриевич — e-mail: ohkasyan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

Пинахина Дарья Владимировна — e-mail: acanthodasha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9896-6556>

Незнанов Николай Григорьевич — e-mail: spbinstb@bekhterev.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9838-4003>

Кибитов Александр Олегович — e-mail: druggen@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>

Мазо Галина Элевна — e-mail: galina-mazo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

Как цитировать: Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Пинахина Д.В., Кибитов А.О., Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э. Концепция мультиморбидности как интегративный метод изучения механизмов формирования психических и соматических заболеваний. *Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57:4:8-19. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-854>.

Конфликт интересов: Кибитов А.О., Мазо Г.Э. являются членами редколлегии журнала; Незнанов Н.Г. — главный редактор журнала

Исследование поддержано грантом РНФ №20-15-00132-П.

Multimorbidity concept as integrative research method of mental and somatic disorders mechanisms

Grigory V. Rukavishnikov¹, Evgeny D. Kasyanov¹, Daria V. Pinakhina¹, Nickolay G. Neznanov^{1,2}, Alexander O. Kibitov¹, Galina E. Mazo¹

¹V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

²I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia

Review article

Summary. The problem of the simultaneous history of several diseases, including somatic ones, in one patient is of high relevance in the context of the prevention, diagnosis and treatment of mental disorders. The complexity and multivariance of the relationships of concomitant diseases does not allow us to evaluate their complex interaction according to the concept of comorbidity. The concept of multimorbidity is convenient and promising for studying various aspects of the combination of both mental disorders and their associations with somatic pathology. However, at present, most studies in the area of multimorbidity are based primarily on epidemiological assessments, while much less attention has been paid to the mechanisms of multimorbid conditions. In this review, we consider the main recent approaches related to the study of the multimorbidity of mental disorders and somatic diseases in order to determine the optimal research strategies in this area. Further studies of the etiopathogenetic aspects of multimorbidity, the mechanisms of multimorbid clusters, and the aspects of the course and prognosis of multimorbid diseases are necessary to optimize the concept for both scientific projects and clinical practice. The most important directions for future research on the phenomenon of multimorbidity of mental disorders and somatic diseases are: 1) the study of their shared genetic and molecular mechanisms of development; 2) clinical and fundamental prospective studies of the manifestation, concomitant course and outcomes of multimorbid diseases; 3) study of the effectiveness and tolerability of psychopharmacotherapy in multimorbid patients with various somatic diagnoses, considering the complex interaction of the drugs used.

Key words: multimorbidity, comorbidity, mental disorders, somatic diseases, pathological mechanisms.

Information about the authors

Grigory V. Rukavishnikov* — e-mail: grigory_v_r@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Evgeny D. Kasyanov — e-mail: ohkasyan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

Daria V. Pinakhina — e-mail: acanthodasha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9896-6556>

Nickolay G. Neznanov — e-mail: spbinb@bekhterev.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9838-4003>

Alexander O. Kibitov — e-mail: druggen@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>

Galina E. Mazo — e-mail: galina-mazo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

To cite this article: Rukavishnikov GV, Kasyanov ED, Pinakhina DV, Neznanov NG, Kibitov AO, Mazo GE. Multimorbidity concept as integrative research method of mental and somatic disorders mechanisms. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2023; 57:4:8-19. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-854>. (In Russ.)

Conflict of interests: Alexander O. Kibitov, Galina E. Mazo are members of the editorial board; Nickolay G. Neznanov is Editor in Chief.

Research is supported by RSF grant №20-15-00132-П.

В настоящее время депрессия входит в число заболеваний, лидирующих по количеству случаев инвалидизации и смертельных исходов [38]. При этом негативное влияние депрессии во многом связано не только с ухудшением качества жизни и суицидами, но и с сопутствующими соматическими проблемами [3,4,6,7]. Несмотря на то, что число пациентов, страдающих от сочетания различных вариантов психической и соматической патологии ежегодно растет [33], многие аспекты данной проблемы остаются недостаточно изученными. В течение многих лет изучение коморбидности базировалось на эпидемиологических данных. Но причины эпидемиологических совпадений могут быть разными:

общие механизмы генетического риска; причинно-следственные взаимоотношения заболеваний (одно расстройство напрямую вызывает другое); общие средовые факторы; различные артефакты диагноза [9].

Кроме этого, трудности начинаются уже на стадии определений, когда данные системных исследований и метаанализов оказывается проблематично сопоставить из-за использования различных интерпретаций понятия “коморбидности”. Более того, для определения сочетанной патологии в настоящее время используется несколько терминов (“коморбидность”, “мультикоморбидность”), которые, по заключению научных дискуссий, не являются взаимозаменяемыми и нуждаются, по

мнению исследователей, в более конкретных трактовках [19]. Отсутствие последних является не просто семантической проблемой, но, как предполагается, приводит к снижению качества исследований. Словарь Национальной медицинской библиотеки США — Медицинские предметные рубрики (Medical Subject Headings, MeSH) — недавно провел разделение “коморбидности” и “мультиморбидности” в разные категории для поисковых научных систем [36]. Согласно современным представлениям, коморбидность подразумевает комбинированный эффект нескольких сочетанных состояний с исследовательским акцентом на одно из них, а мультиморбидность — наличие у индивида нескольких заболеваний, ни одно из которых нельзя выделить как приоритетное [36]. Некоторые авторы даже определяют мультиморбидность как сосуществование нескольких заболеваний, ни одно из которых не выделяется как основное и не связано друг с другом патогенетически [36]. Однако, с практической точки зрения, именно первый вариант определения представляется целесообразным для прогнозирования риска развития заболеваний и выбора оптимальных терапевтических подходов [24].

В то же время как в исследованиях, так и в клинической практике разделение на данные категории зачастую бывает достаточно условно. С одной стороны, подобный подход является шагом вперед для оптимизации понимания проблемы сочетанных патологических состояний, с другой, возможности его применения пока достаточно ограничены, к тому же при коморбидных и мультиморбидных состояниях важную роль играют многие факторы (наследственные, социо-демографические, внешней среды и проч.), учитывать которые необходимо для выбора методологии и создания адекватных и эффективных моделей прогноза риска.

В данном обзоре мы рассматриваем основные современные подходы, связанные с исследованием мультиморбидности психических расстройств и соматических заболеваний, с целью определения оптимальных исследовательских подходов в указанной области.

Исследования по мультиморбидности

Предполагается, что концепция мультиморбидности в психиатрии в большей степени отражает принципы реальной психиатрической практики, т.к. дает возможность более комплексной оценки состояния пациентов и расширяет терапевтические возможности [22].

В то же время исследований, направленных именно на изучение мультиморбидных связей в психиатрии, в настоящее время не так много — основные варианты данных работ кратко изложены в таблице.

Механизмы развития мультиморбидности

Одним из наиболее важных аспектов изучения мультиморбидности являются исследования меха-

низмов ее развития. Понимание патологических основ мультиморбидных состояний в перспективе может дать возможности как поиска новых диагностических и прогностических биомаркеров, так и оптимизации терапевтических подходов [11].

В предполагаемые общие механизмы развития мультиморбидности в настоящее время включают весь комплекс биологических процессов на различных уровнях: особенности наследственности, сокращение теломера, активацию внутриклеточного пути PI3K–АКТ–mTOR, отвечающего за уход от апоптоза, нарушения аутофагии, митохондриальную дисфункцию, эпигенетические изменения, нарушения профилей микроРНК и хронические воспалительные процессы [11].

Генетика и эпигенетика мультиморбидности

Как отмечается в научной литературе, до настоящего времени изучение генетики мультиморбидности носит достаточно ограниченный характер. Это связано, в том числе, с тем, что во многих клинических исследованиях, в частности, с оценкой генетических аспектов, включают только пациентов, у которых имеется минимальное количество сопутствующей основному изучаемому заболеванию патологии [20]. Таким образом, исследования генетики мультиморбидности в основном связаны с оценкой прошлых записей диагнозов крупных баз данных ресурсов здравоохранения без всесторонней объективной оценки состояния пациентов и наличия мультиморбидности на момент обследования [20]. Однако, такой подход может быть связан с большим числом ошибочных оценок, так как не дает представления о реальных взаимосвязях в рамках процессов мультиморбидности — например, ряд внесенных в базы диагнозов может протекать остро или ограниченный период времени и не иметь привязки к другим состояниям. По сути, именно генетические подходы могут помочь в исключении подобных ошибочных выводов о наличии мультиморбидности, давая сведения именно о наличии заболеваний с общим генетическим базисом.

Перспективным направлением в данной области является использование данных полногеномных ассоциативных исследований (GWAS). На их основании имеются возможности выделения генетических “перекрытий” между заболеваниями без необходимости формирования крупных клинических выборок по каждой отдельной нозологии [20]. Возможно использование суммарных результатов GWAS для выявления факторов мультиморбидности с использованием геномного моделирования структурными уравнениями. Например, в исследовании Baltramonaityte и соавт. (2023) данный подход позволил выявить 11 вариантов и 18 генов, предположительно ассоциированных с мультиморбидностью между диабетом 2 типа, ишемической болезнью сердца и депрессией. Показано обогащение путей, связанных с воспалительными и в целом иммунными процессами. Таким образом, возможно также выявление PRS по

Таблица. Исследования мультиморбидных состояний, включавших психоневрологические заболевания Table. Studies of multimorbidity that included psychoneurological disorders			
Название	Объект исследования	Методология	Результаты
Depression and Diabetes Mellitus Multimorbidity Is Associated With Loss of Independence and Dementia Poststroke [23]	23579 участников с острым ишемическим инсультом (46.5% женщины, 70.6±14.1 лет). В выборке 63.9% без сопутствующих диабета и депрессий, 28.9% сопутствующий диабет, 4.8% сопутствующая депрессия, и 2.4% сопутствующие и диабет, и депрессия. Из всей выборки, 20201 выписаны, 1014 (4.3%) переведены в учреждение по уходу, и 2364 (10.0%) умерли.	Ретроспективное когортное исследование по данным Ontario Stroke Registry (OSR), учитывающим пациентов, поступающих в специализированные центры по ОНМК с впервые перенесенным острым ишемическим инсультом в Онтарио, Канада, с 2003 по 2013. Пациенты включались в день поступления на основании данных из OSR. Диагнозы диабета (1 и 2 типов; до включения в выборку) уточнялись по Ontario Diabetes Database, а преморбидной депрессии (≥1 госпитализация, связанная с депрессивным расстройством) на основании наличия кодов МКБ-9 и МКБ-10 из Canadian Institute for Health Information Discharge Abstract Database и Ontario Mental Health Reporting System в течение 5 лет до включения в выборку.	Диабет и депрессия были ассоциированы с синергистическими рисками направления в учреждение по уходу ($X^2=5.4$; $P=0.02$) при медиане наблюдения в 5.6 лет. Это в особенности было отмечено для женщин. Мультиморбидность с депрессией показала особенно высокие риски поступления в учреждение по уходу (aHRDepression=1.57 [1.24–1.98]) и возникновения деменции (aHRDepression=1.85 [1.40–2.44]) среди женщин с диабетом. В целом по выборке, диабет и депрессия были ассоциированы с направлениями в учреждение по уходу (aHRDiabetes=1.20 [1.12–1.29]; aHRDepression=1.19 [1.04–1.37]), возникновением деменции (aHRDiabetes=1.14 [1.06–1.23]; aHRDepression=1.27 [1.08–1.49]), повторным ОНМК/ТИА (aHRDiabetes=1.18 [1.10–1.26]; aHRDepression=1.24 [1.07–1.42]), и общей смертностью (aHRDiabetes=1.29 [1.23–1.36]; aHRDepression=1.16 [1.05–1.29])
Reducing complexity: a visualisation of multimorbidity by combining disease clusters and triads [27]	Исследование анализирует страховые запросы из Gmünder ErsatzKasse за 2006 год — 43,632 женщин и 54,987 мужчин от 65 лет.	Анализ основан на мультиморбидных кластерах из предыдущих исследований и комбинаций трех заболеваний ("триад"), определяемых наблюдаемым/ожидаемым отношением ≥ 2 и частотой $\geq 1\%$. С целью визуализации "сети заболеваний" из триад извлекался "список ребер", который обрабатывался сетевым анализом и графическими соединялся с мультиморбидными кластерами.	Обнаружено 57 значимых триад, состоящих из 31 хронических состояний с 200 ассоциациями заболеваний у женщин и 51 триады из 29 заболеваний с 174 ассоциациями у мужчин. В сети заболеваний кластеры сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний составляли 12 из заболеваний у женщин и 14 у мужчин. Кластер тревоги, депрессии, соматоформных заболеваний и боли включал 15 состояний у женщин и 12 у мужчин.
Multimorbidity Patterns in the General Population: Results from the EpiChron Cohort Study [18]	Проведено кросс-секционное исследование индивидов всех возрастов из выборки EpiChron, Испания (1,253,292 субъектов), и выполнен анализ на наличие систематических ассоциаций среди диагнозов хронических заболеваний с применением исследовательского факторного анализа.	Выявлено и клинически описано 14 различных мультиморбидных паттернов (12 у женщин и 12 у мужчин) с некоторыми значимыми отличиями по роли возраста и пола. Число и комплексность паттернов возрастала с возрастом у лиц обоих полов. Среди прочих, установлены ассоциации сосудистых заболеваний с респираторными, хронических костно-мышечных заболеваний с депрессией и тревогой, и очень последовательный паттерн для состояний, сочетание которых известно как метаболический синдром (гипертензия, диабет, ожирение и дислипидемия).	

Depression and Multimorbidity: Considering Temporal Characteristics of the Associations Between Depression and Multiple Chronic Diseases [12]	Участники анализа (N = 2,311; возраст (SD) = 44.11 лет (18.52); 49.2% женщины; 98.7% Европейцы, 0.8% Чернокожие, 0.5% Азиаты.	Во всех регионах Nova Scotia в 1995 участники отбирались для прохождения интервью на дому — продолжительность около 1 часа, проводилось одной из 29 обученных медсестер. В интервью затрагивались вопросы о заболеваниях, включая психические, и образе жизни. Протокол исследования NSHS95 описан в предыдущих работах (Davidson, Mostofsky, & Whang, 2010; MacLean et al., 1996). Депрессия оценивалась по общем баллу шкалы Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D; Radloff, 1977) — установленный порог от 20 из 60 баллов (Himmelfarb & Murrell, 1983). Тревога оценивалась по общему баллу личностной версии опросника State-Trait Anxiety Inventory (Spielberger & Gorsuch, 1983). Ввиду отсутствия общепринятого порога и схожих показателей встречаемости тревоги и депрессии (Bijl, Ravelli, & Van Zessen, 1998), пороговым показателем для тревоги был (49), что составило идентичную частоту для депрессии и тревоги в выборке (8.2% каждый). Гипертензия, артрит, диабет и другие хронические заболевания были оценены на основании вопросов о наличии их диагнозов в течение жизни. В случае артрита участников спрашивали, был ли у них диагностирован артрит или ревматизм, поэтому категория не ограничивалась остеоартритом. Из-за отсутствия единой оценки ИБС, данное заболевание в рамках Исследования 1 оценивалось как наличие со слов сердечного пристапа в прошлом. Аспекты образа жизни — курение, физическая активность и алкоголь — оценивались по вопросам: курит ли индивид минимум одну сигарету в неделю; занимается ли регулярно упражнениями хотя бы три раза в неделю (обратное заявление расценивалось как снижение активности); и употребляет ли алкоголь хотя бы 1 раз в месяц.	В Исследовании 1 депрессия имела четвертую по высоте степень посредничества из 26 сетевых узлов и замыкала на себе большое число заболеваний и факторов нездорового образа жизни. В Исследовании 2 депрессия была связана с последующим возникновением ИБС и диабета в нескольких мета-анализах. По поводу проспективной ассоциации депрессия с возникновением гипертензии и артрита данных было не достаточно.
Multimorbidity study with different levels of depression status [35]	29303 взрослых из 2005-2016 National Health and Nutrition Examination Survey.	Валидированный Patient Health Questionnaire (PHQ-9) использовался для оценки депрессии. Линеарный тренд наличия мультиморбидности был протестирован логистическими регрессиями, визуализированными взвешенной сетью. Гамма коэффициент (γ) использовался для оценки корреляции между мультиморбидностью и статусом депрессии.	Частота мультиморбидности у участников без депрессии, с легкой депрессией, умеренной депрессией и тяжелой депрессией была — 52.1%, 63.0%, 68.4% и 76.1%, соответственно ($p < 0.001$). В сетевом анализе абсолютная плотность сетевых связей повышалась с уровнем тяжести депрессии (с 4.54 до 15.04). Положительные корреляции были выявлены между мультиморбидностью и депрессивным статусом ($\gamma=0.21$, $p<0.001$), и корреляции были различны для возраста и пола: сильнее у женщин (женщины: $\gamma=0.23$, мужчины: $\gamma=0.16$), и в молодом и среднем возрасте (молодые: $\gamma=0.30$, средний возраст: $\gamma=0.29$, пожилые: $\gamma=0.22$).

The effect of anxiety and depression on the risk of irritable bowel syndrome in migraine patients [42]	Всего 2859 участников с мигренью и 5718 контролей, сопоставимых по возрасту, полу, наличию гипертензии, диабета и расстройств настроения.	Все участники наблюдались до: установления диагноза СРК, его отсутствия в течение 7 лет или потери связи с исследователем.	В течение 7 лет наблюдения у 8.4% пациентов с мигренью и 5.4% контролей развился СРК. Мигрень была связана с повышением риска развития СРК (HR = 1.58, 95% CI: 1.33–1.87). При разделении пациентов на выборку с расстройствами настроения и без таковых, мигрень — значимый фактор риска для СРК только для пациентов без расстройств настроения.
Constraints on Biological Mechanism from Disease Comorbidity Using Electronic Medical Records and Database of Genetic Variants [9]	Данные по 35 заболеваниям на основании трех источников данных, включавших мед-записи по 1.2 миллиону пациентов и вариантов из более 17,000 публикаций.	На основании источников, где они были указаны, пары заболеваний были распределены в имеющие преимущественно клинические, генетические или оба типа манифестации. Эффект возраста на возникновение заболеваний контролировался только сравнением заболеваний, попадавших в сходные кластеры по паттернам возникновения.	Установлено, что наиболее представленные пары заболеваний в e-мед-документации и VARIMED происходят из двух основных классов заболеваний: аутоиммунного и нейропсихиатрического. Также были выделены общие для данных групп специфические гены.

мультиморбидности [10]. Другим показательным методом изучения генетики мультиморбидности является построение полигенных шкал риска (PRS) на основе использования результатов GWAS. PRS уже зарекомендовали себя как надежный инструмент предикции риска различных соматических заболеваний и приобретают все больше значимости и в области психиатрии [34]. Результаты GWAS и генетических исследований являются основой для проведения исследований мультиморбидности, основанной на общности генетических факторов в масштабе фенома — феномных исследований ассоциаций (PheWAS), в которых рассматриваются ассоциации групп вариантов со всей совокупностью фенотипов, по которым имеются данные. Группы вариантов могут формироваться по соответствию единицам различных иерархических уровней — молекулярного, сигнальных путей, клеточного, тканевого, и т.д., в том числе уровня заболеваний. Подход позволяет не только предполагать наличие мультиморбидностей, но строить гипотезы относительно механизмов, находящихся в основе данной мультиморбидности, в сочетании с Менделевской рандомизацией [32].

Роль молекулярно-клеточных механизмов в развитии мультиморбидности

Критические изменения и повреждения в структуре клеток — один из ключевых компонентов формирования заболеваний. При этом число дефектов и различных вариантов клеточных повреждений имеет свойство накапливаться в организме с возрастом, что может быть одной из причин высокой частоты мультиморбидности у пациентов старшего и пожилого возраста [11].

Сокращение теломер хромосом и дефекты работы фермента теломеразы являются процессами нормального взросления, но выражены в большей степени при различных заболеваниях, сопряженных с ускоренными процессами старения (например, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых и легочных) [11]. Причины этого до конца не ясны — предполагается, что подобные изменения теломер могут быть связаны с процессами окислительного стресса и повышенным уровнем провоспалительных цитокинов [8].

Повышенная активация процессов окислительного стресса — один из ключевых механизмов в повреждении ДНК и других клеточных структур. Также окислительный стресс активирует клеточный путь mTOR, связанный с ускорением старения и апоптоза клеток [11]. Проявления окислительного стресса сопряжены также с митохондриальной дисфункцией и активацией воспалительных путей (NF- κ B) и клеток (лейкоцитов, макрофагов) [11]. Так нарушения экспрессии белков прохИБитинов (в частности, PNB1) на внутренней мембране митохондрий эндотелиальных клеток сопряжено с повышением генерации активных форм кислорода, что ведет к клеточному повреждению, нарушению ангиогенеза, а также формированию инсулинорезистентности,

объединяя в мультиморбидный комплекс сердечно-сосудистые, нейрональные и метаболические нарушения [15].

Воспаление как связующий компонент при мультиморбидной патологии

Отдельный интерес представляет то, что все описанные выше механизмы клеточного повреждения той или иной степени связаны с воспалительным процессом. Воспаление является одним из базовых патологических процессов в основе целого ряда как соматической, так и психической патологий, при этом различные аспекты воспалительного процесса могут в той или иной степени влиять на сочетанное течение различных болезненных состояний [17].

Воспаление — комплексный патологический процесс, включающий в себя широкий ряд разнообразных клеточных элементов (нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и других) и химических веществ (интерлейкинов, хемокинов и проч.). К настоящему времени важная роль воспалительного компонента описана в литературе для патогенеза множества заболеваний различных групп: сердечно-сосудистых, метаболических (ожирение, диабет), онкологических и психических [17]. Однако, работ по оценке воспаления в контексте мультиморбидности значительно меньше, хотя его значение должно в таких случаях быть не менее важным, исходя из работ по отдельным нозологиям. Более того повышение со временем показателей системного воспаления (“иммуностарение”, “inflammaging”) может рассматриваться как один из факторов накопления заболеваний с возрастом и высокой распространенности мультиморбидности у лиц пожилого возраста [16].

Обсуждение

На основании представленных выше данных мы полагаем, что в настоящее время можно выделить несколько основных направлений изучения и применения концепции мультиморбидности для психиатрии. Во-первых, это наиболее активно использовавшийся ранее подход по оценке наличия мультиморбидных состояний в больших выборках пациентов путем анализа медицинских баз и учетных данных медорганизаций [33]. Данный метод представляется наиболее удобным для проведения эпидемиологических оценок мультиморбидности, а полученные сведения могут быть применены для крупных организационных мероприятий в популяции. Однако, как уже упоминалось выше, подобный подход имеет ряд существенных ограничений, т.к., например, не позволяет четко оценить причинно-следственные связи в развитии мультиморбидных состояний.

Во-вторых, для научных исследований и клинической практики представляется крайне важной оценка мультиморбидности именно с точки зрения общих патогенетических механизмов. Ме-

ханизмы, связующие психические расстройства и соматические заболевания, могут быть представлены на всех уровнях: геномном, молекулярном, клеточном, органном и системном [5]. Геномные факторы представляют отдельный интерес для оценки кластеров мультиморбидности и возможности прогнозирования потенциальных рисков развития заболеваний. Ранее нами была предложена гипотеза “кластерной генетической коморбидности” [1,4,6], которая предполагает наличие общего “кластера” генетически коморбидных заболеваний, в котором манифест одного из таких заболеваний, например, депрессии, потенцирует в дальнейшем реализацию генетического риска прочих заболеваний этого же кластера генетической коморбидности. В контексте вышеприведенных данных, однако, представляется более объективным говорить о наличии именно “кластерной мультиморбидности”, т.к. ни одно представленное в рамках общих механизмов генетического риска заболевание в данном случае не является доминирующим.

Это приводит нас к третьему важному подходу, связанному с оценкой опосредующих мультиморбидность средовых факторов. По всей вероятности, внешнее влияние различных групп факторов запускает цепочку патологических механизмов, которые в зависимости от триггера и периода воздействия приводят к определенному порядку манифеста тех или иных заболеваний. Последовательность их реализации в таком случае вероятно обусловлена особенностями влияния внешних факторов. Доступность больших наборов медицинских данных с полной информацией о множественных сосуществующих медицинских проблемах предоставляет беспрецедентную возможность понять общую сеть зависимостей, лежащих в основе сложных множественных заболеваний.

Эти многомерные зависимости, в свою очередь, могут стать новыми мишенями для разработки лекарств и других методов лечения мультиморбидных состояний. При этом важным аспектом является выделение истинных патогенетических связей между сопутствующими медицинскими проблемами и косвенных, опосредованных, определяемых внешним факторами. С этой позиции особое внимание может быть уделено влиянию факторов окружающей среды, таких как образ жизни, диета или определенные лекарственные препараты, которые могут выступать модифицирующим дополнительным фактором, играющим косвенную роль в связи патологических мультиморбидных состояний [21].

Для оценки паттернов мультиморбидных кластеров в исследованиях используются различные варианты статистических подходов [37]. Так, например, анализ множественных соответствий (Multiple Correspondence Analysis, MCA) — метод анализа для номинальных категориальных данных позволяет представить в многомерном пространстве взаимосвязи между набором дихотомических или категориальных переменных (в случае мультиморбидности диагнозов) [31]. Иерархический

кластерный анализ (Hierarchical cluster analysis, HCA) [25] распределяет диагнозы по группам или кластерам таким образом, что диагнозы в одном и том же кластере, основанные на заданном показателе, более близки друг с другом, чем диагнозы из разных кластеров. Разведочный факторный анализ (Exploratory factor analysis, EFA) [25] сводит наблюдаемый набор диагнозов к меньшему числу латентных факторов, которые объясняют корреляции между ними. Широкое разнообразие алгоритмов машинного обучения также может использоваться для анализа мультиморбидности в т.ч. через анализ важности признаков; алгоритмы, связанные с анализом временных рядов, при наличии соответствующих данных; а также группы алгоритмов для выявления ассоциативных правил (association rule mining) и Байесовские подходы [26].

При этом в литературе практически не представлено лонгитюдных исследований мультиморбидности, которые рассматривали бы данный конструкт в отношении потенциальных траекторий его развития с течением времени. Имеющиеся же работы касаются в основном социальных и организационных аспектов развития мультиморбидности: связей ее в перспективе со снижением качества жизни, повышением показателей инвалидизации и смертности [29]. В то же время одним из крайне интересных направлений изучения мультиморбидности является оценка ее потенциальных кластеров — выделение последних может дать как новые сведения об общих этиопатогенетических механизмах заболеваний, так и возможности прогноза вероятных рисков на уровнях от индивидуального до популяционного [41]. Отдельного внимания заслуживает то, что мультиморбидные кластеры с наличием психических заболеваний являются одной из наиболее распространенных и воспроизводимых в исследованиях категорий наряду с кардиометаболическим кластером [13].

Наиболее важные направления для будущих исследований феномена мультиморбидности психических расстройств и соматических заболеваний представлены ниже:

Изучение общих генетических и молекулярных механизмов развития психических расстройств и соматических заболеваний с целью объективизации диагностики, более точного планирования исходов, а также поиска новых перспективных лекарств с мультимодальным действием или перепрофилирования уже имеющихся препаратов;

Клинические и фундаментальные проспективные исследования манифеста, сопутствующего течения и исходов психических расстройств и соматических заболеваний с целью построения эффективных прогностических моделей и определения устойчивых кластеров пациентов с сочетанием определенных патологий;

Изучение эффективности и переносимости психофармакотерапии у пациентов с различными соматическими диагнозами с учётом взаимодействия используемых препаратов с целью создания

специальных разделов в клинических рекомендациях, посвящённых доказательным методам лечения психических расстройств с сопутствующими соматическими заболеваниями.

Планируя исследование, которые могло бы оптимально систематизировать указанные подходы, мы сосредоточились на депрессии, которая является распространённым психическим расстройством со сложной нейробиологической и психосоциальной подоплёкой [39,40]. Депрессия часто сочетается с широким спектром соматических расстройств [3,4,6,7]. Также было продемонстрировано, что у пациентов с депрессией большее количество диагностируемых соматических расстройств по сравнению с пациентами, не страдающими депрессией [28,30]. Известно, что депрессия ухудшает исход лечения сопутствующих состояний и является независимым предиктором повышенной смертности [14]. Для оценки генетического риска соматической патологии у пациентов с депрессивным расстройством планируется построение PRS и поиск генетических ассоциаций в рамках первого GWAS исследования депрессии в российской популяции (№ 20-15-00132-П) [1,2]. Необходимо учитывать, что в настоящее время мало известно о сложных биопсихосоциальных механизмах, лежащих в основе ассоциации между соматическими и психическими расстройствами, в частности депрессии. Поэтому в проводимом исследовании большое внимание уделяется психологическим факторам и применяется ряд психометрических инструментов, таких как Шкала Монтомгери-Асберг для оценки депрессии (MADRS), Колумбийская шкала оценки тяжести суицида (C-SSRS), Шкала Клониנגера для оценки черт личности, характера и темперамента (Temperament Character Inventory, TCI), Госпитальная шкала тревоги и де-

прессии (HADS), Опросник гипомании (HCL-32), Тест отношения к приёму пищи (Eating Attitude Test, EAT-26), Шкала ангедонии Снайта-Гамильтона (SHAPS), Анкета детской травмы (Childhood Trauma Questionnaire, CTQ), Шкала AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test).

В перспективе понимание концепции мультиморбидности может дать новые возможности по оптимизации подходов к диагностике и лечению различных сочетаний заболеваний с улучшением прогноза и качества жизни индивида и снижением полипрагмазии в терапевтическом процессе. Например, в настоящее время препараты группы статинов рассматриваются в терапии не только сердечно-сосудистой патологии, но и в хронических обструктивных легочных заболеваниях и аутизации антидепрессивной терапии [11].

Заключение

Концепция мультиморбидности является удобной и перспективной для изучения различных аспектов сочетания как собственно психических заболеваний, так и их ассоциаций с соматической патологией. Однако в настоящее время большинство исследований в области мультиморбидности основаны в первую очередь на учетных эпидемиологических оценках, в то время как вопросам механизмов развития мультиморбидных состояний уделено существенно меньше внимания. Дальнейшие исследования этиопатогенетических аспектов мультиморбидности на различных уровнях, специфичных мультиморбидных кластеров и особенностей их течения и прогноза необходимы для оптимизации концепции мультиморбидности как для научных проектов, так и клинической практики.

Литература/References

1. Касьянов Е.Д., Ракитко А.С., Рукавишников Г.В., Голимбет В.Е., Шмуклер А.Б., Ильинский В.В., Незнанов Н.Г., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Современные исследования по полногеномному поиску ассоциации при депрессии: критическая роль фенотипирования. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(1):50–61. Kasyanov ED, Rakitko AS, Rukavishnikov GV, Golimbet VE, Shmukler AB, Iliinsky VV, Neznanov NG, Kibitov AO, Mazo GE. Contemporary GWAS studies of depression: the critical role of phenotyping. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2022;122(1):50–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201150>.
2. Кибитов А.О., Мазо Г.Э., Ракитко А.С., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Ильинский В.В., Голимбет В.Е., Шмуклер А.Б., Незнанов Н.Г. Полигенные шкалы риска развития депрессии на основе GWAS с клинической валидацией: методология и дизайн исследования в российской популяции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(11):131–140.
3. Незнанов Н.Г., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В., Мазо Г.Э. Прогностическая роль депрессии в качестве предиктора манифестации хронических соматических заболеваний. Терапевтический архив. 2018;90(12):122–132. Neznanov NG, Kibitov AO, Rukavishnikov GV, Mazo GE. The prognostic role of depression as a predictor of chronic somatic diseases manifestation. Terapevticheskii arkhiv. 2018;90(12):122–132. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000019>
4. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Депрессия и риск развития соматических заболеваний. Руководство для врачей. Под ред. Н.Г. Незнанова, Г.Э. Мазо, А.О. Кибитова. М.:

- Специальное издательство медицинских книг; 2018.
- Neznanov N.G., Mazo G.E., Kibitov A.O. *Depressiya i risk razvitiya somaticheskikh zabolevaniy. Rukovodstvo dlya vrachej. Pod red. N.G. Neznanova, G.E. Mazo, A.O. Kibitova. M.: Special'noe izdatel'stvo medicinskih knig; 2018. (In Russ.)*.
5. Незнанов Н.Г., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Жилыева Т.В., Мазо Г.Э. Новый подход к систематике психических заболеваний: точка опоры или точка зрения? Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2020;(3):3-10. Neznanov NG, Rukavishnikov GV, Kaysanov ED, Zhilyaeva TV, Mazo GE. New approach to mental disorders systematics: starting point or point of view? *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2020;(3):3-10. (In Russ.). <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-3-3-10>
6. Рукавишников Г.В., Кибитов А.О., Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Генетическая детерминированность коморбидности депрессии и соматических заболеваний. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(1):89-96. Rukavishnikov GV, Kibitov AO, Mazo G, Neznanov NG. Genetic comorbidity of depression and somatic disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(1):89-96. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911901189>
7. Рукавишников Г.В., Незнанов Н.Г., Мартынов А.И., Мазо Г.Э. Терапия депрессии у пациентов с коморбидными соматическими заболеваниями. Терапия. 2020;6-3(37):76-83. Rukavishnikov GV, Neznanov NG, Martynov AI, Mazo GE. Treatment of depression in patients with comorbid somatic disease. *Terapiya*. 2020;6-3(37):76-83. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.3.76-83>
8. Amsellem V, Gary-Bobo G, Marcos E, Maitre B, Chaar V, Validire P, Stern JB, Noureddine H, Sapin E, Rideau D, Hue S, Le Corvoisier P, Le Gouvello S, Dubois-Randé JL, Boczkowski J, Adnot S. Telomere dysfunction causes sustained inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1358-66. <https://doi.org/10.1164/rccm.201105-0802OC>
9. Bagley SC, Sirota M, Chen R, Butte AJ, Altman RB. Constraints on Biological Mechanism from Disease Comorbidity Using Electronic Medical Records and Database of Genetic Variants. *PLoS Comput Biol*. 2016;12(4):e1004885. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004885>
10. Baltramonaityte V, Pingault JB, Cecil CAM, Choudhary P, Järvelin MR, Penninx BWJH, Felix J, Sebert S, Milaneschi Y, Walton E; EarlyCause Consortium. A multivariate genome-wide association study of psycho-cardiometabolic multimorbidity. *PLoS Genet*. 2023;19(6):e1010508. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010508>
11. Barnes PJ. Mechanisms of development of multimorbidity in the elderly. *Eur Respir J*. 2015;45(3):790-806. <https://doi.org/10.1183/09031936.00229714>
12. Birk JL, Kronish IM, Moise N, Falzon L, Yoon S, Davidson KW. Depression and multimorbidity: Considering temporal characteristics of the associations between depression and multiple chronic diseases. *Health Psychol*. 2019;38(9):802-811. <https://doi.org/10.1037/hea0000737>
13. Busija L, Lim K, Szoek C, Sanders KM, McCabe MP. Do replicable profiles of multimorbidity exist? Systematic review and synthesis. *Eur J Epidemiol*. 2019;34(11):1025-1053. <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00568-5>
14. Chang CK, Hayes RD, Perera G et al.. Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS One*. 2011;6(5):e19590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019590>
15. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(9):505-522. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0064-2>
16. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(1):4-9. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>
17. Friedman E, Shorey C. Inflammation in multimorbidity and disability: An integrative review. *Health Psychol*. 2019;38(9):791-801. <https://doi.org/10.1037/hea0000749>
18. Ioakeim-Skoufa I, Poblador-Plou B, Carmona-Pérez J, Díez-Manglano J, Navickas R, Gimeno-Feliu LA, González-Rubio F, Jureviciene E, Dambrauskas L, Prados-Torres A, Gimeno-Miguel A. Multimorbidity Patterns in the General Population: Results from the EpiChron Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(12):4242. <https://doi.org/10.3390/ijerph17124242>
19. Lenti MV, Klersy C, Brera AS, Ballesio A, Croce G, Padovini L, Ciccocioppo R, Bertolino G, Di Sabatino A, Corazza GR. Aging underlies heterogeneity between comorbidity and multimorbidity frameworks. *Intern Emerg Med*. 2022;17(4):1033-1041. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02899-2>
20. Masoli JAH, Pilling LC, Frayling TM. Genomics and multimorbidity. *Age Ageing*. 2022;51(12):afac285. <https://doi.org/10.1093/ageing/afac285>
21. Marx P, Antal P, Bolgar B, Bagdy G, Deakin B, Juhasz G. Comorbidities in the diseasome are more apparent than real: What Bayesian filtering reveals about the comorbidities of depression. *PLoS Comput Biol*. 2017;13(6):1005487. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005487>
22. Nicholson K, Almirall J, Fortin M. The measurement of multimorbidity. *Health Psychol*. 2019;38(9):783-790. <https://doi.org/10.1037/hea0000739>
23. Ouk M, Wu CY, Colby-Milley J, Fang J, Zhou L, Shah BR, Herrmann N, Lanctôt KL, Linkewich E,

- Law M, Swartz RH, Kapral MK, Black SE, Mac-Intosh BJ, Edwards JD, Swardfager W. Depression and Diabetes Mellitus Multimorbidity Is Associated With Loss of Independence and Dementia Post-stroke. *Stroke*. 2020;51(12):3531-3540. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031068>
24. Richardson WS, Doster LM. Comorbidity and multimorbidity need to be placed in the context of a framework of risk, responsiveness, and vulnerability. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(3):244-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.10.020>
 25. Roso-Llorach A, Violán C, Foguet-Boreu Q, et al. Comparative analysis of methods for identifying multimorbidity patterns: a study of 'real-world' data *BMJ Open* 2018;8:e018986. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018986>
 26. Roth JA, Sakoparnig T, Gerber M, Hug BL. Bayesian networks to identify potential high-risk multimorbidity and intervention clusters in inpatients: an explorative data mining study. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20299. <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20299>
 27. Schäfer I, Kaduszkiewicz H, Wagner HO, Schön G, Scherer M, van den Bussche H. Reducing complexity: a visualisation of multimorbidity by combining disease clusters and triads. *BMC Public Health*. 2014;14:1285. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1285>
 28. Schoepf D, Uppal H, Potluri R, Chandran S, Heun R. Comorbidity and its relevance on general hospital based mortality in major depressive disorder: A naturalistic 12-year follow-up in general hospital admissions. *J Psychiatr Res*. 2014;52:28-35. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.01.010>
 29. Skou ST, Mair FS, Fortin M, Guthrie B, Nunes BP, Miranda JJ, Boyd CM, Pati S, Mtenga S, Smith SM. Multimorbidity. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):48. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00376-4>
 30. Smith DJ, McLean G, Martin D, Martin JL, Guthrie B, Gunn J, et al. Depression and multimorbidity: a cross-sectional study of 1,751,841 patients in primary care. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(11):1178-1208.
 31. Sourial N, Wolfson C, Zhu B, Quail J, Fletcher J, Karunanathan S, Bandeen-Roche K, Béland F, Bergman H. Correspondence analysis is a useful tool to uncover the relationships among categorical variables. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(6):638-646. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.08.008>
 32. Strayer N, Shirey-Rice JK, Shyr Y, Denny JC, Pulley JM, Xu Y. PheWAS-ME: a web-app for interactive exploration of multimorbidity patterns in PheWAS. *Bioinformatics*. 2021;37(12):1778-1780. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa870>
 33. The Lancet. Making more of multimorbidity: an emerging priority. *Lancet*. 2018;391(10131):1637. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30941-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30941-3)
 34. Thompson DJ, Wells D, Selzam S et al. UK Biobank release and systematic evaluation of optimised polygenic risk scores for 53 diseases and quantitative traits. *medRxiv2022:2022.06.16.22276246*
 35. Tong L, Pu L, Guo X, Sun M, Guo F, Zhao S, Gao W, Jin L. Multimorbidity study with different levels of depression status. *J Affect Disord*. 2021;292:30-35. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.05.039>
 36. Tugwell P, Knottnerus JA. Multimorbidity and Comorbidity are now separate MESH headings. *J Clin Epidemiol*. 2019;105:vi-viii. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2018.11.019>
 37. Violán, C., Roso-Llorach, A., Foguet-Boreu, Q. et al. Multimorbidity patterns with K-means nonhierarchical cluster analysis. *BMC Fam Pract*. 2018;19:108. <https://doi.org/10.1186/s12875-018-0790-x>
 38. WHO, Depressive disorder. [who.int]. Who; 2022 [assessed at 17 Aug 2023]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
 39. Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe—a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(4):357-376. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.012>
 40. Wittchen HU. The burden of mood disorders. *Science*. 2012;338(6103):15-15. <https://doi.org/10.1126/science.1230817>
 41. Whitty CJM, Watt FM. Map clusters of diseases to tackle multimorbidity. *Nature*. 2020;579(7800):494-496. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-00837-4>
 42. Wu MF, Yang YW, Chen YY. The effect of anxiety and depression on the risk of irritable bowel syndrome in migraine patients. *J Clin Neurosci*. 2017 Oct;44:342-345. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.06.009>

Сведения об авторах

Рукавишников Григорий Викторович — к.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отделения социальной нейрорепсихиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3. E-mail: grigory_v_r@mail.ru

Касьянов Евгений Дмитриевич — младший научный сотрудник отделения социальной нейрорепсихиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ. E-mail: ohkasyan@yandex.ru

Пинахина Дарья Владимировна — к.г.н., научный сотрудник отделения социальной нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ. E-mail: acanthodasha@gmail.com

Незнанов Николай Григорьевич — д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ, зав. кафедрой психиатрии и наркологии ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: spbinstb@bekhterev.ru

Кибитов Александр Олегович — д.м.н., руководитель отделения геномики психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ. E-mail: druggen@mail.ru

Мазо Галина Элевна — д.м.н., зам. директора по инновационному развитию, руководитель института трансляционной психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ. E-mail: galina-mazo@yandex.ru

Поступила 27.08.2023

Received 27.08.2023

Принята в печать 09.10.2023

Accepted 09.10.2023

Дата публикации 20.12.2023

Date of publication 20.12.2023