

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МАЛЫХ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ ИЗ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С НЕСУИЦИДАЛЬНЫМ САМОПОВРЕЖДЕНИЕМ

© 2023 г. И. Н. Мишин^{1, *}, М. С. Зинчук¹, Т. А. Дружкова¹,
Н. В. Гуляева^{1, 2}, А. Б. Гехт^{1, 3}, А. А. Яковлев^{1, 2}

¹ГБУЗ “Научно-практический психоневрологический центр
им. З.П. Соловьева” Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

²ФГБУН “Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии” РАН,
Москва, Россия

³ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова”, Москва, Россия

Поступила в редакцию 02.06.2023 г.

После доработки 03.06.2023 г.

Принята к публикации 04.06.2023 г.

Цель исследования — определение количественных характеристик малых внеклеточных везикул (мВВ) в крови пациентов с несуйцидальным самоповреждением (НССП) и сравнение концентрации и размеров мВВ у пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР) с НССП и без такового, а также оценка связи размеров и концентрации мВВ в выборке с такими параметрами как выраженность ситуативной и личностной тревоги, депрессии и суицидального риска. В исследовании были включены 28 пациентов (11 м./17 ж.) с текущим эпизодом большой депрессии и как минимум пятью эпизодами НССП за последние 12 мес. (основная группа, средний возраст 28.3 года) и 28 пациентов с большой депрессией идентичных по полу и возрасту без НССП на протяжении жизни (группа сравнения). Оценка психического состояния пациентов проводилась с помощью интервью MINI, опросника депрессии Бека — II (BDI II) и шкалы тревоги Спилбергера. Выделение мВВ из крови проводилось с помощью преципитации полиэтиленгликолем (ПЭГ) и гель-фильтрации. Размер и концентрацию выделенных частиц оценивали с помощью динамического светорассеяния (ДРС) и анализа траекторий наночастиц (АТН). Группы значительно различались по выраженности депрессии по опроснику BDI-II, шкале ситуационной тревоги Спилбергера и шкале личностной тревоги Спилбергера. Оценка суицидального риска, проведенная по соответствующему модулю опросника MINI, выявила в группе пациентов с НССП значимо большее число участники со средним и высоким суицидальным риском. Из крови пациентов основной группы и группы сравнения была выделена фракция мВВ. Не было выявлено различий в концентрации и размерах мВВ между группами пациентов с депрессией с и без НССП. Также нам не удалось выявить зависимости концентрации и размеров мВВ от выраженности депрессии, ситуативной и личностной тревоги и тяжести суицидального риска. Заключение: НССП у лиц с большим депрессивным расстройством связано с более тяжелым течением расстройства (большая выраженность депрессии, ситуативной и личностной тревоги), а также более высоким суицидальным риском. Наше исследование не выявило отличий количественных характеристик мВВ у пациентов с депрессивным эпизодом с и без НССП. Будущие исследования должны быть направлены на исследование структурных отличий и функциональных особенностей мВВ при НССП.

Ключевые слова: несуйцидальное самоповреждающее поведение, депрессия, суицидальность, малые внеклеточные везикулы, динамическое светорассеяние, анализ траекторий наночастиц

DOI: 10.31857/S1027813323040180, EDN: OTSQGM

Список сокращений

НССП — несуйцидальное самоповреждающее поведение

ВВ — внеклеточные везикулы

мВВ — малые внеклеточные везикулы

ДРС — динамическое светорассеяние

АТН — анализ траектории наночастиц

ПЭГ — полиэтиленгликоль

БДР — большое депрессивное расстройство

ПРЛ — пограничное расстройство личности

ИФА — иммуноферментный анализ

* Адресат для корреспонденции: 115419, Москва, ул. Донская, д. 43, e-mail: docmishin@vk.com.

ВВЕДЕНИЕ

Самоубийство является одной из ведущих предотвратимых причин преждевременной смерти. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в год около 0.7 млн человек умирает в результате самоубийства, при этом число совершающих суицидальную попытку намного больше [1]. В отличие от многих других ведущих причин смерти, таких как онкологические и кардиологические заболевания, показавших постепенное снижение уровня смертности за последние десятилетия [2, 3], уровень самоубийств среди молодых людей за предшествующие 45 лет вырос в мире на 60% [4].

Предотвращение суицидального поведения затруднено отсутствием надежных предикторов, в особенности среди лиц из групп высокого риска совершения попытки. Суицидальное поведение имеет сложный генез, определяющийся взаимодействием разноуровневых переменных, включающих, среди прочих социально-демографические факторы [5], факторы окружающей среды, психологические [6–8] и биологические факторы [9], в том числе генетические переменные [10]. Ряд клинических факторов, таких как наличие болевого синдрома, нарушений сна, некоторые неврологические и многие психические расстройства связаны с повышенным суицидальным риском [11–15]. В то же время даже среди лиц с расстройствами настроения, представляющих собой группу особо высокого риска развития суицидального поведения [16, 17], лишь малая часть совершает суицидальную попытку. По данным Nock et al. (2013) только около трети подростков с суицидальными мыслями совершали суицидальную попытку в течение жизни [18]. В связи с этим особое значение приобретает исследование механизмов, участвующих в переходе от суицидальной идеи к суицидальной попытке в группах высокого риска [19].

К числу наиболее значимых клинических факторов риска совершения суицидальной попытки относится НССП, которое определяется как социально несанкционированное прямое повреждение тканей тела без суицидальных намерений [20]. Данный феномен широко распространен как в клинических выборках, так и в общей популяции. По данным ряда исследований, в последние десятилетия в мире происходит рост числа лиц, практикующих НССП [21]. Griep et al. (2022) выявили, что опыт НССП является предиктором совершения в будущем суицидальной попытки. Особенно этот эффект прослеживается у женщин и лиц с диагнозом пограничного расстройства личности (ПРЛ), расстройств настроения или представленностью в клинической картине симптомов депрессии [22]. Одним из механизмов, облегчающих переход от суицидальной идеи к совер-

шению суицидальной попытки, лицами с опытом НССП, является формирующаяся в результате систематических самоповреждений “привычность” переживания боли и вида крови [23, 24]. В то же время постепенно накапливаются данные, свидетельствующие о вовлеченности генетических [25, 26] и эпигенетических [27] механизмов, а также изменений в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [28], автономной нервной системе [29] и системе восприятия боли [30]. Однако, до настоящего времени, сохраняются пробелы в понимании биологических механизмов развития самоповреждающего поведения, а также противоречия в результатах исследований некоторых биологических коррелятов НССП [31]. Последние отчасти могут быть связаны с недостатками дизайна исследований и относительно малым количеством участников, что требует их проверки новыми экспериментами [31, 32].

Новым направлением в изучении этиопатогенеза психических расстройств стали исследования внеклеточных везикул (ВВ), в особенности, экзосом [33]. ВВ — это гетерогенная группа частиц размером от 50 нм до 5 мкм, включающая в себя везикулы, происходящие из эндосом (в этом случае они называются экзосомами) и плазматической мембраны (в этом случае они называются эктосомами) и выделяемые большинством типов клеток [34]. Малыми называются ВВ, если их размер не превышает 200 нм. Экзосомы — мВВ эндосомального происхождения диаметром от 50 до 150 нм (в среднем 100 нм). Последовательная инвагинация ограничивающей мембраны первичной эндосомы приводит к образованию мультивезикулярных телец, которые впоследствии сливаются с плазматической мембраной и высвобождают свое содержимое (мВВ) во внеклеточную среду. мВВ содержат различные макромолекулы, включая ДНК, РНК, липиды, метаболиты, а также цитозольные и поверхностные белки клетки [35]. Они выделяются большинством типов клеток и могут быть обнаружены практически в любой биологической жидкости (кровь, моча, спинномозговая жидкость, слюна и т.д.) [36]. В настоящее время доказано, что мВВ играют важную роль в физиологии и патологии ЦНС, поскольку они представляют собой путь локальной и дистанционной коммуникации между нейронами и глиями, а также клетками других органов и тканей [37]. Из-за своей способности пересекать гематоэнцефалический барьер, и груза, который переносят мВВ (особенно микроРНК из-за их плеiotропности), они являются многообещающими кандидатами в биомаркеры и потенциально содержат клинически значимую информацию [38, 39]. Поиск маркеров состояний при психических расстройствах является основной целью изучения мВВ в психиатрии. С этой целью проводятся исследования мВВ при таких психических рас-

стройствах как как шизофрения [38, 40] и биполярное расстройство [41], а также для оценки суицидального риска [42]. Кроме того, были выявлены изменения экзосомального профиля при различных болевых синдромах [43], что делает особенно перспективным изучение мВВ при НССП — расстройстве в основе которого лежит парадоксальное улучшение эмоционального состояния в ответ на болевые стимулы.

Существуют исследования, сравнивающие особенности концентрации и размеров мВВ в крови пациентов с психическими расстройствами. Yakovlev et al. (2019) определили, что концентрация мВВ в сыворотке крови, оцененная с использованием методов ДРС, АТН и ИФА, была статистически значимо повышена у пациентов с БДР по сравнению со здоровыми добровольцами [44]. Chen et al. (2023) с использованием АТН показали, что у пациентов с легким когнитивным нарушением концентрация мВВ в сыворотке крови была достоверно выше, а диаметр был меньше по сравнению со здоровым контролем [45]. В работе Rani et al. (2021), при исследовании концентрации и размеров мВВ в слюне у пациентов с болезнью Альцгеймера, было также установлено, что концентрация мВВ в слюне у этих пациентов достоверно выше по сравнению с здоровым контролем [46].

На сегодняшний день существуют лишь единичные исследования, посвященные изучению роли мВВ в формировании НССП. Целью настоящего исследования была отработка протокола выделения мВВ у пациентов с НССП и сравнение концентрации и размеров мВВ у пациентов с большой депрессией с НССП и без такового, а также оценка связи размеров и концентрации мВВ с такими параметрами как выраженность ситуативной и личностной тревоги, депрессии и суицидального риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты. Исследование типа случай-контроль проводилось в ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы (ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ) с сентября 2022 г. по ноябрь 2022 г. Методом сплошного набора было включено 28 пациентов с текущим эпизодом большой депрессии и НССП за последние 12 мес. (основная группа) и затем была набрана группа сравнения из 28 пациентов с большой депрессией идентичных по полу и возрасту без НССП на протяжении жизни (общий размер выборки исследования 56 человек). Диагноз психического расстройства устанавливался опытным врачом-психиатром на основании результатов интервью Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI v 7.0.2) [47]. Критерии включения: 1) диагноз БДР

(текущий депрессивный эпизод), 2) возраст от 18 лет и старше, 3) свободное владение русским языком, 4) возможность дать информированное согласие и соблюдать протокол исследования, 5) количество биологического материала (сыворотка крови), достаточное для анализа мВВ; 6) для участников основной группы — соответствие диагностическим критериям НССП, представленным в секции III DSM-5TR [48]. Критерии исключения: 1) когнитивные нарушения (оценка 24 балла и меньше по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE) [49], 2) первичные психотические расстройства в настоящее время или в прошлом, наличие гипоманиакальных или маниакальных фаз на протяжении жизни, 3) тяжелые сопутствующие соматические (например, сахарный диабет, аутоиммунные или онкологические заболевания) и неврологические расстройства (например, эпилепсия, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона). Все пациенты подписали форму информированного согласия для участия в исследовании до выполнения любых процедур, предусмотренных протоколом исследования. Все образцы крови были взяты в день обращения до назначения медикаментозной терапии. В дальнейшем пациенты получали медикаментозную терапию, предусмотренную протоколом лечения большой депрессии (TAU — treatment as usual). Для оценки тяжести депрессии использовали русскоязычную версию опросника депрессии Бека — II (BDI II) [50]. Для измерения личностной и ситуативной тревожности использовали русскоязычную версию опросника Спилбергера State-Trait Anxiety Inventory (STAI) [51]. Исследование проведено в полном соответствии с принципами Хельсинской декларации [52]. Дизайн исследования одобрен Локальным комитетом по этике научных исследований ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ.

Материал для исследования. Материалом для исследования служила сыворотка крови. Забор крови у пациентов проводили из локтевой вены в утренние часы натощак. Известно, что на образование мВВ оказывает влияние множество факторов, поэтому процедура взятия крови и преаналитический этап подготовки проб были максимально стандартизированы. Для всех проб были соблюдены одинаковые условия, а именно: время и способ забора крови, тип моновет и размер иглы (21.5 G); промежуток времени (не более 30 мин) и температура в помещении между взятием крови и центрифугированием (22–23°C); условия центрифугирования; условия хранения биологического материала на всех этапах анализа. У всех пациентов кровь брали до назначения терапии.

Выделение мВВ. Исследование выполнено с использованием оборудования Центра коллективного пользования № 40606 ИВНД и НФ РАН “Функциональное картирование мозга”.

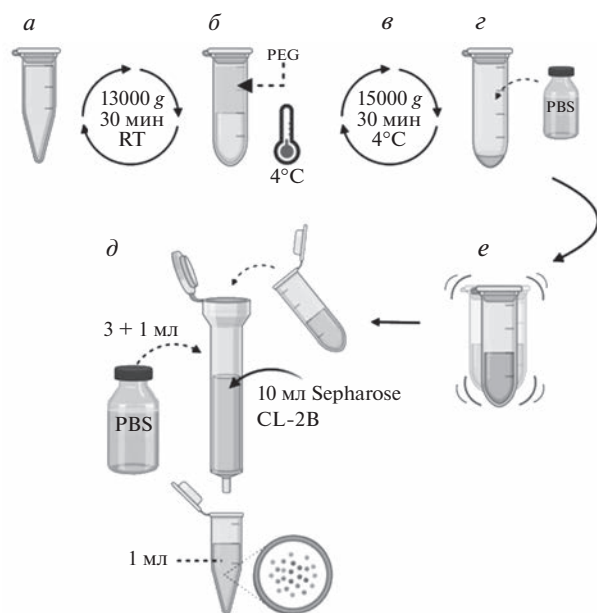


Рис. 1. На рисунке представлен протокол выделения малых внеклеточных везикул. Подробное описание каждого этапа см. в тексте.

Для избавления от крупных примесей, агрегатов макромолекул и остатков клеток сыворотку быстро размораживали при 37°C и центрифугировали при 13000 *g* 30 мин при комнатной температуре (рис. 1а). Для получения грубой фракции мВВ, супернатант переносили в новые пробирки, смешивали 1 к 1 с 6% полиэтиленгликолем (PEG 6000) и охлаждали 30 мин при 4°C (рис. 1б). После этого исследуемый материал центрифугировали при 1500 *g* 30 мин при 4°C (рис. 1в). В результате в осадок выпадала грубая фракция мВВ, которую отмывали небольшим количеством водно-солевого буфера (PBS) (рис. 1г). Затем осадок растворяли в PBS для дальнейшего выделения (рис. 1д). Для получения чистой фракции мВВ растворенный осадок подвергали гель-фильтрации через колонку, набитую Sepharose CL-2B в объеме 10 мл (наносили 0.5 мл пробы, промывали 3 мл PBS, проводили элюцию в 1 мл PBS) (рис. 1е). В результате гель-фильтрации получали фракцию везикул, необходимую для последующего изучения. Чтобы удостовериться, что полученные везикулы являются мВВ диаметром от 50 до 150 нм, в дальнейшем проводили инструментальное определение размеров везикул с помощью ДРС и АТН.

Анализ траекторий наночастиц. АТН выполняли на приборе NanoSight NS300 (Malvern Panalytical, Великобритания). Этот метод является наиболее распространенным методом, используемым для оценки концентраций и размеров ВВ в растворе. Этот метод опирается на измерение характерного движения мВВ (и наночастиц в це-

лом) в растворе на основе броуновского движения [53]. Каждый образец разводили в 200 раз в 0.05% NP-40, прокачивали с помощью шприцевого насоса через проточную кювету и записывали два видео по 30 с каждое. Полученные видео обрабатывали при следующих настройках встроенной программы обработки видеофайлов: Detect Threshold: 5, Blur Size: 2-pass, Max Jump Distance: Manual: 12.0 pix.

Динамическое светорассеяние. ДРС также известно как фотонная корреляционная спектроскопия, является альтернативным методом измерения размера мВВ [54]. ДРС фракции мВВ определяли с помощью прибора Zetasizer Nano S производства Malvern Panalytical (Великобритания). В кварцевую кювету наливали 1 мл разведенной в 5 раз в 0.05% NP-40 фракции мВВ и определяли светорассеяние за четыре повтора по 20 с каждый. Оборудование позволяет определить число отраженных фотонов, выражаемое в тысячах фотонов в секунду, *kcps*. Общее число отраженных фотонов используется для вычисления размера частиц, но может служить и самостоятельным параметром, характеризующим образец. В нашей предыдущей работе мы показали, что число фотонов является надежным показателем, характеризующим число мВВ в образце [44].

Статистический анализ и представление результатов. Статистическую обработку результатов проводили в программе StatPlus:macPro ver.8. Для сравнения групп использовали дисперсионный анализ, для анализа связи между переменными использовали ранговую корреляцию Спирмена. В качестве апостериорного теста использовали *U*-критерий Манна–Уитни. Для сравнения качественных переменных использовали критерий χ -квадрат. Достоверным считали уровень значимости $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основную группу составили 28 пациентов с эпизодом униполярной депрессии и НССП: мужской пол при рождении имели 11 (39.3%), женский — 17 (60.7%) пациентов. Средний возраст участников составил 28.3 года (самый младший участник — 19 лет, самый старший участник — 38 лет). Контроль был составлен из пропорции 1 : 1, полностью совпадал по полу и психиатрическому диагнозу с основной группой. Группы значительно различались по выраженности депрессии по опроснику BDI-II (34.9 балла в группе с НССП против 26.0 баллов в группе сравнения; $p < 0.001$); шкале ситуационной тревоги Спилбергера (63.6 балла в группе НССП против 56.8 баллов в группе сравнения; $p < 0.01$) и шкале личностной тревоги Спилбергера (65.2 балла в группе НССП против 57.8 баллов в группе сравнения; $p < 0.01$). Оценка суицидального риска, проведенная по соответ-

Таблица 1. Социо-демографические и клинические характеристики исследованных групп

Параметр	НССП (<i>n</i> = 28)	Без НССП (<i>n</i> = 28)	<i>P</i> -значение
Пол, мужчины	11 (39.3%)	11 (39.3%)	нд*
Средний возраст, лет	28.3	28.2	нд*
Семейное положение			
В браке, <i>n</i> (%)	5 (18%)	8 (29%)	нд**
Вдовство, <i>n</i> (%)	1 (4%)	0 (0%)	
Развод, <i>n</i> (%)	2 (7%)	3 (11%)	
Холост, <i>n</i> (%)	15 (53%)	16 (57%)	
В отношениях, <i>n</i> (%)	5 (18%)	1 (3%)	
Образование			
Высшее/неоконченное высшее, <i>n</i> (%)	23 (82%)	23 (82%)	нд**
Среднее специальное, <i>n</i> (%)	2 (7%)	4 (14%)	
Среднее, <i>n</i> (%)	3 (11%)	1 (4%)	
Трудовая занятость			
Работает, <i>n</i> (%)	13 (46%)	12 (43%)	нд**
Не работает, <i>n</i> (%)	14 (50%)	12 (43%)	
Учеба, <i>n</i> (%)	1 (4%)	4 (14%)	
Клинические шкалы			
BDI II, баллы	34.9	26.0	<i>p</i> < 0.001*
Шкала Спилбергера (Ситуационная), баллы	63.6	56.8	<i>p</i> < 0.01*
Шкала Спилбергера (Личностная), баллы	65.2	57.8	<i>p</i> < 0.01*
MINI, суицидальный риск			
Нет риска/низкий риск, N	7	23	<i>p</i> < 0.0001**
Средний/высокий риск, N	21	5	

* *U*-критерий Манна–Уитни; ** тест χ -квадрат.

ствующему модулю опросника MINI, также выявила различия между группами. В группе пациентов с БДР и НССП участники со средним и высоким суицидальным риском встречались значительно чаще ($p < 0.0001$; согласно тесту χ -квадрат). Основные социо-демографические и клинические данные групп представлены в табл. 1.

Основные количественные характеристики выделенных мВВ представлены в табл. 2. АТН не выявил значимой разницы в размере (95.3 нанометров в группе НССП против 93 нанометра группы сравнения; $p = 0.4$) и концентрации мВВ ($8.96E+10$ частиц/мл в группе НССП против $9.48E+10$ частиц/мл группы сравнения; $p = 0.7$). ДРС также не выявил достоверных различий в размерах (85.9 нанометров в группе НССП против 85.6 нанометров контроля; $p = 0.67$) и уровне сигнала (2663.42 kcps в группе НССП против 2747.72 kcps контроля; $p = 0.86$).

Дополнительно нами была проведена оценка связи размеров и концентрации мВВ в выборке с такими параметрами как выраженность ситуативной и личностной тревоги, депрессии и суицидального риска. Поскольку АТН является одним из основных методов определения количественных характеристик мВВ [34], дальнейший анализ проводился с использованием результатов этого метода. Проведенный анализ не выявил зависимости концентрации и размера мВВ от вышеперечисленных параметров у пациентов с БДР. Результаты представлены на рис. 2.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Набор в основную группу проводился путем последовательного включения поступающих на лечение пациентов с депрессивным эпизодом и НССП. Половой и возрастной состав группы совпадают с данными литературы о преобладании

Таблица 2. Количественные характеристики мВВ из крови пациентов разных групп

Параметр	НССП (<i>n</i> = 28)	Без НССП (<i>n</i> = 28)	<i>P</i> -значение
АТН			
Диаметр, нм	95/3	93/0	нд*
Концентрация, частиц/мл	8.96E + 10	9.48 E + 10	нд*
ДРС			
Диаметр, нм	85.9	85.6	нд*
Число рассеянных фотонов, тысяч/с	2663.4	2747.7	нд*

* *U*-критерий Манна–Уитни.

среди пациентов с НССП молодых лиц женского пола [55]. Ранее данная тенденция выявлялась в исследовании московской популяции пациентов с непсихотическими психическими расстройствами [56]. В то же время преобладание женщин в выборке может быть и отражением паттерна обращения за психиатрической помощью. Полученные нами результаты подтверждают данные литературы о том, что при клинической депрессии наличие НССП связано с более тяжелыми клиническими проявлениями (выраженность депрессии, ситуативной и личностной тревоги) [57, 58], а также более высоким суицидальным риском [59, 60].

Область изучения внеклеточных везикул при психических расстройствах остается относительно новой, однако убедительные данные из других областей указывают на то, что изучение внеклеточных везикул может пролить свет на механизмы, лежащие в основе патогенеза психических заболеваний, а также повысить точность прогнозирования терапевтического ответа. Большинство проведенных исследований в области самоповреждающего поведения посвящены изучению роли микроРНК в патогенезе суицидального поведения, с использованием данных, полученных в ходе изучения мВВ [61]. На сегодняшний день нам удалось найти лишь 2 исследования, изучающие роль микроРНК в патогенезе несуицидального типа самоповреждающего поведения.

В исследовании Wang et al. (2021) типа случай–контроль в выборке из 15 пациентов с депрессией, установленной согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам 5-го издания (DSM 5) [62], и опытом НССП была выявлена роль гена SIRT1 в патогенезе НССП [63]. Ранее выявлялась ассоциация данного гена с такими клиническими симптомами как когнитивные нарушения, нарушение сна, чувство вины, суицидальное поведение и симптомы сексуальной дисфункции у пациентов с депрессией. В исследовании Chen et al. (2022) у пациентов с депрессией, установленной согласно DSM 5, и опытом НССП была выявлена повышенная регуляция hsa-miR-122-5p, hsa-miR-202-5p и

hsa-miR-365a/b-3p и пониженная регуляция новых-hsa-miR-311-5p, hsa-miR-1976 и новый hsa-miR-105-5p [64]. К сожалению, оба исследования имеют свои ограничения, основанные на включении малого количества участников выборки пациентов (10 человек в исследовании Chen et al. (2022), 15 человек в исследовании Wang et al. (2021)), и связанной с этим возможной предвзятостью.

Результаты нашего исследования подтверждают потенциальную возможность использования внеклеточных везикул в исследовании этиологии и патогенеза несуицидального самоповреждения. В нашем исследовании с дизайном типа кейс-контроль с подбором пациентов идентичных по полу, возрасту и диагнозу не было выявлено различий в концентрации и размерах мВВ в зависимости от наличия или отсутствия НССП. Также нам не удалось выявить зависимости концентрации и размеров мВВ от выраженности депрессии, ситуативной и личностной тревоги и тяжести суицидального риска. Нам не удалось найти исследования сравнения подобных параметров.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Нами впервые был отработан протокол выделения мВВ и определена концентрация и размер мВВ у пациентов с БДР с и без НССП. К числу достоинств нашего исследования относится сплошной набор пациентов основной группы с депрессивным эпизодом и НССП, обратившихся за психиатрической помощью, что уменьшает вероятность ошибки при наборе. Другим достоинством является диагностика депрессивного эпизода и проведение оценки суицидального риска путем проведения интервью MINI, представляющего собой в настоящее время “золотой стандарт” диагностики. Еще одним достоинством исследования является подбор пациентов группы сравнения, полностью совпадающие по полу, возрасту и психиатрическому диагнозу.

В то же время наше исследование имеет ряд ограничений. Первое связано с половыми и возрастными характеристиками участников. В на-

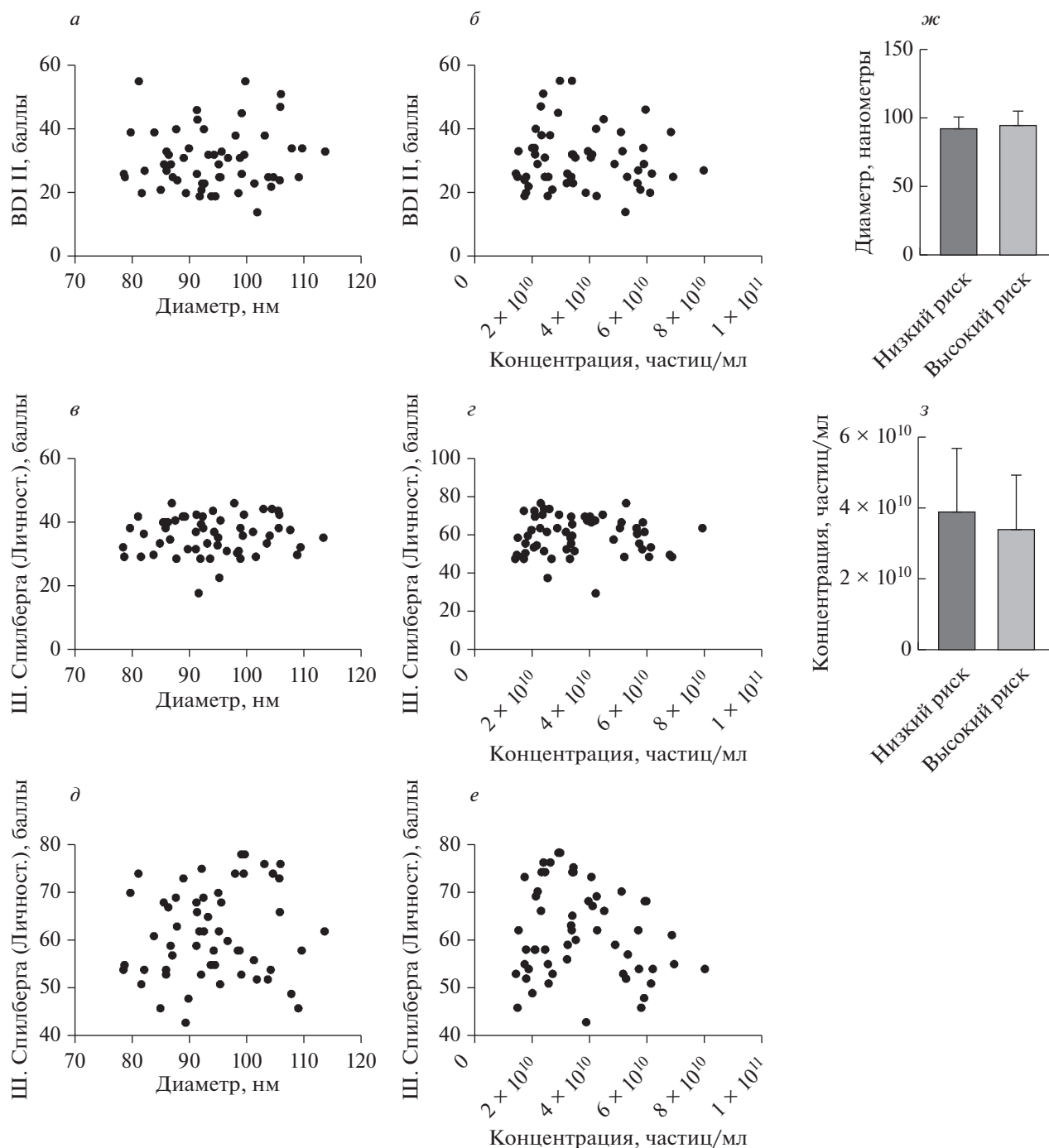


Рис. 2. На рисунке представлены результаты оценки связи размеров и концентрации мВВ в выборке с такими параметрами как выраженность депрессии (а, б), ситуативной тревоги (в, г), личностной тревоги (д, е) и суицидального риска (ж, з).

шем исследовании преобладали женщины и молодые взрослые. В то же время данное распределение отражает половозрастные характеристики лиц с НССП вообще и подобные пропорции встречаются в большинстве исследований данной клинической популяции в мире. Второе ограничение связано с большей тяжестью эмоциональ-

ных расстройств у участников основной группы, что могло повлиять на результаты. В то же время по данным большинства исследований НССП ассоциировано с более тяжелым течением психических расстройств и рядом неблагоприятных исходов, включая суицидальные попытки [65], что также нашло отражение в нашей выборке. Кли-

нический профиль участников основной группы совпадает с наблюдаемым у большинства пациентов с НССП и депрессивным эпизодом в повседневной практике врача-психиатра.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование не выявило количественных особенностей мВВ у пациентов с депрессивным эпизодом с и без НССП. Будущие исследования должны быть направлены на исследование структурных отличий и функциональных особенностей мВВ при НССП.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана Автономной некоммерческой организацией “Московский центр инновационных технологий в здравоохранении”, грант № 2412–36/22.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое одобрение. Исследование проведено в полном соответствии с принципами Хельсинской декларации. Дизайн исследования одобрен Локальным комитетом по этике научных исследований ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ.

Информированное согласие. Все пациенты подписали форму информированного согласия для участия в исследовании до выполнения любых процедур, предусмотренных протоколом исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Blasco-Fontecilla H., Artieda-Urrutia P., de Leon J.* // *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 2019. V. 28. № 5. P. 473.
2. *Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G., Ammirati E., Baddour L.M., Barengo N.C., Beaton A., Benjamin E.J., Benziger C.P. et al.* // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. V. 76. № 25. P. 2982.
3. *Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A.* // *CA Cancer J. Clin.* 2022. V. 72. № 1. P. 7–33.
4. *World Health Organization* // World Health Organization, Geneva 2021. P. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. *McMillan K.A., Enns M.W., Asmundson G.J.G., Sareen J.* // *J. Clin. Psychiatry* 2010. V. 71. № 9. P. 1168–1175.
6. *Adams D.M., Overholser J.C., Spirito A.* // *Can J. Psychiatry* 1994. V. 39. № 1. P. 43–48.
7. *Slap G., Goodman E., Huang B.* // *Pediatrics*. 2001. V. 108. № 2.
8. *Kattimani S., Sarkar S., Rajkumar R.P., Menon V.* // *J. Neurosci. Rural. Pract.* 2015. V. 6. № 2. P. 171.
9. *Thomas N., Armstrong C.W., Hudaib A.R., Kulkarni J., Gurvich C.* // *Front. Neuroendocrinol.* 2021. V. 63.
10. *Cha C.B., Franz P.J., M. Guzmán E., Glenn C.R., Kleiman E.M., Nock M.K.* // *J. Child. Psychol. Psychiatry*. 2018. V. 59. № 4. P. 460.
11. *Racine M.* // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2018. V. 87. № Pt B. P. 269–280.
12. *Dong M., Lu L., Sha S., Zhang L., Zhang Q., Ungvari G.S., Balbuena L., Xiang Y.T.* // *Psychosom. Med.* 2021. V. 83. № 7. P. 739–745.
13. *Giambarberì L., Munger Clary H.M.* // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2022. V. 22. № 8. P. 441–450.
14. *Shepard M.D., Perepezko K., Broen M.P.G., Hinkle J.T., Butala A., Mills K.A., Nanavati J., Fischer N.M., Nestadt P., Pontone G.* // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2019. V. 90. № 7. P. 822–829.
15. *Quevedo L. de A., Loret de Mola C., Pearson R., Murray J., Hartwig F.P., Gonçalves H., Pinheiro R.T., Gigante D.P., Motta J.V. dos S., Quadros L. de C.M., Barros F.C., Horta B.L.* // *Compr. Psychiatry*. 2020. V. 102.
16. *Gili M., Castellví P., Vives M., de la Torre-Luque A., Almenara J., Blasco M.J., Cebrià A.I., Gabilondo A., Pérez-Ara M.A., Lagares C., Parés-Badell O., Piqueras J.A., Rodríguez-Jiménez T., Rodríguez-Marín J., Soto-Sanz V., Alonso J., Roca M.* // *J. Affect. Disord.* 2019. V. 245. P. 152–162.
17. *Too L.S., Spittal M.J., Bugeja L., Reifels L., Butterworth P., Pirkis J.* // *J. Affect. Disord.* 2019. V. 259. P. 302–313.
18. *Nock M.K., Green J.G., Hwang I., McLaughlin K.A., Sampson N.A., Zaslavsky A.M., Kessler R.C.* // *JAMA Psychiatry*. 2013. V. 70. № 3. P. 300–310.
19. *Klonsky E.D., May A.M., Saffer B.Y.* // *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2016. V. 12. P. 307–330.
20. *Nock M.K.* // *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2010. V. 6. P. 339–363.
21. *Xiao Q., Song X., Huang L., Hou D., Huang X.* // *Front. Psychiatry*. 2022. V. 13.
22. *Griep S.K., MacKinnon D.F.* // *Arch. Suicide Res.* 2022. V. 26. № 2. P. 428–446.
23. *Boyne H., Hamza C.A.* // *Psychiatry Res.* 2022. V. 318.
24. *Stacy S.E., Pepper C.M., Clapp J.D., Reyna A.H.* // *J. Clin. Psychol.* 2022. V. 78. № 5. P. 926–937.
25. *Hankin B.L., Barrocas A.L., Young J.F., Haberstich B., Smolen A.* // *Psychiatry Res.* 2015. V. 225. № 3. P. 609–612.
26. *Gao Y., Xiong Y., Liu X., Wang H.* // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021. V. 18. № 5. P. 1–13.
27. *Martín-Blanco A., Ferrer M., Soler J., Salazar J., Vega D., Andión O., Sanchez-Mora C., Arranz M.J., Ribases M., Feliu-Soler A., Pérez V., Pascual J.C.* // *J. Psychiatr. Res.* 2014. V. 57. № 1. P. 34–40.
28. *Kaess M., Hille M., Parzer P., Maser-Gluth C., Resch F., Brunner R.* // *Psychoneuroendocrinology*. 2012. V. 37. № 1. P. 157–161.
29. *Koenig J., Rinnewitz L., Warth M., Hillecke T.K., Brunner R., Resch F., Kaess M.* // *J. Psychiatry Neurosci.* 2017. V. 42. № 3. P. 189–199.

30. Kirtley O.J., O'Carroll R.E., O'Connor R.C. // *J. Affect. Disord.* 2016. V. 203. P. 347–363.
31. Kaess M., Hooley J.M., Klimes-Dougan B., Koenig J., Plener P.L., Reichl C., Robinson K., Schmahl C., Sicoirello M., Westlund Schreiner M., Cullen K.R. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2021. V. 130. P. 228–239.
32. Sparrow-Downes V.M., Trincao-Batra S., Cloutier P., Helleman A.R., Salamatmanesh M., Gardner W., Baksh A., Kapur R., Sheridan N., Suntharalingam S., Currie L., Carrie L.D., Hamilton A., Pajer K. // *BMC Psychiatry.* 2022. V. 22. № 1.
33. Saeedi S., Israel S., Nagy C., Turecki G. // *Transl. Psychiatry.* 2019. V. 9. № 1.
34. Théry C., Witwer K.W., Aikawa E., Alcaraz M.J., Anderson J.D., Andriantsitohaina R., Antoniou A., Arab T., Archer F., Atkin-Smith G.K. et al. // *J. Extracell. Vesicles.* 2018. V. 7. № 1.
35. Kalluri R., LeBleu V.S. // *Science.* 2020. V. 367. № 6478.
36. Yáñez-Mó M., Siljander P.R.M., Andreu Z., Zavec A.B., Borràs F.E., Buzas E.I., Buzas K., Casal E., Cappello F., Carvalho J., Colás E., Cordeiro-Da Silva A., Fais S., Falcon-Perez J.M., Ghobrial I.M., Giebel B., Gimona M., Graner M., Gursel I., Gursel M., Heegaard N.H.H., Hendrix A., Kierulff P., Kokubun K., Kosanovic M., Kralj-Iglic V., Krämer-Albers E.M., Laitinen S., Lässer C., Lener T., Ligeti E., Line A., Lipps G., Llorente A., Lörvall J., Manček-Keber M., Marcilla A., Mittelbrunn M., Nazarenko I., Nolte-'t Hoen E.N.M., Nyman T.A., O'Driscoll L., Olivan M., Oliveira C., Pällinger É., del Portillo H.A., Reventós J., Rigau M., Rohde E., Sammar M., Sánchez-Madrid F., Santarém N., Schallmoser K., Ostenfeld M.S., Stoorvogel W., Stukelj R., van der Grein S.G., Helena Vasconcelos M., Wauben M.H.M., de Wever O. // *J. Extracell. Vesicles.* 2015. V. 4. № 2015. P. 1–60.
37. Janas A.M., Sapoń K., Janas T., Stowell M.H.B., Janas T. // *Biochim. Biophys. Acta.* 2016. V. 1858. № 6. P. 1139–1151.
38. Gruzdev S.K., Yakovlev A.A., Druzhkova T.A., Guekht A.B., Gulyaeva N.V. // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2019. V. 39. № 6. P. 729–750.
39. Khaspekov L.G., Yakovlev A.A. // *Neurochemical J.* 2023. V. 39. № 1. P. 1–18.
40. Wang Y., Amdanee N., Zhang X. // *Eur. Psychiatry.* 2022. V. 65. № 1.
41. Clausen A.R., Durand S., Petersen R.L., Staunstrup N.H., Qvist P. // *Genes (Basel).* 2022. V. 13. № 6.
42. Kouter K., Paska A.V. // *Epigenomics.* 2020. V. 12. № 24. P. 2219–2235.
43. D'Agnelli S., Gerra M.C., Bignami E., Arendt-Nielsen L. // *Mol. Pain.* 2020. V. 16.
44. Yakovlev A.A., Druzhkova T.A., Nikolaev R.V., Kuznetsova V.E., Gruzdev S.K., Guekht A.B., Gulyaeva N.V. // *Neurochemical Journal.* 2019. V. 13. № 4. P. 385–390.
45. Chen B., Song L., Yang J., Zhou W.Y., Cheng Y.Y., Lai Y.J. // *Neural Regen. Res.* 2023. V. 18. № 3. P. 587.
46. Rani K., Rastogi S., Vishwakarma P., Bharti P.S., Sharma V., Renu K., Modi G.P., Vishnu V.Y., Chatterjee P., Dey A.B., Nikolajeff F., Kumar S. // *J. Neurosci. Methods.* 2021. V. 347.
47. Sheehan D.V., Lecrubier Y., Sheehan K.H., Amorim P., Janavs J., Weiller E., Hergueta T., Baker R., Dunbar G.C. // *J. Clin. Psychiatry.* 1998. V. 59. № suppl. 20. P. 11980.
48. <https://www.appi.org/dsm>. Accessed March 1, 2023.
49. Cockrell J.R., Folstein M.F. // *Psychopharmacol. Bull.* 1988. V. 24. № 4. P. 689–692.
50. Beck A.T., Steer R.A., Brown G.K. // San Antonio, TX: Psychological Corporation. 1996. P. 1–82.
51. Spielberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene R.E. // *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory.* Palo Alto. Consulting Psychologists Press. 1970.
52. *World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects* // *JAMA.* 2013. V. 310. № 20. P. 2191–2194.
53. Bachurski D., Schuldner M., Nguyen P.H., Malz A., Reinert K.S., Grenzi P.C., Babatz F., Schauss A.C., Hansen H.P., Hallek M., Pogge von Strandmann E. // *J. Extracell. Vesicles.* 2019. V. 8. № 1.
54. Szatanek R., Baj-Krzyworzeka M., Zimoch J., Lekka M., Siedlar M., Baran J. // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. № 6.
55. Wilkinson P.O., Qiu T., Jesmont C., Neufeld S.A.S., Kaur S.P., Jones P.B., Goodyer I.M. // *J. Affect. Disord.* 2022. V. 306. P. 240–245.
56. Zinchuk M., Beghi M., Beghi E., Bianchi E., Avedisova A., Yakovlev A., Guekht A. // *Arch. Suicide Res.* 2022. V. 26. № 2. P. 776–800.
57. Giner-Bartolome C., Mallorquí-Bagué N., Tolosa-Sola I., Steward T., Jimenez-Murcia S., Granero R., Fernandez-Aranda F. // *Front. Psychol.* 2017. V. 8. P. 1163.
58. Lee H.S., Park K.J., Kwon Y., Shon S.H., Youngstrom E.A., Kim H.W. // *Psychiatry Investig.* 2021. V. 18. № 6. P. 561–569.
59. Asarnow J.R., Porta G., Spirito A., Emslie G., Clarke G., Wagner K.D., Vitiello B., Keller M., Birmaher B., McCracken J., Mayes T., Berk M., Brent D.A. // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* 2011. V. 50. № 8. P. 772–781.
60. Wilkinson P., Kelvin R., Roberts C., Dubicka B., Goodyer I. // *Am. J. Psychiatry.* 2011. V. 168. № 5. P. 495–501.
61. Kouter K., Paska A.V. // *Epigenomics.* 2020. V. 12. № 24. P. 2219–2235.
62. *American Psychiatric Association* // *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* May 2013.
63. Wang L., Zheng D., Liu L., Zhong G., Bi X., Hu S., Wang M., Qiao D. // *Medicine.* 2021. V. 100. № 31. P. E26747.
64. Chen Q., Liu X., Xu R., Wang X., Zhou D., Tang Y. // *Asian J. Psychiatr.* 2023. V. 80.
65. Ye Z., Xiong F., Li W. // *Front. Psychiatry.* 2022. V. 13.

Quantitative Characteristics of Small Extracellular Vesicles from the Blood of Patients with Non-Suicidal Self-Harm

I. N. Mishin^a, M. S. Zinchuk^a, T. A. Druzhkova^a,
N. V. Gulyaeva^{a, b}, A. B. Guekht^{a, c}, and A. A. Yakovlev^{a, b}

^aResearch and Clinical Center for Neuropsychiatry of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

^bDepartment of Functional Biochemistry of Nervous System, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

^cDepartment of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Objective of the study – determination of quantitative characteristics of small extracellular vesicles (sEV) in the blood of patients with non-suicidal self-injury (NSSI) and comparison of the concentration and size of sEV's in patients with major depressive disorder (MDD) with and without NSSI, as well as an assessment of the relationship between the sizes and concentrations of sEV in the sample with such parameters as the severity of situational and personal anxiety, depression and suicidal risk. The study included 28 patients (11 m./17 f.) with a current episode of major depression and at least five episodes of NSSI in the last 12 months (main group, mean age 28.3 years) and 28 patients with major depression identical in sex and age without NSSI throughout life (comparison group). Patient mental status was assessed using the MINI interview, the Beck Depression Inventory II (BDI II), and the Spielberger Anxiety Scale. Isolation of sEV from blood was carried out using polyethylene glycol (PEG) precipitation and gel filtration. The size and concentration of isolated particles were estimated using dynamic light scattering (DLS) and nanoparticle tracking analysis (ATN). The groups differed significantly in the severity of depression according to the BDI-II questionnaire, the Spielberger Situational Anxiety Scale, and the Spielberger Personality Anxiety Scale. The assessment of suicidal risk, carried out according to the corresponding module of the MINI questionnaire, revealed a significantly larger number of participants with medium and high suicidal risk in the group of patients with NSSI. The sEV fraction was isolated from the blood of the patients of the main group and the comparison group. There were no differences in the concentration and size of sEV between groups of patients with depression with and without NSSI. In our study, the dependence of the concentration and size of sEV on the severity of depression, situational and personal anxiety, and the severity of suicidal risk wasn't revealed. Conclusion: NSSI in individuals with major depressive disorder is associated with a more severe course of the disorder (greater severity of depression, situational and personal anxiety), as well as a higher risk of suicide. Our study did not reveal any differences in the quantitative characteristics of sEV in patients with a depressive episode with and without NSSI. Future studies should focus on investigating the structural differences and functional features of sEV in NSSI.

Keywords: nonsuicidal self-injury behavior, depression, suicidality, small extracellular vesicles, dynamic light scattering, nanoparticle tracking analysis