

Токсоплазмоз

 Т.В. Кузнецова*, Н.Г. Ленская*, Д.Б. Утешев**

* Городская клиническая больница № 79 г. Москвы

** Кафедра госпитальной терапии Московского факультета РГМУ

Токсоплазмоз (ТП) — широко распространенное паразитарное заболевание, характеризующееся преимущественно латентным или хроническим течением, поражением нервной системы, ретикулоэндотелиальной системы, мышц, миокарда и глаз.

Распространенность ТП в мире очень высока. Россия занимает среднее положение среди стран Европы по этому показателю — инфицировано до 30% населения.

Этиология и эпидемиология

Возбудитель токсоплазмоза — *Toxoplasma gondii* — относится к простейшим (тип Protozoa). *T. gondii* обычно образует споры; реснички, жгутики или псевдоподии отсутствуют; располагается возбудитель внутриклеточно.

Токсоплазмоз относится к зоонозам с природной очаговостью. Окончательным хозяином являются домашние **кошки** и дикие представители семейства кошачьих — в их организме происходит половой цикл развития возбудителя, приводящий к образованию ооцист. Ооцисты выделяются с фекалиями во внешнюю среду, где длительно сохраняются и могут приводить к инфицированию человека и многих видов животных (свыше 200), которые служат промежуточными хозяевами. Контакт с промежуточными хозяевами (собаками, сельскохозяйственными животными) к инфицированию людей не приводит. Больной человек не выделяет возбудителя во внешнюю среду и никакой опасности для окружающих не представляет.

У человека возможны три **пути передачи инфекции**: пероральный (заглатывание ооцист или цист), трансплацентарный, а также при переливании крови и пересадке органов.

Пероральное инфицирование происходит при употреблении недостаточно термически

обработанного мяса, содержащего цисты. Баранина и свинина часто содержат цисты токсоплазм (в 10–25% случаев), реже они могут обнаруживаться в говядине и в мясе других животных. Заражение может наступить и при проглатывании ооцист (контакт с кошачьими испражнениями, землей, песком и др.). Около 1% домашних кошек с испражнениями выделяют ооцисты, однако только на протяжении 2–3 нед за время жизни, так как после первичного инфицирования у животных развивается иммунитет, предохраняющий их от повторного заражения.

Трансплацентарное заражение плода может происходить при инфицировании матери во время беременности. Число случаев врожденного ТП колеблется от 1 : 1000 до 1 : 10000 живых новорожденных. При заражении матери в I триместре беременности врожденный ТП наблюдается в 15–20% случаев и протекает тяжело. При инфицировании в III триместре инфицированными оказываются 65% новорожденных, но у некоторых инфекция может протекать без выраженных клинических проявлений. Если женщина инфицирована до беременности (за 6 мес и более), то внутриутробного поражения плода не наступает, а если заражение произошло незадолго до наступления беременности, риск инфицирования плода очень мал.

Инфицированность доноров токсоплазмами такая же, как клинически здоровых лиц, однако достоверных случаев передачи ТП реципиентам не наблюдалось. Такая возможность становится реальной при переливании крови лицам с резко ослабленным иммунитетом (больные СПИД, лейкозами и др.), а также при пересадке органов. В этих случаях доноры не должны быть инфицированными.

При хроническом ТП во внутренних органах могут образовываться истинные цисты. Они либо подвергаются обызвествлению, либо разрушаются с выходом токсоплазм и проникновением в здоровые клетки, что влечет за собой рецидив заболевания.

Классификация и клиническая картина

Выделяют врожденный и приобретенный ТП. По классификации А.П. Казанцева (1985 г.) ТП подразделяют на латентный (первичный и вторичный), первично-хронический и вторично-хронический (клинически выраженный или стертый), а также острый. При всех хронических формах выделяют периоды обострения и ремиссии, а при вторичных формах отмечают наличие резидуальных явлений перенесенной манифестной формы заболевания.

Инкубационный период длится от 5 до 23 дней, в среднем 12–14 дней.

Первичное инфицирование *T. gondii* приводит в 95–99% случаев к выработке специфических антител и формированию нестерильного иммунитета без каких-либо клинических проявлений заболевания. Такое состояние называется **первично-латентным ТП** и, как правило, выявляется лишь при серологическом обследовании. В зависимости от выраженности иммуносупрессии возможно также развитие **первично-хронического** (1–5% инфицированных) или, при более значительных нарушениях в иммунной системе, **острого ТП** (до 0,01% инфицированных). Первично-латентный ТП может трансформироваться в первично-хронический или острый ТП под влиянием факторов, способных вызвать иммуносупрессию (перенесенные тяжелые заболевания, длительное лечение цитостатиками, глюкокортикостероидами, лучевая терапия, ВИЧ-инфекция, хронический психоэмоциональный стресс).

При развитии **острого ТП** в результате первичного инфицирования заболевание начинается бурно, чаще всего протекает по типу менингита (менингоэнцефалита, энцефали-

та), с развитием неврита зрительных нервов, парезов, гемиплегий, через 4–5 нед – миокардита. В ряде случаев наблюдается тифоподобная форма острого ТП с характерной экзантемой, появляющейся на 4–7-й день (обильная, макулезная, от розового до темно-красного цвета), но без поражения **центральной нервной системы (ЦНС)**, хотя чаще выявляется сочетание симптомов (смешанная форма). Острый ТП протекает тяжело и может заканчиваться летально. В случае выздоровления остаются резидуальные явления различной выраженности (атрофия зрительных нервов, диэнцефальные расстройства, эпилептиформные приступы, внутричерепная гипертензия, вялотекущий арахноидит, очаги хориоретинита со снижением зрения). При своевременной диагностике и адекватном лечении возможно полное клиническое выздоровление с формированием **вторично-латентной формы ТП**.

При реактивации латентной инфекции или на фоне клинически выраженного хронического ТП острый ТП начинается постепенно и характеризуется поражением ЦНС по типу менингоэнцефалита, который медленно прогрессирует с постепенным вовлечением в патологический процесс черепно-мозговых нервов (чаще зрительных) и миокарда. Позднее при компьютерной томографии могут выявляться кисты в веществе головного мозга. Одновременно на фоне доминирующей картины нейроинфекции выявляются другие признаки ТП – полилимфаденит, гепатолиенальный синдром, артралгии и миалгии.

Более частым и менее благоприятным исходом острого ТП является формирование **вторично-хронического ТП**, протекающего сходно с первично-хроническим. Вторично-хронический ТП отличается практически ежегодными обострениями, редкими и непродолжительными ремиссиями, наличием резидуальных явлений и низкой эффективностью противoinфекционной терапии.

Первично-хронический ТП характеризуется выраженным полиморфизмом клинических проявлений. Заболевание начинается постепенно, наиболее часто отмечаются

признаки общей интоксикации, поражения ЦНС, сердечно-сосудистой системы, лимфаденопатия, увеличение печени и/или селезенки, нарушение функции вегетативной нервной системы, поражение опорно-двигательного аппарата и желудочно-кишечного тракта. Больные жалуются на общую слабость, головную боль, адинамию, ухудшение аппетита, нарушение сна, иногда похудание. Беспокоят также сердцебиение, тупые боли в области сердца, нарушения сердечного ритма, боли в мышцах и суставах. При обследовании обнаруживаются миозиты (особенно часто мышц голени), иногда с развитием кальцинатов в мышцах. Часто наблюдаются психоэмоциональная лабильность, снижение памяти, умственной работоспособности, неврозоподобные нарушения (фобии, аффективные расстройства, астенический синдром). У 90% больных отмечается повышение температуры тела до субфебрильных цифр, у 85% — генерализованная лимфаденопатия. Размеры печени увеличиваются у 65% больных, однако ТП не приводит к развитию хронического гепатита или цирроза печени. У половины больных выявляются симптомы поражения желчевыводящих путей. Селезенка бывает увеличена реже. Поражение вегетативного и периферического отделов нервной системы проявляется акроцианозом, “мраморностью” кожи, гипергидрозом, плекситами, изменениями показателей ортостатической и клиностатической проб. Нередко возникает хориоретинит. При длительном течении хронического ТП у женщин может развиваться гормональная недостаточность с формированием привычного невынашивания беременности, вторичного бесплодия.

Хронический ТП протекает волнообразно. Периоды обострения сменяются короткими ремиссиями, во время которых клинические проявления болезни стихают, а работоспособность несколько улучшается.

При **латентных формах** клинических симптомов ТП выявить не удастся. Их диагностируют лишь с помощью серологических реакций или внутрикожной пробы с

токсоплазмином. Различают вторично-латентную (у лиц, перенесших манифестные формы ТП) и первично-латентную форму ТП. При вторично-латентных формах легко наступает обострение (при интеркуррентных заболеваниях, беременности, приеме иммуносупрессантов, при ВИЧ-инфекции). При первично-латентной форме обострений в обычных условиях почти не бывает, хотя резкое снижение защиты организма также может привести к переходу болезни в клинически выраженные и даже генерализованные формы.

Врожденный ТП, как и приобретенный, может протекать в виде острого заболевания или с самого начала принимать хроническое или латентное течение.

Острая форма врожденного ТП протекает как тяжелое генерализованное заболевание с нередкими симптомами энцефалита. Характерны выраженная интоксикация, высокая лихорадка, экзантема, поражения внутренних органов и нервной системы, а также глаз. Часто поражается печень, что сопровождается увеличением ее размеров и желтухой. Увеличиваются селезенка и периферические лимфатические узлы. При развитии энцефалита отмечаются летаргия, приступы клонических и тонических судорог, парезы и параличи конечностей, поражения черепных нервов. Заболевание может прогрессировать и закончиться смертью ребенка в первые недели жизни.

В ряде случаев острота процесса стихает, и заболевание переходит во вторично-хроническую форму. У больных отмечаются периодически обостряющиеся общеинфекционные симптомы, признаки поражения ЦНС и органа зрения (отставание умственного развития, парезы, параличи, эпилептиформные припадки, хориоретинит).

Иногда наблюдается латентное течение врожденного ТП с периодическими обострениями в виде хориоретинита и других проявлений.

После стихания инфекционного процесса при врожденном ТП могут сохраняться необратимые изменения (микроцефалия, кальцинаты, отставание в умственном раз-

витами), которые следует трактовать как редуцированный ТП.

У больных с иммунодефицитом (ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания) развиваются генерализованные формы ТП с диффузным энцефалитом или менингоэнцефалитом, которые в отсутствие этиотропного лечения быстро приводят к летальному исходу.

Диагностика

Критерии для установления диагноза острого ТП у взрослых (в отсутствие СПИД):

- клиническая картина нейроинфекции, сопровождающейся полилимфаденитом (особенно мезаденитом), гепатолимфаденальным синдромом, артралгиями, миалгиями, поражением зрительных нервов, миокардитом;
- сероконверсия в период заболевания или обнаружение иммуноглобулинов (Ig) класса М к токсоплазмам в биологических жидкостях (особенно в ликворе), обнаружение в ликворе (сыворотке крови) трофозоитов токсоплазм, либо выявление в биологических жидкостях или биопсийном материале антигенов токсоплазм методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) при наличии клинической картины болезни.

Критерии для установления диагноза врожденного ТП у ребенка:

- клиническая картина нейроинфекции, паразитарного сепсиса, сопровождающихся характерной экзантемой в сочетании с признаками гидроцефалии, хориоретинитом, кальцинатами в веществе головного мозга;
- обнаружение противотоксоплазменных IgM в биологических жидкостях, трофозоитов токсоплазм в крови и ликворе, либо выявление в биологических жидкостях (включая амниотическую) или биопсийном материале антигенов токсоплазм методом ПЦР при наличии клинической картины болезни.

При диагностике **хронических форм ТП** следует основываться в первую очередь на

клинической картине болезни, так как динамика титров антител отражает только степень проницаемости цист для продуктов метаболизма токсоплазм в конкретный момент времени, а не активность инфекционного процесса. Диагноз латентного ТП устанавливается при отсутствии клинических проявлений заболевания и наличии инфицированности токсоплазмами (обнаружение IgG к токсоплазмам или данные внутрикожной пробы с токсоплазмином). Диагноз обострения хронического ТП может быть установлен только после исключения всех других причин, которые могли бы привести к ухудшению состояния пациента.

Из клинических признаков диагностическое значение имеют длительный субфебрилитет, лимфаденопатия, увеличение печени, поражение глаз, ЦНС. Отрицательные серологические реакции и внутрикожная проба с токсоплазмином (при отсутствии СПИД) являются надежным свидетельством отсутствия хронических форм ТП. Следует отметить, что обнаружение IgM к токсоплазме без клинических проявлений заболевания свидетельствует только о первичном инфицировании в пределах предыдущих 13 мес.

Дифференциальную диагностику острых форм ТП следует проводить с менингоэнцефалитами другой этиологии. Имеет значение полиморфизм ТП, тяжесть и прогрессирующее течение, резистентность к обычной терапии. Хронический ТП следует дифференцировать с начальными проявлениями ВИЧ-инфекции, системными заболеваниями соединительной ткани, реже — с заболеваниями крови, туберкулезом, хроническим холецистохолангитом.

Лечение

После первичного заражения генерализация токсоплазменной инфекции наблюдается в течение первых 3–6 нед. В последующем возбудитель фиксируется в органах-мишенях, формирует цисты и фактически исчезает из внеклеточного пространства. Именно это время (до 1,5 мес по-

сле заражения) является критическим для проведения антипротозойной терапии. Кроме того, в 60% случаев **острый ТП** протекает в латентной форме, что обуславливает редкость своевременной диагностики и назначения адекватной антипротозойной терапии. Даже если острый ТП диагностируется своевременно, часть токсоплазм к моменту начала терапии уже формирует цисты, которые устойчивы к внешним воздействиям. Терапия острого ТП у беременных направлена собственно на излечение острого ТП у матери и профилактику врожденного ТП, она проводится после 16 нед беременности спирамицином.

Лечение **хронического ТП** не должно сводиться к назначению антипротозойных препаратов, а в большинстве случаев можно обойтись без этиотропной терапии, воздействуя на механизмы иммунного ответа. Больные хроническим латентным ТП не нуждаются в антипротозойном лечении: проводится терапия сопутствующих заболеваний, диспансерное наблюдение. Лечение в периоде обострения хронического ТП должно быть комплексным, длительная антипротозойная терапия патогенетически не обоснована. Лечение хронического ТП вне обострения проводится только при наличии хориоретинита.

Лечение сопутствующих заболеваний и санацию очагов хронической инфекции желательно проводить до назначения антипротозойных препаратов. Затем проводят курс лечения (до 7 дней) этиотропным препаратом в сочетании с неспецифической десенсибилизирующей терапией. Назначают витамины, общеукрепляющие средства, стимуляторы лейкопоза (при лейкопении), при артралгиях и миозитах — физиотерапию. В дальнейшем осуществляют иммунотерапию токсоплазмином (проводится врачом-инфекционистом, владеющим данной методикой).

Главный критерий эффективности лечения — ликвидация клинических симптомов, ухудшающих качество жизни пациента. При лечении острого ТП одним из показателей эффективности является купирова-

ние лимфаденита, однако лимфатические узлы могут оставаться увеличенными в течение нескольких месяцев и даже лет. При хроническом ТП положительная динамика появляется не ранее, чем через 1 мес после проведения комплексного лечения.

Собственное наблюдение

Больной Д., 26 лет, при поступлении в клинику предъявлял **жалобы** на общую слабость, головокружение, двоение в глазах при взгляде в сторону, шаткость при ходьбе.

Анамнез. Примерно за 3 нед до госпитализации появилась общая слабость, снижение работоспособности, слабость в ногах. Позже присоединилось головокружение, двоение в глазах, в связи с чем был госпитализирован в неврологическое отделение ГКБ № 79. В течение последних 6 мес контакта с инфекционными больными не имел, за пределы Москвы и Московской области не выезжал. В течение последних 6 мес отмечает тяжелый психоэмоциональный стресс. Незадолго до начала болезни употреблял в пищу шашлык из мяса. Курение, злоупотребление алкоголем, прием наркотиков отрицает.

При осмотре: состояние средней тяжести. Сознание ясное. Эмоционально лабилен, астенизирован. Кожные покровы бледные, сухие. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 16 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений 104 в 1 мин. Артериальное давление 130/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень увеличена на 2 см. В дальнейшем появились отеки голеней и боли в мышцах. **Неврологический статус:** менингеальных знаков нет. Глазные щели S = D, зрачки S = D, реакции на свет сохранены. Крупноразмашистый нистагм вправо, влево, вверх, вниз с ротаторным компонентом. Диплопия при взгляде вправо, вперед, влево, со сдвигом по горизонтали и влево. Объем движений глазных яблок полный.

Лицо без четкой асимметрии, язык по средней линии. Глоточные рефлексы живые, S = D. Мышечный тонус не изменен, сухожильные рефлексы S = D. Неустойчивость в позе Ромберга.

Данные лабораторных методов обследования. Общий анализ крови: гемоглобин – 139 г/л, эритроциты – $3,54 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $36,8 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 20%, сегментоядерные – 73%, лимфоциты – 7%, токсическая зернистость нейтрофилов, СОЭ – 25 мм/ч. В динамике наблюдалась анемия, снижение уровня лейкоцитов до $10,6 \times 10^9$ /л, увеличение СОЭ до 43 мм/ч. Анализ мочи без патологии. Биохимический анализ крови: общий белок – 67 г/л, мочевины – 4,5 ммоль/л, креатинин – 95,0 мкмоль/л, холестерин – 3,4 мкмоль/л, билирубин общий – 90,0 мкмоль/л, билирубин прямой – 20,0 мкмоль/л, АсАТ – 153 Ед/л, АлАТ – 30 Ед/л. Маркеры вирусных гепатитов не обнаружены.

Данные инструментальных методов обследования. ЭКГ: синусовая тахикардия, вертикальное положение электрической оси сердца. Рентгенография органов грудной клетки – без особенностей. При магнитно-резонансной томографии головного мозга данных за объемный процесс головного мозга не выявлено, имелись признаки умеренно выраженной сообщающейся гидроцефалии на фоне энцефалопатии. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: гепатомегалия (левая доля увеличена на 3 см, правая доля – на 6 см), диффузные изменения паренхимы печени. Эзофагогастродуоденоскопия: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, смешанный гастрит. Ультразвуковое исследование щитовидной железы – без патологии. Компьютерная томография органов брюшной полости – признаки гепатомегалии, кисты правой почки. Офтальмологом патологии не выявлено.

Таким образом, у пациента отмечались признаки общей интоксикации, поражение ЦНС по типу менингоэнцефалита с вовлечением в процесс зрительных нервов, гепатомегалия, миалгии. С учетом клинической картины, а также высоких уровней билиру-

бина и аминотрансфераз, увеличения СОЭ, лейкоцитоза, гепатомегалии проводилась **дифференциальная диагностика** с хроническим гепатитом, болезнью Вильсона–Коновалова, хроническим миелолейкозом. Была проведена стерильная пункция: в миелограмме обнаружен миелоцитарный сдвиг, гиперсегментация ядер мегалобластов. Уровень церулоплазмينا в сыворотке составил 33 мг/дл (норма 20–60 мг/дл), экскреция меди с мочой – 0,24 мкмоль/сут (норма 0,24–0,47 мкмоль/сут).

При обследовании на урогенитальные и оппортунистические инфекции были выявлены высокие уровни антител к *T. gondii*: IgG – 129,8 МЕ/мл (в норме <9,0 МЕ/мл), IgM – 0,44 МЕ/мл (в норме <0,9 МЕ/мл). Пациент был направлен в Московский городской центр по токсоплазмозу, где было проведено повторное иммунологическое обследование. Титр антител к *T. gondii* методом непрямой иммунофлюоресценции составил 1 : 80, уровень антител к *T. gondii* методом иммуноферментного анализа: IgG – 86,14 МЕ/мл (при норме до 40,0 МЕ/мл), IgA – 0,056 МЕ/мл (при норме до 0,6 МЕ/мл). Полученные результаты дали основание диагностировать токсоплазмоз, причем высокий уровень IgG свидетельствует о хроническом течении заболевания (первично-хронический ТП).

Данный клинический случай иллюстрирует разнообразие клинической картины токсоплазмоза и трудности диагностики заболевания. Своевременная диагностика токсоплазмоза позволит на ранних этапах назначить рациональную этиотропную терапию и избежать тяжелых осложнений.

Рекомендуемая литература

- Васильев В.В. Токсоплазмоз: современные научно-практические подходы // Вестник инфектологии и паразитологии. 2001. www.infectology.spb.ru
- Руководство по инфекционным болезням с атласом инфекционной патологии / Под ред. Лобзина Ю.В., Козлова С.С., Ускова А.Н. СПб., 2000.

УДК 616.993:470.620

<https://doi.org/10.31016/978-5-6048555-6-0.2023.24.544-548>

ТОКСОПЛАЗМОЗ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ

Шипкова Л. Н.¹,

кандидат биологических наук, доцент, профессор РАЕ,
доцент кафедры биологии с курсом медицинской генетики,
shipka17@mail.ru

Шипков Н. В.¹,

студент 5 курса стоматологического факультета

Калманович С. В.¹,

студент 5 курса стоматологического факультета

Чередниченко А. К.¹,

студент 1 курса лечебного факультета

Аннотация

Существующий интерес к проблеме токсоплазмоза во многом связан с тем, что *Toxoplasma gondii* играет значительную роль в патологии человека. В организм человека токсоплазмы проникают многими путями: через рот при употреблении сырого мяса, с загрязненными продуктами, овощами, фруктами, с грязными руками, после контакта с инвазированными животными, через поврежденную кожу, слизистые оболочки, при снятии шкур с зараженных животных, разделке тушек, при выполнении медицинских процедур у больных с токсоплазмозом, а также внутриутробно — от матери к плоду. Токсоплазмозом чаще заболевают дети, тогда как взрослые могут оставаться бессимптомными носителями возбудителя. Достоверность инвазии у человека устанавливается только обнаружением токсоплазмы в крови, мокроте, в спинномозговой жидкости, пунктатах лимфатических узлов, остатках плодных оболочек, плаценте и т. д. Поэтому целью нашего исследования является определение частоты встречаемости токсоплазмоза в Краснодарском крае за 5 лет (2018–2022 гг.) и выявление систем органов, которые чаще всего поражаются. В Краснодарском крае токсоплазмоз широко распространен. Это связано с климатогеографическими особенностями. В работе использовали данные амбулаторных карт людей с диагнозом токсоплазмоз, которые обратились в инфекционные больницы Краснодарского края.

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4)

Ключевые слова: токсоплазмоз, паразитизм, Краснодарский край, патология

TOXOPLASMOSIS AMONG THE POPULATION OF THE KRASNODAR TERRITORY

Shipkova L. N.¹,

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor,
Professor of the Russian Academy of Natural History, Associate Professor
of the Department of Biology with the Course of Medical Genetics,
shipka17@mail.ru

Shipkov N. V.¹,

5th year Student of the Faculty of Dentistry

Kalmanovich S. V.¹,

5th year Student of the Faculty of Dentistry

Cherednichenko A. K.¹,

1st year Student of the Faculty of Medicine

Abstract

The existing interest in the problem of toxoplasmosis is largely due to the fact that *Toxoplasma gondii* plays a significant role in human pathology. Toxoplasmas enter the human body in many ways: through the mouth when eating raw meat; with contaminated products, vegetables or fruits; with dirty hands, after contact with infected animals; through damaged skin, mucous membranes, when removing skins from infected animals or dividing carcasses; in medical procedures in patients with toxoplasmosis; and prenatally, from mother to fetus. Toxoplasmosis is more common in children, while adults may remain asymptomatic carriers of the pathogen. The reliability of invasion in humans is only established by the detection of toxoplasma in the blood, sputum, cerebrospinal fluid, puncture samples of lymph nodes, remnants of fetal membranes, placenta, etc. Therefore, the purpose of our study is to determine the occurrence of toxoplasmosis in the Krasnodar Territory for 5 years (2018–2022) and to identify organ systems that are affected most often. Toxoplasmosis is widespread in the Krasnodar Territory. This is due to climatic and geographical features. The study used data from outpatient medical records of people with diagnosed toxoplasmosis who seek medical advice in infectious diseases hospitals of the Krasnodar Territory.

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (4, Mitrofana Sedina st., Krasnodar, 350063, Russia)

Keywords: toxoplasmosis, parasitism, Krasnodar Territory, pathology

Введение. Токсоплазмоз — паразитарное заболевание человека и животных, вызванное токсоплазмами (*Toxoplasma gondii*). Оно характеризуется поражением центральной нервной системы, глаз, скелетных мышц, миокарда и др. В основном болезнь протекает в латентной форме. Токсоплазмоз впервые был выявлен в 1908 году французскими учеными Шарлем Николем и Луисом Мансо у грызунов [1].

Существует несколько форм передачи возбудителя: 1) вертикальный (от матери к плоду); 2) фекально-оральный (пищевой — при употреблении сырого и плохо прожаренного мяса и контактно-бытовой — при общении с заразившимися животными); 3) искусственный (при пересадке инфицированных органов). Различают два вида токсоплазмоза: врожденный токсоплазмоз с вертикальным способом передачи от матери к плоду, впервые был описан в 1923 г. И. Янку и приобретенный токсоплазмоз с фекально-оральным или искусственным способом передачи.

Материалы и методы. В работе использовали данные амбулаторных карт людей с диагнозом токсоплазмоз, которые обратились в инфекционные больницы Краснодарского края: ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ГБУЗ «Туапсинская центральная городская больница № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края (инфекционное отделение), ГБУЗ «Инфекционная больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Сочи.

Результаты исследований. Нами были рассмотрены случаи обращения населения с проблемой токсоплазмоза в 6 населенных пунктах Краснодарского края (г. Краснодар, г. Туапсе, г. Геленджик, ст. Динская, с. Белая Глина, г. Сочи). Так, в 2018 году процент заболеваемости составил 21,0%, в 2019 — 21,74%, в 2020 — 23,77%, в 2021 — 27,73%, в 2022 — 21,72%. Проведенный нами анализ за 5 лет позволил выявить следующее: поражение глаз составило 21,2%, поражение центральной нервной системы — 46,2%, сочетание поражения глаз и центральной нервной системы — 23,1%, поражение других систем органов — 14,9%, гидроцефалия — 49,2%, анэнцефалия — 19,1%, оксифефалия — 8,1%, внутренняя гипертензия — 13,3%, менингоэнцефалит — 10,2%.

Врожденный токсоплазмоз особенно опасен из-за возможности позднего проявления признаков. Специфических симптомов данное

заболевание не имеет, часть признаков нечеткая и имитирует другие врожденные патологии. Плод подвержен инфицированию на любом сроке беременности, но наиболее высокая вероятность его заражения возникает в I–II триместрах. В зависимости от периода инфицирования плода врожденный токсоплазмоз протекает в трех формах. Хроническая форма: заражение происходит в I–II триместрах беременности. Риск передачи возбудителя – 13–18%. Могут развиваться следующие патологии: атрофия головного мозга, гидроцефалия. Подострая форма: инфицирование – III триместр. Риск заражения ребенка – 75–85%. Симптомы – энцефалит, очаговый некроз сетчатки. При острой форме токсоплазма попадает в организм плода перед родами. Возможные проявления – гипертермия, пятнисто-папулезная сыпь [2, 3].

Приобретенный токсоплазмоз имеет 3 клинические формы: острый токсоплазмоз; хронический и латентный. Острый токсоплазмоз - тяжелая форма болезни, симптомы схожи с обычной простудой, к ним относятся: лихорадка, головная боль, увеличение лимфоузлов, общая интоксикация. Хронический токсоплазмоз – длительное, вялотекущее заболевание, характеризующееся повышением температуры, хроническими признаками интоксикации, на фоне которых происходит поражение многих систем органов [4].

Изучение распространения токсоплазмоза в Краснодарском крае за 5 лет показало, что пик заболеваемости токсоплазмозом пришелся на 2021 год и составил 27,73%.

Заключение. Таким образом, на основании анализа полученных данных, можно сделать вывод о том, что поражение центральной нервной системы является наиболее распространенным признаком токсоплазмоза. Необходимо проводить профилактические беседы с населением районов края о мерах борьбы и профилактики токсоплазмоза. Оптимальной мерой профилактики врожденного токсоплазмоза у детей является проведение массового скрининга беременных на токсоплазмоз.

Список источников

1. Пашинская Е. С., Семенов В. М., Косова М. С. Методика культивирования *Toxoplasma gondii* в условиях in vitro // Труды XI Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики паразитарных заболеваний». Витебск, 2019. С. 141-145.
2. Попкова А. В., Щучкина М. В., Севрюков А. В. Эпидемиология и методы диагностики токсоплазмоза // Труды XII Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики паразитарных заболеваний». Витебск, 2022. С. 134-141.
3. Шипкова Л. Н., Зайцева А. Т. Токсоплазмоз и врожденные пороки развития у детей // Теоретические и прикладные проблемы медицины и биологии. Майкоп, 2012. С. 221-223.
4. Шипкова Л. Н., Мальгина Е. А., Мороз А. Н. Врожденный токсоплазмоз и вызванные им пороки развития у новорожденных детей в Краснодарском крае // Сб. науч. ст. по матер. докл. научн. конф. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». 2017. Вып. 18. С. 560-561.

References

1. Pashinskaya E. S., Semenov V. M., Kosova M. S. Cultivation method of *Toxoplasma gondii* in vitro. *Proceedings of the XI Republican Scientific and Practical Conference with international participation "Modern aspects of pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment and prevention of parasitic diseases"*. Vitebsk, 2019; 141-145. (In Russ.)
2. Popkova A. V., Shchuchkina M. V., Sevryukov A. V. Epidemiology and diagnostic methods of toxoplasmosis. *Proceedings of the XII Republican Scientific and Practical Conference with international participation "Modern aspects of pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment and prevention of parasitic diseases"*. Vitebsk, 2022; 134-141. (In Russ.)
3. Shipkova L. N., Zaitseva A. T. Toxoplasmosis and congenital malformations in children. *Theoretical and applied problems of medicine and biology*. Maykop, 2012; 221-223. (In Russ.)
4. Shipkova L. N., Malgina E. A., Moroz A. N. Congenital toxoplasmosis and malformations caused by it in newborn children in the Krasnodar Territory. *Materials of the Scientific Conference "Theory and practice of parasitic disease control"*. 2017; 18: 560-561. (In Russ.)

УДК 616.993.192.1- 576.8

ТОКСОПЛАЗМОЗ: ЭТИОЛОГИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ

В.П. Андреев

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Токсоплазмоз – распространенная паразитарная болезнь человека, характеризующаяся признаками хронической интоксикации, поражением нервной, сердечно-сосудистой и ретикулоэндотелиальной систем. Этой болезнью подвержены дети до пяти лет, а также лица с дефектами иммунитета. Токсоплазмоз представляет опасность для беременных женщин т.к. возможна передача возбудителя через плаценту плоду с последующим поражением его органов и систем.

Ключевые слова: токсоплазмоз, токсоплазма (*Toxoplasma gondii*).

Toxoplasmosis is a widespread parasitic disease of man that is characterized by signs of chronic intoxication and lesions of the nervous, cardiovascular and reticuloendothelial systems. People, who are the most likely to develop toxoplasmosis include children under 5 years and persons with weakened cell or humoral immunity. Toxoplasmosis presents a danger to pregnant women, who catch infection during their pregnancy because transplacental transmission of the parasite to the fetus may occur.

Key words: toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*

Этиология

Возбудитель токсоплазмоза – облигатный внутриклеточный паразит *Toxoplasma gondii*. Наименование рода *Toxoplasma* (греч. toxon – дуга, + plasma – оформленное) определяется формой паразита в виде полумесяца, или дольки апельсина на стадии быстрого размножения в клетках промежуточного хозяина. Токсоплазма – представитель типа Споровики, класса Кокцидиеобразные, отряда Кокцидии.

Возбудитель токсоплазмоза открыт в 1908 году Ш. Николлем и Л. Мансо, обнаружившими его в Тунисе у грызунов вида гондии. В 1923 году чешский исследователь Я. Янку обнаружил токсоплазмы в глазу умершего ребенка, доказав тем самым восприимчивость людей к заражению этим паразитом. Первый случай врожденного токсоплазмоза человека описали Вольф и Пейджи в 1939 году.

Токсоплазмы существуют в трех основных формах: ооцист, тахизоитов и брадизоитов. Ооцисты являются продуктами половой стадии развития паразита и формой длительного (до пяти лет) сохранения паразита во внешней среде. Они образуются в эпителии кишечника животных семейства кошачьих и с испражнениями выводятся из организма. Тахизоиты (греч. tachys – быстрый) – токсоплазмы, быстро размножающиеся бесполом путем в клетках промежуточного хозяина. В русскоязычной литературе эту форму паразита часто называют эндозоидами. Ритм бесполого размножения паразитов при первом заражении и остром течении токсоплазмоза может быть быстрым (3-5 часов). Быстро размножающиеся токсоплазмы-тахизоиты имеют форму полумесяца с закругленным задним концом и размеры 2-4х4-7мкм. При появлении антител в крови ритм размножения та-

хизоитов замедляется до 10-15 и более часов. Медленный темп размножения паразита приводит к образованию токсоплазм-брадизоитов (греч. bradis – медленный).

Брадизоиты имеют удлинённую форму, ядра значительно смещены к заднему концу тела. Оболочка их клеток содержит особые белки, позволяющие им внедряться в эпителиальные клетки кишечника кошки. Скопление брадизоитов образует цисту с плотной оболочкой, состоящую из иммунокомпетентных клеток организма хозяина. Размер цист достигает 50-200мкм, а количество брадизоитов в них – 5-10 тысяч и более. Цисты с брадизоитами сохраняются неопределенно долго в головном мозге, сетчатке глаза или мышцах, где иммунный барьер слабее. Здесь они либо подвергаются обызвествлению, либо разрушаются с выходом токсоплазм и проникновением их в здоровые клетки, что влечет за собой рецидив заболевания. Этому способствует наличие иммунодефицитных состояний у людей.

Жизненный цикл токсоплазмы характерен для споровиков. В нем чередуются стадии множественного деления (шизогонии), гаметогонии и спорогонии. Половой путь размножения (гаметогония) происходит только в организме животных семейства кошачьих. Поэтому в синантропном очаге кошка является потенциальным источником и главным распространителем инфекции. Заражение кошки происходит при поедании больных грызунов (зараженные мыши и крысы менее осторожны), зараженных птиц или инвазированного мяса домашних животных. Следует отметить, что самки кошек заражаются токсоплазмозом значительно чаще по сравнению с самцами. Это связано с тем, что они активно участвуют в добычании мы-

шевидных грызунов, которые служат резервуаром возбудителя в природе. В пищеварительном тракте кошки под действием протеолитических ферментов желудка и тонкого кишечника стенки тканевых цист разрушаются с высвобождением токсоплазм. Паразиты проникают в эпителиальные клетки кишечника, где они размножаются путем множественного деления с образованием мерозоитов. Часть мерозоитов преобразуется в мужские и женские половые клетки. В результате слияния гамет образуются зиготы (ооцисты), заключенные в плотную оболочку. Следует отметить, что некоторая часть токсоплазм проникает вглубь кишечной стенки и начинает развиваться и распространяться гематогенно и лимфогенно по всему организму кошки. Весь цикл репродукции токсоплазмы занимает 1-3 недели.

Из организма кошек ооцисты выделяются с фекалиями в окружающую среду, попадают в почву, воду, на растения, на предметы обихода, руки. При благоприятных условиях в ооцисте через 1-5 дней происходит спорогония, т.е. деление зиготы под оболочкой. В результате образуются две спороцисты, а затем в каждой спороцисте – четыре спорозоиота (всего восемь спорозоитов). Ооцисты хорошо сохраняются в почве в течение нескольких лет.

Промежуточные хозяева (грызуны, зерноядные птицы, травоядные млекопитающие) берут пищу с поверхности почвы, которая может быть загрязнена фекалиями зараженных кошек, содержащими ооцисты. Ооцисты вместе с пищей попадают в кишечник промежуточного хозяина, где из них высвобождаются спорозоиты. Они проходят через кишечную стенку и активно поглощаются макрофагами. Фагоцитоз носит незавершенный характер (не происходит гибели паразита). Возбудитель диссеминирует по лимфатическим сосудам с макрофагами. В цитоплазме макрофагов начинается бесполое размножение путем деления паразита надвое, в результате чего образуется две, четыре, восемь и более дочерних особей. На поздних этапах размножения макрофаги погибают и высвободившиеся паразиты инвазируют в клетки печени, селезенки, лимфатических узлов, нервной системы, глаз, скелетных мышц, миокарда, в которых также происходит бесполое размножение.

Способностью проникать в клетку обладают только бесполое стадии развития токсоплазмы (спорозоиты, тахи- и брадизоиты). Все эти формы паразита наряду с характерными органеллами содержат уникальный комплекс структур: микронемы, роптрии и плотные гранулы. Эти структуры имеют прямое отношение к процессу внедрения паразита в клетку и предотвращения от переваривания лизосомами клетки-хозяина. Проникновение

зоита в клетку хозяина происходит «щадящим путем» по типу фагоцитоза – без разрыва клеточной мембраны, благодаря чему зараженная клетка продолжает нормально функционировать. Проникновение паразита начинается с впячивания плазматической мембраны клетки-хозяина и образования паразитофорной (паразитонесущей) вакуоли. При этом паразит изменяет структуру мембраны паразитарной вакуоли (резкое сокращение интегральных белков, избирательное удаление некоторых белков, встраивание новых белков и липидов). В связи с этим лизосомы клетки-хозяина теряют способность сливаться с паразитофорными вакуолями и переваривать их содержимое, т.е. находясь внутри паразита.

Иммунитет

Абсолютное большинство людей резистентно к токсоплазмозу, так как организм человека с полноценным иммунитетом легко справляется с токсоплазмами. Токсоплазмы вызывают интенсивный клеточно-опосредованный иммунный ответ. Важная роль в этом процессе принадлежит дендритным клеткам, от регулирующей функции которых во многом зависит исход инвазии, вызванной *Toxoplasma gondii*. Дендритные клетки вырабатывают интерлейкин 12 (ИЛ-12), который оказывает негативное влияние на рост паразитов на стадии тахизоитов и направляет дифференцировку CD4⁺ Т-лимфоцитов в направлении Th1 клеток. Наиболее важным цитокином, регулирующим рост токсоплазмы у человека является интерферон- γ . Вскоре после заражения организм начинает вырабатывать антитела класса IgM (ранние антитела), которые циркулируют в организме не более одного года. Вслед за IgM в крови появляются IgG, которые сохраняются всю жизнь. Определение количества антител в крови позволяет судить о сроке заражения.

У лиц с нормальной иммунной системой токсоплазмоз протекает латентно или проявляется в виде разнообразных неспецифических симптомов. Может быть недомогание, субфебрилитет, фарингит, миалгии, увеличение периферических лимфоузлов и др. У пациентов с иммунодефицитными состояниями токсоплазмоз может приводить к некротизирующему энцефалиту, эндокардиту, пневмонии. Есть данные, что у 40% больных со СПИДом развивается токсоплазмозный энцефалит.

Особенностью врожденного токсоплазмоза является развитие генерализованной (48%), менингоэнцефалической (23%) и энцефалической (30%) форм заболевания с высокой смертностью (44%) и инвалидизацией детей (73%), затяжным течением процесса с исходом в вялотекущий хронический энцефалит (40%), формированием хронического гепатита (51%). Наиболее тяжелые поражения

наблюдаются при инфицировании матери в 1-м триместре беременности. При заражении беременной женщины в более поздние сроки токсоплазмоз у детей может проявляться через месяцы или годы. Нарастающая гидроцефалия (водянка головного мозга) может обнаружиться к концу 1-го года жизни, имбецильность (средняя степень слабоумия) может стать очевидной к 10-12 годам.

Поражение глаз часто развивается при врожденной форме токсоплазмоза и значительно реже – приобретенной. Признаками вовлечения органа зрения в патологический процесс являются снижение остроты зрения, нередко на один глаз, воспаление сетчатки и сосудистой оболочки глаза.

Классификация токсоплазмоза

I. По способу инфицирования:

1. Приобретенный токсоплазмоз.
2. Врожденный токсоплазмоз.

II. По клиническим проявлениям:

1. Первично-латентная форма.
2. Острый токсоплазмоз.
3. Первично-хроническая форма (выраженная и стертая).
4. Вторично-хроническая форма (выраженная и стертая).
5. Вторично-латентная форма (с резидуальными явлениями или без них).

Эпидемиология

Токсоплазмозная инвазия у людей встречается повсеместно, на всех континентах и во всех климатогеографических зонах. Распространенность токсоплазмоза выше на территориях с жарким и влажным климатом, а также среди сельского населения. Согласно данным иммунологических исследований в мире токсоплазмами инфицировано более 500 млн. человек. В средней полосе России инфицированность составляет в среднем 15-25%, в том числе в Москве – 25%. Число случаев врожденного токсоплазмоза колеблется от 1 на 1000 до 1 на 10000 новорожденных. Кроме человека, токсоплазма поражает более 300 видов животных и 60 видов птиц.

Существуют природные и синантропные очаги приобретенного токсоплазмоза. В природных очагах циркуляция возбудителя происходит в основном по цепи жертва – хищник, в которой окончательным хозяином являются представители семейства кошачьих, а промежуточным – многочисленные млекопитающие животные и птицы. В природных очагах люди заражаются редко. В синантропных очагах возбудитель токсоплазмоза циркулирует при участии кошек как окончательных хозяев, у которых происходит половое размножение паразита. Среди промежуточных хозяев наиболее пораженными оказываются свиньи, овцы, кролики,

куры, мыши, а из диких птиц – воробьи. Домашние млекопитающие и синантропные птицы инвазированы токсоплазмами значительно чаще, чем дикие. Человек для токсоплазмы является промежуточным хозяином; в его клетках токсоплазма размножается бесполом путем.

Основными источниками токсоплазмозной инфекции у человека являются домашние животные. Из домашних плотоядных ведущее значение имеет кошка-распространитель ооцист токсоплазм во внешней среде. Важную эпидемиологическую роль в заражении людей токсоплазмозом играют с/х животные, в мясе которых могут содержаться цисты токсоплазм, а также выделения при родах больных животных. В Центральном районе Российской Федерации исследование на токсоплазмоз сельскохозяйственных животных выявило антитела к *Toxoplasma gondii* у 31% свиней, 21,5% голов крупного рогатого скота, 23% овец, 26% кур; у 40% собак, 80% взрослых бродячих и 39% домашних кошек.

Заражение человека происходит алиментарным путем при проникновении ооцист или тканевых цист (при употреблении сырых или полусырых мясных продуктов, но чаще с невымытыми овощами и фруктами), реже через кожу (при разделке туш, работах с лабораторным материалом) и трансплacentарно у беременных (в среднем 1:2700 нормальных родов). Женщины обычно заражены несколько чаще, чем мужчины, вследствие привычки многих из них дегустировать сырой мясной фарш.

Клиника

Первичное инфицирование *T. gondii* приводит в 95-99% случаев к выработке специфических антител и формированию нестерильного иммунитета, без каких-либо клинических проявлений заболевания. Такое состояние называется первично-латентным токсоплазмозом и выявляется, как правило, при серологическом обследовании. Эти лица не нуждаются в каких-либо терапевтических мероприятиях. В зависимости от выраженности снижения иммунитета у 1-3% инфицированных людей возможно развитие первичнохронического токсоплазмоза и очень редко (0,002%) острой формы токсоплазмоза. Первично-латентный токсоплазмоз может трансформироваться в эти клинические формы под влиянием ряда факторов, таких как перенесенные острые инфекционные заболевания, ВИЧ-инфекция, длительный прием глюкокортикостероидов или цитостатических препаратов, хронический психоэмоциональный стресс, беременность.

Острый токсоплазмоз, развившийся в результате первичного инфицирования, начинается остро и протекает с выраженной интоксикацией, высокой лихорадкой и поражением ЦНС по типу менин-

гита (менингоэнцефалита). Отмечаются сильная головная боль, рвота, менингеальный синдром, судороги, моноплегии, гемиплегии, неврит зрительных нервов. Часто беспокоят чувство ломоты, мышечные и суставные боли. В начале болезни серологические реакции и внутрикожная аллергическая проба с токсоплазмозом отрицательные. Больные заторможены, нарушается сон, возможны галлюцинации. Может наблюдаться генерализованная лимфоаденопатия. У части больных на 4-7-й день болезни появляется макулезная сыпь по всему телу. На 4-5-й неделе болезни возможно развитие миокардита. Заболевание протекает тяжело и может закончиться летальным исходом.

Клинические проявления первично- и вторично-хронического токсоплазмоза сходны. Заболевание начинается постепенно. Больные жалуются на общую слабость, аденамию, плохой аппетит, нарушение сна, снижение памяти и интереса к окружающему. Наиболее характерным признаком хронического токсоплазмоза является длительный субфебрилитет, не поддающийся обычным средствам терапии. Увеличение лимфоузлов (шейных, затылочных, подмышечных, паховых) – второй по частоте признак хронического токсоплазмоза. Поражение ЦНС протекает чаще всего в виде базального арахноидита, развиваются церебральная гипертензия, дизэнцефальный синдром, вегетососудистые нарушения, возможны эпилептиформные припадки.

Больные жалуются на боли в мышцах: икроножных, бедренных, поясничных. Беспокоят боли в области сердца, сердцебиение. У 90% больных выявляются изменения на ЭКГ, характерные для миокардиодистрофии, возможно развитие миокардита. Довольно частым симптомом является гепатомегалия. Характерно поражение глаз в виде хориоретинитов, увеитов. Хронический токсоплазмоз протекает волнообразно. Периоды обострения сменяются кратковременными ремиссиями, во время которых клинические проявления болезни стихают, а работоспособность больных улучшается.

Врожденный токсоплазмоз встречается достаточно редко и протекает в виде острой, латентной и хронической форм. При инфицировании в первом триместре беременности острый врожденный токсоплазмоз развивается в 15-20% и протекает тяжело, с генерализацией инфекции, проявлениями энцефалита, интерстициальной пневмонии, экзантемой, желтухой. Энцефалит, хориоретинит, экзантема и кальцификаты в веществе головного мозга – характерный симптомокомплекс врожденного токсоплазмоза. Заболевание может быстро прогрессировать и закончиться летальным исходом в первые недели жизни. В ряде случаев острота про-

цесса стихает и развивается вторично-хронический токсоплазмоз, протекающий с общеинфекционными симптомами и поражением ЦНС: отставание умственного развития, гидро- и микроцефалия, эпилептиформные припадки, парезы, параличи, хориоретинит.

При инфицировании женщины в третьем триместре беременности чаще всего формируются латентный или первичнохронический токсоплазмоз, не угрожающие жизни ребенка и не вызывающие задержку нервно-психического развития у детей.

Лабораторная диагностика

Выявление возбудителя проводят микроскопией полученных образцов, а также путем выделения токсоплазм из биоптатов и биологических жидкостей с последующим культивированием на 10-11-й суточных куриных эмбрионах или клетках HeLa. Наибольшую ценность имеет выделение токсоплазм, полученных от животных, зараженных клиническим материалом. Белым мышам парентерально вводят кровь лиц, подозрительных на наличие токсоплазм, что помогает выявить острую форму болезни микроскопией образцов тканей зараженных животных. В лечебных учреждениях наиболее доступны серологические тесты на выявление возбудителя.

Для прижизненной диагностики токсоплазмоза применяют серологические методы исследования, позволяющие обнаружить наличие специфических антител в сыворотке крови обследуемых: реакцию связывания комплемента (РСК), реакцию прямой иммунофлюоресценции (РНИФ), реакцию непрямой агглюцинации (РА), реакцию иммуноферментного анализа (ИФА). Иммуноферментный анализ популярен как метод серодиагностики токсоплазмоза во многих странах. Он привлекателен высокой чувствительностью (93-100%) и специфичностью, доступностью, автоматизацией процесса исследования. Большие возможности для индикации паразита имеет разработанная тест-система для выявления ДНК *Toxoplasma gondii* методом ПЦР с праймерами, специфичными для фрагмента ДНК данного возбудителя.

Лечение

Проводится в условиях специализированного стационара. В лечении острых форм токсоплазмоза используется сочетание 2-х или 3-х антипротозойных препаратов. Взрослым назначают хлоридин (син.: тиндуриин, пириметамин, дараприм) в первые два дня в суточной дозе 100 мг в два приема, затем по 75 мг в сутки + фансидар 2 г в сутки + тетрациклин 1,2 г в сутки до 10-го дня апирекции. Хороший эффект достигается при назначении бисептола-480 по 2 табл. 2 раза в день в течение 10 дней и трихопола по 0,25 3 раза в день.

При хроническом токсоплазмозе назначение этиотропных препаратов целесообразно только в начальной стадии обострения болезни. Курс лечения состоит из 3 циклов продолжительностью 5 дней каждый, перерыв между циклами 7-10 дней. После завершения курса этиотропного лечения больным хроническим токсоплазмозом назначается иммунотерапия токсоплазмином, который содержит комплекс всех антигенов токсоплазмы.

Профилактическое лечение беременных проводится только после 20-й недели беременности ровамицином по 1,5 млн.ед 2-3 раза в день в течение 4-х недель, прекращается за 18-20 дней до родов.

Профилактика

Основным источником токсоплазм в индустриально развитых странах являются мясные продукты, подвергшиеся недостаточной термической обработке или употреблению их в сыром виде. Так, 25% баранины, 25% свинины и 1% говядины контаминированы цистами токсоплазм. Исследования, проводившиеся в Норвегии, Италии и Франции, показали, что употребление в пищу сырого и недостаточно термически обработанного мяса, невымытых овощей и фруктов, использование невымытых после резки сырого мяса ножей и разделочных досок, несоблюдение правил личной гигиены и уборки уличных «кошачьих туалетов» являются факторами риска инфицирования токсоплазмами. Для профилактики всех форм токсоплазмоза важно соблюдать правила личной гигиены и правила содержания кошек. В связи с этим следует не выпускать домашних кошек на улицу, кормить кошек только готовым кормом, не давать им обрезков сырого мяса; не реже одного раза в день очищать и дезинфицировать «кошачий туалет». Беременным женщинам избегать контакта с объектами внешней среды, которые могут быть контаминированы фекалиями кошек. Не пробовать мясо в процессе приготовления; готовить мясо таким образом, чтобы его внутренние слои подвергались термической обработке не ниже 60°C. Наибольший риск инфицирования детей представляет садовая земля или песочницы, которые могут быть длительно контаминированы кошачьими экскрементами. Осо-

бенно тщательно меры предосторожности следует соблюдать беременным женщинам, пациентам с иммунодефицитным состоянием и медицинскому персоналу, контактирующему с контаминированным материалом.

Литература

- 1 Барышников Е.Н. Медицинская паразитология: учеб. пособие для студентов высш. мед. учеб. заведений/М.: Изд-во ВЛАДОС-ПРЕСС, 2005. – 144 с.
- 2 Барычева Л.Ю., Орехов К.В. Клинико-иммунологические особенности врожденного токсоплазмоза у детей первого года жизни. Иммунология. 2004. 25. №6. С. 358-361.
- 3 Бейер Т.В. Клетка в клетке, или «Бомба» замедленного действия.// Природа. 2000. №7. С. 13-19.
- 4 Бейер Т.В., Свежова Н.В. Принцип троянского коня, или «Как протозойный патоген проникает в живую клетку»// Природа. №5, 2004г. С.1-10.
- 5 Богуцкий, М.И. Некоторые итоги изучения токсоплазмоза в Гродненской области / М.И. Богуцкий, А.Н. Васильева, А.В. Савчиц // Экология и профилактическая медицина: матер. научно-практ. конф. – Гродно, 1992. – С. 89-91.
- 6 Богуцкий, М.И. Клинико-иммунологическая характеристика хронического токсоплазмоза / М.И. Богуцкий [и др.] // Актуальные проблемы медицинской и ветеринарной паразитологии: матер. межд. научной конф. – Витебск, 1993. – С. 81-82.
- 7 Васильева, А.Н. Возможности диагностики и лечения хронического приобретенного токсоплазмоза / А.Н. Васильева, М.И. Богуцкий // Современное состояние проблемы токсоплазмоза: матер. III Всесоюзного симпозиума. – Новосибирск, 1988. – С. 11-12.
- 8 Гончаров Д.Б., Грачева Л.И. Современные методы диагностики токсоплазмоза. Проблемы современной паразитологии: Международная конференция и 2 Съезд Паразитологического общества при РАН, Петрозаводск, 6-12 окт.2003: Материалы. [Т.1]. СПб, 2003. С.132-133.
- 9 Заяц Р.Г., Рачковская И.В., Карпов И.А. Основы общей медицинской паразитологии/ Учеб. пособие. Мн.: МГМИ, 1999. – 183с.
- 10 Казанцев, А.П. Токсоплазмоз / А.П. Казанцев. – Л., 1985. – 168 с.
- 11 Соколова И.Р., Николаева Т.Н. и др. Возможности современных методов лабораторной диагностики токсоплазмоза. Новости «Вектор-Бест». 2004. № 2. С. 6-7. Рус.
- 12 Хаусман К. Протозология: Пер. с нем. – М.: Мир,1988.– 336 с.
- 13 Ятусевич А.И., Рачковская И.В., Каплич В.М. Ветеринарная и медицинская паразитология/ Под. ред. А.И. Ятусевича. – М.: Медицинская литература, 2001. –320с.
- 14 Токсоплазмоз: диагностика, профилактика, лечение. Ветеринар. 2005. № 3. С. 14-16. Рус.

Поступила 14.06.07

Токсоплазмоз: эпидемиология, диагностика и лечение

А. А. ХРЯНИН^{1,3}, О. В. РЕШЕТНИКОВ², И. Н. КУВШИНОВА⁴

¹ ГБОУ «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ», Новосибирск

² ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины», Новосибирск

³ РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», Новосибирск

⁴ ЗАО Вектор-Бест, Новосибирск

Toxoplasmosis: Epidemiology, Diagnosis, Treatment

A. A. KHRYANIN, O. V. RESHETNIKOV, I. N. KUVSHINOVA

Novosibirsk State Medical University, *Novosibirsk*

Institute of Internal and Preventive Medicine, *Novosibirsk*

Association of Obstetric Gynecologists and Dermatovenerologist, *Novosibirsk*

Join-Stock «Vecto-Best», *Novosibirsk*

В статье представлены современные литературные и собственные данные об эпидемиологии, диагностике и лечении токсоплазмоза. Особое внимание уделяется инфицированию паразитом во время беременности. Спирамицин является препаратом выбора при остром токсоплазмозе у беременных.

Ключевые слова: токсоплазмоз, *Toxoplasma gondii*, эпидемиология, диагностика, лечение, спирамицин.

The up-to-date literature and original data on the epidemiology, diagnosis and treatment of toxoplasmosis are presented. Particular attention is paid to the parasite infection during pregnancy. Spiramycin is the drug of choice for acute toxoplasmosis in pregnant women.

Key words: toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*, epidemiology, diagnostics, treatment, spiramycin.

Токсоплазмоз (ТП) — паразитарное заболевание человека и животных, вызываемое токсоплазмами. Возбудитель токсоплазмоза — *Toxoplasma gondii* — относится к типу *Protozoa*, подтипу *Sporozoa*, отряду *Eucoccidia*. Источник инвазии — различные виды (свыше 180) домашних и диких млекопитающих (кошки, собаки, кролики; хищники, травоядные, грызуны). ТП — широко распространённая инфекция, характеризующаяся полиморфизмом клинических проявлений и значительной вариабельностью течения: от здорового, бессимптомного носительства до тяжёлых, летальных форм болезни [1].

ТП является одной из важных причин инфекционной перинатальной патологии. Установлено, что при ТП опасность для плода представляет острая свежеприобретённая инфекция матери. На каждую тысячу новорождённых приходится от 1 до 8 детей с врождённой токсоплазменной инфекцией. По частоте врождённый ТП занимает 2-е место среди внутриутробных инфекций, после цитомегаловирусной инфекции [2].

Эпидемиология

T.gondii — внутриклеточный паразит, который размножается только в живых клетках. При размножении большого количества токсоплазм (иногда более 100 паразитов в одной клетке) образуется так называемая «псевдоциста». Токсоплазмы размножаются внутри клеток мозга, лимфатических узлов, печени, лёгких и сердечной мышцы путём продольного деления или внутреннего почкования [2].

Основным источником инфекции для человека при ТП являются домашние кошки. В их организме возбудитель проходит полный цикл развития и в виде ооцист выводится наружу. Именно домашним кошкам, как окончательному хозяину, принадлежит центральное место в поддержании циркуляции *T.gondii* в населённых пунктах [2]. Большинство случаев горизонтальной передачи для человека обусловлено либо заглатыванием тканевых цист при употреблении заражённого мяса либо при проглатывании почвы, воды и пищи, загрязнённых спорулированными ооцистами, происходящими из окружающей среды или непосредственно из кошачьих фекалий [3].

Заражение человека *T.gondii* происходит при употреблении мясных продуктов и яиц, не про-

© Коллектив авторов, 2015

Адрес для корреспонденции: 630091, г. Новосибирск, ул. Красный пр., 52. Новосибирский государственный медицинский университет

Результаты многолетнего мониторинга распространённости *T.gondii* среди взрослого населения в регионах Сибирского федерального округа (2005—2015 гг.)

Показатель	Новосибирск	Томск	распространённость, %		
			Красноярск	Омск	Рубцовск (Алтайский край)
Наличие в крови IgG антител	32,9	37,1	30,7	52,2	58,1

шедших достаточную термическую обработку. Не исключена возможность заражения при попадании возбудителя на слизистые оболочки и повреждённые кожные покровы, трансмиссивным путём, возможно и внутриутробное заражение.

Факторы, которые могут способствовать появлению в организме паразита и повышать риск возникновения ТП:

- контакт с заражёнными животными, например, использование в быту немытых после уборки кошачьего туалета или любого другого контакта рук с кошачьими экскрементами;

- контакт с сырым или недостаточно приготовленным мясом и употребление его в пищу.

Предполагается, что примерно 25—30% мировой человеческой популяции инфицировано токсоплазмой. При этом показатели распространённости различаются между странами (от 10 до 80%), зачастую в пределах одной страны или даже между различными общинами в той же области. Низкие показатели инфицированности *T.gondii* (от 10 до 30%) наблюдались в Северной Америке, в Юго-Восточной Азии и в Северной Европе. Умеренные показатели распространённости *T.gondii* (от 30 до 50%) были обнаружены в странах Центральной и Южной Европы, а высокие показатели распространённости *T.gondii* были выявлены в Латинской Америке и в тропических африканских странах [3].

Данные о распространённости *T.gondii* в России и соседних странах бывшего СССР фрагментарны и выполнены с использованием различных диагностических методов, что позволяет лишь приблизительно сравнивать показатели в разных регионах.

В многолетнем исследовании получены данные об инфицированности населения *T.gondii* в Омской области. Частота выявления антител класса IgG к *T.gondii* методом ИФА в случайной выборке населения Омской области в 2002—2006 гг. составила у детей 11,6%, у взрослых — 20,1% [4]. При длительном мониторинге отмечено более чем двукратное увеличение частоты выявления антител к *T.gondii* в общей популяции жителей Омской области за 15 лет (1992—2006 гг.) с 14,4% до 33,2%. У жителей сельской местности серопозитивность была выше в 2,5 раза по сравнению с городскими жителями. Важно, что в результате изучения авидности IgG-антител показано, что у беременных острый ТП имел место в 4,2% случаев, подострый — в 6,1% случаев.

Интересно, что в недавнем исследовании в Кыргызстане серораспространённость *T.gondii*, напротив, составила лишь 6,2% в сельской горной местности и 19,0% у жителей столицы (г. Бишкек) [5]. Относительно низкие показатели выявления токсоплазменных антител у населения этой страны, вероятно, связаны не с редким инвазированием, а объяснимы использованием европейских ИФА диагностикумов с низкой диагностической чувствительностью, что повлекло за собой гиподиагностику. В соседнем Узбекистане серораспространённость *T.gondii* варьировала от 14,6 до 24,6% у лиц в возрасте 15—40 лет [6].

В Дагестане распространённость ТП была значительно выше в Махачкале, чем в горных сельских регионах. При этом результат обследования 1185 женщин в Махачкале показал, что около 1/4 из них содержали кошек и среди них отмечена более высокая инфицированность (65,4%) по сравнению с теми, которые не содержат животных (40,0%) [2].

Нами в течение последнего десятилетия изучалась инфицированность *T.gondii* в некоторых субъектах РФ в Сибирском федеральном округе. Образцы сывороток были получены в случайных выборках доноров крови. Обследовано в общей сложности 28 831 человек при помощи ИФА диагностикума — набора реагентов «ВектоТоксо-IgG» производства ЗАО «Вектор-Бест». Распространённость токсоплазменной инфекции среди взрослого населения Сибири показана в таблице. За изученный период (2005—2015 гг.) не выявлено существенной динамики показателей среди населения в регионах Сибири.

Таким образом, частота выявления ТП была сходна в трёх крупных городах (30,7—37,1%), гораздо выше была в сравнительно небольшом Рубцовске (58,1%) и промежуточная в Омске (52,2%). Можно предположить, что большая инфицированность токсоплазмами населения Рубцовска и Омска связана с привлечением для донорства в этих городах значительной доли сельского населения, среди которого токсоплазмоз более распространён. По данным других авторов, серораспространённость *T.gondii* составила 30,0% в Хабаровске с равной частотой у мужчин и женщин [7], что сходно с полученными нами данными.

Кроме того, нами были обследованы жители двух поселков Ямало-Ненецкого АО — Харампур, где проживают лесные ненцы, и Самбург —

место жительства тундровых ненцев. Отмечено значительное различие между двумя поселениями: 23,6% заражённости *T.gondii* в Харампуре и 59,8% в Самбурге. Надо отметить, что население п. Харампур проживает в более благоприятных санитарно-гигиенических условиях, соответственно этим можно объяснить более низкие показатели его инвазированности токсоплазмами.

В аналогичном исследовании распространённости *T.gondii* среди населения Ненецкого автономного округа и Камчатской области выявлены резко отличающиеся показатели инфицированности населения токсоплазмами: в Ненецком автономном округе специфические антитела выявлены у 36,3% людей, а в Камчатской области — только у 13% населения. Анализ эпидемиологической ситуации показал различия в циркуляции возбудителя в данных регионах, связанные с особенностями питания, образа жизни и профессии населения. Так, высокий процент серопозитивности населения *T.gondii* в Ненецком автономном округе связан во многом с употреблением сырого мяса аборигенами. Доля серопозитивных лиц среди русских составила 26,5%, среди коми — 37,5%, среди ненцев — 40,7%. На Камчатке такой закономерности не было выявлено [8].

Серораспространённость *T.gondii* увеличивается с возрастом. В нашем исследовании инфицированность токсоплазмами детей школьного возраста в г. Новосибирске оказалась значительно ниже этого показателя среди взрослого населения и составила 16,7%.

Таким образом, распространённость *T.gondii* в Российской Федерации имеет невысокие или средние показатели, что примерно соответствует населению европейских стран, однако в некоторых сельских регионах России частота заражённости выше, что связано с особенностями образа жизни в сельской местности.

Клинические проявления

Различают приобретённый (острый и хронический) и врождённый ТП. Приобретённый ТП чаще остается бессимптомным, но иногда развиваются клинические проявления в виде слабости, лихорадки, ангины, миалгии; реже встречаются пятнисто-папулезная сыпь и гепатоспленомегалия. Клиническое течение относительно лёгкое с самопроизвольным излечением, но у лиц с иммунодефицитом заболевание обычно принимает хроническое течение с поражением ЦНС вплоть до очаговых абсцессов и продуктивного энцефалита, а также с развитием миокардитов и пневмоний.

ТП крайне опасен для беременных женщин, поскольку вызывает прерывание беременности в ранние сроки, мертворождение, рождение детей с аномалиями развития и поражением ЦНС и дру-

гих органов. По разным данным от 0,5—1% [1] до 5—7% [9] женщин впервые инфицируются в период беременности. При инфицировании женщин в течение всего периода беременности рождается 39% детей с врождённым ТП. При первичной инфекции в период беременности возбудитель проникает через фетоплацентарный барьер, особенно в случае его нарушения. Передача возбудителя плоду при остром ТП осуществляется в 40—50% случаев, при заражении плода в первом триместре тяжёлая форма встречается в 40%, при заражении во втором или третьем триместре — в 17,0—23,0% и в 2,7—5,5% случаев соответственно [9].

При врождённом ТП в ряде случаев возможно мертворождение или смерть ребенка сразу после рождения. У новорождённых часто регистрируются пятнисто-папулезная сыпь, генерализованная лимфаденопатия, желтуха, тромбоцитопения, возможна также гидроцефалия. При компьютерной томографии или рентгенографии черепа иногда выявляют церебральные кальцификаты. Латентный врождённый ТП может проявляться через несколько месяцев или через много лет после рождения. Исходами врождённого ТП часто бывают умственная отсталость, ухудшение зрения и слуха до полной слепоты и глухоты. В настоящее время ТП — самое распространённое врождённое паразитарное заболевание, представляющее серьёзную угрозу для плода [7].

В мета-анализе статей, индексированных в базе PubMed, оказалось, что риск развития шизофрении в дальнейшем связан с пренатальным инфицированием некоторыми патогенами. Риск для ТП составил 2,6, будучи третьим после вируса гриппа (риск 3,0) и материнской инфекции половых/репродуктивных органов, включающих эндометрит, цервицит, воспалительные заболевания тазовых органов, вагинит, сифилис, остроконечные кондиломы и гонорею (риск 5,0) [10].

В другом исследовании у взрослых ассоциации IgG антител к *T.gondii* были найдены для шизофрении (риск 1,81), биполярных расстройств (риск 1,52), обсессивно-компульсивных расстройств (риск 3,4) и аддикций (риск 1,91), но не для депрессии (риск 1,21) [11].

Лабораторная диагностика

Из-за отсутствия патогномичных симптомов постановка диагноза первичного ТП на основании клинической картины практически исключена, поэтому решающую роль приобретают методы лабораторной диагностики: определение специфических антител и выявление самого возбудителя.

Лабораторная диагностика ТП включает комплекс лабораторных тестов:

— прямых, направленных на выявление возбудителя, его антигенов или ДНК (паразитологи-

ческий метод, реакция иммунофлюоресценции — ИИФ, полимеразная цепная реакция — ПЦР);

— не прямых (серологических), направленных на выявление специфических антител классов IgM, IgA, IgG в иммуноферментном анализе (ИФА) и антител к отдельным белкам паразита в иммуноблоте с целью подтверждения специфичности и установления фазы инфекционного процесса [9].

ПЦР позволяет обнаружить генетический материал токсоплазм в крови, ликворе и биоптатах и имеет высокое диагностическое значение при остром и врожденном токсоплазмозе, а также при мониторинге у больных СПИДом, при этом детекция ДНК *T.gondii* в крови и (или) в ликворе однозначно указывает на развитие паразитоза. ИФА широко используется при перинатальном скрининге и для верификации диагноза, позволяет выявлять в сыворотке (плазме) и в спинномозговой жидкости специфические антитела (чаще всего определяют антитела классов IgM и IgG к *T.gondii*). Параллельное присутствие IgM и IgG свидетельствует о недавнем инфицировании токсоплазмами.

Для серологической диагностики могут использоваться тест-системы, выявляющие IgG, IgM, IgA и IgG-авидность. Это так называемая минимальная токсоплазменная панель [12]. Диагностическая ценность ПЦР повышается при сочетании с серологическими методами [9].

При попадании токсоплазм в организм человека через 7—14 дней начинается первичный гуморальный иммунный ответ: продуцируются специфические IgM (Тохо-IgM). Максимальный уровень концентрации Тохо-IgM достигается к 20—30-ую от начала инфицирования. Полное их исчезновение в большинстве случаев (около 70%) происходит в течение 3—4 месяцев, однако возможно присутствие Тохо-IgM в течение более длительного времени — до 1 года и более (около 10% случаев).

Тохо-IgA начинают выявляться в крови через 14 дней с момента инфицирования, достигая максимальной концентрации через месяц. Тохо-IgA обычно исчезают через 6 месяцев (около 90% случаев), но могут персистировать в отдельных случаях более 1 года. Следовательно, обнаружение Тохо-IgM и Тохо-IgA не является строгим показателем «свежей» инфекции, а свидетельствует только о первичном инфицировании в пределах предыдущих 12 месяцев.

Уровень концентрации специфических иммуноглобулинов класса G (Тохо-IgG) в первые 2—3 месяца заболевания нарастает, в течение года их концентрация остается стабильной, а затем несколько снижается.

Для получения более точных данных по срокам заражения и длительности инфекционного процесса используют определение индекса авид-

ности Тохо-IgG. Авидность — характеристика прочности связывания специфических антител с соответствующими антигенами. Индекс авидности Тохо-IgG в первые 2—6 месяцев заболевания нарастает. Если в крови, наряду со специфическими Тохо-IgM и Тохо-IgA, обнаруживаются IgG с низкой авидностью, то это указывает на острую стадию первичной инфекции. Наличие же Тохо-IgM, Тохо-IgA и высокоавидных IgG предполагает длительную персистенцию этих иммуноглобулинов после завершения острой стадии первичной инфекции либо вторичный иммунный ответ в случае реинфекции *T.gondii*. Определение высокоавидных IgG при отсутствии IgM свидетельствует о паст-инфекции.

Уверенно можно говорить о текущей острой инфекции при наличии комплекса следующих лабораторных показателей: выявлении сероконверсии; двукратном нарастании концентрации специфических IgG при исследовании парных сывороток, взятых с интервалом в 2—3 недели, и одновременном наличии специфических IgM, IgA; присутствии низкоавидных специфических IgG.

Поскольку IgA не проходят через плаценту, определение Тохо-IgA может помочь в диагностике эмбриональной инфекции, неонатального и постнатального мониторинга врожденного токсоплазмоза. Решающее значение имеет анализ клинического состояния ребёнка, акушерский анамнез матери и подтверждение диагноза выявлением ДНК *T.gondii* в крови и моче ребёнка методом ПЦР.

Обследование беременных женщин на ТП должно проводиться женскими консультациями при первичном обращении туда беременной. Как правило, беременные женщины с положительными иммунологическими реакциями являются здоровыми носителями возбудителя и не требуют никаких мероприятий. При этом группу риска представляют собой неинфицированные беременные, так как они в течение беременности могут быть инфицированы ТП. Из первично инфицированных во время беременности женщин (группа повышенного риска) 30—40% передают инфекцию плоду. Следовательно, диспансерному наблюдению по профилактике врожденного токсоплазмоза и обследованию в динамике (1 раз в 1—2 месяца) на протяжении беременности подлежат неиммунные (иммунонегативные) женщины с целью выявления свежего инфицирования [1].

В настоящее время основное внимание акушеров-гинекологов придается т.н. TORCH-комплексу инфекций, крайне неблагоприятно сказывающихся на течении беременности и здоровье плода. Некоторые авторы делают вывод о том, что для более достоверной лабораторной диагностики сочетанных инфекций, например токсоплазмозно-хламидийной, необходим

комплексный подход, заключающийся в применении нескольких лабораторно-диагностических методов [13].

У новорождённых с подозрением на врождённый ТП чувствительность используемых тестов может быть снижена, поэтому рекомендуется мониторинг лабораторных тестов до годовалого возраста [14].

Средства иммунопрофилактики токсоплазмоза к настоящему времени не разработаны, поэтому только определение иммунного статуса беременных женщин в отношении токсоплазменной инфекции позволяет контролировать развитие очень опасного для плода первичного инфицирования *T.gondii*.

Лечение

Выбор тактики лечения зависит от формы и характера течения заболевания, выраженности клинической симптоматики, тяжести течения, наличия осложнений и преобладающих органно-системных поражений.

Абсолютным показанием к назначению лечения являются острый ТП. Лечение хронического ТП проводится в зависимости от выраженности клинической симптоматики, характера преобладающих поражений. Требуется лечение и бессимптомный ТП, выявленный у беременных женщин, при доказанном инфицировании во время беременности [1].

Назначаются препараты «Фансидар», «Ровамицин» и «Бисептол». Фансидар содержит сульфадоксин 500 мг и пириметамин 25 мг. Этиотропная терапия состоит из 2—3 циклов. Назначается 1 таблетка 1 раз в 3 дня. Между циклами назначается фолиевая кислота. При непереносимости препаратов группы пириметаминов назначают Ровамицин, 1 таблетка которого содержит спирамицин 3 млн МЕ. Назначают по 3 млн МЕ 3 раза в день с 7-дневным перерывом. Хорошая переносимость Ровамицина больными, отсутствие лекарственного взаимодействия и высокая эффективность позволяют назначать его для лечения ТП во всех возрастных группах [1].

Представляет интерес работа, посвящённая эффективности спирамицина у пациенток с сочетанной токсоплазмозо-хламидийной инфекцией. В ходе исследования женщины были разделены на три группы в зависимости от проведённой терапии: I группа (исследуемая) — 26 больных получили комбинированный препарат (сульфадоксин+триметамин) + мидекамицин + иммуномодулятор циклоферон + хилак-форте; II группа (исследуемая) — 27 больных получили спирамицин + офлоксацин + циклоферон + хилак-форте; III группа (контрольная) — 25 больных получили традиционное лечение: спирамицин + доксициклин + циклоферон + хилак-форте. После проведённого курса тера-

пии в результате дальнейшего исследования материалов ПЦР крови и урогенитальных соскобов установлено, что через 2 месяца признаки инфицирования сохранялись у 23,1% женщин в I группе, 25,9% пациенток II группы и ни у одной в III группе [13].

При установлении инфицирования беременной женщины должна быть предпринята попытка предупредить переход возбудителя ТП к плоду. С этой целью в период гестации назначается спирамицин.

Спирамицин (Ровамицин) является природным 16-членным макролидным антибиотиком. В многочисленных клинических исследованиях показана высокая эффективность спирамицина при лечении различных бактериальных инфекций.

Препарат является уникальным и применяется для снижения вероятности вертикальной передачи *T.gondii* уже несколько десятков лет. Данные, полученные ранее, свидетельствуют об уменьшении частоты конгенитального инфицирования на 60% при использовании спирамицина. Препарат плохо проникает через плаценту к плоду, не является тератогенным. Концентрация спирамицина в тканях плаценты на 50% выше, чем в плазме крови беременной женщины, что создаёт как бы плацентарный лекарственный барьер для *T.gondii*. Препарат назначается обычно до родов при условии отрицательного ПЦР-результата на ДНК возбудителя в амниотической жидкости. Режим приёма спирамицина различается в разных странах, наиболее часто рекомендуется принимать препарат внутрь по 1 г (3 000 000 ЕД) 3 раза в сутки. Режим приёма спирамицина прерывистый: 2 недели приём, 2 недели — перерыв и так до родов [12].

Согласно рекомендациям общества акушеров и гинекологов Канады (2013 г.) спирамицин назначают в дозе 1 г перорально каждые 8 часов в течение всего срока беременности, до тех пор, когда результаты ПЦР анализа околоплодных вод на *T.gondii* становятся отрицательными [15].

В недавнем исследовании в течение 1 года проводилось наблюдение за новорождёнными с врождённым ТП, поделёнными на две группы: в 1-й группе женщины принимали спирамицин во время беременности (по 1 г трижды в день с момента обнаружения острого ТП до родов), во 2-й группе спирамицин женщины не принимали, так как не были тестированы. Оказалось, что дети были здоровы в 70,4% в 1-й группе и лишь в 31,6% во 2-й группе [14].

Несомненным преимуществом спирамицина является его эрадикационная активность в отношении других патогенов урогенитального тракта, в частности *Chlamydia trachomatis* и микоплазм. В

эксперименте показано отсутствие у спирамицина тератогенных или эмбриотоксических свойств. В контролируемых клинических исследованиях показана безопасность для плода длительного применения спирамицина в терапевтических дозах у беременных женщин.

Профилактика

Специфическая профилактика ТП не разработана. Первичная профилактика приобретённого ТП включает:

- употребление в пищу только хорошо термически обработанных мясных продуктов, пастеризованного молока;
- исключение привычки дегустации сырого мясного фарша или сырого мяса;

- употребление в пищу чисто вымытых овощей, зелени и фруктов (с земли);
- использование перчаток и тщательное мытьё рук после обработки сырого мяса, сырых мясных продуктов, после работы в саду, огороде;
- у детей мытьё рук после игры на детской площадке, особенно в песочнице;
- ограничение контактов с бродячими кошками и собаками;
- предупреждение заражения домашних кошек, обработка рук после контакта с кошачьим туалетом [1, 12].

Основная роль в профилактике ТП в группах высокого риска (больные туберкулёзом, ВИЧ-инфицированные) принадлежит вторичному и третичному уровням профилактики [3, 4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Никитина Г.Ю., Иванова Л.П., Зембатова С.Х. и соавт. Особенности диагностики и лечения токсоплазмоза у беременных. Леч врач 2011; 11: 24–26. / Nikitina G.Ju., Ivanova L.P., Zembatova S.H. i soavt. Osobennosti diagnostiki i lechenija toksoplazmoza u beremennyh. Lech vrach 2011; 11: 24–26. [in Russian]
2. Саидов М.С., Саидова Б.М. Токсоплазмоз: роль в патологии беременности и плода. Махачкала: ИПЦ ДГМА, 2011; 120. / Saidov M.S., Saidova B.M. Toksoplazmoz: rol' v patologii beremennosti i ploda. Mahachkala: IPC DGMA, 2011; 120. [in Russian]
3. Robert-Gangneux F., Dande R.-M. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. Clin Microbiol Rev 2012; 25: 264–296.
4. Калитин А.В. Эпидемиологические и иммунологические аспекты токсоплазмоза в группах высокого риска. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: Омск 2007; 23. / Kalitin A.V. Jepidemiologicheskie i immunologicheskie aspekty toksoplazmoza v gruppah vysokogo riska. Avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk: Omsk 2007; 23. [in Russian]
5. Minbaeva G., Schweiger A., Bodosheva A. et al. Toxoplasma gondii infection in Kyrgyzstan: seroprevalence, risk factor analysis, and estimate of congenital and AIDS-related toxoplasmosis. PLOS Negl Trop Dis 2013; 2: e2043.
6. Асатова М.М. Результаты серологического обследования на токсоплазмоз и расчетные частоты врожденного токсоплазмоза в двух очагах в Узбекистане. Мед паразитол и паразитар бол 1993; 2: 25–27. / Asatova M.M. Rezul'taty serologicheskogo obsledovaniya na toksoplazmoz i raschetnye chastoty vrozhdenного toksoplazmoza v dvuh ochagah v Uzbekistane. Med parazitolog i parazitarny bol 1993; 2: 25–27. [in Russian]
7. Иванова И.Б., Кузнецова С.А. Токсоплазмоз на территории г. Хабаровска (лабораторная диагностика и интерпретация результатов). Дальневосток журн инфекц патол 2009; 14: 69–73. / Ivanova I.B.,

Kuznecova S.A. Toksoplazmoz na territorii g. Habarovska (laboratornaja diagnostika i interpretacija rezul'tatov). Dal'nevost zhurn infekc patol 2009; 14: 69–73. [in Russian]

8. Гончаров Д.Б., Семенова Т.А. Особенности эпидемиологии токсоплазмоза в северных регионах России. Эпидемиол инфекц бол 2006; 5: 15–18. / Goncharov D.B., Semenova T.A. Osobennosti jepidemiologii toksoplazmoza v severnyh regionah Rossii. Jepidemiol infekc bol 2006; 5: 15–18. [in Russian]
9. Долгих Т.И. Токсоплазмоз: современная стратегия лабораторной диагностики. Инфекц иммун 2011; 1: 43–50. / Dolgih T.I. Toksoplazmoz: sovremennaja strategija laboratornoj diagnostiki. Infekc immun 2011; 1: 43–50. [in Russian]
10. Brown A.S., Derkits E.J. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. Am J Psychiatry 2010; 167: 261–280.
11. Sutterland A.L., Fond G., Kuin A. et al. Beyond the association. Toxoplasma gondii in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2015; 132: 161–179.
12. Никитина Е.В., Гомон Е.С., Иванова М.А. Токсоплазмоз и беременность. Охрана мат дет 2014; 2: 75–79. / Nikitina E.V., Gomon E.S., Ivanova M.A. Toksoplazmoz i beremennost'. Ohrana mat det 2014; 2: 75–79. [in Russian]
13. Кошерева Б.Н., Сарсекеева Н.Е., Баешева Д.А. Диагностика сочетанной токсоплазмозно-хламидийной инфекции. Междунар журн экспер образ 2013; 10: 259–262. / Kosherova B.N., Sarsekeeva N.E., Baesheva D.A. Diagnostika sochetannoj toksoplazmozno-hlamidijnoj infekcii. Mezhdunar zhurn jeksper obraz 2013; 10: 259–262. [in Russian]
14. Rodrigues I.M.X., Costa T.L., Avelar J.B. et al. Assessment of laboratory methods used in the diagnosis of congenital toxoplasmosis after maternal treatment with spiramycin in pregnancy. BMC Infect Dis 2014; 14: 349.
15. Paquet C., Yudin M.H. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. J Obstet Gynaecol Can 2013; 35: 78–79.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Хрянин Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск. E-mail: khryanin@mail.ru. SPIN-код автора в РИНЦ: 4311-2475

Решетников Олег Владимирович — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, НИИ

терапии и профилактической медицины, Новосибирск. E-mail: reshetnikov_ov@mail.ru. SPIN-код автора в РИНЦ: 6837-8271

Кувшинова Ирина Николаевна — зав. лабораторией маркеров вирусных инфекций ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск. E-mail: kuvshinova@vector-best.ru



ЗАДНИЙ ТОКСОПЛАЗМОЗНЫЙ УВЕИТ: КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА

© И. Е. Панова¹, С. Н. Теплова², Е. Б. Лапина³, Н. Г. Варнавская⁴, О. Н. Авдеева⁵

¹ Кафедра офтальмологии, Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования, г. Челябинск

² Кафедра аллергологии и иммунологии, Челябинская государственная медицинская академия, г. Челябинск

³ Городская клиническая больница № 2, г. Челябинск

⁴ Межобластной фтизиоофтальмологический центр, г. Челябинск

⁵ Клинический терапевтический госпиталь ветеранов войн, г. Челябинск

✧ На основе изучения клинического материала и мониторинга 153 больных с токсоплазмозом глаз выявлены особенности клинического течения токсоплазмозного увеита в современных условиях. Представлены основные клинические формы, возможные осложнения, особенности рецидивирующего течения данного заболевания глаз. Исследованы особенности системного иммунитета, способствующие углублению существующих представлений об иммунологических аспектах патогенеза заболевания.

✧ **Ключевые слова:** токсоплазмозный увеит; хориоретинит; рецидив; осложнения.

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность изучения токсоплазмозных поражений глаз в настоящее время определяется высоким процентом инфицирования населения токсоплазмой во всем мире. Проблема токсоплазмоза глаз является важной для офтальмологов в связи с трудностью диагностики, длительным, нередко хроническим рецидивирующим характером течения процесса, поражением обоих глаз, развитием различных ранних и поздних осложнений, утратой трудоспособности на значительный срок и инвалидизацией лиц молодого возраста [3, 4, 7, 9, 10]. Успехи последних лет в области изучения иммунологических механизмов патогенеза различных заболеваний, связанные с появлением новых возможностей для анализа клеточных и молекулярных механизмов иммуногенеза, представляют интерес в плане уточнения иммунологических аспектов патогенеза офтальмотоксоплазмоза [1, 2, 8, 11].

ЦЕЛЬ

Цель исследования — изучение клиники и состояния различных звеньев системного иммунитета при заднем токсоплазмозном увеите (ЗТУ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено у 153 больных (201 глаз) с задним токсоплазмозным увеитом, находившихся на лечении в межобластном фтизиоофтальмологическом стационаре областного противотуберкулезного дис-

пансера города Челябинска за период 1997–2007 гг. Диагноз верифицирован на основании анамнеза, комплексного офтальмологического обследования, аллергологических кожных проб с токсоплазмином за период 1997–2006 гг., а также дифференциально-диагностических кожных проб с туберкулином, ИФА с токсоплазменным антигеном, реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) с токсоплазмином и туберкулином (токсоплазмин производства Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Гамалеи АМН РФ). Туберкулезно-токсоплазмозная микст-этиология диагностировалась при наличии общей и очаговой реакции при проведении туберкулинодиагностики в сочетании с положительными тестами с токсоплазмином и ИФА с токсоплазмозным антигеном (с 2006 г. аллергологическая проба с токсоплазмином не проводилась в связи с отсутствием препарата). Для исследования популяционного состава лимфоцитов был использован метод непрямой иммунофлюоресценции с моноклональными CD-антителами (модель МКА производства НИИ «Препарат», Н. Новгород). Определение содержания иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови проводилось стандартным методом радиальной иммунодиффузии (G. Mancini et al., 1964 г.). Количество циркулирующих иммунных комплексов определялось методом ПЭГ-преципитации (В. Гашкова, 1978). Общая активность системы комплемента и ее компонентов (C1–C5) оценивалась гемолитическим методом по 50%-му гемолизу и

методом гемолитического титрования соответственно (Л. С. Резникова, 1967, А. П. Красильников и соавт., 1984, S. Tanaka et al., 1986). Определение уровня сывороточных интерлейкина-2, интерферона-гамма и S-антигена проводилось непрямым иммуноферментным методом. Кроме того, оценивались морфологические признаки апоптоза лимфоцитов методом прижизненного окрашивания Hoechst 33342 [6]. Все пациенты получали этиотропную специфическую антибактериальную терапию в сочетании с патогенетическим и симптоматическим лечением (ровамицин 3 млн ЕД 20 дней, фанзидар 500 мг/25 мг 1 тх в 3 дня № 12, местно — парабульбарно инъекции дексаметазона, гентамицина, линкомицина № 10–12, витаминотерапия — внутримышечно В₁, В₆, десенсибилизирующая терапия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение особенностей клинического течения токсоплазмозного увеита позволило установить, что специфическое поражение глаз чаще наблюдалось у женщин (116–76%), реже — у мужчин (37–24%). Средний возраст больных составил $33,8 \pm 3,2$ года. Наиболее часто поражение глаз отмечалось в возрастном диапазоне до 29 лет (42,1%) и 40–49 лет (21,7%). У 35 (23%) больных наблюдалась микстинфекция (туберкулезно-токсоплазмозная). Заболевание было односторонним у 105 (69%) пациентов, двусторонним — у 48 (31%) больных, при этом преимущественно наблюдалась однотипная клиническая форма на обоих глазах (81,25%) [5, 6].

Установлено, что токсоплазмозный увеит протекает в виде четырех клинических форм, встречающихся с различной частотой: очаговый хориоретинит центральной локализации (49,3%), экваториальной и периферической локализации (31,2%), диссеминированный хориоретинит и диффузный хорионидит (10,1%), панувеит (9,4%) [5, 6]. В наших исследованиях при динамическом наблюдении у 61 пациентов (40%) имело место хроническое безрецидивное течение, у 92 больных (60%) наблюдалось рецидивирующее течение процесса.

Очаговый хориоретинит центральной локализации (рис. 1) наблюдался у 75 пациентов. Средний возраст заболевших составил $34,2 \pm 2,1$ года. Процесс имел преимущественно односторонний характер, у 28 пациентов центральный хориоретинит диагностирован впервые, у 47 человек имело место хроническое рецидивирующее течение. Центральный хориоретинит характеризовался расположением очагов в макулярной, парамакулярной области, по сосудам до преэкваatorialной зоны.

Макулярная и парамакулярная локализация очагов (у 31 больных) сопровождалась острым нача-

лом, резким снижением зрения, появлением «пятна» перед глазом, искажением предметов. При расположении воспалительного фокуса по сосудистым аркадам (44 пациента) отмечались жалобы на умеренные боли в глазу, плавающие помутнения перед глазом, снижение зрения. При биомикроскопии экссудативные проявления в переднем отделе глаза в виде «запыленности» эндотелия, преципитатов имели место у 3,8% пациентов, в стекловидном теле наблюдалось небольшое количество клеток — до «+», «++». При офтальмоскопическом исследовании выявлялся один (у 32 больных) или несколько (у 43 пациентов) проминирующих хориоретинальных очагов $1/4$ – $2,5$ rd желтоватого цвета с нечеткими границами, локальным вторичным васкулитом (30%), различной степенью перифокальной воспалительной реакции: от небольшого отека сетчатки вокруг до выраженной экссудации на поверхности очага и в задних отделах стекловидного тела; редко имел место геморрагический характер экссудата (9 больных).

Купирование процесса на фоне медикаментозного лечения происходило к 3-му месяцу заболевания (в среднем $96 \pm 7,8$ дней). Регрессия очага характеризовалась уменьшением его проминенции, экссудативной реакцией вокруг, формированием зон хориоретинальной атрофии, нередко с преретинальным фиброзом, постепенным появлением четких границ с пигментом по краю. При билатеральном поражении у 16 из 22 больных на втором глазу наблюдалась подобная первично заболевшему глазу клиническая форма заболевания. При двустороннем поражении глаз во всех случаях имел место хронический рецидивирующий характер течения заболевания очагового хориоретинита центральной локализации. Очаговый хориоретинит центральной локализации отличался высокой частотой (79%) и разнообразием осложнений, среди которых преобладали нейро- (52,9%), макулопатия (33,8%), вторичная макулодистрофия (14,7%).

У 33 больных с очаговым хориоретинитом центральной локализации очаг локализовался юкстапапиллярно. **Юкстапапиллярный хориоретинит** (рис. 2) встречался в 10,9% всех поражений глаз токсоплазмозной этиологии. Средний возраст больных составил $25,3 \pm 2,7$ лет. Преимущественно процесс был односторонним (80%). Рецидивирующий характер течения наблюдался у 5 пациентов.

Начало заболевания сопровождалось жалобами на умеренные боли за глазом, снижение зрения. При офтальмоскопическом исследовании вблизи диска зрительного нерва выявлялся хориоретинальный очаг желтоватого цвета с нечеткими границами, иногда полностью прикрытый шапкой

экссудата. Более чем у половины больных экссудативный фокус располагался по верхней границе диска, наблюдались явления регионарного васкулита с паравазальным отеком, неравномерным калибром вен, с образованием муфт и мелких геморрагий. Непосредственная близость зрительного нерва при данной клинической форме вызывала выраженные явления нейропатии (у 71 % больных) в виде отека диска и перипапиллярной инфильтрации.

Купирование воспалительного процесса на фоне медикаментозного лечения наблюдалось к третьему месяцу заболевания (в среднем $90 \pm 17,2$ дня). По мере стихания процесса по краю диска формировался атрофический очаг меньших размеров, чем в острой фазе воспаления.

Очаговый хориоретинит экваториальной и периферической локализации (рис. 3) диагностирован у 47 больных с преимущественно молатеральным характером поражения. Средний возраст больных составил $38,8 \pm 2,9$ лет, преобладали женщины (33 больных). Впервые выявленный хориоретинит диагностирован у 20 пациентов, у 27 больных имел место хронический рецидивирующий характер течения процесса.

Больные предъявляли жалобы на плавающие помутнения перед глазами, умеренные боли, снижение остроты зрения. У 39,5 % пациентов при биомикроскопии диагностировались изменения в переднем отделе в виде отека эндотелия, средних, реже крупных преципитатов, экссудативной реакции в стекловидном теле «++», «+++». На периферии глазного дна офтальмоскопировались одиночные, множественные хориоретинальные очаги средних и больших размеров от 1 до 10 rd, светло-желтого цвета, с нечеткими границами, выраженным отеком сетчатки вокруг экссудативного фокуса, явлениями регионарного васкулита, нейро- и макулопатией.

Течение хориоретинита было длительным ($91 \pm 11,8$ дней), воспалительные очаги постепенно уплощались, пигментировались, исчезали экссудативные явления вокруг. Активизация периферического хориоретинита имела субклиническое начало и часто выявлялась на профилактических осмотрах при отсутствии или наличии минимальных жалоб больных. Осложненное течение имело место у 65 % пациентов. Из ранних осложнений преобладали нейро- (37,2 %) и макулопатии (16,3 % больных), среди поздних — чаще отмечались увеальная катаракта (11,6 %) и фиброз стекловидного тела (11,6 %).

Панувеит (рис. 4) встречался у 14 пациентов, средний возраст составил $40,2 \pm 5$ лет. Хронический рецидивирующий характер течения процесса имел место у 12 из 14 пациентов, молатеральность поражения отмечена в 2/3 случаев.

Больные предъявляли жалобы на снижение остроты зрения, плавающие помутнения перед глазами. У всех пациентов наблюдались изменения в переднем отрезке глазного яблока. Панувеит характеризовался смешанной инъекцией в переднем отрезке глаза, в единичном случае запыленностью эндотелия, множеством мелких, средних и крупных, в ряде случаев, сальных преципитатов, явлениями десцеметита, гиперемией радужки, образованием синехий по зрачковому краю. В стекловидном теле имел место выраженный экссудативный выпот до «+++», густой флер, детали глазного дна в начале воспаления не просматривались. При проведении противовоспалительной терапии и уменьшении экссудативных явлений в переднем отрезке и стекловидном теле на глазном дне выявлялась разлитая инфильтрация, в ряде случаев экссудативная отслойка сетчатки и отслойка сосудистой оболочки.

На фоне проводимого лечения у больных сформировались очаги различной локализации: периферические — 76,9 %, центральные — 15,4 %, диссеминированные — 7,7 % больных. Средний срок течения данной формы заднего токсоплазмозного хориоретинита составил $182,4 \pm 38,5$ дней. У всех больных процесс имел осложненное течение, среди осложнений превалировала экссудативная отслойка сетчатки (4 больных — 30,8 %) и тракционная отслойка сетчатки (3 больных — 23,1 %).

Диссеминированный хориоретинит и диффузный хориоидит (рис. 5) диагностированы у 15 пациентов, возраст заболевших составлял $50,3 \pm 4,8$ лет. Поражение носило преимущественно билатеральный характер (78,6 %). При данной клинической форме судить о частоте рецидивов, длительности ремиссии не представлялось возможным, поскольку преимущественно пациенты осмотрены и обследованы при позднем обращении к врачу, в период диффузного специфического поражения глазного дна с вторичными дистрофическими изменениями в макулярной области. У 6 пациентов заболевание диагностировано во время рецидивирования процесса.

Основными жалобами больных при обращении к врачу были искажение предметов, пятна перед глазами, снижение остроты зрения. При осмотре на глазном дне выявлялись множественные разнокалиберные (от 3/4 до 2,5 папилодиаметров) атрофические очажки разной формы и степени пигментации, которые располагались по всему глазному дну, в ряде случаев — в заднем полюсе и на периферии.

Активизация диссеминированного хориоретинита сопровождалась появлением свежих очагов по краю старых атрофических фокусов, реакция со стороны сетчатки и стекловидного тела была выраже-



Рис. 1. Центральный хориоретинит токсоплазмозной этиологии правого глаза



Рис. 2. Юкстапапиллярный хориоретинит токсоплазмозной этиологии правого глаза

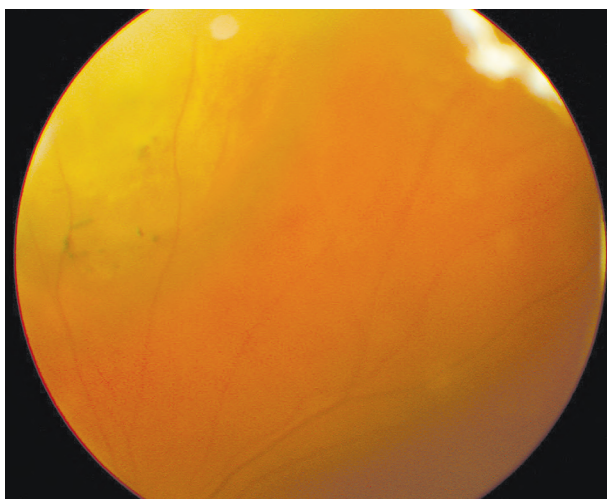


Рис. 3. Увеит, хориоретинит токсоплазмозной этиологии правого глаза

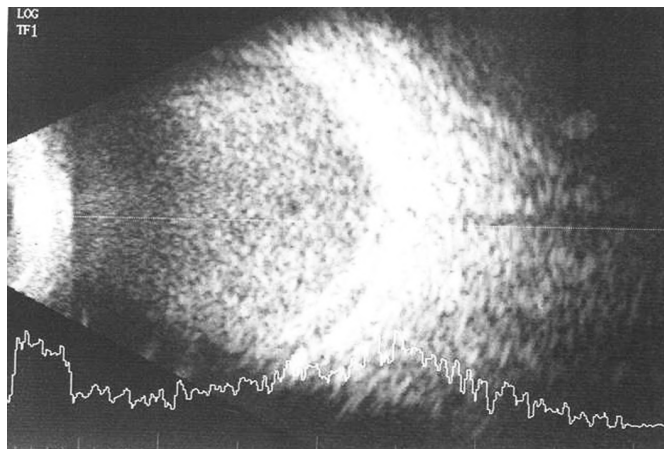


Рис. 4. Задний увеит токсоплазмозной этиологии правого глаза, демаркированная отслойка сетчатки

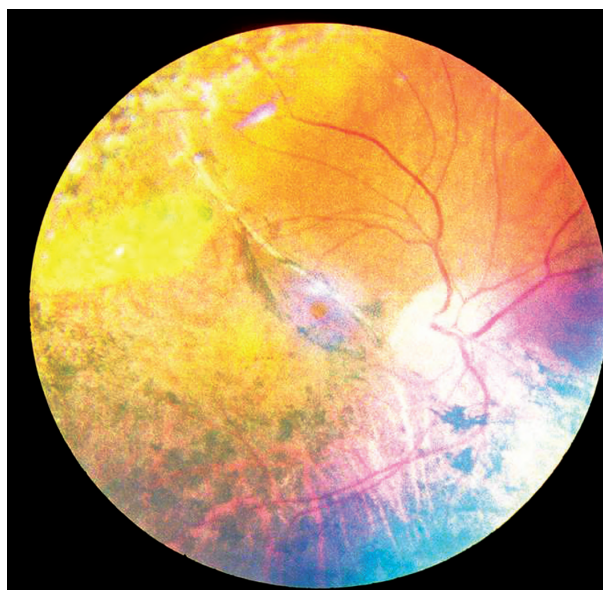


Рис. 5. Генерализованный увеит левого глаза туберкулезно-токсоплазмозной этиологии, фиброз стекловидного тела

на слабо, преобладали вторичные дистрофические изменения в виде грубого перемещения и скопления ретиального пигмента, распространенного хориосклероза. Средний срок течения данной формы заднего токсоплазмозного увеита составил 75 ± 18 дней. Осложненное течение процесса (преимущественно в форме вторичной хориоретинальной дистрофии) имело место у 86 % больных.

Характер иммунологических нарушений при заднем токсоплазмозном увеите представлен в таблице 1 и на рисунке 6. В группу контроля были включены условно здоровые пациенты, средний возраст и пол которых совпадали с исследуемой группой. В исследуемую группу были включены пациенты, не имеющие внеглазных очагов токсоплазмозной инфекции.

Нами установлено, что у пациентов с ЗТУ в сравнении с группой контроля выявлена S-антигенемия у большей части обследованных больных ($0,28 \pm 0,05$).

Показатели клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с токсоплазмозным увеитом

Иммунологические показатели	Исследуемая группа, (M ± m), n = 28	Контрольная группа, (M ± m), n = 27
Лейкоциты (×10 ⁹ /л)	5,1 ± 0,17 *	6,01 ± 0,27
Лимфоциты, абс. (×10 ⁹ /л)	1,3 ± 0,09 *	2,1 ± 0,05
CD3, абс. (×10 ⁹ /л)	0,76 ± 0,05 *	1,07 ± 0,03
CD4, абс. (×10 ⁹ /л)	0,44 ± 0,03 *	0,64 ± 0,02
CD8, абс. (×10 ⁹ /л)	0,29 ± 0,02 *	0,37 ± 0,015
CD3/ CD8	1,5 ± 0,02	1,66 ± 0,04
CD16, абс. (×10 ⁹ /л)	0,24 ± 0,02	0,25 ± 0,03
CD22, абс. (×10 ⁹ /л)	0,22 ± 0,02	0,26 ± 0,01
CD25, абс. (×10 ⁹ /л)	0,14 ± 0,03	0,11 ± 0,01
CD71, абс. (×10 ⁹ /л)	0,16 ± 0,03	0,15 ± 0,01
HLA DR, абс. (×10 ⁹ /л)	0,23 ± 0,02 *	0,5 ± 0,01
CD95, абс. (×10 ⁹ /л)	0,09 ± 0,02 *	0,25 ± 0,03
РБТЛ сн БТ, %	0,37 ± 0,08	0,24 ± 0,03
РБТЛ БТ tox, %	1,31 ± 0,23 *	0,33 ± 0,06
РБТЛ БТ tbc, %	3,55 ± 0,72	2,8 ± 0,62
HLA DR/ CD95	4,01 ± 0,58 *	2,0 ± 0,33
CD25/ CD95	1,87 ± 0,25 *	0,66 ± 0,33
CD71/ CD95	2,51 ± 0,36 *	0,21 ± 0,04
В состоянии апоптоза (×10 ⁹ /л)	0,06 ± 0,01 *	0,12 ± 0,03
ИРА, %	102,2 ± 25,05 *	34 ± 2,8
ИЛ 2	441,28 ± 128,15	256,5 ± 23,0
IFN-γ	24,29 ± 4,7 *	0,36 ± 0,05
S – АГ	0,28 ± 0,05 *	0,176 ± 0,019
Ig A (г/л)	2,4 ± 0,11	2,15 ± 0,1
Ig G (г/л)	14,09 ± 0,46 *	12,5 ± 0,22
Ig M (г/л)	1,77 ± 0,08 *	1,4 ± 0,03
ЦИК (усл.ед.)	66,37 ± 3,88 *	40,8 ± 2,5
СН50	61,43 ± 1,94	66,21 ± 2,02
С1 (×10 ⁸ ЕД эфф. мол. в 1 мл)	79,33 ± 4,47 *	67,38 ± 2,83
С2 (×10 ⁸ ЕД эфф. мол. в 1 мл)	54,5 ± 3,76	57,15 ± 1,2
С3 (×10 ⁸ ЕД эфф. мол. в 1 мл)	72,73 ± 4,87	65,13 ± 4,62
С4 (×10 ⁸ ЕД эфф. мол. в 1 мл)	70,43 ± 4,42	72,49 ± 5,01
С5 (×10 ⁸ ЕД эфф. мол. в 1 мл)	52,07 ± 4,79 *	69,75 ± 2,72
Активность фагоцитоза	73,83 ± 2,12	77,2 ± 1,2
Сн НСТ-тест, %	36,67 ± 1,89 *	14,4 ± 0,68
Инд НСТ-тест, %	46,74 ± 1,84	44,9 ± 2,8

* — Достоверность результатов с контрольной группой (p < 0,05)

Одновременно наблюдались признаки общей иммуносупрессии, характерной для клинической манифестации токсоплазмоза [3, 4]. Установлено уменьшение общего числа лейкоцитов и лимфоцитов в крови, со снижением популяций CD3, CD4, CD8 (0,76 ± 0,05; 0,44 ± 0,03; 0,29 ± 0,02 соответственно), клеток с маркерами позитивной активации — HLA DR (0,23 ± 0,02), иммунорегуляторного индекса —

CD4/CD8 (1,5 ± 0,02). Снижение численности этих клеток может быть связано с нарушением лейко- и лимфопоэза, миграцией лимфоцитов в очаги инвазии паразита, а также с изменением процессов апоптоза. Индекс реализации апоптоза у пациентов с токсоплазмозом, отражающий процент гибели лимфоцитов, экспрессирующих маркеры готовности к программированной клеточной смерти, был достоверно выше

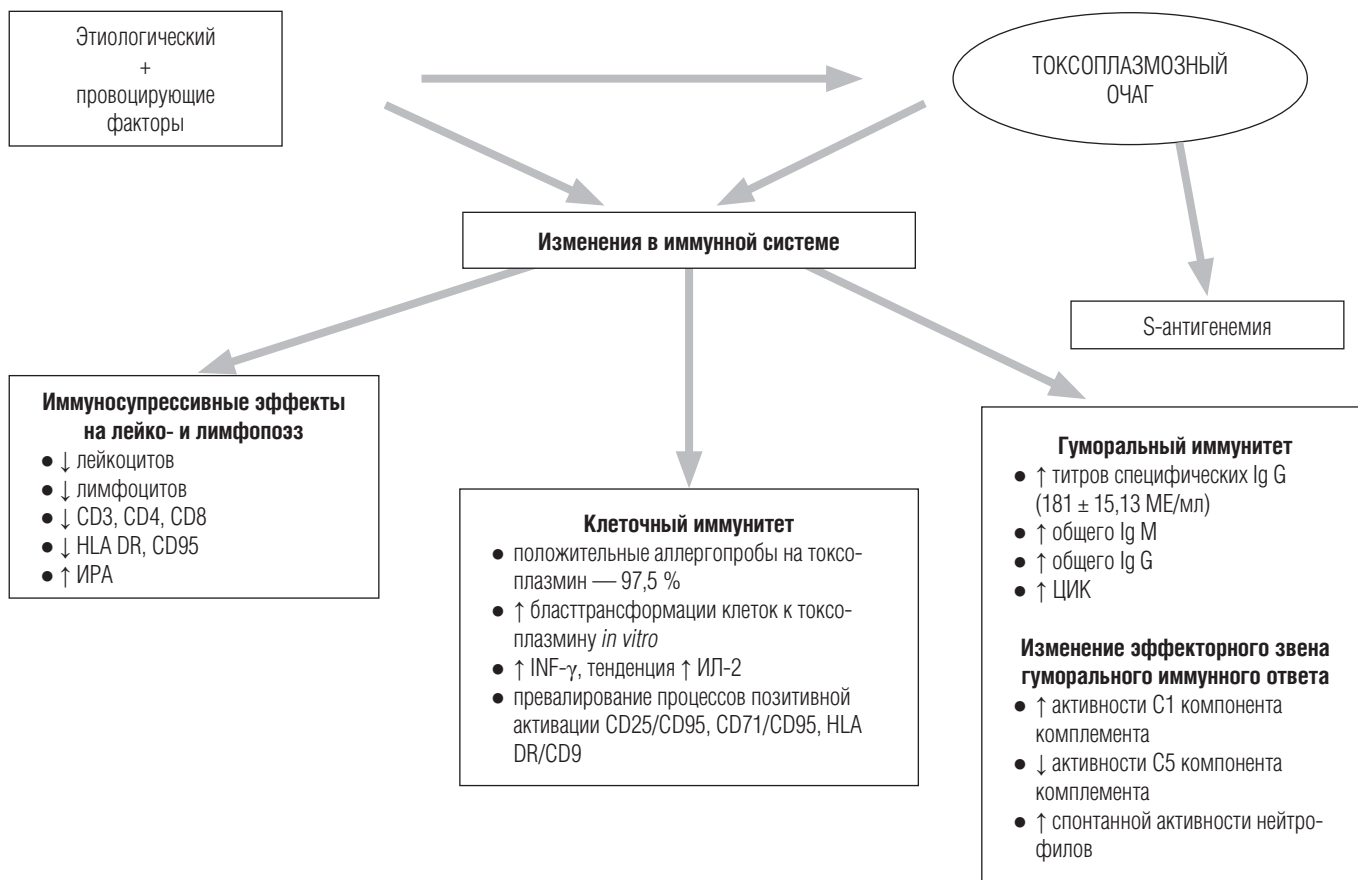


Рис. 6. Характеристика изменений различных звеньев иммунитета при токсоплазмозе глаза

(102,2 ± 25,05), чем в группе контроля, что может быть одним из механизмов, лежащих в основе снижения общей численности Т-лимфоцитов и их субпопуляций, установленных в наших исследованиях.

Нами установлено, что на фоне общей лимфопении у больных с задним токсоплазмозным увеитом формируется клеточный и гуморальный специфический иммунный ответ на токсоплазму, о чем свидетельствуют результаты кожных и очаговых проб с токсоплазмином в условиях *in vivo*, увеличение функциональной активности лимфоцитов в реакции бласттрансформации клеток к токсоплазмину *in vitro*, а также появление специфических IgM, IgG. О формировании специфического иммунного ответа, клональной экспансии лимфоцитов свидетельствуют также превалирование числа клеток с маркерами ранней — CD25/CD95 (1,87 ± 0,25) и особенно поздней — CD71/CD95 и HLA-DR/CD95 (2,51 ± 0,36; 4,01 ± 0,58 соответственно) позитивной активации в сопоставлении с клетками, экспрессирующими маркеры негативной активации, рост уровня интерферона-гамма в крови (24,29 ± 4,7). Увеличение в этих условиях соотношения клеток с маркерами позитивной активации над негативными в циркуляции также может зависеть от интенсивной гибели клеток (лимфоцитов, экспрессирующих рецептор CD95) с готовностью

к апоптозу. Для морфологической оценки апоптоза лимфоциты, выделенные методом градиентного центрифугирования на фиколл-верографине, окрашивали красителем Hoechst 33342 (Boehringer Mannheim), который накапливается прижизненно в ядрах окрашиваемых клеток. Учет осуществляли на микроскопе ЛЮМАМ-И1 при длине волны возбуждения 360 нм и эмиссии 470 нм. Подсчитывался процент клеток с морфологическими признаками апоптоза, к которым относится выраженная фрагментация ядра (Vermes I. et al., 2000).

Изменения в гуморальном звене иммунитета отражают увеличение уровня не только специфических, но и общих иммуноглобулинов первичного IgM (1,77 ± 0,08) и вторичного IgG (14,09 ± 0,46) иммунного ответа, рост уровня ЦИК (66,37 ± 3,88), а также изменения в эффекторном звене гуморального иммунитета в виде увеличения активности начального — С1 (79,33 ± 4,47) и снижения терминального — С5 (52,07 ± 4,79) компонентов системы комплемента. Выявленные изменения показателей функциональной активности нейтрофилов — повышение спонтанного НСТ-теста (36,67 ± 1,89) — свидетельствуют о высокой кислородзависимой микробоцидности нейтрофилов и отражают усиление эффекторного звена гуморальной иммунной системы.

ВЫВОДЫ

Таким образом, современное течение ЗТУ имеет свои отличительные клинические черты, характеризующиеся многообразием клинических форм, преимущественно монолатеральным поражением, частым хроническорецидивирующим характером течения процесса (60%), развитием осложнений у 83% больных, микст-инфекцией (туберкулезно-токсоплазмозной) у 23% пациентов.

Полученные нами данные отражают формирование напряженного специфического иммунного ответа организма при клинических проявлениях токсоплазмозной инфекции в глазу, выявленные особенности иммунитета способствуют углублению существующих представлений об иммунологических аспектах патогенеза заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борисова С. А., Коломойцева Е. М. Апоптоз: патогенетические и биорегуляторные механизмы гибели клетки в норме и при глазной патологии // Вестн. офтальмологии. — 2003. — № 2. — С. 50–53.
2. Гладкова С. Е., Бормотов Н. И., Дедкова Л. М. и др. Изучение состава циркулирующих иммунных комплексов при остром токсоплазмозе // Мед. паразитология и паразитарные болезни. — 2000. — № 4. — С. 15–17.
3. Зайцева Н. С., Кацнельсон Л. А. Увеиты. — М.: Медицина, 1984. — 319 с.
4. Кацнельсон Л. А., Танковский В. Э. Увеиты (клиника, лечение). — М.: Воениздат, 1998. — 208 с.
5. Лапина Е. Б., Теплова С. Н., Панова И. Е. и др. Клинико-иммунологическая диагностика токсоплазмозного увеита // Вестн. Уральской медицинской академической науки. — 2005. — № 1. — С. 11–13.
6. Лапина Е. Б. Токсоплазмозный увеит: клинико-иммунологическая характеристика, состояние регионарной гемодинамики и прогнозирование течения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 2005. — 24 с.

Сведения об авторах:

Панова Ирина Евгеньевна — д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая, кафедра офтальмологии УГМАДО, 454087 г. Челябинск, ул. Блюхера, 42
E-mail: eyeren@yandex.ru

Теплова Светлана Николаевна — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая, кафедра иммунологии и аллергологии ЧГМА. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. E-mail: eyeren@yandex.ru

Лапина Елена Борисовна — к. м. н., врач-офтальмолог, Городская клиническая больница № 2. 454080, г. Челябинск, пр. Ленина, 82. E-mail: eyeren@yandex.ru

Варнавская Нина Геннадьевна — к. м. н., заведующая, офтальмологическое отделение, Челябинский областной противотуберкулезный диспансер. 454080, г. Челябинск, ул. Воровского, 38. E-mail: eyeren@yandex.ru

Авдеева Ольга Николаевна — врач-офтальмолог, Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь ветеранов войн. 454076, г. Челябинск, ул. Медгородок, 8. E-mail: neo-lilit@mail.ru

7. Тарасова Л. Н., Панова И. Е. Туберкулезное поражение глаз: патогенез, новые пути повышения эффективности диагностики и лечения. — Челябинск, 2001. — 136 с.
8. Хайтов Р. М., Игнатъева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунология. — М.: Медицина, 2000. — 432 с.
9. Burnett A. J., Shortt S. G., Isaac Renton J. et al. Multiple cases of acquired toxoplasmosis retinitis presenting in an outbreak // Ophthalmology. — 1998. — Vol. 105, № 6. — P. 1032–1037.
10. Holland G. N., Lewis K. G., O'Connor G. R. Ocular toxoplasmosis: a 50th anniversary tribute to the contributions of Helenor Campbell Wilder Foerster // Arch. Ophthalmol. — 2002. — Vol. 120, № 8. — P. 1081–1084.
11. Muino J. C., Juarez C. P., Luna J. D. et al. The importance of specific IgG and IgE autoantibodies to retinal S antigen, total serum IgE, and sCD23 levels in autoimmune and infectious uveitis // J. Clin. Immunol. — 1999. — Vol. 19, № 4. — P. 215–222.

POSTERIOR TOXOPLASMIC UVEITIS: CLINICAL CHARACTERISTICS, IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF PATHOGENESIS

*Panova I. E., Teplova S. N.,
Lapina E. B., Varnavskaya N. G., Avdeeva O. N.*

✧ **Summary.** On the basis of evaluating clinical material and monitoring of 153 patients with ocular toxoplasmosis, the unique course of toxoplasmic uveitis under present-day conditions are discussed. The main clinical forms, possible complications, relapsing course features of this eye disease are presented. Systemic immunity features promoting deepening of existing ideas of the immunologic aspects of the disease pathogenesis are studied.

✧ **Key words:** toxoplasmic uveitis; chorioretinitis; relapse; complications.

Panova Irina Evgenyevna — MD, doctor of med. sci., professor, honored doctor of Russian Federation, Head of ophthalmology department of the Ural state medical academy of additional education, 454087, Chelyabinsk, Blyuhera st., 42. E-mail: eyeren@yandex.ru

Teplova Svetlana Nikolaevna — MD, doctor of med. sci., professor, Head of immunology and allergology department of the CSMA. 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo st., 64. E-mail: eyeren@yandex.ru

Lapina Elena Borisovna — MD, candidate of med. sci., ophthalmologist of City clinical hospital №2. 454080, Chelyabinsk, Lenina pr., 82. E-mail: eyeren@yandex.ru

Varnavskaya Nina Gennadyevna — MD, candidate of med. sci., Head of ophthalmology department of the Chelyabinsk regional anti-tubercular clinic. 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo st., 38. E-mail: eyeren@yandex.ru

Avdeeva Olga Nikolaevna — MD, ophthalmologist, Chelyabinsk regional clinical therapeutic hospital of war veterans. 454076, Chelyabinsk, Medgorodok st., 8. E-mail: neo-lilit@mail.ru

ЭПИГЕНЕТИКА, ГЕНЕТИКА И БИОХИМИЯ СУИЦИДА

В.А. Козлов, А.В. Голенков, Ф.В. Орлов

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия

EPIGENETICS, GENETICS AND BIOCHEMISTRY OF SUICIDE

V.A. Kozlov, A.V. Golenkov, F.V. Orlov

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Сведения об авторах:

Козлов Вадим Авенирович – доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, доцент (SPIN-код: 1915-5416; ResearcherID: I-5709-2014; ORCID iD 0000-0001-7488-1240; Scopus Author ID: 56712299500). Место работы и должность: профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». Адрес: Россия, г. Чебоксары, Московский проспект, 45. Телефон: +7 (903) 379-56-44, электронный адрес: pooh12@yandex.ru

Голенков Андрей Васильевич – доктор медицинских наук, профессор (SPIN-код: 7936-1466; ResearcherID: C-4806-2019; ORCID iD: 0000-0002-3799-0736; Scopus Author ID: 36096702300). Место работы и должность: заведующий кафедрой психиатрии, медицинской психологии и неврологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». Адрес: Россия, г. Чебоксары, ул. Пирогова, 6. Телефон: +7 (905) 197-35-25, электронный адрес: golenkovav@inbox.ru

Орлов Федор Витальевич – кандидат медицинских наук, доцент (SPIN-код: 5604-0041; ResearcherID: AAI-4508-2020; ORCID iD: 0000-0002-8772-4428). Место работы и должность: доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», БУ «Республиканская психиатрическая больница». Адрес: г. Чебоксары, ул. Пирогова, 6. Телефон: (903)358-01-06, электронная почта: orlovf@yandex.ru

Information about the authors:

Kozlov Vadim Avenirovich – MD, PhD, Professor (SPIN-code: 1915-5416; ResearcherID: I-5709-2014; ORCID iD: 0000-0001-7488-1240; Scopus Author ID: 56712299500). Place of work and position: professor of the department of medical biology with a course in microbiology and virology, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov". Address: 45 Moskovsky prospect, Cheboksary. Phone: +7 (903) 379-56-44, email: pooh12@yandex.ru

Golenkov Andrei Vasilievich – MD, PhD, Professor (SPIN-code: 7936-1466; ResearcherID: C-4806-2019; ORCID iD: 0000-0002-3799-0736; Scopus Author ID: 36096702300). Place of work and position: head of the department of psychiatrics, medical psychology and neurology, I.N. Ulyanov Chuvash State University. Address: 6 Pirogov Str, Cheboksary, Russia. Phone: +7 (905) 197-35-25, email: golenkovav@inbox.ru

Orlov Fedor Vitalievich – MD, PhD (SPIN-code: 5604-0041; ResearcherID: AAI-4508-2020; ORCID iD: 0000-0002-8772-4428). Place of work and position: assistant professor of the department of psychiatrics, medical psychology and neurology, I.N. Ulyanov Chuvash State University, Republican Psychiatric Hospital. Address: Cheboksary, 6 Pirogov Str. Tel.: +7 (903) 358-01-06, email: orlovf@yandex.ru

Развитие методов молекулярной биологии позволило выявить новые, ранее неизвестные механизмы формирования суицидального фенотипа и суицидального поведения. Специалистам в области суицидологии это позволило расценить суицидальный фенотип как самостоятельную полигенную и мультифакторную патологию, которая может сопутствовать психическим заболеваниям как коморбидное состояние. *Цель публикации* – систематизация известных данных литературы о стойких биохимических изменениях, ассоциируемых с суицидальным фенотипом. Рассмотрены эпигенетические, генетические и биохимические маркеры, ассоциированные с суицидальным поведением и суицидами лиц без предшествующих психических заболеваний, а также молекулярно-биологический анализ случаев суицида у больных с большим депрессивным расстройством. Анализ современной литературы – публикации прямых исследований биологического материала, полученных от лиц с суицидальным поведением и суицидентов, а также метаанализов – даёт основания считать базовой причиной суицидального фенотипа нейровоспаление и/или проникновение в ликворную жидкость через генуинно скомпроментированный гематоэнцефалический барьер воспалительных цитокинов, образующихся у лиц с длительно протекающими истощающими хроническими воспалительными заболеваниями (латентная инфекция *Toxoplasma gondii*, ревматоидные заболевания, атопический дерматит, бронхиальная астма). Нейровоспаление, формирующее суицидальный фенотип, реализуется в результате однонуклеотидных полиморфизмов генов, ассоцииро-

ванных с генами гомеобокса и иммунного ответа, таких как интерлейкины-2, -4, -6, фактор некроза опухоли. В то время как интерлейкин-8, возможно оказывает защитный эффект. Кроме того, суицидальный фенотип с большой долей вероятности связан с генетически обусловленным нарушением обмена триптофана, вызванным активацией кинуренинового пути с сопутствующим истощением пула серотонина и индуцированием нейровоспаления по кинурениновому типу. Хроническое нейровоспаление меняет психотип и поведение в сторону формирования суицидального фенотипа. В результате индивидум формирует вокруг себя социальную среду, способствующую отягчению нейровоспаления, и суициду как финалу заболевания. Сделан *вывод*, что суицидальный фенотип формируется нейровоспалением.

Ключевые слова: суицид, однонуклеотидные полиморфизмы, эпигенетика, генетика биохимия, нейровоспаление, кинуренин, *Toxoplasma gondii*, кетамин, соли лития, холекальциферол

«... Гены не управляют поведением в смысле непосредственного вмешательства в его исполнение.

Они управляют поведением лишь в смысле программирования машины перед работой».

«... Поведенческий паттерн может не быть дарвиновской адаптацией...»

Ричард Докинз Расширенный фенотип:
Дальнее влияние гена

«... В болезнях есть нечто большее, чем то, что можно найти в генах...»

*Дж. ван де Лемпут,
Дж.Л. Хесс, С.Дж. Глатт, М.Т. Цуанг*
(Генетика шизофрении: исторические данные и преобладающие свидетельства)

С точки зрения биологии, поведение есть конечный результат ряда визуально ненаблюдаемых последовательных регуляторных событий в центральной нервной системе, вызванных внутренними факторами организма и внешними факторами среды обитания, изменяющих гомеостаз и потому формирующих соответствующий индивидуальный поведенческий паттерн. Внешнее проявление поведения – двигательный паттерн как набор поступков, совершаемых в силу психических, личностных устремлений, совершаемых в условиях окружающей среды и требований социума. Рассматривая индивидум как сложную систему, неминуемо возникает вопрос о целеполагании (индивидуальном смысле жизни). Поскольку: «Цель – это идеальное по форме, предполагаемое, искомое состояние или свойство, почему-либо желательное, в направлении которого система изменяется под влиянием внешнего и внутреннего воздействия, причин и условий», – О.С. Разумовский [1], между геномом и двигательным паттерном должен находиться исполнительный механизм, преобразующий генетические задатки, определяющие психотип индивидума в его поведение – двигательную реакцию на своё внутреннее со-

“...Genes do not control behavior in the sense of directly interfering with its execution.

They control behavior only in the sense of programming the machine before operation.”

“...The behavioral pattern may not be a Darwinian adaptation...”

Richard Dawkins Extended Phenotype:
The Long Range Influence of a Gene

“...There is more to disease than what can be found in genes...”

*J. van de Lemput, J.L. Hess,
S.J. Glatt, M.T. Cuang*
(Genetics of Schizophrenia: Historical Data and Preponderance of Evidence)

From a biological point of view, behavior is the end result of a series of visually unobservable sequential regulatory events in the central nervous system, caused by internal factors of the body and external factors of the environment, changing homeostasis and therefore forming the corresponding individual behavioral pattern. The external manifestation of behavior is a motor pattern as a set of actions performed due to mental, personal aspirations, performed in environmental conditions and the demands of society. Considering an individual as a complex system, the question of goal setting (individual meaning of life) inevitably arises. Since: “A goal is an ideal in form, expected, sought-after state or property, desirable for some reason, in the direction of which the system changes under the influence of external and internal influences, causes and conditions,” – O.S. Razumovsky [1], between the genome and the motor pattern there must be an actuator that transforms the genetic inclinations that determine the individual’s psychotype into his behavior – a motor reaction to his internal state, the state of the external world, the reflection of these states in his conscious-

стояние, состояние внешнего мира, отражение этих состояний в своём сознании и интерпретацию этого отражения самим сознанием. Это наше утверждение подтверждается, например, мнением Ричарда Докинза: «Ген «поведения X» – это ген каких-либо морфологических и физиологических состояний, способных вызвать это поведение» [2]. Но, движение живого существа всегда есть результат удовлетворения какой-либо ситуационной потребности – без жажды не будет действий, направленных на её удовлетворение, без голода не появится действий, позволяющих насытиться. Например, постулируется, что потребность, приобретая побудительную силу, становится мотивом преступления [3]. Таким образом, можно утверждать, что поведение – сложный двигательный паттерн, представляющий собой ежедневную деятельность живого существа, складывается из реализации ряда ситуационных потребностей, в свою очередь порождающих ряд других ситуационных потребностей. С этой точки зрения суицид можно рассматривать как финал аутоагрессивного поведенческого фенотипа, сформированного паттерном полиморфных генов, активность которых сопровождается комплексом нарушений регуляторного биохимизма головного мозга. Например, известно, что: «... некоторые малолетние преступники являются носителями определённой формы гена, вызывающего дефицит моноаминоксидазы, что (в сочетании с плохим питанием в детстве) сильно повышает вероятность антисоциального поведения у подростков» [4].

По оценкам генетических эпидемиологических исследований наследуемость самоубийств и попыток совершения суицида составляет от 17 до 55% [5] и не объясняется наследованием распространённых психических расстройств [6]. Другие авторы указывают, что наследуемость суицидального поведения составляет 30-50% в общей популяции и 30-55% у монозиготных близнецов [7, 8]. Очевидно, что деятельность одного единственного полиморфного гена не может сколь-либо существенно повлиять на поведение индивида, демонстрируемое им в течение всей жизни, если речь не идёт о таких тяжёлых моногенных заболеваниях, как фенилкетонурия, например. Суицидальное поведение, как сложный поведенческий паттерн, вероятно формируется паттерном полиморфных генов, возможно, образующих генную сеть или несколько генных сетей, работающих одновременно или сменяющих друг друга на протяжении жизни под воздействием психосоциальной и экономической среды, созданной носителем паттернов генов, фор-

ness and the interpretation of this reflection by consciousness itself. This statement of ours is confirmed, for example, by the opinion of Richard Dawkins: “The gene for “behavior X” is a gene for any morphological and physiological conditions that can cause this behavior” [2]. But the movement of a living being is always the result of satisfying some situational need – without thirst there will be no actions aimed at satisfying it, without hunger there will be no actions that allow you to get enough. For example, it is postulated that a need that has acquired a driving force becomes the motive for a crime [3]. Thus, it can be argued that behavior – a complex motor pattern, which represents the daily activity of a living being, consists of the implementation of a number of situational needs, which in turn give rise to a number of other situational needs. From this point of view, suicide can be considered as the finale of an autoaggressive behavioral phenotype formed by a pattern of polymorphic genes, the activity of which is accompanied by a complex of disorders of the regulatory biochemistry of the brain. For example, it is known that: “... some juvenile delinquents are carriers of a certain form of the gene that causes monoamine oxidase deficiency, which (combined with poor nutrition in childhood) greatly increases the likelihood of antisocial behavior in adolescents” [4].

Genetic epidemiological studies estimate that the heritability of suicide and suicide attempts ranges from 17 to 55% [5] and is not explained by the inheritance of common mental disorders [6]. Other authors indicate that the heritability of suicidal behavior is 30–50 % in the general population and 30–55% in monozygotic twins [7, 8]. It is obvious that the activity of one single polymorphic gene cannot significantly affect the behavior of an individual demonstrated throughout his life, unless we are talking about such severe monogenic diseases as phenylketonuria, for example. Suicidal behavior, as a complex behavioral pattern, is likely formed by a pattern of polymorphic genes, possibly forming a gene network or several gene networks, operating simultaneously or replacing each other throughout life under the influence of the psychosocial and economic environment created by the carrier of the gene patterns that form the suicidal phenotype. Since sui-

мирующих суицидальный фенотип. Поскольку суицидальное поведение наследуемо, между индивидуальным геномом, полиморфизмы которого допустимо ассоциировать с суицидальным поведением и его конечным результатом – суицидом – должна существовать регуляторная цепь, приводящая индивидуума к реализации финальной ситуативной потребности, то есть – суициду. И эта регуляторная цепь представляет собой ни что иное, как ряд нарастающих и устойчивых изменений биохимического статуса, в первую очередь головного мозга, направленно меняющих поведение носителя паттерна генов, формирующих суицидальный фенотип. В подтверждение наших идей приводим предположение Y. Dwivedi и соавт., что: «... расстройства настроения / самоубийства являются результатом неспособности мозга вырабатывать соответствующие адаптивные реакции на стимулы окружающей среды в результате нарушения синаптической и структурной пластичности» [9].

Следует заметить, что в настоящее время сильно меняется представление (базовая парадигма) о роли биохимических процессов в организме, которые, с одной стороны, в связи со значительным прогрессом изучения генных механизмов регуляции потеснены на второй план, с другой стороны, в связи с развитием средств вычислительной техники и появлением знаний о программных техниках регуляции и исполнительных интерфейсах, биохимический регуляторный уровень часто интерпретируется как интерфейс между геномом, тканями, органами и поведением в целом. Поэтому необходимо некоторое переосмысление известных биохимических нарушений, ассоциируемых с суицидами. Свойственный прошлому мышлению поиск единственной причины таких сложных поведенческих паттернов, как поведение вообще, суицидальное поведение, суициды, депрессивные состояния и др. психические нарушения и девиации в виде изменения концентраций в плазме крови или церебральной жидкости каких-либо медиаторов оказался несостоятелен.

Таким образом, для каждого устойчивого во времени варианта поведения возможно как постулировать наличие своего эндофенотипа, так и определить генную сеть, формирующую этот эндофенотип, в том числе за счёт наличия полиморфных генов. Концепция генной сети биохимических путей фокусируется на регуляции на нескольких уровнях организации, а не только на регуляторных отношениях транскрипции белков и регуляторных РНК. Деятель-

цидальное поведение является наследуемым, между индивидуальным геномом, полиморфизмы которого могут быть ассоциированы с суицидальным поведением и его конечным результатом – суицидом – должна существовать регуляторная цепь, приводящая индивидуума к реализации финальной ситуативной потребности, то есть – суициду. И эта регуляторная цепь представляет собой ни что иное, как ряд нарастающих и устойчивых изменений биохимического статуса, в первую очередь головного мозга, направленно меняющих поведение носителя паттерна генов, формирующих суицидальный фенотип. В подтверждение наших идей приводим предположение Y. Dwivedi et al. that: “...mood disorders/suicide are the result of the brain's inability to generate appropriate adaptive responses to environmental stimuli as a result of impaired synaptic and structural plasticity“ [9].

It should be noted that currently the idea (basic paradigm) of the role of biochemical processes in the body is changing greatly, which, on the one hand, due to significant progress in the study of gene regulation mechanisms, has been relegated to the background, on the other hand, due to the development of means computer technology and the emergence of knowledge about software control techniques and executive interfaces, the biochemical regulatory level is often interpreted as the interface between the genome, tissues, organs and behavior as a whole. Therefore, some rethinking of the known biochemical abnormalities associated with suicide is necessary. The search for the sole cause of such complex behavioral patterns as behavior in general, suicidal behavior, suicides, depressive states, and other mental disorders and deviations in the form of changes in the concentrations of any mediators in the blood plasma or cerebral fluid turned out to be untenable.

Thus, for each behavior that is stable over time, it is possible to both postulate the presence of its own endophenotype and determine the gene network that forms this endophenotype, including due to the presence of polymorphic genes. The gene network concept of biochemical pathways focuses on regulation at multiple levels of organization, not just the regulatory relationships of protein transcription and regulatory RNAs. The activity of the endophenotype at the biochemical level should manifest itself as stable changes in homeostasis

ность эндотипа на биохимическом уровне должна проявлять себя устойчивыми изменениями гомеостаза с появлением как патологических продуктов обмена, так и количественными изменениями регуляторных веществ (гормонов, медиаторов, аутокоидов).

Цель публикации – систематизация известных данных литературы о стойких биохимических изменениях, ассоциируемых с суицидальным фенотипом.

Исследование биохимических причин суицидального поведения и совершения суицидов является достаточно сложной проблемой. Биохимический патогенез суицидального поведения широкого исследовался в XX веке, видимо в связи с неубедительными результатами исследования медиаторных систем головного мозга, не повлекшими за собой высокоэффективного практического применения. Интерес к этим исследованиям несколько угас, и в настоящее время в качестве биохимических механизмов патогенеза суицидального поведения используются методики протеомного анализа и изучения некодирующих РНК. Для примера можно привести работу М. Asberg и соавт. (1976), исследовавших концентрации 5-гидроксииндолуксусной кислоты в спинномозговой жидкости у 68 пациентов с депрессией. Авторы обнаружили, что пациенты с концентрацией 5-гидроксииндолуксусной кислоты ниже 15 нг/мл совершали попытки суицидов чаще, чем больные с концентрацией выше 20 нг/мл [10]. Эта работа послужила основой для поиска связи между концентрацией 5-гидроксииндолуксусной кислоты в спинномозговой жидкости и совершением суицидов. Итогом этих поисков является вывод, что: «Кажущаяся «надёжной» связь низкой концентрации 5-гидроксииндолуксусной кислоты в ликворе с «суицидальностью» и «агрессией» на самом деле довольно слабая. Сообщения об ассоциациях подгрупп суицидального поведения (например, попыток насильственного самоубийства) с низкими концентрациями 5-гидроксииндолуксусной кислоты в ликворе, вероятно, представляют собой несколько преждевременный перевод результатов исследований, которые имеют недостатки в методологии» [11]. Такие ошибки, по-видимому, были связаны с убеждёностью, что суицидальное поведение и суициды обязательно связаны с каким-либо психическим заболеванием. Тогда как в настоящее время приходит понимание, что суицидальное поведение и суициды являются самостоятельной полигенной патологией, как это следует из процитированного выше полногеномного

with the appearance of both pathological metabolic products and quantitative changes in regulatory substances (hormones, mediators, autacoids).

The aim of the publication is to systematize the known literature data on persistent biochemical changes associated with the suicidal phenotype.

The study of the biochemical causes of suicidal behavior and suicide is a rather complex problem. The biochemical pathogenesis of suicidal behavior was widely studied in the 20th century, apparently due to the inconclusive results of research on the neurotransmitter systems of the brain, which did not lead to highly effective practical application. Interest in these studies has somewhat faded, and currently, methods of proteomic analysis and the study of non-coding RNAs are used as biochemical mechanisms of the pathogenesis of suicidal behavior. As an example, we can cite the work of M. Asberg et al. (1976), who studied the concentrations of 5-hydroxyindoleacetic acid in the cerebrospinal fluid of 68 patients with depression. The authors found that patients with 5-hydroxyindoleacetic acid concentrations below 15 ng/ml attempted suicide more often than patients with concentrations above 20 ng/ml [10]. This work served as the basis for searching for an association between the concentration of 5-hydroxyindoleacetic acid in the cerebrospinal fluid and suicide. The result of these searches is the conclusion that: “The seemingly “reliable” connection between low concentrations of 5-hydroxyindoleacetic acid in the cerebrospinal fluid and “suicidality” and “aggression” is actually quite weak. Reports of associations of subgroups of suicidal behavior (eg, attempted suicide) with low cerebrospinal fluid concentrations of 5-hydroxyindoleacetic acid are likely to represent a somewhat premature translation of the results of studies that have methodological shortcomings” [11]. Such errors appeared to be associated with the belief that suicidal behavior and suicides are necessarily associated with some kind of mental illness. While there is now an understanding that suicidal behavior and suicides are an independent polygenic pathology, as follows from the genome-wide study cited above by J.L. Min et al. (2021), our literature reviews [12, 13] and data from other

исследования J.L. Min и соавт. (2021), наших обзоров литературы [12, 13] и данных других авторов [14, 15]. В целом, это привело к обнаружению новых патогенетических механизмов запуска суицидального поведения и формирования депрессивных состояний.

Суициды и эпигеном

Результаты эпигеномных исследований, в том числе процитированные выше, подтверждают множественность фенотипов, приводящих к суицидальному поведению. Одним из относительно недавно выделенных эпигеномных регуляторов клеточных функций являются длинные не кодирующие РНК (lncRNA), имеющие тканеспецифичный паттерн экспрессии [16]. Экспрессия lncRNA изменяется с возрастом [17]. Некоторые антисмысловые lncRNA могут влиять на пролиферацию, рост и дифференцировку нейронов [18]. К настоящему времени обнаружены связи между суицидальным поведением и изменением экспрессии некоторых lncRNA.

Так у лиц, совершивших насильственный суицид выявлена высокая экспрессия lncRNA LINC01268, локализуемая в гене MARCKS (ген миристоилированного, богатого аланином белка) [19]. Тогда как у депрессивных пациентов, совершивших завершённый суицид, в головном мозге были идентифицированы 2670 lncRNA. Из них три lncRNA RP11-326I11.3 по сравнению с IRF2 (ген регуляторного фактора интерферона 2, хромосомная локализация 4q35.1 [OMIM *147576]), RP11-273G15.2 по сравнению с LY6E (комплекс лимфоцитарного антигена 6, локус E, хромосомная локализация 8q24.3 [OMIM *601384]), CTD-2647L4.4 по сравнению с HOX1 (ген гомеобокса 1, хромосомная локализация 7p15.2 [OMIM *142950]) выдержали проверку на ассоциацию с суицидами, и все три маркера связаны с сигнальными функциями интерферонов [20]. SNP lncRNA также оказываются ассоциированы с суицидами. Так, SNP rs155979 с генотипом GC или GG lncRNA (расположен в хромосоме 5 в области глутаматного рецептора 6) ассоциирован с увеличением риска самоубийства в 2,08 раза [21]. Способ совершения суицида, возможно, прямо связан с экспрессией конкретных lncRNA. Так префронтальная экспрессия LINC01268 была выше при насильственных суицидах, чем при ненасильственных [22].

Одним из преимуществ функциональной концепции геномной сети является то, что её можно использовать для определения эндофенотипов поведения. Под эндофенотипами поведения понимаются дискретные функциональные фенотипы на уровне

авторов [14, 15]. В целом, это привело к открытию новых патогенетических механизмов для запуска суицидального поведения и формирования депрессивных состояний.

Suicide and the epigenome

The results of epigenomic studies, including those cited above, confirm the multiplicity of phenotypes leading to suicidal behavior. One of the relatively recently identified epigenomic regulators of cellular functions are long non-coding RNAs (lncRNAs), which have a tissue-specific expression pattern [16]. lncRNA expression changes with age [17]. Some antisense lncRNAs can affect proliferation, growth and differentiation of neurons [18]. To date, connections have been found between suicidal behavior and changes in the expression of some lncRNAs.

Thus, in persons who committed violent suicide, a high expression of lncRNA LINC01268, localized in the MARCKS gene (myristoylated alanine-rich protein gene) [19]. While in depressed patients who committed suicide, 2670 lncRNAs were identified in the brain. Of these, three lncRNA RP11-326I11.3 versus IRF2 (interferon regulatory factor 2 gene, chromosomal localization 4q35.1 [OMIM*147576]), RP11-273G15.2 versus LY6E (lymphocyte antigen complex 6, E locus, chromosomal location 8q24.3 [OMIM *601384]), CTD-2647L4.4 versus HOX1 (homeobox 1 gene, chromosomal location 7p15.2 [OMIM *142950]) passed the test for association with suicide, and all three markers are associated with interferon signaling functions [20]. lncRNA SNPs also appear to be associated with suicide. Thus, SNP with the rs155979 GC or GG lncRNA genotype (located on chromosome 5 in the glutamate receptor 6 region) is associated with a 2.08-fold increase in the risk of suicide [21]. The mode of suicide may be directly related to the expression of specific lncRNAs. Thus, prefrontal expression of LINC 01268 was higher in violent suicides than in non-violent ones [22].

One advantage of the functional gene network concept is that it can be used to define behavioral phenotypes. Behavioral endophenotypes refer to discrete functional phenotypes at the level of organization between genotype and behavior, representing important functional components of the behavior itself [23]. Speaking about suicidal

организации между генотипом и поведением, представляющие важные функциональные компоненты самого поведения [23]. Говоря о суицидальных фенотипах, нельзя не процитировать более подробно результаты полногеномного исследования (GWAS), проведённого в Международном консорциуме генетики самоубийств (ISGC) на основе метаанализа 29782 случаев попыток самоубийства и 519961 человек контрольной группы из 18 когорт по всему миру. При исследовании общей и расходящейся генетической архитектуры у лиц, совершивших попытку суицида или завершившийся суицид с учётом психических расстройств и других известных факторов риска было обнаружено два локуса, ассоциированных с суицидами: 1) основной комплекс гистосовместимости (rs71557378, отношение шансов аллеля T=1,10 [1,06-1,13], $p=1,97 \times 10^{-8}$) и 2) межгенный локус на хромосоме 7 (rs62474683, отношение шансов аллеля A=1,06 [1,04–1,08], $p=1,91 \times 10^{-10}$). Межгенный локус на хромосоме 7 остался связанным с суицидами после поправок на наличие психических расстройств. При анализе факторов риска этот локус оказался вовлечён в рискованное поведение, курение и бессонницу. Суициды сильно генетически коррелировали с психическими расстройствами, в частности с глубокой депрессией, а также с курением, болью, рискованным поведением, нарушениями сна, более низким уровнем образования, репродуктивными особенностями, более низким социально-экономическим статусом и ухудшением общего состояния здоровья. После обусловливания психическими расстройствами генетические корреляции между суицидами и психическими расстройствами уменьшились, тогда как у лиц с непсихиатрическими чертами характера остались в основном неизменными. Наследуемость однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с суицидами, составила 6,8% ($p=2,00 \times 10^{-42}$). Большая часть статистического увеличения результатов теста GWAS была обусловлена полигенностью. При расчёте генетических корреляций суицидов было выявлено 198 фенотипов, имевших значительную связь с суицидами, 133 из которых относились к одной из заранее определённых категорий риска совершения суицида. Наиболее значимые генетические корреляции были преимущественно с признаками, связанными с симптомами депрессии, курением и социально-экономическим статусом. Эти результаты демонстрируют, что генетическая связь с суицидами в этом локусе не опосредована риском развития психических расстройств. При этом нет свя-

phenotypes, one cannot help but cite in more detail the results of a genome-wide study (GWAS) conducted by the International Suicide Genetics Consortium (ISGC) based on a meta-analysis of 29,782 cases of suicide attempts and 519,961 men controls from 18 cohorts around the world. When studying the common and divergent genetic architecture in individuals who attempted or completed suicide, taking into account mental disorders and other known risk factors, two loci associated with suicide were found: 1) major histocompatibility complex (rs71557378, allele odds ratio T=1.10 [1.06-1.13], $p=1.97 \times 10^{-8}$) and 2) intergenic locus on chromosome 7 (rs62474683, odds ratio of allele A=1.06 [1.04–1.08], $p=1.91 \times 10^{-10}$). An intergenic locus on chromosome 7 remained associated with suicide after adjusting for the presence of mental disorders. When analyzing risk factors, this locus was involved in risky behavior, smoking and insomnia. Suicide was strongly genetically correlated with psychiatric disorders, particularly major depression, as well as smoking, pain, risky behavior, sleep disturbances, lower educational attainment, reproductive characteristics, lower socioeconomic status, and poorer general health. After conditioning for mental disorders, genetic correlations between suicide and mental disorders decreased while those with nonpsychiatric personality traits remained largely unchanged. The heritability of single nucleotide polymorphisms associated with suicide was 6.8% ($p=2.00 \times 10^{-42}$). Most of the statistical increase in GWAS test results was due to polygenicity. When calculating genetic correlations of suicide, 198 phenotypes were identified that had a significant *relationship* with suicides, 133 of which fell into one of the predefined suicide risk categories. The most significant genetic correlations were predominantly with traits associated with depressive symptoms, smoking, and socioeconomic status. These results demonstrate that the genetic association with suicide at this locus is not mediated by the risk of developing mental disorders. At the same time, there is no connection between this locus and any gene, and the nearest gene encodes long non-coding RNA (LINC01392) at a distance of 149 kb. Single nucleotide polymorphism rs62474683 is a quantitative trait locus for methylation. The suicide risk allele was associated with de-

зи данного локуса с каким-либо геном, причём ближайший ген кодирует длинную некодирующую РНК (LINC01392) на расстоянии 149 кб. Однонуклеотидный полиморфизм rs62474683 является локусом количественного признака метилирования. Аллель риска совершения суицидов оказался связан со снижением метилирования близлежащего сайта метилирования ДНК (зонд cg04544267) в крови [24]. Однако этот сайт метилирования не был связан ни с одним генным транскриптом. Поскольку обусловливание суицидов наличием большого депрессивного расстройства уменьшало генетические корреляции с психическими расстройствами, тогда как генетическая корреляция суицидов с большинством непсихиатрических черт оставалась неизменной, авторы делают вывод, что значительная доля наследуемости однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциируемых с суицидами, не зависит от психиатрического диагноза и потому генетическая предрасположенность к суицидам, не опосредованная психическими расстройствами, является общей с генетической архитектурой непсихиатрических факторов риска [25].

У суицидентов и внезапно умерших лиц без психических и поведенческих нарушений различаются паттерны метилирования ДНК в некоторых областях головного мозга. Например, в результате проведения собственных исследований, дополненных метаанализом, в префронтальной коре у лиц, совершивших суицид по сравнению с контрольной группой лиц без психических заболеваний, ассоциированное с суицидами стабильное гипометилирование ДНК обнаружено в:

1) интронной области гена ELAVL4 (ELAV-подобный РНК-связывающий белок 4, хромосомная локализация 1p33-p32.3 [OMIM *168360]);

2) всех пяти сайтах метил-CPG-связывающего доменного белка 1, расположенных в интроне 1 гена WRB (основной белок, богатый триптофаном, хромосомная локализация 18q21.1 [OMIM *602915]);

3) промоторной области гена LGALS1 (лектин, связывающий галактозиды, растворимый, 1, хромосомная локализация 22q13.1 [OMIM *150570]).

Кроме того, в мозжечке суицидентов гиперметилирование ДНК обнаружено в:

1) четырёх сайтах метил-CPG-связывающего доменного белка 1 гена CERC2 (считыватель ацетиллизина гистонов, хромосомная локализация 22q11.1-q11.21 [OMIM *156535]);

2) гене SLC44A4 (белок, подобный переносчику холина 4, хромосомная локализация 6p21.33 [OMIM

creased methylation of a nearby DNA methylation site (probe cg04544267) in the blood [24]. However, this methylation site was not associated with any gene transcript. Because conditioning suicide on the presence of major depressive disorder reduced genetic correlations with psychiatric disorders, while genetic correlations of suicide with most nonpsychiatric traits remained unchanged, the authors conclude that a significant proportion of the heritability of single nucleotide polymorphisms associated with suicide is independent of psychiatric diagnosis and therefore genetic susceptibility to suicide, not mediated by mental disorders, is common to the genetic architecture of non-psychiatric risk factors [25].

Suicidal individuals and those who died suddenly and without mental or behavioral disorders have different DNA methylation patterns in some brain regions. For example, as a result of our own research, supplemented by meta-analysis, in the prefrontal cortex of individuals who committed suicide compared with a control group of individuals without mental illness, stable DNA hypomethylation associated with suicide was found in:

1) intronic region of the ELAVL4 gene (ELAV-like RNA-binding protein 4, chromosomal localization 1p33-p32.3 [OMIM *168360]);

2) all five sites of methyl-CPG-binding domain protein 1, located in intron 1 of the WRB gene (basic tryptophan-rich protein, chromosomal localization 18q21.1 [OMIM *602915];

3) promoter region of the LGALS1 gene (galactoside-binding lectin, soluble, 1, chromosomal localization 22q13.1 [OMIM *150570]).

In addition, in the cerebellum of suicide victims, DNA hypermethylation was found in:

1) four sites of the methyl-CPG-binding domain protein 1 of the CERC2 gene (histone acetyl-lysine reader, chromosomal localization 22q11.1-q11.21 [OMIM *156535]);

2) SLC44A4 gene (choline transporter-like protein 4, chromosomal localization 6p21.33 [OMIM *606107]);

3) exon 3 of the WWTR1 gene (transcription regulator containing the WW 1 domain, chromosomal localization 3q25.1

*606107]);

3) экзоне 3 гена *WWTR1* (регулятор транскрипции, содержащий домен WW 1, хромосомная локализация 3q25.1 [OMIM *607392]);

4) участке, расположенном ниже промоторной области гена *MED13L* (белок 2, ассоциированный с рецептором гормона щитовидной железы, хромосомная локализация 12q24.21 [OMIM *608771]).

Авторы сделали вывод, что найденные ими и подтверждённые результатами метаанализа изменения метилирования ДНК в мозжечке суицидентов независимы от сопутствующих психических расстройств. В отношении гипометилирования в префронтальной коре они такого вывода сделать не решились в связи с недостаточным количеством исследованного посмертного материала [26]. Как видим, даже один и тот же тип эпигенетической регуляции (метилирование / деметилирование) в разных областях головного мозга у одних и тех же лиц может иметь противоположную направленность, но ассоциироваться с однотипным поведением.

Экспрессия $TNF-\alpha$ была значительно выше в дорсолатеральной префронтальной коре у лиц, умерших в результате самоубийства, независимо от психиатрического диагноза. Уровень его экспрессии также был повышен у лиц с тяжёлым депрессивным расстройством, умерших по причинам, отличным от самоубийства. С другой стороны, экспрессия микроРНК *miR-19a-3p* была повышена специфически у лиц, умерших в результате самоубийства. В предварительном наблюдении аналогичное усиление регуляции $TNF-\alpha$ и *miR-19a-3p* наблюдалось в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с депрессией и суицидальными мыслями. Несмотря на свою способность напрямую воздействовать на $TNF-\alpha$ *in vitro*, *miR-19a-3p* не показал взаимодействия с $TNF-\alpha$ в дорсолатеральной префронтальной коре. РНК-связывающий белок Hu антиген R (HuR) потенциально стабилизировал транскрипт $TNF-\alpha$, предположительно, путём секвестрирования его 3' - нетранслируемой области в результате ингибирования, опосредованного *miR-19a-3p*. Кроме того, сниженная экспрессия РНК-связывающего белка TRBP поддерживала аномалию во взаимодействии между *miR-19a-3p* и $TNF-\alpha$. Кроме того, усиление транскрипции $TNF-\alpha$ было связано с гипометилированием промотора, тогда как у лиц, умерших в результате самоубийства, не наблюдалось генетического влияния на изменённую экспрессию $TNF-\alpha$ или *miR-19a-3p* [27].

По-видимому, к эпигенетической регуляции допустимо отнести случаи управления поведением па-

[OMIM *607392]);

4) a region located downstream of the promoter region of the *MED13L* gene (thyroid hormone receptor associated protein 2, chromosomal localization 12q24.21 [OMIM *608771]).

The authors concluded that the changes in DNA methylation in the cerebellum of suicide victims that they found and confirmed by the results of the meta-analysis are independent of concomitant mental disorders. Regarding hypomethylation in the prefrontal cortex, they did not dare to draw such a conclusion due to the insufficient amount of postmortem material studied [26]. As we can see, even the same type of epigenetic regulation (methylation / demethylation) in different areas of the brain in the same individuals can have the opposite direction, but be associated with the same type of behavior.

$TNF-\alpha$ expression was significantly higher in the dorsolateral prefrontal cortex in individuals who died by suicide, regardless of psychiatric diagnosis. Its expression levels were also increased in individuals with major depressive disorder who died from causes other than suicide. On the other hand, *miR-19a-3p* expression was increased specifically in individuals who died by suicide. In a preliminary observation, similar upregulation of $TNF-\alpha$ and *miR-19a-3p* was observed in peripheral blood mononuclear cells of patients with depression and suicidal ideation. Despite its ability to directly target $TNF-\alpha$ *in vitro*, *miR-19a-3p* did not show interaction with $TNF-\alpha$ in the dorsolateral prefrontal cortex. HuR potentially stabilized the $TNF-\alpha$ transcript, presumably by sequestering its 3' untranslated region as a result of *miR-19a-3p*-mediated inhibition. In addition, decreased expression of TRBP supported the abnormality in the interaction between *miR-19a-3p* and $TNF-\alpha$. Additionally, increased transcription of $TNF-\alpha$ was associated with promoter hypomethylation, whereas no genetic influence on altered expression of $TNF-\alpha$ or *miR-19a-3p* was observed in individuals who died by suicide [27].

Apparently, cases of behavior control by parasites can be classified as epigenetic regulation. For example, suicide and suicidal behavior have been associated with acute or chronic *Toxoplasma* infection [28, 29]. It is known that in rats and mice *Toxoplasma*

разитами. Например, суициды и суицидальное поведение связывают с острой или хронической токсоплазменной инфекцией [28, 29]. Известно, что у крыс и мышей *Toxoplasma gondii* вызывает состояние «бесстрашия» перед кошками, подавляя отвращение к кошачьей моче и вызывая противоположную реакцию – влечение к моче кошек, что приводит к избирательно более частому поеданию именно инфицированных грызунов и более активному распространению этой паразитарной инфекции, для которой кошки являются окончательным хозяином. Паразит у инфицированных людей также вызывает половоразличные характерные изменения поведения, что связывают с различиями плазменных концентраций тестостерона у мужчин и женщин [30]. Насколько велика проблема инфицирования населения *T. gondii*? Считается, что в среднем в мире хроническую инфекцию *T. gondii* имеют около 25% населения [31]. То есть, при более чем семимиллиардном человечестве речь идёт примерно о двух миллиардах человек, хронически инфицированных *T. gondii*! Диапазон размаха хронического инфицирования *T. gondii* населения может составлять от 10–15% в США [32] и 0,79–16,8% в Китае [33] до 60% и более в южной части Центральной Америки, Средиземноморском регионе, Европе и некоторых частях Юго-Восточной Азии [33]. На основании метаанализа 24 исследований (всего 2259 случаев суицида и 9400 контрольных – смерти не связанные с суицидом) о связи латентного инфицирования *T. gondii* с суицидами, по принципу отсутствия предвзятости выделенных из предварительного набора из 715 исследований, теоретически вычислено – если инфекцию *T. gondii* устранить полностью, суицидальное поведение может снизиться на ~ 10% (95% ДИ: 3-19%) [34]. Связь латентной инфекции *T. gondii* с суицидами, но не наличием суицидальных мыслей, была подтверждена в метаанализе 22 исследований попыток самоубийства [35]. Общим результатом анализа связи латентной инфекции *T. gondii* с суицидами является вывод, что вероятность попытки самоубийства на 39-57% выше у *T. gondii*-IgG-позитивных индивидуумов [36].

T. gondii может заставить клетки, находящиеся в состоянии покоя, активировать программу клеточного цикла в результате взаимодействия собственного эффекторного белка плотных гранул TEEGR (генераторный регулятор, индуцирующий, ассоциированный с токсоплазмой EZH2) с регуляторным комплексом циклина E DP1 и связанными с ним факторами транскрипции [37]. Кроме того, TEEGR может свя-

gondii causes a state of “fearlessness” in front of cats, suppressing an aversion to cat urine and causing the opposite reaction – an attraction to cat urine, which leads to selectively more frequent eating of infected rodents and a more active spread of this parasitic infection, for which cats are the definitive host. The parasite also causes gender-specific behavioral changes in infected people, which is associated with differences in plasma testosterone concentrations between men and women [30]. How big is the problem of infection of the population *T. gondii*? It is believed that, on average, about 25% of the world's population is chronically infected with *T. gondii* [31]. That is, with a human population of more than seven billion, we are talking about approximately two billion people chronically infected with *T. gondii*! The range of chronic *T. gondii* infection in populations can range from 10–15% in the United States [32] and 0.79–16.8% in China [33] to 60% or more in southern Central America, the Mediterranean region, Europe and some parts of Southeast Asia [33]. Based on a meta-analysis of 24 studies (a total of 2259 cases of suicide and 9400 controls - deaths not related to suicide) on the relationship of latent infection *T. gondii* with suicide, based on the principle of lack of bias, selected from a preliminary set of 715 studies, theoretically calculated – if infection *T. gondii* eliminated completely, suicidal behavior may decrease by ~ 10% (95% CI: 3-19%) [34]. Association of latent infection with *T. gondii* with suicide, but not the presence of suicidal ideation, was confirmed in a meta-analysis of 22 studies of suicide attempts [35]. The general result of the analysis of the association of latent infection with *T. gondii* with suicide is the finding that the likelihood of attempting suicide is 39-57% higher in *T. gondii* – IgG -positive individuals [36].

T. gondii can cause quiescent cells to activate the cell cycle program through the interaction of its own dense granule effector protein TEEGR (generator-inducing regulator-associated toxoplasma EZH 2) with the cyclin E regulatory complex DP 1 and related transcription factors [37]. In addition, TEEGR can bind to the host transcription factors E2F3 and E2F4 when it is secreted into the host nucleus. The complex can further induce the expression of the host epigenetic enzyme EZH2 (histone-lysine-N-

зываются с факторами транскрипции хозяина E2F3 и E2F4, когда он секретируется в ядро хозяина. Комплекс может дополнительно индуцировать экспрессию эпигенетического фермента хозяина EZH2 (гистон-лизин-N-метилтрансфераза – EC 2.1.1.43, кодируемая геном EZH2, участвующим в метилировании гистонов и репрессии транскрипции), и в конечном итоге подавлять транскрипцию приблизительно 71 гена иммунной системы хозяина, обеспечивая сокрытие от иммунной системы и сохранение паразита [38]. Кроме того, тяжесть повреждения нейронов, индуцированного латентной инфекцией *T. gondii*, зависит от интенсивности экспрессии тирозингидрогеназы [39].

Биохимическая регуляция поведения *T. gondii* с формированием суицидального поведения может реализовываться несколькими механизмами. Например, внутриклеточный паразит *T. gondii* активирует кинурениновый путь метаболизма триптофана и поэтому уменьшает выработку серотонина и увеличивает синтез кинуренина [40, 41]. Сообщают об индуцированном *T. gondii* нейровоспалении, вызванном стимуляцией высвобождения интерлейкина-6 и TNF α [42]. TNF α , как оказалось, необходим для воспроизводства самой токсоплазмы в организме хозяина [43].

В экспериментах на животных (чаще грызунах) установлено, что *T. gondii* активирует воспалительные цитокины и хемокины, такие как: интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, TNF- α , – и хемокины, такие как: интерферон-индуцируемый белок 10 и моноцитарный хемотаксический белок 1, индуцирующие хемотаксис моноцитов и макрофагов в мозг и/или непосредственно вызывают апоптоз астроцитов и глии [44].

Суициды и однонуклеотидные полиморфизмы

В результате проведения GWAS в котором сравнивались однонуклеотидные полиморфизмы в префронтальной и передней поясной извилинах коры головного мозга 68 суицидентов и 31 человека умершего от других причин выявлено 58 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), 22 из которых были связаны с аллелями риска – ОШ от 2,7 до 6,9 (P<0,001). При посмертной психиатрической экспертизе, проведённой с помощью родственников, не найдено связи суицида с расстройствами настроения. Ни один из 58 отобранных SNP не имел значимой связи с показателем агрессивности в течение жизни. Большинство из 58 генов были связаны с иммунной системой [45]. В мета-анализе с общей размером

methyltransferase – EC 2.1.1.43, encoded by the EZH2 gene involved in histone methylation and transcriptional repression), and ultimately suppress the transcription of approximately 71 host immune system genes, providing hiding from the immune system and maintaining the parasite [38]. In addition, the severity of neuronal damage induced by latent infection *T. gondii* depends on the intensity of tyrosine hydrogenase expression [39].

Biochemical *behavior* regulation of *T. gondii* with the formation of suicidal behavior can be realized by several mechanisms. For example, an intracellular parasite *T. gondii* activates the kynurenine pathway of tryptophan metabolism and therefore reduces serotonin production and increases kynurenine synthesis [40, 41]. Reported induced *T. gondii* neuroinflammation caused by stimulation of the release of interleukin-6 and TNF- α [42]. TNF- α appears to be necessary for the reproduction of Toxoplasma itself in the host [43].

In experiments on animals (usually rodents), it was found that *T. gondii* activates inflammatory cytokines and chemokines, such as interleukin-1 β , interleukin-6, TNF- α , and chemokines, such as interferon-inducible protein 10 and monocyte chemoattractant protein 1, inducing chemotaxis of monocytes and macrophages into the brain and/or directly causing apoptosis of astrocytes and glia [44].

Suicide and single nucleotide polymorphisms

As a result of a GWAS that compared single nucleotide polymorphisms in the prefrontal and anterior cingulate cortex in 68 suicides and 31 people who died from other causes, 58 single nucleotide polymorphisms (SNPs) were identified, 22 of which were associated with risk alleles – OR from 2.7 to 6.9 (p<0.001). A post-mortem psychiatric examination conducted with the help of relatives did not find a connection between suicide and mood disorders. None of the 58 selected SNPs were significantly associated with lifetime aggression scores. Most of the 58 genes were associated with the immune system [45]. A meta-analysis with a total sample size of 380 people (141 suicides and 239 deaths from other causes) found reduced gene expression of KCNJ2 (subfamily J, inward-rectifying potassium channel member 2 [OMIM *600681]), A2M

выборки 380 человек (141 суицидент и 239 смертей от других причин) обнаружена сниженная экспрессия генов KCNJ2 (подсемейство J, член 2 канала, выпрямляющего калий внутрь [OMIM *600681]), A2M (альфа-2-макроглобулин [OMIM *103950]), AGT (ангиотензиноген [OMIM +106150]), PMP2 (белок периферического миелина 2 [OMIM *170715]) и VEZF1 (цинковый палец эндотелия сосудов 1 [OMIM *606747]). Исходя из полученных результатов авторы заключили, что суициды связаны с участием астроцитов, реакции на стресс, иммунной системы и микроглии [46]. Увеличение плазменных концентраций TNF- α у суицидентов в публикациях отмечается часто, но, как правило, не делается различий по полу. При сравнении 145 суицидентов без нарушений психики (завершённый суицид 28 мужчин; возраст 33,5 г. и 17 женщин – 18,2 г., остальные были госпитализированы после попытки суицида и выжили) со 160 случайно погибших лиц (группа контроля) генотип TNF- α 308 G/G встречался чаще у мужчин суицидентов, но не женщин ($p=0,017$). Частота генотипа интерлейкина-10 -1082 A/A как у мужчин, так и женщин суицидентов была выше, чем в контроле ($p=0,017$). Генотип интерферона- γ (+874) A/A у мужчин с завершённым суицидом обнаружен со значительно более высокой частотой, чем у мужчин контрольной группы ($p=0,027$), но не у женщин [47]. Эта публикация интересна тем, что здесь ярко показано, что при стратификации суицидентов по полу между мужчинами и женщинами обнаруживаются выраженные различия частот SNP, ассоциируемых с суицидами, что, в частности может быть причиной гендерного парадокса, генетические причины которого мы обсуждали ранее [13].

С другой стороны, суицидальное поведение, приводящее к суициду, может формироваться независимыми биологическим регуляторами. Например, экспрессия TNF- α была значительно выше в префронтальной коре суицидентов (21 завершённый суицид у лиц с большим депрессивным расстройством и 22 суицида с другими психическими расстройствами) независимо от наличия и формы психиатрического диагноза. Экспрессия TNF- α была увеличена у субъектов с большим депрессивным расстройством, умерших не в результате суицида. Активация транскрипции TNF- α была вызвана гипометилированием промоторной области гена. Кроме того, у суицидентов независимо от интенсивности экспрессии TNF- α была увеличена экспрессия микроРНК miR-19a-3p [47]. Установлено, что miR-

(alpha-2-macroglobulin [OMIM *103950]), AGT (angiotensinogen [OMIM +106150]), PMP2 (peripheral myelin protein 2 [OMIM *170715]) and VEZF1 (vascular endothelial zinc finger 1 [OMIM *606747]). Based on the results obtained, the authors concluded that suicide is associated with the participation of astrocytes, the stress response, the immune system and microglia [46]. An increase in plasma concentrations of TNF- α in suicide victims is often noted in publications, but, as a rule, no differences are made by gender. When comparing 145 suicide victims without mental disorders (completed suicide of 28 men; age 33.5 years and 17 women – 18.2 years, the rest were hospitalized after a suicide attempt and survived) with 160 accidentally killed individuals (control group) genotype TNF- α 308 G/G was more common in male suicide victims, but not female ones ($p=0.017$). The frequency of the interleukin-10-1082 A/A genotype in both male and female suicide victims was higher than in controls ($p=0.017$). The interferon- γ (+874) A/A genotype in men with completed suicide was found at a significantly higher frequency than in men in the control group ($p=0.027$), but not in women [47]. This publication is interesting because it clearly shows that when stratifying suicide victims by gender, pronounced differences in the frequencies of SNPs associated with suicide are found between men and women, which, in particular, may be the cause of the gender paradox, the genetic causes of which we discussed earlier [13].

On the other hand, suicidal behavior leading to suicide can be formed by independent biological regulators. For example, TNF- α expression was significantly higher in the prefrontal cortex of suicidal individuals (21 completed suicides in those with major depressive disorder and 22 suicides in those with other psychiatric disorders), regardless of the presence and type of psychiatric diagnosis. TNF- α expression was increased in subjects with major depressive disorder who died not by suicide. Transcriptional activation of TNF- α was caused by hypomethylation of the promoter region of the gene. In addition, in suicide victims, regardless of the intensity of TNF- α expression, the expression of microRNA miR-19a-3p was increased [47]. It was found that

miR-19a-3p подавляет экспрессию гена инсулиноподобного фактора роста (IGFBP3), а ингибирование miR-19a-3p увеличивает экспрессию IGFBP3 [48]. В то время как IGFBP3 оказывает защитное действие при повреждении головного мозга, вызванном ишемией / реперфузией при ишемических инсультах, что было установлено при мета-анализе, объединившем в общей сложности 17 исследований и 2277 пациентов с ишемией головного мозга [49].

Суициды: стресс и воспаление

Одной из гипотез формирования суицидального поведения является представление, что суициды совершают лица, не справившиеся с длительно протекавшим стрессом. Однако не всё так однозначно, например, метаанализ 27 исследований, охвативший 779 попыток самоубийства и 1447 контрольных лиц, соответствовавших критериям приемлемости для исследования в целом, не выявил существенной связи самоубийств с уровнем кортизола. Но, в тех публикациях, где средний возраст выборки был указан ниже 40 лет, более высокий уровень кортизола оказался корреляционно связан с частотой попыток самоубийств ($r=0,234$, $p<0,001$), а там, где средний возраст составлял 40 лет или старше, корреляция концентраций кортизола с частотой суицидов была отрицательной ($r=-0,129$, $p<0,001$) [50], корреляции слабые, но статистически значимые. В другом метаанализе за ключевые медиаторы стресса были приняты кортизол, шесть маркеров воспаления (интерлейкин-6, интерлейкин-4, интерлейкин-2, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерферон- γ и трансформирующий фактор роста β , а также аллель однонуклеотидного полиморфизма гена FKBP5 (иммунофилин из семейства белков, связывающихся с иммуносупрессорами, такими как FK506, рапамицин и циклоспорин А, взаимодействует со зрелыми гетерокомплексами кортикоидных рецепторов [OMIM * 186945]), концентрации которых были исследованы у 1348 пациентов с суицидальными наклонностями, определённых как пытавшиеся совершить самоубийство, завершившие его или пациенты с тяжёлыми суицидальными мыслями, и 1750 лиц без суицидальных мыслей, определённых как здоровые люди контрольной группы и психиатрические пациенты без суицидальных мыслей или предыдущих попыток. Результатом метаанализа стал вывод, что, по сравнению с контрольной группой лиц, у пациентов, совершающих самоубийства, нарушена регуляция динамической взаимосвязи сети стресса. А также, что одним из нейробиологических коррелятов суици-

miR-19a-3p suppresses the expression of the insulin-like growth factor gene (IGFBP3), and inhibition of miR-19a-3p increases the expression of IGFBP 3 [48]. While IGFBP 3 has a protective effect against brain injury caused by ischemia/reperfusion in ischemic strokes, which was found in a meta-analysis that combined a total of 17 studies and 2277 patients with cerebral ischemia [49].

Suicide: stress and inflammation

One of the hypotheses for the formation of suicidal behavior is the idea that suicide is committed by people who have not coped with long-term stress. However, not everything is so clear, for example, a meta-analysis of 27 studies involving 779 suicide attempts and 1447 controls who met the eligibility criteria for the study as a whole did not find a significant association of suicide with cortisol levels. But, in those publications where the average age of the sample was reported below 40 years, higher cortisol levels were correlated with the rate of suicide attempts ($r=0.234$, $p<0.001$), and where the average age was 40 years or older, the correlation Cortisol concentrations and suicide rates were negative ($r=-0.129$, $p<0.001$) [50], the correlations were weak but statistically significant. In another meta-analysis, cortisol, six inflammatory markers (interleukin-6, interleukin-4, interleukin-2, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferon- γ and transforming growth factor- β , and a single nucleotide polymorphism gene allele were identified as key stress mediators FKBP5 (an immunophilin from the family of proteins that bind to immunosuppressive drugs such as FK506, rapamycin and cyclosporine A, interacts with mature heterocomplexes of corticoid receptors [OMIM * 186945]), the concentrations of which were studied in 1,348 suicidal patients, defined as suicide attempters, completers, or patients with severe suicidal ideation, and 1,750 individuals without suicidal ideation, defined as healthy controls and psychiatric patients without suicidal ideation. or previous attempts. The result of the meta-analysis was the conclusion that, compared with the control group of individuals, patients who commit suicide have impaired regulation of dynamic stress network relationships. And also that one of the neurobiological correlates of suicidal behavior may

дального поведения может быть генетическая предрасположенность к стрессу с последующим аномальным функционированием оси стресса кортизола, наряду с аномальными взаимодействиями между медиаторами системы воспаления [51]. Результат этого исследования перекликается с процитированным во введении результатом GWAS, в котором было установлена связь суицидов с генами комплекса гистосовместимости, обеспечивающего формирование и регуляцию иммунного ответа, в том числе через контроль плазменных концентраций перечисленных выше маркеров воспаления.

В другой работе исследовалась связь воспалительных маркеров у 58 депрессивных больных, имевших суицидальные мысли без суицидального поведения в сопоставлении с 61 пациентом с депрессией, но без суицидальных мыслей. У пациентов с суицидальными мыслями было обнаружено статистически значимое увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ) и скорости оседания эритроцитов по сравнению с пациентами без суицидальных мыслей. Плазменные концентрации кортизола в обеих группах не различались [52]. Ассоциация СРБ, общего маркера воспаления с депрессией и интерлейкина-6 с депрессией и суицидальностью найдена в GWAS, охватившем 730413 обследуемых [53].

В свете изложенного становится понятно, почему пациенты с хроническими истощающими воспалительными процессам нередко заканчивают жизнь суицидом. Считается, что суицид они совершают потому, что не могут выдерживать длительно протекающую хроническую боль. Но, если суициды действительно связаны с каскадом белков-маркеров воспаления, оказывается, что хроническая боль – это всего лишь яркая маска, скрывающая истинный патогенез суицида – воздействие белков воспаления на нейронные процессы. В качестве косвенного доказательства можем сослаться на ранее опубликованную нами работу о бессимптомном локальном амилоидозе шишковидной железы, выявленном нами примерно у 50% и суицидентов, и лиц контрольной группы, погибших в результате несчастного случая [54]. В этой публикации нами был сделан вывод, что амилоидоз шишковидной железы не является причиной суицида, поскольку и у суицидентов, и в контрольной группе частота встречаемости бессимптомного локального амилоидоза оказалась одинаковой. Но, с одной стороны, амилоидоз шишковидной железы явно был следствием длительно протекавшего в головном мозге этих людей хронического вялотекуще-

be genetic predisposition to stress with subsequent abnormal functioning of the cortisol stress axis, along with abnormal interactions between mediators of the inflammatory system [51]. The result of this study echoes the GWAS result cited in the introduction, in which a connection between suicides and histocompatibility complex genes was established, which ensures the formation and regulation of the immune response, including through the control of plasma concentrations of the above inflammatory markers.

Another study examined the association of inflammatory markers in 58 depressed patients who had suicidal ideation without suicidal behavior versus 61 depressed patients without suicidal ideation. Patients with suicidal ideation showed statistically significant increases in C-reactive protein (CRP) concentrations and erythrocyte sedimentation rate compared with patients without suicidal ideation. Plasma cortisol concentrations did not differ between the two groups [52]. The association of CRP, a general marker of inflammation with depression, and interleukin-6 with depression and suicidality was found in a GWAS that included 730,413 subjects [53].

In light of the above, it becomes clear why patients with chronic debilitating inflammatory processes often commit suicide. It is believed that they commit suicide because they cannot withstand long-term chronic pain. But if suicide is indeed associated with a cascade of inflammatory marker proteins, it turns out that chronic pain is just a bright mask hiding the true pathogenesis of suicide - the effect of inflammatory proteins on neural processes. As indirect evidence, we can refer to our previously published work on asymptomatic local amyloidosis of the pineal gland, which we identified in approximately 50% of both suicide victims and controls who died as a result of an accident [54]. In this publication, we concluded that amyloidosis of the pineal gland is not a cause of suicide, since the incidence of asymptomatic local amyloidosis was the same in both suicide victims and the control group. But, on the one hand, amyloidosis of the pineal gland was clearly a consequence of a long-term chronic, sluggish inflammatory process in the brain of these people (otherwise, where would amy-

го воспалительного процесса (иначе, с чего бы взялся амилоидоз), с другой стороны, мы не смогли провести стратификацию контрольной группы на истинно несчастные случаи и суициды, выглядящие как несчастные случаи, поскольку скрытые суициды всегда тяжелы для диагностики.

В настоящее время возможно быстрое купирование суицидальных мыслей и намерений, в том числе при незавершённом суициде с помощью введения кетамина в субанестетической дозе, даже однократное введение которого вызывает стойкий антидепрессивный постэффект [55-57]. Механизм купирующего суицидальные мысли и суицидальное поведение действия кетамина не установлен, его эффект связывали с вызванной кетамином блокадой NMDA-рецепторов, но другие блокаторы NMDA-рецепторов оказались неэффективны как антидепрессанты и средства профилактики суицидов у суицидентов [58]. В то же время, существует значительное количество исследований, в которых описывается противовоспалительное действие кетамина. Например, обнаружен механизм противовоспалительного действия кетамина связанный с влиянием на протеинкиназу mTOR [59]. Кроме того, найдено, что у больных с большим депрессивным психозом в фазу обострения значительно увеличены плазменные концентрации интерлейкина-12 и интерлейкина IL-6 в плазме, а также число классических провоспалительных макрофагов M1 в крови. Кетамин в дозе 10 мг/кг снижал число макрофагов M1 в результате репрограммирования их в альтернативный подтип M2-макрофагов (блокирующих воспаление [60]) и поэтому увеличивал число в M2-макрофагов в селезёнке и ЦНС [61]. Кроме того, кетамин ингибирует выработку и высвобождение провоспалительных цитокинов, интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и TNF- α макрофагами [62], а также клетками микроглии [63] и астроцитами [64]. С блокадой нейровоспаления может быть связан и антисуицидальный эффект Li⁺ противовоспалительные эффекты которого связывают с ингибированием гликогенсинтазокиназы-3, увеличивающей концентрации цитокинов воспаления [65].

Таким образом, механизм подавления кетамином и Li⁺суицидальных мыслей, суицидального поведения и депрессивных состояний может быть обусловлен их противовоспалительными эффектами.

Если повышение концентраций интерлейкина-6 считают причиной нейровоспаления и суицидов, то концентрации интерлейкина-8 и фактора роста эндо-

loidosis come from); on the other hand, we were not able to stratify the control group into true accidents and suicides that look like accidents and, since hidden suicides are always difficult to diagnose.

Currently, it is possible to quickly relieve suicidal thoughts and intentions, including incomplete suicide, by administering ketamine in a subanesthetic dose, even a single administration of which causes a persistent antidepressant aftereffect [55-57]. The mechanism of action of ketamine that relieves suicidal thoughts and behavior has not been established; its effect was associated with ketamine-induced blockade of NMDA receptors, but other NMDA receptor blockers were ineffective as antidepressants and means of preventing suicide in suicidal individuals [58]. At the same time, there is a significant number of studies that describe the anti-inflammatory effects of ketamine. For example, the mechanism of the anti-inflammatory effect of ketamine was discovered to be related to the effect on the mTOR protein kinase [59]. In addition, it was found that in patients with major depressive psychosis during the exacerbation phase, plasma concentrations of interleukin-12 and interleukin IL-6 in plasma, as well as the number of classical pro-inflammatory M1 macrophages in the blood, were significantly increased. Ketamine at a dose of 10 mg/kg reduced the number of M1 macrophages as a result of their reprogramming into an alternative subtype of M2 macrophages (blocking inflammation [60]) and therefore increased the number of M2 macrophages in the spleen and central nervous system [61]. In addition, ketamine inhibits the production and release of pro-inflammatory cytokines, interleukin-1 β , interleukin-6 and TNF- α by macrophages [62], as well as microglial cells [63] and astrocytes [64]. The blockade of neuroinflammation may also be associated with the anti-suicidal effect of Li⁺, the anti-inflammatory effects of which are associated with inhibition of glycogen synthase kinase-3, which increases the concentration of inflammatory cytokines [65].

Thus, the mechanism of ketamine and Li⁺ suppression of suicidal ideation, suicidal behavior and depressive states may be due to their anti-inflammatory effects.

If increased concentrations of interleukin-6 are considered a cause of neuroin-

теля сосудов в ликворе у 43 лиц не принимавших никаких лекарств до совершения попытки самоубийства были снижены по сравнению с 20 здоровыми добровольцами мужского пола. Кроме того, фактор роста эндотелия сосудов в ликворе показал значительную отрицательную корреляцию с тяжестью депрессии. Тогда как концентрации интерлейкина-6 в ликворе у лиц, пытавшихся совершить самоубийство и здоровых лиц контрольной группы, не различались. Поэтому авторы расценили интерлейкин-8 и фактор роста эндотелия сосудов как антагонисты интерлейкина-6, блокирующие нейровоспаление и факторы, защиты от возможного совершения суицида [66]. Более того, в результате метаанализа 18 исследований, включавшего 583 пациента с суицидальными наклонностями, 315 пациентов без суицидальных наклонностей и 845 здоровых контрольных субъектов найдена математически сильная связь суицидальности с повышенными концентрациями интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и снижением концентрации интерлейкина-2 в плазме крови, достаточная для того, чтобы уверенно различать психиатрических пациентов со склонностью к суициду от психиатрических пациентов без таковой и здоровых лиц. Эти же авторы нашли повышенное содержание интерлейкина-1 β и интерлейкина-6 в головном мозге после завершённого суицида, и выявили связь низких концентраций интерлейкина-8 с суицидальным поведением [67].

Ещё одним цитокином воспаления является интерферон-1, клиническое применение которого часто сопровождается такими побочными эффектами, как депрессивные симптомы и попытки самоубийства. Авторы связывают индукцию депрессивного и суицидального поведения интерфероном-1 с вызванной им увеличением активности индоламин 2,3-диоксигеназы [68]. Действительно, позднее было найдено, что активность индоламин 2,3-диоксигеназы увеличена у больных с депрессией и суицидальным поведением, что связано с увеличением синтеза кинуренина и вызванной его повышенными концентрациями индукцией нейровоспаления [69]. Биохимическим отражением которого может являться уменьшение синтеза серотонина, имеющего общий субстрат-предшественник с кинуренином – триптофан. И если, по крайней мере у мужчин, плазменные концентрации серотонина коррелируют с показателями хорошего настроения [70], то кинуренин является связывающим звеном между провоспалительными цитокинами и депрессивными состояниями [71]. Мета-

inflammation and suicide, then the concentrations of interleukin-8 and vascular endothelial growth factor in the cerebrospinal fluid of 43 individuals who did not take any medications before attempting suicide were reduced compared to 20 healthy male volunteers. In addition, cerebrospinal fluid vascular endothelial growth factor showed a significant negative correlation with depression severity. While the concentrations of interleukin-6 in the cerebrospinal fluid did not differ between individuals who attempted suicide and healthy controls. Therefore, the authors assessed interleukin-8 and vascular endothelial growth factor as interleukin-6 antagonists, blocking neuroinflammation and factors protecting against possible suicide [66]. Moreover, a meta-analysis of 18 studies including 583 suicidal patients, 315 non-suicidal patients, and 845 healthy controls found a mathematically strong association of suicidality with increased plasma interleukin-1 β , interleukin-6, and decreased plasma interleukin-2 concentrations. sufficient blood to reliably distinguish suicidal psychiatric patients from nonsuicidal psychiatric patients and healthy individuals. The same authors found increased levels of interleukin-1 β and interleukin-6 in the brain after completed suicide, and identified an association between low concentrations of interleukin-8 and suicidal behavior [67].

Another inflammatory cytokine is interferon-1, the clinical use of which is often accompanied by side effects such as depressive symptoms and suicide attempts. The authors associate the induction of depressive and suicidal behavior by interferon-1 with the increase in activity caused by it indoleamine 2,3-dioxygenase [68]. Indeed, it was later found that indoleamine 2,3-dioxygenase activity is increased in patients with depression and suicidal behavior, which is associated with an increase in kynurenine synthesis and the induction of neuroinflammation caused by its increased concentrations [69]. The biochemical reflection of which may be a decrease in the synthesis of serotonin, which has a common precursor substrate with kynurenine – tryptophan. And if, at least in men, plasma concentrations of serotonin correlate with indicators of good mood [70], then kynurenine is a link between pro-inflammatory cytokines and depressive states [71]. The metabolic pathway for the synthesis of

болический путь синтеза кинуренина сопровождается синтезом хинолиновой кислоты. И хинолиновая кислота и гидроксикинуренин являются нейротоксическими факторами центральной нервной системы, вызывающими воспаление в головном мозге [72]. Активность индоламин 2,3-диоксигеназы значительно увеличивают интерферон- γ , интерлейкины-6 и -1 β , TNF- α [73-75].

Известно, что число суицидов увеличено у лиц с низкими концентрациями (<25,5 нг/мл) витамина D3 в крови [76] и ряд других работ. Это явление можно объяснить тем, что витамин D ингибирует высвобождение интерлейкина-6 и TNF- α из моноцитов человека [77].

Каким образом цитокины воспаления могут попадать в головной мозг? Либо синтезироваться непосредственно в головном мозге, либо проникать через скомпрометированный (то есть, с повышенной проницаемостью) гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Так у лиц, совершивших попытку суицида, по сравнению со здоровыми лицами в ликворе обнаружены более высокие концентрации гиалуроновой кислоты с гликозаминогликаном ($p=0,003$) и металлопротеиназы-9 ($p=0,004$). Концентрации гиалуроновой кислоты с гликозаминогликаном в ликворе коррелировали с увеличенной проницаемостью ГЭБ ($p<0,001$), а металлопротеиназы-9 – с концентрациями молекулы клеточной адгезии sCD44 ($p=0,005$), которая связывается с гиалуроновой кислотой с гликозаминогликаном и экспрессируется астроцитами, микроглией и некоторыми нейронами [78]. Таким образом, существуют прямые доказательства, что у лиц с суицидальным поведением проницаемость ГЭБ первично более высокая, чем у здоровых лиц, и поэтому воспалительные цитокины могут проникать в головной мозг из крови.

Синтез воспалительных цитокинов непосредственно в головном мозге, по крайней мере у лиц с депрессией, осуществляется активированной микроглией передней части поясной извилины. Авторами установлено, что у самоубийц с депрессией в поясной извилине доля кровеносных сосудов, окружённых макрофагами высокой плотности, более чем в 2 раза выше, чем у лиц контрольной группы, умерших внезапно и не имевших психических, неврологических или воспалительных заболеваний. Число праймированных и разветвлённых клеток микроглии было значительно увеличено ($p=0,03$) у самоубийц с депрессией, по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у самоубийц с депрессией была значи-

кynurenine is accompanied by the synthesis of quinolinic acid. Both quinolinic acid and hydroxykynurenine are central nervous system neurotoxic factors that cause inflammation in the brain [72]. The activity of indoleamine 2,3-dioxygenase is significantly increased by interferon- γ , interleukins-6 and -1 β , TNF- α [73-75].

It is known that the number of suicides is increased in individuals with low concentrations (<25.5 ng/ml) of vitamin D3 in the blood [76] and a number of other works. This phenomenon can be explained by the fact that vitamin D inhibits the release of interleukin-6 and TNF- α from human monocytes [77].

How can inflammatory cytokines enter the brain? Either synthesized directly in the brain, or penetrate through a compromised (i.e., increased permeability) blood-brain barrier (BBB). Thus, in individuals who attempted suicide, compared to healthy individuals, higher concentrations of hyaluronic acid with glycosaminoglycan ($p=0.003$) and metalloproteinase-9 ($p=0.004$) were found in the cerebrospinal fluid. Concentrations of hyaluronic acid with glycosaminoglycan in the cerebrospinal fluid correlated with increased permeability of the BBB ($p<0.001$), and metalloproteinase-9 correlated with concentrations of the cell adhesion molecule sCD44 ($p=0.005$), which binds to hyaluronic acid with glycosaminoglycan and is expressed by astrocytes, microglia and some neurons [78]. Thus, there is direct evidence that in individuals with suicidal behavior, the permeability of the BBB is initially higher than in healthy individuals, and therefore inflammatory cytokines can enter the brain from the blood.

The synthesis of inflammatory cytokines directly in the brain, at least in people with depression, is carried out by activated microglia of the anterior cingulate cortex. The authors found that in suicides with depression in the cingulate gyrus, the proportion of blood vessels surrounded by high-density macrophages is more than 2 times higher than in individuals in the control group who died suddenly and did not have mental, neurological or inflammatory diseases. The number of primed and ramified microglial cells was significantly increased ($p=0.03$) in depressed suicide victims compared to controls. In addition, the expression of the AIF1 gene (the allograft inflammato-

тельно увеличена экспрессия гена AIF1 (ген воспалительного фактора 1 аллотрансплантата, расположен в области главного комплекса гистосовместимости 6p21.33 [OMIM *601833], его продукт – белок IBA1 и моноцитарного хемотаксического протеина-1 (синоним CCL2, расположение гена 1 (17q11.2-q21.1 [OMIM +158105]), хемокина, участвующего в рекрутировании циркулирующих моноцитов, а также значительно увеличено количество мРНК CD45, маркера периваскулярных макрофагов. Авторы сделали вывод, что полученные гистологические и молекулярные данные свидетельствуют о рекрутировании моноцитов в белое вещество дорсальной передней поясной коры у самоубийц с депрессией [79]. В похожем исследовании у самоубийц плотность активированной микроглии была больше в вентральном префронтальном белом веществе, чем в дорсальном префронтальном белом веществе, тогда как у внезапно умерших здоровых лиц наблюдалось обратное соотношение плотности клеток активированной микроглии [80]. Другими авторами увеличение плотности активированной микроглии у пациентов, совершивших самоубийство, обнаружено в дорсолатеральной префронтальной коре ($P=0,004$), передней поясной извилине ($p=0,012$), медиадорсальном таламусе ($p=0,004$) [81].

Исходя из изложенного материала, в частности, можно сделать вывод, что изменение плазменных концентраций кортизола у лиц с суицидальным поведением, суицидентов и депрессивных больных меняются вторично и являются отражением изменения плазменных концентраций интерлейкина-6, интерферона 1, СРБ, TNF- α , что, в свою очередь обусловлено полиморфизмами соответствующих генов. Поэтому суицидальный фенотип действительно является самостоятельной полигенной патологией, вызываемой нарушением работы сети созависимых регуляторов с плейотропными эффектами, в том числе регулирующих высшие психические функции. Найденное в результате проведения GWAS J.L. Min и соавт. [24] разнообразие суицидальных фенотипов обусловлено комбинацией различных полиморфизмов значительной группы генов, изменение экспрессии которых или ферментативной активности их продуктов ведёт к появлению клинически различающихся форм суицидального поведения и депрессий [25].

Некий итог нашего обзора можно подвести основанном на анализе многочисленных исследований выводе Р. Baharikhoo и N.J. Kolla о том, что к суи-

ry factor 1 gene, located in the major histocompatibility complex region 6p21.33 [OMIM] was significantly increased in depressed suicide victims *601833], its product is the protein IBA1 and monocyte chemotactic protein-1 (synonymous with CCL2, gene location 1 (17q11.2-q21.1 [OMIM +158105]), a chemokine involved in the recruitment of circulating monocytes, and the amount of CD45 mRNA, a marker of perivascular macrophages, was significantly increased. The authors concluded that their histological and molecular data indicate the recruitment of monocytes into the white matter of the dorsal anterior cingulate cortex in depressed suicide victims [79]. In a similar study, the density of activated microglia in suicidal individuals was greater in the ventral prefrontal white matter than in the dorsal prefrontal white matter, whereas the opposite was true for the density of activated microglia in healthy individuals who died suddenly [80]. Other authors found an increase in the density of activated microglia in patients who committed suicide in the dorsolateral prefrontal cortex ($p=0.004$), anterior cingulate cortex ($p=0.012$), and media dorsal thalamus ($p=0.004$) [81].

Based on the material presented, in particular, we can conclude that changes in plasma concentrations of cortisol in individuals with suicidal behavior, suicide victims and depressed patients change secondary and are a reflection of changes in plasma concentrations of interleukin-6, interferon 1, CRP, TNF- α , which, in turn, is due to polymorphisms of the corresponding genes. Therefore, the suicidal phenotype is indeed an independent polygenic pathology caused by disruption of the network of codependent regulators with pleiotropic effects, including those regulating higher mental functions. Found as a result of GWAS J.L. Min et al. [24]. The diversity of suicidal phenotypes is due to a combination of various polymorphisms of a significant group of genes, changes in the expression of which or the enzymatic activity of their products lead to the appearance of clinically different forms of suicidal behavior and depression [25].

A certain conclusion of our review can be summed up by the conclusion of P. Baharikhoo and N.J. Kolla, based on an analysis of numerous studies, that several pathological mechanisms lead to suicidal behavior, including dysregulation of microglia,

цидальному поведению ведёт несколько патологических механизмов, включающих нарушение регуляции микроглии, а именно:

1) усиленный метаболизм триптофана в хинолиновую кислоту по кинурениновому пути и связанное с этим истощение серотонина;

2) повышенное содержание хинолиновой кислоты, приводящее к избыточной передаче сигналов N-метил-D-аспартата, что приводит к потенциальному нарушению гематоэнцефалического барьера;

3) повышенное содержание хинолиновой кислоты, приводящее к более высокой нейротоксичности;

4) повышенный уровень интерлейкина-6, способствующий снижению ингибирования глутаматергических нейронов, вызывая повышенное высвобождение глутамата и эксайтотоксичность [82].

Таким образом, изучение связи воспаления с депрессией и формированием суицидального фенотипа позволило сделать вывод, что этиопатогенез самоубийств связан с нейровоспалением, которое активирует кинурениновый путь и вызывает последующее истощение серотонина и стимуляцию нейротрансмиссии глутамата. Эти изменения сопровождаются снижением концентрации нейротрофического фактора в головном мозге, что часто связано с нарушением нейропластичности и когнитивным дефицитом. У большинства склонных к суициду пациентов гиперактивна ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники [83].

Связаны ли периферические хронические воспалительные процессы с повышенным риском совершения суицида? Ответ – утвердительный. Так, более высокая частота суицидов, чем в популяции, наблюдается у больных atopическим дерматитом (метаанализ 15 исследований с охватом 4770767 участников, из которых 310681 пациенты с atopическим дерматитом) [84], бронхиальной астмой (анализ 8534 случаев суицидов, из них суицидентов с бронхиальной астмой в анамнезе – 1260) [85], ревматоидными заболеваниями, причём у женщин риск выше, чем у мужчин (метаанализ 17 исследований, объём 5174 включённых лиц) [86].

В связи с изложенным возникает вопрос, почему нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) оказались неэффективны как средства коррекции суицидального фенотипа и профилактики суицида? Не та точка приложения. НПВС блокируют активность циклооксигеназы, и тем самым уменьшают выработку эндоперекисей, простагландинов и тромбксана. Тогда как нейровоспаление, формиру-

namely:

1) increased metabolism of tryptophan into quinolinic acid along the kynurenine pathway and the associated depletion of serotonin;

2) increased levels of quinolinic acid leading to excessive N-methyl-D-aspartate signaling, leading to potential disruption of the blood-brain barrier;

3) increased content of quinolinic acid, leading to higher neurotoxicity;

4) increased levels of interleukin-6, which helps reduce inhibition of glutamatergic neurons, causing increased glutamate release and excitotoxicity [82].

Thus, studying the connection between inflammation and depression and the formation of a suicidal phenotype led to the conclusion that the etiopathogenesis of suicide is associated with neuroinflammation, which activates the kynurenine pathway and causes subsequent depletion of serotonin and stimulation of glutamate neurotransmission. These changes are accompanied by a decrease in the concentration of neurotrophic factor in the brain, which is often associated with impaired neuroplasticity and cognitive deficits. Most suicidal patients have an overactive hypothalamic-pituitary-adrenal axis [83].

Are peripheral chronic inflammatory processes associated with an increased risk of suicide? The answer is yes. Thus, a higher frequency of suicides than in the population is observed in patients with atopical dermatitis (meta-analysis of 15 studies covering 4,770,767 participants, of which 310,681 patients with atopical dermatitis) [84], bronchial asthma (analysis of 8534 cases of suicide, of which suicides with bronchial asthma history – 1260) [85], rheumatoid diseases, and women have a higher risk than men (meta-analysis of 17 studies, volume of 5174 included persons) [86].

In connection with the above, the question arises: why non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were ineffective as a means of correcting the suicidal phenotype and preventing suicide? Wrong point of application. NSAIDs block the activity of cyclooxygenase, and thereby reduce the production of endoperoxides, prostaglandins and thromboxane. While neuroinflammation, which forms the suicidal phenotype is triggered at least by interleu-

ющее суицидальный фенотип, запускается как минимум интерлейкинами, интерферонами, СРБ, и TNF- α , либо/и гиперпродукцией кинуренина – и аутоакоиды воспаления в патогенезе этого воспаления не участвуют. Поэтому эра препаратов, эффективных для профилактики и лечения суицидального фенотипа, ещё не наступила.

kins, interferons, CRP, and TNF- α , or/and hyperproduction of kynurenine – and inflammatory autacoids are not involved in the pathogenesis of this inflammation. Therefore, the era of drugs effective for the prevention and treatment of the suicidal phenotype has not yet arrived.

Литература / References:

1. Разумовский О.С. Бихевиоральные системы / Отв. ред. В.Н. Карпович; Рос. АН, Сиб. отд-ние, Ин-т философии и права. Новосибирск; Наука; Сиб. изд. фирма, 1993. 236 с. [Razumovsky O.S. Behavioral Systems / Ed. V. N. Karpovich; Russian Academy of Sciences, Siberian Branch, Institute of Philosophy and Law. Novosibirsk; Nauka; Siberian Publishing house firm, 1993. 236 p.] (In Russ)
2. Докинз Р. Расширенный фенотип; длинная рука гена. Москва; Астрель, 2011; 512 с. [Dawkins R. Extended phenotype; the long arm of the gene. Moscow; Astrel, 2011; 512 p.] (In Russ)
3. Романов В.В. Юридическая психология. Москва; Юристъ, 1998. 488 с. [Romanov V.V. Legal psychology. Moscow; Jurist, 1998. 488 p.] (In Russ)
4. Шестакова Е.Г., Дорфман Л.Я. Личностные предпосылки агрессии. *Мир психологии*. 2011; 1: 211-225. [Shestakova E.G., Dorfman L.Ya. Personal prerequisites of aggression. *The world of psychology*. 2011; 1: 211-225.] (In Russ)
5. Voracek M., Loibl L.M. Genetics of suicide; a systematic review of twin studies. *Wien Klin Wochenschr*. 2007; 119 (15-16): 463-475. DOI: 10.1007/s00508-007-0823-2
6. Fu Q., Heath A.C., Bucholz K.K., Nelson E.C., Glowinski A.L., Goldberg J., Lyons M.J., Tsuang M.T., Jacob T., True M.R., Eisen S.A. A twin study of genetic and environmental influences on suicidality in men. *Psychol Med*. 2002; 32 (1): 11-24. DOI: 10.1017/s0033291701004846
7. Turecki G., Brent D.A., Gunnell D., O'Connor R.C., Oquendo M.A., Pirkis J., Stanley B.H. Suicide and suicide risk. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5 (1): 74. DOI: 10.1038/s41572-019-0121-0
8. Mullins N., Bigdeli T.B., Børglum A.D., Coleman J.R.I., Demontis D., Mehta D., et al. Major depressive disorder working group of the psychiatric genomics consortium; bipolar disorder working group of the psychiatric genomics consortium; schizophrenia working group of the psychiatric genomics consortium; Fanous A.H., Kendler K.S., McQuillan A., Lewis C.M. GWAS of suicide attempt in psychiatric disorders and association with major depression polygenic risk scores. *Am J Psychiatry*. 2019; 176 (8): 651-660. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.18080957
9. Dwivedi Y., Rizavi H.S., Zhang H., Mondal A.C., Roberts R.C., Conley R.R., Pandey G.N. Neurotrophin receptor activation and expression in human postmortem brain; effect of suicide. *Biol Psychiatry*. 2009; 65 (4): 319-328. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.08.035
10. Asberg M., Träskman L., Thorén P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry*. 1976; 33 (10): 1193-1197. DOI: 10.1001/archpsyc.1976.01770100055005
11. Roggenbach J., Müller-Oerlinghausen B., Franke L. Suicidality, impulsivity and aggression – is there a link to 5HIAA concentration in the cerebrospinal fluid? *Psychiatry Res*. 2002; 113 (1-2): 193-206. DOI: 10.1016/s0165-1781(02)00230-5
12. Козлов В.А., Голенков А.В., Сапожников С.П. Роль генома в суицидальном поведении (обзор литературы). *Суицидология*. 2021; 12 (1): 3-22. [Kozlov V.A., Golenkov A.V., Sapozhnikov S.P. The role of the genome in suicidal behavior (literature review). *Suicidology / Suicidologiya*. 2021; 12 (1): 3-22.] (In Russ / Engl) DOI: 10.32878/suiciderus.21-12-01(42)-3-22
13. Козлов В.А., Сапожников С.П., Голенков А.В. Suicidal behavior; the genetic aspect of the gender paradox. *Суицидология*. 2021; 12 (2): 31-50. [Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Golenkov A.V. *Suicidology / Suicidologiya*. 2021; 12 (2): 31-50.] (In Russ / Engl) DOI: 10.32878/suiciderus.21-12-02(43)-31-50
14. Ruderfer D.M., Walsh C.G., Aguirre M.W., Tanigawa Y., Ribeiro J.D., Franklin J.C., Rivas M.A. Significant shared heritability underlies suicide attempt and clinically predicted probability of attempting suicide. *Mol Psychiatry*. 2020; 25 (10): 2422-2430. DOI: 10.1038/s41380-018-0326-8
15. Erlangsen A., Appadurai V., Wang Y., Turecki G., Mors O., Werge T., Mortensen P.B., Starnawska A., Børglum A.D., Schork A., Nudel R., Bækvad-Hansen M., Bybjerg-Grauholm J., Hougaard D.M., Thompson W.K., Nordentoft M., Agerbo E. Genetics of suicide attempts in individuals with and without mental disorders; a population-based genome-wide association study. *Mol Psychiatry*. 2020; 25 (10): 2410-2421. DOI: 10.1038/s41380-018-0218-y
16. Derrien T., Johnson R., Bussotti G., Tanzer A., Djebali S., Tilgner H., Guernec G., Martin D., Merkel A., Knowles D.G., Lagarde J., Veeravalli L., Ruan X., Ruan Y., Lassmann T., Carninci P., Brown J.B., Lipovich L., Gonzalez J.M., Thomas M., Davis C.A., Shiekhatter R., Gingeras T.R., Hubbard T.J., Notredame C., Harrow J., Guigó R. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs; analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Res*. 2012; 22 (9): 1775-1789. DOI: 10.1101/gr.132159.111
17. Lipovich L., Tarca A.L., Cai J., Jia H., Chugani H.T., Sterner K.N., Grossman L.I., Uddin M., Hof P.R., Sherwood C.C., Kuzawa C.W., Goodman M., Wildman D.E. Developmental changes in the transcriptome of human cerebral cortex tissue; long noncoding RNA transcripts. *Cereb Cortex*. 2014; 24 (6): 1451-1459. DOI: 10.1093/cercor/bhs414
18. Modarresi F., Faghihi M.A., Lopez-Toledano M.A., Fatemi R.P., Magistri M., Brothers S.P., van der Brug M.P., Wahlestedt C. Inhibition of natural antisense transcripts in vivo results in gene-specific transcriptional up-

- regulation. *Nat Biotechnol.* 2012; 30 (5): 453-459. DOI: 10.1038/nbt.2158
19. Punzi G., Ursini G., Shin J., Kleinman J.E., Hyde T.M., Weinberger D.R. Increased expression of MARCKS in post-mortem brain of violent suicide completers is related to transcription of a long., noncoding., antisense RNA. *Mol. Psychiatry.* 2014; 19: 1057-1059. DOI: 10.1038/mp.2014.41
 20. Zhou Y., Lutz P.E., Wang Y.C., Ragoussis J., Turecki G. Global long non-coding RNA expression in the rostral anterior cingulate cortex of depressed suicides. *Transl. Psychiatry.* 2018; 8 (1): 224. DOI: 10.1016/j.engstruct.2018.02.049
 21. Liang P., Sun Y., Li Y., Liang Y. Association between single nucleotide polymorphisms within lncRNA NON-HSAT102891 and depression susceptibility in a chinese population. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2023; 19: 293-302. DOI: 10.2147/NDT.S393498
 22. Punzi G., Ursini G., Viscanti G., Radulescu E., Shin J.H., Quarto T., Catanesi R., Blasi G., Jaffe A.E., Deep-Soboslay A., Hyde T.M., Kleinman J.E., Bertolino A., Weinberger D.R. Association of a noncoding rna postmortem with suicide by violent means and in vivo with aggressive phenotypes. *Biol Psychiatry.* 2019; 85 (5): 417-424. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.11.002
 23. Gottesman I.I., Gould T.D. The endophenotype concept in psychiatry; etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* 2003; 160 (4): 636-645. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.4.636
 24. Min J.L., Hemani G., Hannon E., Dekkers K.F., Castilho-Fernandez J., Luijk R., et al. Genomic and phenotypic insights from an atlas of genetic effects on DNA methylation. *Nat Genet.* 2021; 53 (9): 1311-1321. DOI: 10.1038/s41588-021-00923-x
 25. Mullins N., Kang J., Campos A.I., Coleman J.R.I., Edwards A.C., Galfalvy H., et al. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Bipolar Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Eating Disorders Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; German Borderline Genomics Consortium; MVP Suicide Exemplar Workgroup; V.A. Million Veteran Program; Agerbo E., Børglum A.D., Breen G., Erlangsen A., Esko T., Gelernter J., Hougaard D.M., et al. Dissecting the Shared Genetic Architecture of Suicide Attempt., Psychiatric Disorders., and Known Risk Factors. *Biol Psychiatry.* 2022; 91 (3): 313-327. DOI: 10.1016/j.biopsych.2021.05.029
 26. Policicchio S., Washer S., Viana J., Iatrou A., Burrage J., Hannon E., Turecki G., Kaminsky Z., Mill J., Dempster E.L., Murphy T.M. Genome-wide DNA methylation meta-analysis in the brains of suicide completers. *Transl Psychiatry.* 2020; 10 (1): 69. DOI: 10.1038/s41398-020-0752-7
 27. Wang Q., Roy B., Turecki G., Shelton R.C., Dwivedi Y. Role of complex epigenetic switching in Tumor Necrosis Factor- α upregulation in the prefrontal cortex of suicide subjects. *Am J Psychiatry.* 2018; 175 (3): 262-274. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.16070759
 28. Postolache T.T., Wadhawan A., Rujescu D., Hoisington A.J., Dagdag A., Baca-Garcia E., Lowry C.A., Okusaga O.O., Brenner L.A. *Toxoplasma gondii.*, suicidal behavior., and intermediate phenotypes for suicidal behavior. *Front Psychiatry.* 2021; 12: 665-682. DOI: 10.3389/fpsy.2021.665682
 29. Yin K., Xu C., Zhao G., Xie H. Epigenetic Manipulation of Psychiatric Behavioral Disorders Induced by *Toxoplasma gondii.* *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12: 803-502. DOI: 10.3389/fcimb.2022.803502
 30. Fond G., Capdevielle D., Macgregor A., Attal J., Larue A., Brittner M., Ducasse D., Boulenger J.P. *Toxoplasma gondii*; un rôle potentiel dans la genèse de troubles psychiatriques. Une revue systématique de la littérature [*Toxoplasma gondii*; a potential role in the genesis of psychiatric disorders]. *Encephale.* 2013; 39 (1): 38-43. (French) DOI: 10.1016/j.encep.2012.06.014
 31. Hakimi M.A., Olias P., Sibley L.D. *Toxoplasma* Effectors Targeting Host Signaling and Transcription. *Clin Microbiol Rev.* 2017; 30 (3): 615-645. DOI: 10.1128/CMR.00005-17
 32. Pappas G., Roussos N., Falagas M.E. Toxoplasmosis snapshots; global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol.* 2009; 39 (12): 1385-1394. DOI: 10.1016/j.ijpara.2009.04.003
 33. Cheng Y.Z., Xu L.S., Chen B.J., Li L.S., Zhang R.Y., Lin C.X., Lin J.X., Li Y.S., Li Y.R., Fang Y.Y., Lin K.Q., Zheng G.B. [Survey on the current status of important human parasitic infections in Fujian province]. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi.* 2005; 23 (5): 283-287. (Chinese)
 34. Sutterland A.L., Kuin A., Kuiper B., van Gool T., Leboyer M., Fond G., de Haan L. Driving us; the association of *Toxoplasma gondii* with suicide attempts and traffic accidents - a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2019; 49 (10): 1608-1623. DOI: 10.1017/S0033291719000813
 35. Amouei A., Moosazadeh M., Nayeri Chegeni T., Sarvi S., Mizani A., Pourasghar M., Hosseini Teshnizi S., Hosseinejad Z., Dodangeh S., Pagheh A., Pourmand A.H., Daryani A. Evolutionary puzzle of *Toxoplasma gondii* with suicidal ideation and suicide attempts; An updated systematic review and meta-analysis. *Transbound Emerg Dis.* 2020; 21. DOI: 10.1111/tbed.13550
 36. Postolache T.T., Wadhawan A., Rujescu D., Hoisington A.J., Dagdag A., Baca-Garcia E., Lowry C.A., Okusaga O.O., Brenner L.A. *Toxoplasma gondii.*, suicidal behavior., and intermediate phenotypes for suicidal behavior. *Front Psychiatry.* 2021; 12: 665-682. DOI: 10.3389/fpsy.2021.665682
 37. Pierre-Louis E., Etheridge M.G., de Paula Baptista R., Khan A., Chasen N.M., Etheridge R.D. Disruption of *Toxoplasma gondii*-Induced Host Cell DNA Replication Is Dependent on Contact Inhibition and Host Cell Type. *mSphere.* 2022; 7 (3): e0016022. DOI: 10.1128/msphere.00160-22
 38. Braun L., Brenier-Pinchart M.P., Hammoudi P.M., Cannella D., Kieffer-Jaquinod S., Vollaire J., Josserand V., Touquet B., Couté Y., Tardieux I., Bougdour A., Hakimi M.A. The *Toxoplasma* effector TEEGR promotes parasite persistence by modulating NF- κ B signalling via EZH2. *Nat Microbiol.* 2019; 4 (7): 1208-1220. DOI: 10.1038/s41564-019-0431-8
 39. Barbosa J.L., Béla S.R., Ricci M.F., Noviello M.L.M., Cartelle C.T., Pinheiro B.V., Vitor R.W.A., Arantes R.M.E. Spontaneous *T. gondii* neuronal encystment induces structural neuritic network impairment associated with changes of tyrosine hydroxylase expression. *Neurosci*

- Lett.* 2020; 718; 134-721. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134721
40. Mahmoud M.E., Ihara F., Fereig R.M., Nishimura M., Nishikawa Y. Induction of depression-related behaviors by reactivation of chronic *Toxoplasma gondii* infection in mice. *Behav Brain Res.* 2016; 298 (Pt B): 125-133. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.11.005
 41. McFarland R., Wang Z.T., Jouroukhin Y., Li Y., Mychko O., Coppens I., Xiao J., Jones-Brando L., Yolken R.H., Sibley L.D., Pletnikov M.V. AAH2 gene is not required for dopamine-dependent neurochemical and behavioral abnormalities produced by *Toxoplasma* infection in mouse. *Behav Brain Res.* 2018; 347: 193-200. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.03.023
 42. Matowicka-Karna J., Dymicka-Piekarska V., Kemon H. Does *Toxoplasma gondii* infection affect the levels of IgE and cytokines (IL-5., IL-6., IL-10., IL-12., and TNF-alpha)? *Clin Dev Immunol.* 2009; 2009: 374-696. DOI: 10.1155/2009/374696
 43. Janelidze S., Mattei D., Westrin Å., Träskman-Bendz L., Brundin L. Cytokine levels in the blood may distinguish suicide attempters from depressed patients. *Brain Behav Immun.* 2011; 25 (2): 335-339. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.10.010
 44. Ortiz-Guerrero G., Gonzalez-Reyes R.E., de-la-Torre A., Medina-Rincón G., Nava-Mesa M.O. Pathophysiological Mechanisms of Cognitive Impairment and Neurodegeneration by *Toxoplasma gondii*. *Infection. Brain Sci.* 2020; 10 (6): 369. DOI: 10.3390/brainsci10060369
 45. Galfalvy H., Zalsman G., Huang Y.Y., Murphy L., Rosoklija G., Dwork A.J., Haghighi F., Arango V., Mann J.J. A pilot genome wide association and gene expression array study of suicide with and without major depression. *World J Biol Psychiatry.* 2013; 14 (8): 574-582. DOI: 10.3109/15622975.2011.597875
 46. Piras I.S., Huentelman M.J., Pinna F., Paribello P., Solmi M., Murru A., Carpiniello B., Manchia M., Zai C.C. A review and meta-analysis of gene expression profiles in suicide. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2022; 56: 39-49. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2021.12.003
 47. Omrani M.D., Bushehri B., Bagheri M., Salari-Lak S., Alipour A., Anoshae M.R., Massomi R. Role of IL-10 -1082., IFN-gamma +874., and TNF-alpha -308 genes polymorphisms in suicidal behavior. *Arch Suicide Res.* 2009; 13 (4): 330-339. DOI: 10.1080/13811110903266418
 48. Chai Z., Gong J., Zheng P., Zheng J. Inhibition of miR-19a-3p decreases cerebral ischemia/reperfusion injury by targeting IGFBP3 in vivo and in vitro. *Biol Res.* 2020; 53 (1): 17. DOI: 10.1186/s40659-020-00280-9
 49. Li Y., Yang W., Li J., Zhang Y., Zhang L., Chen S., He L., Zhang Y. Relationship between serum insulin-like growth factor 1 levels and ischaemic stroke; a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2022; 12 (6): e045776. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-045776
 50. O'Connor DB., Ferguson E., Green J.A., O'Carroll R.E., O'Connor R.C. Cortisol levels and suicidal behavior; A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2016; 63: 370-379. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.011
 51. Thomas N., Armstrong C.W., Hudaib A.R., Kulkarni J., Gurvich C. A network meta-analysis of stress mediators in suicide behaviour. *Front Neuroendocrinol.* 2021; 63: 100-946. DOI: 10.1016/j.yfrne.2021.100946
 52. Chang C.C., Tzeng N.S., Kao Y.C., Yeh C.B., Chang H.A. The relationships of current suicidal ideation with inflammatory markers and heart rate variability in unmedicated patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2017; 258: 449-456. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.08.076
 53. Kappellmann N., Arloth J., Georgakis M.K., Czamara D., Rost N., Ligthart S., Khandaker G.M., Binder E.B. Dissecting the association between inflammation., metabolic dysregulation., and specific depressive symptoms; a genetic correlation and 2-sample mendelian randomization study. *JAMA Psychiatry.* 2021; 78 (2): 161-170. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3436
 54. Козлов В.А., Сапожников С.П., Карышев П.Б., Воронов Л.Н. Локальный амилоидоз шишковидной железы. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66 (1): 104-111. [Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Karyshev P.B., Voronov L.N. Local amyloidosis of the pineal gland. *Pathological physiology and experimental therapy.* 2022; 66 (1): 104-111.] (In Russ) DOI: 10.25557/0031-2991.2022.01.104-111
 55. McIntyre R.S., Carvalho I.P., Lui L.M.W., Majeed A., Masand P.S., Gill H., Rodrigues N.B., Lipsitz O., Coles A.C., Lee Y., Tamura J.K., Iacobucci M., Phan L., Nasri F., Singhal N., Wong E.R., Subramaniapillai M., Mansur R., Ho R., Lam R.W., Rosenblat J.D. The effect of intravenous., intranasal., and oral ketamine in mood disorders; A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2020; 276: 576-584. DOI: 10.1016/j.jad.2020.06.050
 56. Hochschild A., Grunebaum M.F., Mann J.J. The rapid anti-suicidal ideation effect of ketamine; A systematic review. *Prev Med.* 2021; 152 (1): 106-524. DOI: 10.1016/j.ypmed.2021.106524.
 57. Xiong J., Lipsitz O., Chen-Li D., Rosenblat J.D., Rodrigues N.B., Carvalho I., Lui L.M.W., Gill H., Narsi F., Mansur R.B., Lee Y., McIntyre R.S. The acute antisuicidal effects of single-dose intravenous ketamine and intranasal esketamine in individuals with major depression and bipolar disorders; A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2021; 134: 57-68. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.12.038
 58. Dean R.L., Marquardt T., Hurducas C., Spyridi S., Barnes A., Smith R., Cowen P.J., McShane R., Hawton K., Malhi G.S., Geddes J., Cipriani A. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults with bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 10 (10): CD011611. DOI: 10.1002/14651858.CD011611.pub3
 59. Zhou W., Wang N., Yang C., Li X.M., Zhou Z.Q., Yang J.J. Ketamine-induced antidepressant effects are associated with AMPA receptors-mediated upregulation of mTOR and BDNF in rat hippocampus and prefrontal cortex. *Eur Psychiatry.* 2014; 29 (7): 419-423. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2013.10.005
 60. Röszer T. Understanding the Mysterious M2 Macrophage through Activation Markers and Effector Mechanisms. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 816460. DOI: 10.1155/2015/816460
 61. Nowak W., Grendas L.N., Sanmarco L.M., Estecho I.G., Arena Á.R., Eberhardt N., Rodante D.E., Aoki M.P., Daray F.M., Carrera Silva E.A., Errasti A.E. Pro-inflammatory monocyte profile in patients with major depressive disorder and suicide behaviour and how ketamine induces anti-inflammatory M2 macrophages by NMDAR and mTOR. *EBioMedicine.* 2019; 50: 290-305. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.10.063

62. Chang H.C., Lin K.H., Tai Y.T., Chen J.T., Chen R.M. Lipoteichoic acid-induced TNF- α and IL-6 gene expressions and oxidative stress production in macrophages are suppressed by ketamine through downregulating Toll-like receptor 2-mediated activation of ERK1/2 and NF κ B. *Shock*. 2010; 33 (5): 485-492. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181c3cea5
63. Chang Y., Lee J.J., Hsieh C.Y., Hsiao G., Chou D.S., Sheu J.R. Inhibitory effects of ketamine on lipopolysaccharide-induced microglial activation. *Mediat. Inflamm*. 2009; 705379. DOI: 10.1155/2009/705379. 2009
64. Yuhas Y., Ashkenazi S., Berent E., Weizman A. Immunomodulatory activity of ketamine in human astroglial A172 cells; possible relevance to its rapid antidepressant activity. *J. Neuroimmunol*. 2015; 282: 33–38. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.03.012
65. Beurel E., Joep R.S. Inflammation and lithium; clues to mechanisms contributing to suicide-linked traits. *Transl Psychiatry*. 2014; 4 (12): e488. DOI: 10.1038/tp.2014.129
66. Isung J., Aeinehband S., Mobarrez F., Mårtensson B., Nordström P., Asberg M., Piehl F., Jokinen J. Low vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in cerebrospinal fluid of suicide attempters. *Transl Psychiatry*. 2012; 2 (11): e196. DOI: 10.1038/tp.2012.123
67. Black C., Miller B.J. Meta-analysis of cytokines and chemokines in suicidality; distinguishing suicidal versus nonsuicidal patients. *Biol Psychiatry*. 2015; 78 (1): 28-37. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.10.014
68. Maneglier B., Rogez-Kreuz C., Spreux-Varoquaux O., Malleret B., Théron P., Samah B., Drouet I., Dormont D., Advenier C., Clayette P. Comparative effects of two type I interferons, human IFN- α and ovine IFN- τ on indoleamine-2,3-dioxygenase in primary cultures of human macrophages. *Fundam Clin Pharmacol*. 2007; 21 (1): 29-34. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2006.00460.x
69. Bradley K.A., Case J.A., Khan O., Ricart T., Hanna A., Alonso C.M., Gabbay V. The role of the kynurenine pathway in suicidality in adolescent major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2015; 227 (2-3): 206-212. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.03.031
70. Williams E., Stewart-Knox B., Helander A., McConville C., Bradbury I., Rowland I. Associations between whole-blood serotonin and subjective mood in healthy male volunteers. *Biol Psychol*. 2006; 71 (2): 171-174. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2005.03.002
71. Hunt C., Macedo E.C.T., Suchting R., de Dios C., Leal V.A.C., Soares J.C., Dantzer R., Teixeira A.L., Selvaraj S. Effect of immune activation on the kynurenine pathway and depression symptoms—A systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2020; 118: 514–523. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.08.010
72. Tanaka M., Spekker E., Szabo A., Polyák H., Vécsei L. Modelling the neurodevelopmental pathogenesis in neuropsychiatric disorders. Bioactive kynurenines and their analogues as neuroprotective agents—In celebration of 80th birthday of professor Peter Riederer. *J. Neural Transm*. 2022; 129: 627–642. DOI: 10.1007/s00702-022-02513-5
73. Kim H., Chen L., Lim G., Sung B., Wang S., McCabe M.F., Rusanescu G., Yang L., Tian Y., Mao J. Brain indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to the comorbidity of pain and depression. *J Clin Invest*. 2012; 122 (8): 2940-1954. DOI: 10.1172/JCI61884
74. Schwieler L., Larsson M.K., Skogh E., Kegel M.E., Orhan F., Abdelmoaty S., Finn A., Bhat M., Samuelsson M., Lundberg K., Dahl M.L., Sellgren C., Schuppe-Koistinen I., Svensson C., Erhardt S., Engberg G. Increased levels of IL-6 in the cerebrospinal fluid of patients with chronic schizophrenia – significance for activation of the kynurenine pathway. *J Psychiatry Neurosci*. 2015; 40 (2): 126-133. DOI: 10.1503/jpn.140126
75. Urata Y., Koga K., Hirota Y., Akiyama I., Izumi G., Takamura M., Nagai M., Harada M., Hirata T., Yoshino O., Kawana K., Fujii T., Osuga Y. IL-1 β increases expression of tryptophan 2,3-dioxygenase and stimulates tryptophan catabolism in endometrioma stromal cells. *Am J Reprod Immunol*. 2014; 72 (5): 496-503. DOI: 10.1111/aji.12282
76. Umhau J.C., George D.T., Heaney R.P., Lewis M.D., Ursano R.J., Heilig M., Hibbeln J.R., Schwandt M.L. Low vitamin D status and suicide; a case-control study of active duty military service members. *PLoS One*. 2013; 8 (1): e51543. DOI: 10.1371/journal.pone.0051543
77. Zhang Y., Leung D.Y., Richers B.N., Liu Y., Remigio L.K., Riches D.W., Goleva E. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol*. 2012; 188 (5): 2127-2135. DOI: 10.4049/jimmunol.1102412
78. Ventorp F., Barzilay R., Erhardt S., Samuelsson M., Träskman-Bendz L., Janelidze S., Weizman A., Offen D., Brundin L. The CD44 ligand hyaluronic acid is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and is associated with increased blood-brain barrier permeability. *J Affect Disord*. 2016; 193: 349-354. DOI: 10.1016/j.jad.2015.12.069
79. Torres-Platas S.G., Cruceanu C., Chen G.G., Turecki G., Mechawar N. Evidence for increased microglial priming and macrophage recruitment in the dorsal anterior cingulate white matter of depressed suicides. *Brain Behav Immun*. 2014; 42: 50-59. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.05.007
80. Schnieder T.P., Trencavska I., Rosoklija G., Stankov A., Mann J.J., Smiley J., Dwork A.J. Microglia of prefrontal white matter in suicide. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014; 73 (9): 880-890. DOI: 10.1097/NEN.000000000000107
81. Steiner J., Bielau H., Brisch R., Danos P., Ullrich O., Mawrin C., Bernstein H.G., Bogerts B. Immunological aspects in the neurobiology of suicide; elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *J Psychiatr Res*. 2008; 42 (2): 151-157. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2006.10.013
82. Baharikhooob P., Kolla N.J. Microglial Dysregulation and Suicidality; A Stress-Diathesis Perspective. *Front Psychiatry*. 2020; 11: 781. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00781
83. Wisłowska-Stanek A., Kołosowska K., Maciejak P. Neurobiological basis of increased risk for suicidal behaviour. *Cells*. 2021; 10 (10): 2519. DOI: 10.3390/cells10102519
84. Sandhu J.K., Wu K.K., Bui T.L., Armstrong A.W. Association Between Atopic Dermatitis and Suicidality; A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019; 155 (2): 178-187. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.4566
85. Qin P., Waltoft B.L., Mortensen P.B., Postolache T.T. Suicide risk in relation to air pollen counts; a study based on data from Danish registers. *BMJ Open*. 2013; 3 (5): e002462. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-002462
86. Li Z., Yang Y., Dong C., Li L., Cui Y., Zhao Q., Gu Z. The prevalence of suicidal ideation and suicide attempt in

EPIGENETICS, GENETICS AND BIOCHEMISTRY OF SUICIDE

V.A. Kozlov, A.V. Golenkov, F.V. Orlov

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia; pooh12@yandex.ru

Abstract:

The development of molecular biology methods has made it possible to identify new, previously unknown mechanisms of the formation of the suicidal phenotype and suicidal behavior. This allowed specialists in the field of suicidology to regard the suicidal phenotype as an independent polygenic and multifactorial pathology that can accompany mental illness as a comorbid condition. *The aim of the publication* is to systematize the known literature data on persistent biochemical changes associated with the suicidal phenotype. Epigenetic, genetic and biochemical markers associated with suicidal behavior and suicides of persons without previous mental illnesses, as well as molecular biological analysis of suicide cases in patients with major depressive disorder are considered. Analysis of modern literature – publications of direct studies of biological material obtained from individuals with suicidal behavior and suicide victims, as well as meta-analyses – gives grounds to consider the main cause of the suicidal phenotype to be neuroinflammation and/or penetration into the cerebrospinal fluid through the genetically compromised blood-brain barrier of inflammatory cytokines formed in individuals with long-term debilitating chronic inflammatory diseases (latent *Toxoplasma infection gondii*, rheumatoid diseases, atopic dermatitis, bronchial asthma). Neuroinflammation, which forms the suicidal phenotype, is realized as a result of single nucleotide polymorphisms of genes associated with homeobox and immune response genes, such as interleukins -2, -4, 6, tumor necrosis factor. While interleukin-8 may have a protective effect. In addition, the suicidal phenotype is most likely associated with a genetically determined disorder of tryptophan metabolism caused by activation of the kynurenine pathway with concomitant depletion of the serotonin pool and induction neuroinflammation of the kynurenine type. Chronic neuroinflammation changes psychotype and behavior towards the formation of a suicidal phenotype. As a result, the individual creates a social environment around himself that contributes to the aggravation of neuroinflammation and suicide as the final outcome of the disease. It was concluded that the suicidal phenotype is formed by neuroinflammation.

Keywords: suicide, single nucleotide polymorphisms, epigenetics, genetics, biochemistry, neuroinflammation, kynurenine, *Toxoplasma gondii*, ketamine, lithium salts, cholecalciferol

Вклад авторов:

V.A. Kozlov: разработка концепции статьи, сбор материала, дизайн иллюстративного материала, написание и редактирование текста рукописи;

A.V. Golenkov: уточнение концепции статьи, сбор материала и редактирование текста рукописи;

F.V. Orlov: сбор материала, написание и редактирование текста рукописи.

Authors' contributions:

V.A. Kozlov: the article concept development, collection of material, design of illustrative material, writing and editing of the text of the manuscript;

A.V. Golenkov: the article concept clarification, collection of material and editing of the text of the manuscript;

F.V. Orlov: collecting material, writing and editing the text of the manuscript.

Финансирование: Данное исследование не имело финансовой поддержки.

Financing: The study was performed without external funding.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 22.08.2023. Принята к публикации / Accepted for publication: 13.09.2023.

Для цитирования: Козлов В.А., Голеньков А.В., Орлов Ф.В. Эпигенетика, генетика и биохимия суицидов. *Суицидология.* 2023; 14 (3): 27-50. doi.org/10.32878/suiciderus.23-14-03(52)-27-50

For citation: Kozlov V.A., Golenkov A.V., Orlov F.V. Epigenetics, genetics and biochemistry of suicide. *Suicidology.* 2023; 14 (3): 27-50. (In Russ / Engl) doi.org/10.32878/suiciderus.23-14-03(52)-27-50

РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ТОКСОПЛАЗМОЗА

В. В. ВАСИЛЬЕВ, В. Н. ТИМЧЕНКО, И. С. ВАСИЛЬЕВА

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С. М. КИРОВА
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Терапия — один из краеугольных камней проблемы токсоплазмоза. Сложные взаимоотношения в системе «паразит—хозяин», формирующиеся в результате заражения человека токсоплазмами, определяют многолетнюю персистенцию возбудителя, характер течения заболевания, особенности диагностических и лечебных подходов. Прямая зависимость между способностью иммунной системы макроорганизма к поддержанию баланса иммунного ответа и клиническими проявлениями токсоплазмоза обуславливает актуальность адекватного выбора стратегии и тактики терапии.

Лечение токсоплазмоза у детей является достаточно сложной задачей. Возрастные особенности формирования иммунного ответа, ограничения в использовании ряда этиотропных препаратов в педиатрической практике диктуют необходимость разработки строгих показаний к проведению терапии. В отличие от большинства инфекционных заболеваний в лечении токсоплазмоза может быть успешно использована специфическая патогенетическая терапия, которая в ряде случаев является серьезной альтернативой антипротозойной.

Анализ опубликованных материалов и клинической практики показывает, что нередко наблюдается недостаточное знание показаний и способов проведения терапии токсоплазмоза у детей, критериев эффективности проводимого лечения.

Токсоплазмцидное действие сульфаниламидов, пириметамипа и их комбинаций было доказано в экспериментальных исследованиях более 50 лет назад

[1]. В последние десятилетия установлено токсоплазмцидное действие ряда новых средств, таких как клиндамицин, азитромицин, мепрон, дапсон, применявшихся в комбинации с пириметамином или самостоятельно у больных СПИДом [2—4]. Однако клиническая эффективность этих препаратов оказалась недостаточной, особенно у пациентов без СПИД и больных с токсоплазмными хориоретинитами [5—6].

Сегодня все без исключения исследователи признают, что ни один из препаратов не позволяет достичь полной санации ни в эксперименте, ни в клинических наблюдениях, несмотря на различные дозы, курсы и пути введения.

Установлено, что все токсоплазмцидные препараты оказывают действие на внеклеточно расположенных возбудителей и, в меньшей степени, на «свежие» цисты [1, 3, 4]. Применение антипротозойных средств в острую стадию заболевания снижает число формирующихся цист [7, 8], а у беременных на 50—60 % уменьшает риск рождения ребенка с манифестными проявлениями врожденного токсоплазмоза [9]. В то же время частота повторных обострений манифестной формы хронической стадии токсоплазмоза при проведении терапии антипротозойными препаратами в любом режиме составляет до 79% [5, 10—13].

В последние годы появились работы, посвященные изучению возможности использования цитокинов и интерферонов в терапии экспериментального токсоплазмоза и проявлений этого заболевания у больных

ВИЧ-инфекцией [14, 15]. Сведения об эффективности этих препаратов пока малочисленны.

Метод специфической десенсибилизации путем повторного введения комплекса антигенов токсоплазм, предложенный в 1948 г. J. Frenkel, в течение многих лет успешно использовался в лечении обострений манифестной формы хронической стадии токсоплазмоза (частота рецидивов не превышает 5%). В последнее время такая терапия в нашей стране проводится большей частью в клинике инфекционных болезней ВМедА [12, 13].

Принципиальной особенностью терапевтических подходов к лечению токсоплазмоза у детей является необходимость дифференцировать терапию в зависимости от способа заражения (врожденный или приобретенный токсоплазмоз). Кроме того, большое значение имеет возраст ребенка на момент выявления заболевания, так как не все методы могут использоваться в любом возрасте с одинаковой эффективностью.

Имеющиеся в специализированной литературе сведения по терапии токсоплазмоза у детей весьма разнообразны и в большей степени посвящены врожденному заболеванию [16—21]. Лечение приобретенного токсоплазмоза рассматривается, в основном, в контексте отдельных клинических наблюдений за больными с острой стадией болезни [22, 23].

Показания к проведению терапии токсоплазмоза у детей. На сегодняшний день не вызывает сомнения, что все случаи врожденного токсоплазмоза подлежат обязательно лечению. Однако мнения исследователей о критериях диагноза врожденного токсоплазмоза и, соответственно, показаниях к лечению и формах его проведения (препараты, дозы, пути введения, курс) весьма различны. Врожденный токсоплазмоз не имеет патогномичных клинических симптомов, а лабораторное подтверждение диагноза может потребовать значительного времени (например, при отсутствии синтеза специфических IgM иммунной системой новорожденного). В связи с этим в ряде случаев показания к назначению терапии по поводу подозрения на врожденный токсоплазмоз являются достаточно широкими, особенно в первые 6 мес. жизни [2, 21, 24].

Однако, с учетом рекомендуемой в литературе продолжительности антипротозойной терапии врожденного токсоплазмоза, представляется необходимым доказать этиологическую роль токсоплазм в клинических проявлениях заболевания. При этом важное значение имеет правильное серологическое обследование как ребенка (особенно в период новорожденности), так и матери. Это касается как использования адекватных тест-систем, позволяющих оценить количественную характеристику специфических антител, так и правильной интерпретации полученных результатов.

В настоящее время проведение антипротозойной терапии показано в ситуациях, когда у ребенка в возрасте до 3 мес. доказан врожденный токсоплазмоз (независимо от степени выраженности клинических проявлений), а также при невозможности исключить это заболевание, когда у ребенка имеются клинические проявления незавершенного инфекционного процесса. В последнем случае необходимо исключить другие синдромосходные внутриутробные инфекции

(например, ЦМВИ). Характер и объем патогенетической терапии определяется ведущими синдромами.

Менее определенное мнение существует в отношении необходимости антипротозойной терапии при выявлении признаков врожденного токсоплазмоза у грудных детей в возрасте старше 3 мес. В эти сроки, как правило, диагностируются те случаи заболевания, когда острая стадия токсоплазмоза протекала либо субклинически, либо завершилась к рождению без формирования клинически значимых резидуальных явлений. Поводом к проведению обследования обычно являются судорожный синдром, манифестирующий на фоне лихорадочных состояний любого генеза, отставание в развитии, выявление очагов хориоретинита [2, 10, 24].

В этой ситуации (впервые выявленный врожденный токсоплазмоз в возрасте от 3 мес. до года) антипротозойная терапия может быть оправдана, если имеются клинико-лабораторные признаки незавершенного инфекционного процесса, в частности — субфебрилитет, лимфаденит, острый хориоретинит, обнаруживаются специфические IgM выше порога экстинции и т.д. (заключительный этап острой стадии или манифестная форма хронической стадии). Клинические проявления заболевания, как правило, не угрожают жизни пациента, поэтому до назначения терапии следует максимально доказательно установить этиологию болезни.

При отсутствии у ребенка клинико-лабораторных признаков продолжающегося инфекционного процесса (латентная форма хронической стадии) токсоплазмцидные препараты не показаны, так как возбудитель уже сформировал цисты и практически недоступен для лекарств.

К возрасту 1 года острая стадия врожденного токсоплазмоза, как правило, заканчивается, увеличивается возможность развития приобретенного токсоплазмоза. Доминирующая возрастная толерантность является основной причиной того, что острая стадия приобретенного токсоплазмоза в большинстве случаев протекает субклинически и, как правило, не диагностируется. Клинические проявления манифестной формы острой стадии неспецифичны, что с учетом относительной кратковременности циркуляции IgM обуславливает редкость своевременной этиологической верификации и, соответственно, назначения адекватной терапии [2].

В клинической практике намного чаще встречаются ситуации, когда у ребенка в возрасте старше 1 года впервые диагностируется хроническая стадия токсоплазмоза. В этой ситуации уже не имеет принципиального значения, является заболевание врожденным или приобретенным. Следует отметить, что у детей дошкольного возраста обострения манифестной формы хронической стадии приобретенного токсоплазмоза наблюдаются крайне редко, и, как правило, такое течение заболевания является следствием внутриутробной инвазии.

Как показания к лечению, так и объем динамического наблюдения определяется формой заболевания (латентная или хроническая), наличием резидуальных явлений острой стадии и состоянием органов и систем. Дети с латентной формой хронической стадии токсоплазмоза не нуждаются в этиотропной терапии,

при наличии хориоретинита вне обострения показана специфическая иммунотерапия токсоплазмой (СИТТ) для предупреждения рецидива. При документированном обострении манифестной формы хронической стадии токсоплазмоза показан весь комплекс терапии (курс токсоплазмидных препаратов с последующей СИТТ).

Таким образом, этиотропная терапия токсоплазмоза у детей показана:

- детям в возрасте до 3 мес. жизни — при доказанном врожденном токсоплазмозе, а также невозможности исключить это заболевание вне зависимости от выраженности клинических проявлений;

- детям в возрасте 3—12 месяцев (впервые выявленный врожденный токсоплазмоз) — при наличии клинико-лабораторных признаков продолжающегося инфекционного процесса;

- детям старше 1 года — при документированной острой стадии заболевания вне зависимости от выраженности клинических проявлений, а также в период обострения манифестной формы хронической стадии.

Исходя из собственного опыта, мы считаем, что СИТТ показана детям в возрасте старше 5 лет в период обострения манифестной формы хронической стадии, а также при латентной форме с наличием хориоретинита.

Организация лечения, режим. Лечение новорожденных и детей младшего возраста с клинически выраженными проявлениями токсоплазмоза целесообразно проводить в условиях стационара, профиль отделения зависит от доминирующих признаков заболевания.

При наличии нейроинфекции или сепсиса больной, независимо от возраста, должен находиться в ОРИТ неврологического или соматического профиля. В случаях, когда ведущим проявлением является поражение органа зрения предпочтительнее госпитализировать ребенка в офтальмологическое отделение (данная ситуация требует парабюльбарного введения глюкокортикостероидов и постоянного контроля состояния глазного дна).

При стертом или субклиническом течении острой стадии и в период обострения манифестной формы хронической стадии как врожденного, так и приобретенного токсоплазмоза лечение может проводиться в условиях дневного стационара, лечение детей в возрасте старше 5 лет — амбулаторно.

Медикаментозная терапия. Подходы к лечению различных форм токсоплазмоза должны быть индивидуализированы с учетом особенностей иммунопатогенетических механизмов их формирования.

Врожденный токсоплазмоз. Наиболее подробно вопросы лечения врожденного токсоплазмоза изучены в работах французских и американских исследователей [1, 2, 9, 16, 25].

В случаях наличия у новорожденного проявлений септической формы токсоплазмоза рекомендуется назначать пириметамин в первые 2 дня по 2 мг/кг/сутки (в 2 приема), затем — по 1 мг/кг/сутки (в 2 приема) в течение 2—6 мес., в дальнейшем по 1 мг/кг/сутки 3 раза в неделю перорально. Одновременно внутрь назначаются сульфадiazин (или другой препарат группы сульфаниламидов короткого действия) по 50 мг/кг 2 раза в сутки и фолиевая кислота (фолиат кальция, лейковорин) по 10 мг 3 раза в неделю для купирова-

ния миелотоксического действия пириметамина и сульфаниламидов. Общая продолжительность «три-терапии» как минимум, 12 месяцев. В последние годы появились сведения о большей эффективности 24-месячной антипротозойной терапии врожденного токсоплазмоза [11, 25].

Некоторые авторы, учитывая достаточно высокую частоту нежелательных эффектов пириметамина и сульфаниламидов, рекомендуют чередовать 4-недельные курсы «три-терапии» с 4-недельным приемом внутрь спирамицина по 100 мг (300 тыс. ЕД) кг/сутки (общая продолжительность терапии — до 12 мес.).

Отечественные специалисты предлагают другой вариант терапии циклами: пириметамин 5 суток (1 мг/кг/сутки), сульфаниламидный препарат 7 суток (100 мг/кг/сутки), фолиевая кислота (5 мг/кг 3 раза в неделю) в течение всего курса лечения. Между курсами — перерыв в приеме антипротозойных препаратов 7—14 дней, число циклов — 2—3, при рецидиве — повторение курса. Они же указывают, что в лечении могут применяться комбинированные препараты пириметамина и сульфаниламидов: фансидар (содержит 25 мг пириметамина и 500 мг сульфадоксина — сульфаниламидного препарата сверхдлительного действия), меткельфин (25 мг пириметамина и 500 мг сульфалена), дозы которых рассчитываются по пириметамину [21].

Сведения об эффективности клиндамицина, рокситромицина, мепрона, котримоксазола до сегодняшнего дня весьма разноречивы [1, 3—5, 7, 8, 26].

Учитывая, что «чистых» препаратов пириметамина в РФ не выпускается, а комбинированные формы ограничено доступны, мы рекомендуем использовать спирамицин по 300 тыс. ЕД/кг/сутки в течение не менее 3 мес., при сохраняющихся проявлениях инфекционного процесса — до 6 мес.

Этот же антибиотик можно применять в лечении стертых и субклинических форм врожденного токсоплазмоза в той же дозировке в течение 2—4 недель.

В случае впервые выявленного врожденного токсоплазмоза у ребенка в возрасте от 3 мес. до года антипротозойная терапия назначается при наличии признаков продолжающейся острой стадии или формирования манифестной формы хронической стадии токсоплазмоза. Дозы, путь и кратность введения, продолжительность курса такие же, как при стертой и субклинической формах врожденного токсоплазмоза у новорожденных.

При отсутствии признаков продолжающегося инфекционного процесса больной не нуждается в антипротозойной терапии, на первое место выходят патогенетические и симптоматические методы лечения, направленные на купирование резидуальных явлений перенесенной острой стадии врожденного токсоплазмоза.

Патогенетическая и симптоматическая терапия проводятся в соответствии с доминирующими синдромами. Учитывая, что в основе развития манифестной формы хронической стадии заболевания ведущую роль играет гиперчувствительность замедленного типа к антигенам токсоплазм (ГЧЗТ-тох), рекомендуется назначение антигистаминных препаратов в возрастных дозировках, показана профилактика кишечного дисби-

оза. При некупируемой гидроцефалии может быть рекомендовано оперативное лечение (шунтирование).

При лечении пириметамином и сульфаниламидами необходимо еженедельно контролировать показатели клинических анализов крови и мочи (риск развития миелодепрессии и уrolитиаза).

Приобретенный токсоплазмоз. Острая стадия приобретенного токсоплазмоза характеризуется доминированием Th1-типа иммунного ответа (особенно, на начальных этапах). Эволюционно обусловленные высококоразвитые механизмы выживания возбудителя способствуют его длительной персистенции, формированию ГЧЗТ-fox и, при отсутствии иммунного дисбаланса (иммунодефицита) у хозяина, развитию латентной формы хронической стадии заболевания. Исходя из этого, основу терапии острой стадии токсоплазмоза должно составлять относительно длительное применение токсоплазмцидных препаратов с целью максимально полного уничтожения доступного возбудителя и предупреждения формирования манифестной формы хронической стадии заболевания [27].

У детей в возрасте от года до 9 лет наиболее целесообразно назначение спирамицина по 150—300 тыс. ЕД/кг/сутки в течение 14 дней. Детям старшего возраста может быть рекомендован одновременный прием доксициклина (в первые сутки 200 мг, со вторых по десятые — по 100 мг) и метронидазола (250—500 мг/сут) в течение 10 дней. Одновременно назначаются антигистаминные препараты, зубиотики.

Механизм обострений манифестной формы хронической стадии токсоплазмоза принципиально отличается от острой стадии болезни. В основе их развития лежит не «реактивация» самого возбудителя, а срыв толерантности макроорганизма с возобновлением (усилением) иммуноопосредованного цитолиза инфицированных клеток. В этом случае терапия должна быть направлена не столько на уничтожение максимально возможного числа возбудителей, сколько на восстановление нарушенного баланса типов иммунного ответа, активацию завершенности фагоцитоза («токсоплазмцидной» функции макрофагов) и восстановление толерантности [27].

В период обострения манифестной формы хронической стадии токсоплазмоза у детей в возрасте до 5 лет показан курс антипротозойной терапии спирамицином по 150—300 тыс. ЕД/кг/сутки в течение 14 дней. Детям старше 5 лет рекомендуется двухэтапная терапия: курс спирамицина или комбинации доксициклина с метронидазолом продолжительностью 7 дней с последующей СИТТ (эффективность — более 90%).

При наличии острого (обострения) хориоретинита, независимо от стадии токсоплазмоза, длительность антипротозойной терапии составляет до 4 недель. В связи с этим, предпочтительнее использовать спирамицин. Хороший противорецидивный эффект обеспечивают курсы СИТТ, проводимые через 4—6 мес. после купирования острого воспалительного процесса на глазном дне и, повторно, через 12 мес. (частота рецидивов — менее 1%).

Критерии эффективности терапии. Многочисленные исследования показывают, что эффективность лечения той или иной формы токсоплазмоза определяется сте-

пенью улучшения самочувствия пациента, разрешения объективных клинических проявлений (купирование лимфаденита, гепатолиенального синдрома, признаков энцефалита, сепсиса, уменьшение площади очага хориоретинита и т.д.), исчезновением гиперчувствительности к антигенам токсоплазм и результатами проспективного наблюдения.

В соответствии с общепринятыми критериями, результаты серологических исследований не могут быть использованы для оценки эффективности проведенного лечения токсоплазмоза. Концентрации специфических антител не коррелируют ни с выраженностью клинических проявлений манифестных форм заболевания, ни с их продолжительностью, ни с частотой рецидивов [2, 4, 5, 7, 12, 25, 27]. В собственных исследованиях показано, что этиотропная терапия острой стадии токсоплазмоза не влияет на скорость исчезновения специфических IgM и концентрацию IgG. Проведение комплексной (этиотропная + СИТТ) терапии у больных манифестной формой хронического токсоплазмоза также не приводит к значимому изменению концентрации специфических антител [27]. С этих позиций назначение повторных серологических исследований с целью «оценки» эффективности лечения является недопустимым.

Объективными критериями эффективности терапии являются положительные изменения в клинической картине и инструментальных данных (МРТ, ЭЭГ, ЭКГ и др.), отсутствие (или минимизация) резидуальных явлений у больных септическими формами токсоплазмоза. Об эффективности лечения обострения манифестной формы хронической стадии токсоплазмоза свидетельствуют переход положительной внутрикожной пробы с неконцентрированными антигенами токсоплазм в отрицательную через 6 месяцев после проведения комплексного лечения, купирование лимфаденита, гепатолиенального синдрома, отсутствие рецидива в течение 3 лет и более (при хориоретините — в течение 5 лет) после проведенного комплексного лечения. Лечение стертой и субклинической форм острого токсоплазмоза считается эффективным при формировании латентной формы хронической стадии заболевания.

Успех терапии токсоплазмоза у детей определяется своевременностью этиологической диагностики, правильностью оценки стадии и формы заболевания, адекватным выбором средств и методов терапии.

Литература:

1. Derouin F. Anti-toxoplasmosis drugs // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* — 2001. — Vol. 2, № 10. — P. 1368—1374.
2. Montoya J., Remington J. S. Infection due to *Toxoplasma gondii* / In G. L. Mandell, J. E. Bennet, R. S. Dolin. *Principles and practice in infectious diseases.* — 5th ed. — New York: Chirchill Livingstone, 2000. — P. 2858—2888.
3. Effects of drug therapy on *Toxoplasma* cysts in an animal model of acute and chronic disease / P. D. Gormley et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1998. — Vol. 39, № 7. — P. 1171—1175.
4. Spencer C. M. Atovaquone. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in opportunistic infections / C. M. Spencer, K. I. Goa. // *Drugs.* — 1995. — Vol. 50, № 1. — P. 176—196.
5. Bosch-Driessen L. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadi-

- azinc for the treatment of ocular toxoplasmosis / L. Bosch-Driessen, F. Verbraak, M. Suttorp-Schulten // *Am. J. Ophthalmol.* — 2002. — Vol. 134, № 1. — P. 34—40.
6. Holland G. An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis / G. Holland, K. Lewis // *Am. J. Ophthalmol.* — 2002. — Vol. 134, № 1. — P. 102—114.
 7. Draganov V. Macrolides: pharmacology and clinical use / V. Draganov, R. Nikolov, S. Lazarov // *Vutr. Boles.* — 2000. — Vol. 32, № 4. — P. 13—17.
 8. Araujo F. G. Rifapentine is active in vitro and in vivo against *Toxoplasma gondii* / F. G. Araujo, A. A. Khan, J. S. Remington // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1996. — Vol. 40, № 6. — P. 1335—1337.
 9. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year / W. Foulon et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 180, № 2. — P. 410—415.
 10. Pavesio C. E. *Toxoplasma gondii* and ocular toxoplasmosis: pathogenesis / C. E. Pavesio, S. Lightman // *Br. J. Ophthalmol.* — 1996., — Vol. 80, № 12. — P. 1099—1107.
 11. Borkowski P. K. New trends in ocular toxoplasmosis the review // *Przegl. Epidemiol.* — 2001. — Vol. 55, № 4. — P. 483—493.
 12. Казанцев А. П. Токсоплазмоз. — Л.: Медицина, 1985. — 168 с.
 13. Лобзин Ю. В. Приобретенный токсоплазмоз: критерии диагностики и принципы лечения / Ю. В. Лобзин, В. В. Васильев // *Рос. мед. журн.* — 2001. — № 2. — С. 43—45.
 14. Tawfeek G. M. Prophylactic efficacy of recombinant IL-12, clindamycin alone or in combination against experimental reactivated toxoplasmosis / G. M. Tawfeek, N. M. Oteifa, M. A. Mustafa // *J. Egypt. Soc. Parasitol.* — 2001. — Vol. 31, № 3. — P. 853—866.
 15. Fung H. B. Treatment regimens for patients with toxoplasmic encephalitis / H. B. Fung, H. L. Kirschenbaum // *Clin. Ther.* — 1996. — Vol. 18, № 6. — P. 1037—1056.
 16. Congenital toxoplasmosis: 10-year follow up / M. Mombro et al. // *Eur. J. Pediatr.* — 1995. — Vol. 154, № 8. — P. 635—639.
 17. Neurologic and developmental outcome in treated congenital toxoplasmosis / N. Roizen et al. // *Pediatrics.* — 1995. — Vol. 95, № 1. — P. 11—20.
 18. Congenital toxoplasma gondii infection diagnosed by PCR amplification of peripheral mononuclear blood cells from a child and mother / T. Bergstrom et al. // *Scand. J. Infect. Dis.* — 1998. — Vol. 30, № 2. — P. 202—204.
 19. Congenital toxoplasmosis: a review / J. C. Jones et al. // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 2001. — Vol. 56, № 5. — P. 296—305.
 20. Beazley D. M. Toxoplasmosis / D. M. Beazley, R. S. Egerman // *Semin. Perinatol.* — 1998. — Vol. 22, № 4. — P. 332—338.
 21. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. — М.: ГОУ ВУНМЦМЗ РФ, 2001. — С. 41—52.
 22. Acquired toxoplasmosis of a submandibular lymph node in a 13-year-old boy: case report / B. Azaz et al. // *Pediatr. Dent.* — 1994 — Vol. 16, № 5. — P. 378.
 23. Purpura thrombopenique peripherique associe a une toxoplasmosse acquise / D. Michez et al. // *Rev. Med. Brux.* — 1998. — Vol. 19, № 3. — P. 135—137.
 24. Robert-Gangneux F. Contribution of new techniques for the diagnosis of congenital toxoplasmosis // *Clin. Lab.* — 2001. — Vol. 47, № 3—4. — P. 135—41.
 25. Remington J. S, Klein J. O. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. — 5th ed. — Philadelphia: Saunders, 2001. — 290 p.
 26. Drugs for parasitic infections. The Medical letter (April, 2002). — P. 10. [www.medletter.com].
 27. Васильев В. В. Приобретенный токсоплазмоз у лиц молодого возраст (патогенез, диагностика, лечение, военно-врачебная экспертиза): Автореф. дисс. ... д.м.н. — ВМедА. — С.-Пб., 2002. — 36 с.