

УДК 616.89

НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ САМОПОВРЕЖДАЮЩЕГО ПОВЕДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

© 2024 г. А. Р. Протасов^{а,*}, Г. В. Рукавишников^{а,**}, Г. Э. Мазо^{а,***}

^аФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ России, Санкт-Петербург, 192019 Россия

*E-mail: alxprotasov@gmail.com

**E-mail: grigory_v_r@mail.ru

***E-mail: galina-mazo@yandex.ru

Поступила в редакцию 24.02.2024 г.

После доработки 14.11.2024 г.

Принята к публикации 30.11.2024 г.

Несуицидальное самоповреждение в рамках психических расстройств представляет собой сложный и далеко не однозначный клинический феномен, имеющий высокую распространенность среди различных групп пациентов и нередко предшествующий суицидальным намерениям. Несмотря на растущее число исследований, в настоящее время многие вопросы о роли биологических факторов в формировании самоповреждений остаются дискуссионными. В связи с этим целью данного обзора была систематизация данных о роли нейробиологических факторов в формировании несуйцидального самоповреждения. По изученным данным, одной из перспективных может являться теория о дефиците эндогенных опиоидов, согласно которой нанесение самоповреждений позволяет достичь гомеостаза и регулировать негативные эмоции путем запуска антиноцицептивной системы. Также существуют данные о роли нейроэндокринных факторов, в частности, гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГКС), предполагающие наличие компенсаторного механизма самоповреждения за счет повышенной секреции кортизола после возникновения боли. В свою очередь, гиперактивация ГГКС может быть одним из факторов, влияющих на нарушение функционирования иммунной системы и хронизацию патологического процесса. Исследования в данном направлении могут дать большее представление о мотивации этого поведения, предложить новые фармакологические способы терапевтических воздействий на эти клинические проявления, определить возможные тактики выявления риска и предотвращения несуйцидального самоповреждения, а также пролить свет в вопросах лечения расстройств настроения, в том числе для преодоления терапевтической резистентности и профилактики суицидального поведения.

Ключевые слова: самоповреждающее поведение, эндогенные опиоидные системы, нейровоспаление, расстройства настроения, нейробиологические механизмы.

DOI: 10.31857/S0301179825010057 EDN: VFOTVB

ВВЕДЕНИЕ

Несуицидальное самоповреждающее поведение (НСПП) — это преднамеренное самоповреждение

Сокращения: НСПП — несуйцидальное самоповреждающее поведение; ПРЛ — пограничное расстройство личности; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; ЦНС — центральная нервная система; АКТГ — адренкортикотропный гормон; КРГ — кортикотропин-релизинг гормон; ГГКС — гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система; ПОМК — проопиомеланокортин; СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; ГКСВ — гематологические коэффициенты системного воспаления.

поверхности тела, как правило в виде активного нанесения ран, без суицидальных намерений, включающее случайное и косвенное самоповреждающее поведение (например, курение, расстройства пищевого поведения, злоупотребление психоактивными веществами, рискованное поведение и деструктивные отношения), а также социально приемлемое поведение, такое как татуировки, пирсинг или религиозные ритуалы [9]. Эти действия обычно реализуются различными способами, например, ударами по телу, разрезами, ожогами, созданием препятствий для заживления ран и др. То есть это преднамеренное нанесение себе телесных

повреждений, которое не связано с летальным исходом и социально неприемлемое по характеру. В связи с недостаточной разработанностью концепции НСПП существуют различные варианты употребления этого термина, в том числе выделение этого состояния в отдельную классификационную единицу в DSM V [9, 29].

Сам акт самоповреждения представляет собой сложный и далеко не однозначный клинический феномен. Исследования показывают, что примерно 22% детей и подростков, почти 39% студентов и 5.5% взрослых прибегали к актам самоповреждения хотя бы один раз в жизни [29]. Хотя НСПП часто воспринимается как стремление к вниманию или манипулятивное поведение, оно имеет множество мотивов и в преобладающих случаях используется для регулирования или управления непереносимыми негативными эмоциями. Менее распространенными функциями являются самонаказание и способ выразить страдания. Описанные Favazza (2001) критерии, призванные сузить группу лиц, причиняющих себе вред, по отношению к относительно широкому понятию позже были выделены Simeon и Favazza (2001) в четыре основные категории:

1. Стереотипное самоповреждение — связанное с умственной отсталостью и аутизмом, например, повторяющиеся удары головой.

2. Серьезное самоповреждение — редкое явление, наблюдаемое в связи с психотическим состоянием, например, ослепление или самокастрация, часто являющаяся следствием психотической симптоматики.

3. Компульсивное самоповреждение — связано с такими проявлениями, как, например, трихотилломания, и включает повторяющееся поведение, такое как повреждения волос или кожи.

4. Импульсивное самоповреждение — повторяющийся и ритуализированный характер актов самоповреждений.

Последнее встречается чаще остальных и может возникать в широком контексте психических расстройств — аффективные расстройства, пограничное расстройство личности (ПРЛ), злоупотребление психоактивными веществами, тревожное расстройство, посттравматические стрессовые расстройства (ПТСР) [9].

Люди с диагнозом ПРЛ прибегают к НСПП примерно в 70–75% случаев, это единственное психическое расстройство, для которого самоповреждение является диагностическим критерием. При этом до 96% пациентов сообщают об облегчении неприятных эмоций после нанесения самоповреждения. Также сообщается, что примерно 69% людей с диссоциативными расстройствами, симптомы которых распространены среди пациентов с ПРЛ и ПТСР, имеют в анамнезе опыт

самоповреждений. У лиц с расстройствами пищевого поведения распространенность самоповреждений варьирует от 26% до 55% среди тех, у кого диагностирована нервная булимия, от 27% до 61% у тех, кто страдает нервной анорексией с подтипом “переедание-очищение”, и от 13% до 42% для ограничительного типа [29]. Данные о распространенности НСПП среди людей, у которых было диагностировано депрессивное или какое-либо другое расстройство настроения, остаются малоизученными, однако было отмечено, что наличие расстройства настроения связано с риском НСПП в анамнезе [22]. В исследовании Gul Helvacı Celik и др. [15], среди 112 пациентов с депрессивным расстройством, было обнаружено, что в 49.1% случаев наблюдалось по крайней мере одно из проявлений несуицидального самоповреждения. Lijun Kang и его коллеги, в своей работе отмечали 34.2% пациентов с депрессивным расстройством, имеющих в анамнезе несуицидальное самоповреждение [20].

Известно, что молодые люди с самоповреждающим поведением в 3 раза чаще испытывают суицидальные мысли и предпринимают попытки суицида. Это может быть обусловлено тем, что люди с таким поведением принимают все более и более разрушительные методы самоповреждения с течением времени. Так, продолжающееся самоповреждение часто предшествует самоубийству, даже если поначалу человек не проявлял намерения умереть [16].

Вышеприведенные данные указывают на необходимость ранней дифференциальной диагностики самоповреждающего поведения и подбора адекватных методов его терапии и профилактики. Понимание биологического базиса формирования данного феномена может в перспективе дать возможности для оптимизации и совершенствования диагностики и терапии. Однако биологические механизмы самоповреждающего поведения у пациентов с аффективными расстройствами до сих пор изучены недостаточно. Так, например, растет число работ о роли эндогенных опиоидных систем и воспалительного компонента при самоповреждающем поведении.

Таким образом, целью данного обзора была систематизация данных о роли нейробиологических факторов в формировании НСПП.

ПОДХОДЫ К КЛАССИФИКАЦИИ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ САМОПОВРЕЖДАЮЩЕГО ПОВЕДЕНИЯ

Nock и Prinstein [31, 32] предложили модель (рис. 1), в которой различали функции самоповреждения по двум осям: на одной — подкрепление, которое может быть отрицательным или положительным, и на перпендикулярной ей — взаимодействие, которое может быть внутриличностным



Рис. 1. Модель функции самоповреждения (по [31, 32]).

или межличностным. Пересечение этих осей демонстрирует четыре основные функции. Внутриличностное отрицательное подкрепление — с целью покончить с негативным эмоциональным состоянием. Внутриличностное позитивное подкрепление — чтобы положить конец периодам длительного оцепенения (то есть “почувствовать что-то, даже если это боль”). Межличностное негативное подкрепление — избежать нежелательных действий. Межличностное позитивное подкрепление — чтобы получить внимание или поддержку со стороны других. На сегодняшний день большая часть исследований сосредоточена на внутриличностном отрицательном подкреплении, вероятно, из-за того, что эта функция наиболее часто встречается в качестве причины участия в самоповреждении [23, 33].

Многочисленные исследования актов несуицидального самоповреждения в настоящее время были проведены на подростках, вероятно, в связи с большей распространенностью такого поведения среди этих групп. Результаты этих работ показывают, что мотив “получить облегчение от ужасного душевного состояния” был наиболее частой причиной нанесения самоповреждений у подростков, реже целью было привлечь внимание [25, 39]. Регуляция тревожных эмоциональных состояний, по-видимому, лежит в основе самоповреждений у многих людей. Регрессионный анализ, проведенный Rasmussen S., показал, что подростки, которые преследовали цель получить облегчение от тягостного душевного состояния на исходном уровне, значительно чаще повторяли самоповреждения при последующем наблюдении, чем те, которые не ссылались на этот мотив [39].

Несмотря на то, что имеются данные о значительном снижении частоты актов самоповреждения в процессе перехода от старшего подросткового к юношескому возрасту (в исследовании Moran P. и его коллег процент опрошенных подростков, совершающих НСПП в среднем возрасте 15.9, 16.4, 16.8, 17.4 лет, составлял 5.1%, 2.9%, 2.2% и 1.5 % соответственно) [28], подростки с повторяющимся

самоповреждением, по-видимому, подвержены высокому риску сохранения стратегий дисфункциональной регуляции эмоций даже после прекращения нанесения самоповреждений [9].

В исследованиях двух групп взрослых с более частыми и менее частыми самоповреждениями в анамнезе также отмечалось примерно одинаковое значительное снижение распространенности эпизодов НСПП с течением времени. Однако, пациенты с более частыми актами самоповреждений в анамнезе значительно чаще сообщали о преобладании достижения внутриличностных функций с течением времени (распространенность причин 71% и 54% в двух группах на исходном уровне, с увеличением до 78% и 67% соответственно в период 16-летнего наблюдения) [53].

РОЛЬ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ САМОПОВРЕЖДАЮЩЕМ ПОВЕДЕНИИ

Несуицидальные самоповреждения являются примером поведения, которое может способствовать ощущению контроля, что создает временные изменения в аффективном состоянии [35]. Под действием внутренних или внешних раздражителей на ткани организма запускается ноцицептивная система, которая вызывает ощущение боли, предупреждая человека о возможной опасности. Вместе с тем активируется ее антипод — антиноцицептивная система, которая призвана контролировать чрезмерные болевые сигналы, ослабляя поток ноцицептивных импульсов из ее источников, и тем самым снизить интенсивность болевого ощущения. Таким образом, боль остается под контролем и не приобретает своего патологического значения. Нейрохимические механизмы деятельности антиноцицептивной системы реализуются эндогенными нейропептидами и классическими нейромедиаторами. Аналгезия вызывается, как правило, сочетанным или последовательным действием нескольких передатчиков. Поступающие по палеоспиналоталамическому тракту болевые импульсы вызывают возбуждение структур центральной нервной системы (ЦНС) (гигантоклеточное ядро, ядра шва, центральное серое околводопроводное вещество, гипоталамус, кора мозга), выполняющих антиноцицептивную функцию за счет нисходящих ГАМК-, норадреналин-, опиоидергических тормозных влияний на уровне задних рогов спинного мозга, осуществляемых путем высвобождения таких нейротрансмиттеров, как ГАМК, норадреналин и эндогенные опиоиды (энкефалины и эндорфины) [5]. Наиболее эффективными эндогенными анальгетиками являются опиоидные нейропептиды, которые действуют через специфические рецепторы и обнаруживаются в различных структурах ЦНС, участвующих в передаче или в модуляции ноцицептивной информации — в

желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга, в продолговатом мозге, в центральном сером околосводопроводном веществе среднего мозга, гипоталамусе, а также в нейроэндокринных железах — гипофизе и надпочечниках [4, 5].

С учетом того, что одним из важнейших механизмов антиноцицепции является гуморальный, реализующийся за счет опиоидной, моноаминергической, холин- и ГАМК-ергических, каннабиноидной и орексиновой систем, в центральном звене которого главную роль играет активация каннабиноидных СВ1 рецепторов, мю- и дельта- опиоидных рецепторов [2, 4, 5], можно предположить, что цель регуляции эмоций, которая наиболее распространена среди пациентов с импульсивным самоповреждающим поведением, опосредована запуском антиноцицептивной системы в гипоталамусе за счет связей гипоталамических нейронов разной ядерной принадлежности и разной нейрохимической специфичности, сопровождающаяся высвобождением эндогенных пептидов, действующих на опиатные рецепторы [2].

Было выдвинуто предположение, что эндогенные опиоиды, участвующие в вознаграждении и регуляции боли и аффекта, являются возможным механизмом, позволяющим покончить с негативным эмоциональным состоянием в самоповреждающих актах. По-видимому, бета-эндорфиновые/мю-рецепторы и энкефалиновые/дельта-рецепторы могут быть связаны с самоповреждением в двух случаях. Во-первых, возможно, что у людей, которые занимаются самоповреждением, могут быть более низкие уровни бета-эндорфина и энкефалинов в состоянии покоя, что может увеличить ценность вознаграждения за активность мю- и дельта-рецепторов. Во-вторых, возможно, высвобождение бета-эндорфина и энкефалинов может приводить к регуляции аффекта или увеличению положительного аффекта [8].

На основе этого была выдвинута теория дефицита опиоидов, согласно которой люди, занимающиеся самоповреждением, имеют более низкие уровни бета-эндорфина в покое и, движимые врожденным желанием восстановить гомеостаз, совершают акты НСПП, приводящие к высвобождению бета-эндорфина [8], что ассоциируется с обезболивающими эффектами, модуляцией вознаграждения, регуляцией эмоций, улучшением настроения и анксиолитическими эффектами. Кроме того, предполагается, что регулярно сообщаемые чувства пустоты и ангедонии могут быть результатом снижения доступности бета-эндорфина. Подтверждение этой модели исходит из экспериментальных исследований, в которых сообщалось о более низких уровнях бета-эндорфина в спинномозговой жидкости у лиц с диагнозом расстройства личности кластера В и самоповреждающим поведением в анамнезе и по крайней мере одной

попыткой самоубийства [43]. Также сообщается, что ожидание облегчения боли приводит к изменениям активности мю-опиоидных рецепторов в областях мозга, связанных с обработкой эмоций, боли и вознаграждения, и может потенцировать высвобождение бета-эндорфина, оказывая повышенное влияние на схему вознаграждения [48].

Таким образом, можно предположить, что люди, занимающиеся самоповреждениями, ассоциируют с ним улучшение настроения, получают компенсацию испытываемой боли и впоследствии вновь прибегают к самоповреждению из-за его вознаграждающих эффектов. Patrice van der Venne (2021) и коллеги в своем исследовании отмечают более низкий базальный уровень бета-эндорфина у подростков с актами самоповреждения [48], что согласовывалось с предыдущими исследованиями, демонстрировавшими изменения базального уровня бета-эндорфина у взрослых с НСПП в анамнезе [41]. Однако основным ограничением этих результатов является то, что в настоящее время неясно, предшествуют ли низкие уровни β -эндорфина и энкефалинов в состоянии покоя актам самоповреждения или они являются побочным продуктом такого поведения [8]. Возможно, пролить свет на этот вопрос смогли бы работы, в которых оценивалась зависимость базального уровня эндорфинов и количество самоповреждений в анамнезе.

Существуют исследования, демонстрирующие эффективность бупренорфина, представляющего собой частичный агонист мю-опиоидных рецепторов и антагонист каппа-опиоидных рецепторов, в уменьшении самоповреждающего поведения у пациентов с длительным анамнезом и невосприимчивых к традиционным подходам. Важно отметить, что в некоторых исследованиях использовалась комбинация бупренорфина с налтрексоном. В 5 из 6 случаев пациенты с длительным анамнезом показали значительное снижение частоты НСПП, и в двух случаях быстрое улучшение сохранялось до одного года даже через 12 месяцев после прекращения лечения [40]. Также имеются данные, что бупренорфин при совместном применении с антагонистами опиатов, такими как самидорфан, способен значительно уменьшать симптомы депрессии, частоту актов самоповреждения и мыслей суицидальной направленности [13, 46].

Предположение о том, что самоповреждающее поведение мотивировано высвобождением опиоидных нейропептидов в ЦНС, может быть также подтверждено результатами исследований НСПП у пациентов с наркотической зависимостью, получающих терапию опиоидными агонистами. Недавнее исследование показало, что самоповреждения были ниже во время лечения опиоидными агонистами, по сравнению с перерывом в лечении и самыми низкими в течение стабильного периода лечения. Также отмечено трехкратное повышение

риска самоповреждения в первые четыре недели после прекращения терапии опиоидными агонистами [36].

Имеются противоречивые данные об эффективности назначения налтрексона пациентам с аутизмом и умственной отсталостью и повторяющимся самоповреждением [44]. Механизм такого лечения объяснялся разобщением системы подкрепления самоповреждающего поведения, то есть при отсутствии вознаграждающего эффекта отпала необходимость в нанесении себе вреда. Однако демонстрировалось отсутствие положительной динамики при лечении лиц с сохранным интеллектом [42]. В работе Turner V.J. и его коллег, было найдено только одно исследование “случай-контроль” на ограниченной выборке из 5 пациенток, в котором было показано, что частота актов несуицидального самоповреждения значительно снизилась во время дополнительного лечения налтрексоном у взрослых с ПРЛ по сравнению с исходным уровнем – в период терапии самоповреждения отмечались только у 1 пациентки из 5, при этом также было выявлено снижение их интенсивности и частоты [47]. При этом можно предположить, что блокирование опиоидных рецепторов должно провоцировать высвобождение эндогенных опиоидов, тем самым восстанавливая естественный гемостаз нейропептидов, в связи с чем представляется целесообразной оценка частоты самоповреждений после отмены приема опиоидных антагонистов.

Возвращаясь к антиноцицептивной системе организма, механизм ее действия также обеспечивается другими нейромедиаторами, такими как серотонин, норадреналин, дофамин, ГАМК. Серотонин является медиатором антиноцицептивной системы в структурах головного мозга (коре, гиппокампе, таламусе, гипоталамусе, центральном сером околосредовом веществе, продолговатом мозге) и спинном мозге. Серотонин способствует высвобождению бета-эндорфинов из клеток аденогипофиза, поэтому полагают, что эффекты серотонина опосредуются эндогенными опиоидами. [4]. Норадреналин, помимо участия в механизмах антиноцицепции на спинальном уровне, оказывает тормозное влияние на формирование болевых ощущений в стволе мозга, а именно в ядрах тройничного нерва. Считается, что существует общий механизм пресинаптической регуляции норадренергической передачи возбуждения в ЦНС, в который вовлечены альфа-2-адренорецепторы и опиоидные рецепторы [4]. Дофамин регулирует болевые ощущения, обеспечивая их модуляцию. Последние исследования показывают, что при стимуляции дофаминергических структур мозга (*corpus striatum*, *nucleus accumbens*, передняя область покрышки) или введении блокаторов обратного захвата дофамина в дофаминергических

синапсах мозга увеличивает активность дофаминергической системы, что ослабляет проявления боли [4].

Особое внимание следует отвести ГАМК, которая принимает участие в подавлении активности ноцицептивных нейронов к боли на спинальном уровне, однако вместе с тем может тормозить активность нейронов антиноцицептивной системы продолговатого и среднего мозга, и таким образом ослаблять механизмы обезболивания [56]. Robert D. Gibbons и его коллеги [14], изучая влияние отпускаемых по рецепту опиоидов и препаратов бензодиазепинового ряда на увеличение количества попыток самоубийства и преднамеренного самоповреждения, пришли к выводу, что повышенный риск суицидальной попытки и преднамеренного самоповреждения при одновременном применении опиоидов и бензодиазепинов в значительной степени объясняется употреблением только бензодиазепинов. То есть именно бензодиазепины, по-видимому, были связаны с более высоким риском попытки самоубийства и преднамеренного самоповреждения. Это может говорить о том, что назначение бензодиазепинов, влияя на ГАМК, тормозит активацию ноцицептивной системы и уменьшает высвобождение эндогенных нейропептидов, ослабляя эффект регуляции эмоций при НСПП, что приводит к более частым и опасным актам самоповреждения с этой целью. Из чего следует необходимость более детального рассмотрения вопроса о назначении препаратов бензодиазепинового ряда лицам с актами самоповреждения.

РОЛЬ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНКОРТИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Поскольку самоповреждение часто ассоциируется со стрессовыми событиями, а гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система (ГГКС) участвует в реализации стресс-реакции [30, 52], были проведены исследования, проверяющие взаимосвязь между самоповреждениями и ГГКС, и все они показали измененный паттерн регуляции этой оси. Интересно, что всегда отмечаемый при стрессе выброс в кровь из передней доли гипофиза адренкортикотропного гормона (АКТГ), сопровождается параллельным выбросом также из передней доли гипофиза бета-эндорфина [30]. Известно, что АКТГ способен к взаимодействию с другими пептидными гормонами, в том числе с опиоидными пептидами, а также с медиаторными системами моноаминов гипоталамуса. Исследования влияния введения АКТГ на социальное поведение животных продемонстрировали снижение длительности активных социальных контактов у крыс и оказывали эффекты, связанные с повышением тревожности [3].

В своей работе van der Venne P. с соавторами [49] обнаружили, что повышенная секреция кортизола, связанная с болью, варьирует в зависимости от частоты самоповреждений независимо от сопутствующей психопатологии. Притупленная реакция ГГАКС на стресс ранее была связана с более аверсивными эмоциональными реакциями при ряде психических расстройств. Однако, в соответствии с результатами исследований, авторы приходят к выводу, что стрессовые ситуации могут не вызывать достаточной реакции ГГАКС у лиц с аутоагрессивным поведением, и нанесение самоповреждений, вызывая соответствующее ощущение боли, может привести к увеличению секреции кортизола, что помогает справиться со стрессом и уменьшить негативные последствия. Это позволяет предполагать наличие компенсаторного механизма самоповреждения, то есть повышенной секреции кортизола после возникновения боли, противодействующей притуплению реакции оси ГГАКС на стресс [49]. Известно, что бета-эндорфин подавляет выпуск кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) на уровне гипоталамуса и, следовательно, ингибирует высвобождение АКТГ [45]. КРГ связывается с соответствующими КРГ-рецепторами различных типов. Существует гипотеза, что активация рецептора КРГ-р1 инициирует реакции, подобные страху и тревоге. В то же время активация рецептора КРГ-р2 восстанавливает гомеостаз, противодействуя аверсивным эффектам передачи сигналов КРГ-р1. КРГ связывается с обоими рецепторами, но более высоким сродством обладает к КРГ-р1 [17]. С учетом вышеизложенных предположений о дефиците эндогенных опиоидов у лиц, занимающихся самоповреждениями, уровень КРГ ввиду отсутствия достаточного подавляющего действия бета-эндорфина, будет выше. Что, в свою очередь, может провоцировать появление негативных эмоций. В таком случае нанесение самоповреждения с целью внутриличностного отрицательного подкрепления посредством вызванной боли инициирует выброс кортизола, отрицательно влияющего на ГГАКС и подавляющего секрецию КРГ. Этот механизм может приводить к достижению гомеостаза и реализации этой функции.

СВЯЗУЮЩАЯ РОЛЬ ЭНДОГЕННОЙ ОПИОИДНОЙ СИСТЕМЫ В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ САМОПОВРЕЖДАЮЩЕГО ПОВЕДЕНИЯ

Исходя из имеющихся на сегодня данных литературы, можно говорить о том, что эндогенные опиоидные системы являются одним из перспективных и интересных объектов изучения механизмов развития самоповреждающего поведения у пациентов с аффективными расстройствами. Однако многие вопросы в данной области по

настоящее время остаются малоизученными и дискуссионными.

Так, до сих пор отсутствует четкое понимание: предшествуют ли низкие уровни бета-эндорфина в состоянии покоя актам самоповреждения или они являются побочным продуктом такого поведения. Исследования с применением нейровизуализации установили связь между опиоидной нейротрансмиссией и обработкой социальных сигналов. Первоначальные данные показали, что социальное отвержение и физическая боль имеют схожие нейронные пути [24]. Эти исследования подтвердили гипотезу о том, что система мю-опиоидных рецепторов может участвовать в регуляции других форм неболевого стрессора (например, социальной “боли”). Эта гипотеза была впервые проверена на здоровых добровольцах с использованием задачи социальной обратной связи в ответ на сигналы социального неприятия и принятия, а также количественной оценки доступности региональных мю-опиоидных рецепторов. Большее высвобождение опиоидов в регионах, участвующих в регуляции эмоций во время социального отторжения, было значительно связано с более высокими показателями устойчивости, а также снижением негативного аффекта, что согласуется с адаптивной ролью эндогенной опиоидной нейротрансмиссии в этих процессах [18, 19]. Неудивительно, что в последующем исследовании у пациентов с депрессией по сравнению с контрольной группой наблюдалось снижение высвобождения опиоидов в аналогичных регионах головного мозга [19]. Эти данные свидетельствуют о том, что эндогенная опиоидная система, в частности мю-опиоидные рецепторы, играет ключевую роль в обработке социальных сигналов, которые, по-видимому, особенно изменяются у пациентов с депрессивным расстройством.

Также необходимо учитывать, что эндогенные опиоидные системы не функционируют изолированно, а тесно взаимосвязаны с другими системами организма, отвечающими за регуляцию эмоций и поведения (нейротрансмиттерные, эндокринные и др.), как было указано выше (рис. 2). На сегодняшний день также известно, что КРГ стимулирует продукцию прогормона проопиомеланокортина (ПОМК), который синтезируется в гипофизе и в нейронах гипоталамуса, затем подвергается посттрансляционному процессингу тканеспецифическим способом с образованием биологически активных пептидов, таких как β -липопротеин (β -ЛПХ) и про-АКТГ. В средней доле гипофиза при стимуляции дофамином производятся эндопептидазы, расщепляющие ПОМК на альфа-меланоцитстимулирующий гормон, гамма-липотропный гормон и бета-эндорфин [3, 26]. В связи с чем остается неясным, могут ли нарушения синтеза ПОМК приводить к дефициту бета-эндорфинов и

цитокинов демонстрировали повышенный риск самоповреждающего поведения, суицидальных идей или суицидных попыток [27]. Механизмы подобной взаимосвязи в настоящее время остаются не до конца ясны, однако предполагается, что хроническое течение воспалительного процесса ведет к активации кинуренинового метаболизма триптофана, снижению продукции серотонина и повреждению глиальных и клеточных элементов в связи с повышением продукции глутамата [51]. Гиперактивация ГГКС у данной категории пациентов, в свою очередь, может быть одним из факторов, влияющих на нарушение функционирования иммунной системы и хронизацию патологического процесса [51]. В то же время по аналогии с другими вышеописанными биологическими системами использование воспалительных маркеров для оценки самоповреждающего поведения в клинической практике также достаточно комплексно, неспецифично и экономически малоэффективно [1]. В то же время объектом повышенного внимания в области изучения системного воспаления, в том числе при самоповреждающем и суицидальном поведении, становятся гематологические коэффициенты системного воспаления [1]: нейтрофильно-лимфоцитарное (NLR), моноцитарно-лимфоцитарное (MLR) и тромбоцитарно-лимфоцитарное (PLR) соотношения, а также индексы системного иммунного воспаления (SII, количество тромбоцитов \times количество нейтрофилов / лимфоцитов) и системной воспалительной реакции (SIRI, количество нейтрофилов \times количество моноцитов / лимфоцитов) – гематологические коэффициенты системного воспаления (ГКСВ). При этом Zheng Q. и его коллегами было обнаружено, что системное воспаление, на которое указывает повышенный уровень MLR и PLR, тесно связано с НСПП среди подростков. Авторы приводят исследование, в котором сообщается, что нестероидные противовоспалительные препараты, такие как ибупрофен, напроксен, целекоксиб и аспирин, по сравнению с парацетамолом, могут значительно снизить суицидальные мысли и, основываясь на собственных результатах, заключают, что противовоспалительные препараты могут быть полезны при лечении НСПП [54]. Ранее применение данных коэффициентов на практике было описано для соматического звена, но растет количество данных о возможностях их применения и в психиатрической практике, в частности при изучении самоповреждающего поведения [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Самоповреждающее поведение у пациентов с психическими расстройствами является сложным феноменом с комплексной биологической основой и широким распространением в различных

возрастных группах. Несмотря на растущее число исследований, в настоящее время многие вопросы о роли биологических факторов в формировании риска самоповреждений остаются дискуссионными. В настоящем обзоре представлен комплексный взгляд на проблему нейробиологии самоповреждений с акцентом на ряд систем, изучение которых может быть наиболее перспективным в контексте не только фундаментальных исследований, но и терапевтического воздействия. Таковыми, например, являются эндогенные опиоидные системы и факторы нейровоспаления. Так, мотивированность нанесения самоповреждений может быть обусловлена исходно низкими уровнями бета-эндорфина или низкой доступностью опиоидных рецепторов, активация которых может влиять на негативный эффект. Взаимовлияние ГГКС и эндогенной опиоидной системы может дать большее понимание о роли стрессовых ситуаций в развитии аффективных нарушений, а также повышает интерес к изучению показателей системного воспаления при психических расстройствах. Дальнейшие исследования в данном направлении могут дать лучшее понимание причин развития этих расстройств, а также могут открыть новые направления в лечении аффективных нарушений, в частности возможности преодоления резистентности к терапии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ “НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева” Минздрава России 2024–2026 гг. (XSOZ 2024 0012).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Роль клеточного иммунитета и коэффициентов системного воспаления в механизмах формирования психических расстройств // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023. Т. 15. № 5. С. 72–78. doi: doi.org/10.32878/suiciderus.24-15-01(54)-31-52
2. Гордеев С.А. Боль: классификация, структурно-функциональная организация ноцицептивной и антиноцицептивной систем, электронейромиографические методы исследования // Успехи физиол. наук. 2019. Т. 50. № 4. С. 87–104. doi: 10.1134/S0301179819040039

3. *Левицкая Н.Г., Каменский А.А.* Меланокортиновая система // Успехи физиол. наук. 2009. Т. 40. № 1. С. 44–65.
4. *Овсянников В.Г., Бойченко А.Е., Алексеев В.В. и др.* Антиноцицептивная система // Медицинский вестник Юга России. 2014. № 3. С. 46–54.
5. *Овсянников В.Г., Бойченко А.Е., Алексеев В.В. и др.* Антиноцицептивная система. Эндогенные механизмы обезболивания // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019. Т. 63. № 4. С. 130–136. doi: 10.25557/0031-2991.2019.04.130-136
6. *Bershad A.K., Ruiz N.A., de Wit H.* Effects of buprenorphine on responses to emotional stimuli in individuals with a range of mood symptomatology // International Journal of Neuropsychopharmacology. 2018. V. 21. № 2. P. 120–127. doi: 10.1093/ijnp/pyx077
7. *Bodkin J.A., Zornberg G.L., Lukas S.E., Cole J.O.* Buprenorphine treatment of refractory depression // Journal of clinical psychopharmacology. 1995. Т. 15. № 1. С. 49–57. doi: 10.1097/00004714-199502000-00008
8. *Bresin K., Gordon K.H.* Endogenous opioids and nonsuicidal self-injury: A mechanism of affect regulation // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2013. V. 37. № 3. P. 374–383. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.01.020
9. *Brown R.C., Plener P.L.* Non-suicidal self-injury in adolescence // Current psychiatry reports. 2017. V. 19. P. 1–8. doi: 10.1007/s11920-017-0767-9
10. *Callaway E.* Buprenorphine for depression: the un-adoptable orphan // Biological psychiatry. 1996. V. 39. № 12. P. 989–990. doi: 10.1016/0006-3223(96)00158-8
11. *Carlezon W.A. Jr, Béguin C., Knoll A.T., Cohen B.M.* Kappa-opioid ligands in the study and treatment of mood disorders // Pharmacology & therapeutics. 2009. V. 123. № 3. P. 334–343. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.05.008
12. *Emrich H.M., Vogt P., Herz A.* Possible antidepressive effects of opioids: action of buprenorphine // Annals of the New York Academy of Sciences. 1982. V. 398. № 1. P. 108–112. doi: 10.1111/j.1749-6632.1982.tb39483.x
13. *Fava M., Memisoglu A., Thase M.E. et al.* Opioid modulation with buprenorphine/samidorphan as adjunctive treatment for inadequate response to antidepressants: a randomized double-blind placebo-controlled trial // American Journal of Psychiatry. 2016. V. 173. № 5. P. 499–508. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15070921
14. *Gibbons R.D., Hur K., Quinn P.D.* Concomitant opioid and benzodiazepine use and risk of suicide attempt and intentional self-harm: pharmacoepidemiologic study // Drug and alcohol dependence. 2021. V. 228. P. 109046. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2021.109046
15. *Gul Helvacı Celik F., Hocaoglu C.* Implications of childhood trauma on suicidal behavior and deliberate self-harm in patients with major depressive disorder // Psychiatria Danubina. 2022. V. 34. № 1. P. 57–63. doi: 10.24869/psyd.2022.57
16. *Halicka J., Kiejna A.* Non-suicidal self-injury (NSSI) and suicidal: Criteria differentiation // Adv Clin Exp Med. 2018. V. 27. № 2. P. 257–261. doi: 10.17219/acem/66353
17. *Hauger R.L., Risbrough V., Brauns O., Dautzenberg F.M.* Corticotropin releasing factor (CRF) receptor signaling in the central nervous system: new molecular targets // CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders). 2006. V. 5. № 4. P. 453–479. doi: 10.2174/187152706777950684
18. *Hsu D.T., Sanford B.J., Meyers K.K. et al.* Response of the μ -opioid system to social rejection and acceptance // Molecular psychiatry. 2013. V. 18. № 11. P. 1211–1217. doi: 10.1038/mp.2013.96
19. *Hsu D.T., Sanford B.J., Meyers K.K. et al.* It still hurts: altered endogenous opioid activity in the brain during social rejection and acceptance in major depressive disorder // Molecular psychiatry. 2015. V. 20. № 2. P. 193–200. doi: 10.1038/mp.2014.185
20. *Kang L., Li R., Liu H. et al.* Nonsuicidal self-injury in undergraduate students with major depressive disorder: the role of psychosocial factors // Journal of affective disorders. 2021. V. 290. P. 102–108. doi: 10.1016/j.jad.2021.04.083
21. *Karp J.F., Butters M.A., Begley A.E. et al.* Safety, tolerability, and clinical effect of low-dose buprenorphine for treatment-resistant depression in midlife and older adults // The Journal of clinical psychiatry. 2014. V. 75. № 8. P. 18861. doi: 10.4088/JCP.13m08725
22. *Kerr P.L., Muehlenkamp J.J., Turner J.M.* Nonsuicidal self-injury: a review of current

- research for family medicine and primary care physicians // *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2010. V. 23. № 2. P. 240–259.
doi: 10.3122/jabfm.2010.02.090110
23. *Klonsky E.D.* The functions of self-injury in young adults who cut themselves: Clarifying the evidence for affect-regulation // *Psychiatry research*. 2009. V. 166. № 2–3. P. 260–268.
doi: 10.1016/j.psychres.2008.02.008
 24. *Kross E., Berman M.G., Mischel W., Smith E.E., Wager T.D.* Social rejection shares somatosensory representations with physical pain // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011. V. 108. № 15. P. 6270–6275.
doi: 10.1073/pnas.1102693108
 25. *Madge N., Hewitt A., Hawton K. et al.* Deliberate self-harm within an international community sample of young people: comparative findings from the Child & Adolescent Self-harm in Europe (CASE) Study // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2008. V. 49. № 6. P. 667–677.
doi: 10.1111/j.1469-7610.2008.01879.x
 26. *Millington G.W.M.* Proopiomelanocortin (POMC): the cutaneous roles of its melanocortin products and receptors // *Clinical and Experimental Dermatology*. 2006. V. 31. № 3. P. 407–412.
doi: 10.1111/j.1365-2230.2006.02128.x
 27. *Miola A., Dal Porto V., Tadmor T. et al.* Increased C-reactive protein concentration and suicidal behavior in people with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis // *Acta Psychiatrica Scand.* 2021. V. 144. № 6. P. 537–552.
doi: 10.1111/acps.13351
 28. *Moran P., Coffey C., Romaniuk H. et al.* The natural history of self-harm from adolescence to young adulthood: a population-based cohort study // *The Lancet*. 2012. V. 379. № 9812. P. 236–243.
doi: 10.1016/S0140-6736(11)61141-0
 29. *Nagy L.M., Shanahan M.L., Seaford S.P.* Nonsuicidal self-injury and rumination: A meta-analysis // *Journal of Clinical Psychology*. 2023. V. 79. № 1. P. 7–27.
doi: 10.1002/jclp.23394
 30. *Nater U.M., Bohus M., Abbruzzese E. et al.* Increased psychological and attenuated cortisol and alpha-amylase responses to acute psychosocial stress in female patients with borderline personality disorder // *Psychoneuroendocrinology*. 2010. V. 35. № 10. P. 1565–1572.
doi: 10.1016/j.psychneuen.2010.06.002
 31. *Nock M.K., Prinstein M.J.* A functional approach to the assessment of self-mutilative behavior // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2004. V. 72. № 5. P. 885–890.
doi: 10.1037/0022-006X.72.5.885.
 32. *Nock M.K., Prinstein M.J.* Contextual features and behavioral functions of self-mutilation among adolescents // *Journal of Abnormal Psychology*. 2005. V. 114. № 1. P. 140–146.
doi: 10.1037/0021-843X.114.1.140
 33. *Nock M.K., Prinstein M.J., Sterba S.K.* Revealing the form and function of self-injurious thoughts and behaviors: A real-time ecological assessment study among adolescents and young adults // *Journal of Abnormal Psychology*. 2009. V. 118. № 4. P. 816–827. doi: 10.1037/a0016948
 34. *Nyhuis P.W., Gastpar M., Scherbaum N.* Opiate treatment in depression refractory to antidepressants and electroconvulsive therapy // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2008. V. 28. № 5. P. 593–595. doi: 10.1097/JCP.0b013e31818638a4
 35. *Ogden J., Bennett A.* Self-harm as a means to manage the public and private selves: A qualitative study of help seeking by adults // *Health Psychology Open*. 2015. V. 2. № 2. P. 2055102915605987.
doi: 10.1177/2055102915605987
 36. *Padmanathan P., Forbes H., Redaniel M.T. et al.* Self-harm and suicide during and after opioid agonist treatment among primary care patients in England: a cohort study // *The Lancet Psychiatry*. 2022. V. 9. № 2. P. 151–159.
doi: 10.1016/S2215-0366(21)00392-8
 37. *Peciña M., Karp J.F., Mathew S. et al.* Endogenous opioid system dysregulation in depression: implications for new therapeutic approaches // *Molecular Psychiatry*. 2019. V. 24. № 4. P. 576–587.
doi: 10.1038/s41380-018-0117-2
 38. *Prossin A.R., Love T.M., Koeppe R.A., Zubieta J.K., Silk K.R.* Dysregulation of regional endogenous opioid function in borderline personality disorder // *American Journal of Psychiatry*. 2010. V. 167. № 8. P. 925–933. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.09091348
 39. *Rasmussen S., Hawton K., Philpott-Morgan S., O'Connor R.C.* Why Do Adolescents Self-Harm? // *Crisis*. 2016. V. 3. № 37. P. 176–183.
doi: 10.1027/0227-5910/a000369

40. *Serafini G., Adavastro G., Canepa G. et al.* The efficacy of buprenorphine in major depression, treatment-resistant depression and suicidal behavior: a systematic review // *International journal of molecular sciences*. 2018. V. 19. № 8. P. 2410.
doi: 10.3390/ijms19082410
41. *Sher L., Stanley B.H.* The role of endogenous opioids in the pathophysiology of self-injurious and suicidal behavior // *Archives of Suicide Research*. 2008. V. 12. № 4. P. 299–308.
doi: 10.1080/13811110802324748
42. *Smith B.D.* Self-mutilation and pharmacotherapy // *Psychiatry (Edgmont)*. 2005. V. 2. № 10. P. 28.
43. *Stanley B., Sher L., Wilson S. et al.* Non-suicidal self-injurious behavior, endogenous opioids and monoamine neurotransmitters // *Journal of affective disorders*. 2010. V. 124. № 1–2. P. 134–140.
doi: 10.1016/j.jad.2009.10.028
44. *Symons F.J., Thompson A., Rodriguez M.C.* Selfinjurious behavior and the efficacy of naltrexone treatment: A quantitative synthesis // *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*. 2004. V. 10. № 3. P. 193–200.
doi: 10.1002/mrdd.20031
45. *Taylor T., Dluhy R.G., Williams G.H.* β -Endorphin suppresses adrenocorticotropin and cortisol levels in normal human subjects // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1983. V. 57. № 3. P. 592–596.
doi: 10.1210/jcem-57-3-592
46. *Turncliff R., DiPetrillo L., Silverman B., Ehrlich E.* Single- and multiple-dose pharmacokinetics of samidorphan, a novel opioid antagonist, in healthy volunteers // *Clinical Therapeutics*. 2015. V. 37. № 2. P. 338–348.
doi: 10.1016/j.clinthera.2014.10.001
47. *Turner B.J., Austin S.B., Chapman A.L.* Treating nonsuicidal self-injury: a systematic review of psychological and pharmacological interventions // *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2014. V. 59. № 11. P. 576–585.
doi: 10.1177/070674371405901103
48. *Van der Venne P., Balint A., Drews E. et al.* Pain sensitivity and plasma beta-endorphin in adolescent non-suicidal self-injury // *Journal of affective disorders*. 2021. V. 278. P. 199–208.
doi: 10.1016/j.jad.2020.09.036
49. *Van der Venne P., Mürner-Lavanchy I., Höper S., Koenig J., Kaess M.* Physiological response to pain in female adolescents with nonsuicidal self-injury as a function of severity // *Journal of affective disorders*. 2023. V. 339. P. 64–73.
doi: 10.1016/j.jad.2023.06.041
50. *Walsh S.L., Preston K.L., Stitzer M.L., Cone E.J., Bigelow G.E.* Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1994. V. 55. № 5. P. 569–580.
doi: 10.1038/clpt.1994.71
51. *Wisłowska-Stanek A., Kołosowska K., Maciejak P.* Neurobiological Basis of Increased Risk for Suicidal Behaviour // *Cells*. 2021. V. 10. № 10. P. 2519.
doi: 10.3390/cells10102519
52. *Yarushkina N.I., Filaretova L.P.* The peripheral corticotropin-releasing factor (CRF)-induced analgesic effect on somatic pain sensitivity in conscious rats: involving CRF, opioid and glucocorticoid receptors // *Inflammopharmacology*. 2018. V. 26. № 2. P. 305–318.
doi: 10.1007/s10787-018-0445-5
53. *Yovell Y., Bar G., Mashiah M. et al.* Ultra-low-dose buprenorphine as a time-limited treatment for severe suicidal ideation: a randomized controlled trial // *American journal of psychiatry*. 2016. V. 173. № 5. P. 491–498.
doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15040535
54. *Zanarini M.C., Laudate C.S., Frankenburg F.R., Wedig M.M., Fitzmaurice G.* Reasons for self-mutilation reported by borderline patients over 16 years of prospective follow-up // *Journal of personality disorders*. 2013. V. 27. № 6. P. 783–794.
doi: 10.1521/pedi_2013_27_115
55. *Zheng Q., Liu J., Ji Y. et al.* Elevated levels of monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in adolescents with non-suicidal self-injury // *BMC psychiatry*. 2022. T. 22. № 1. P. 618.
doi: 10.1186/s12888-022-04260-z
56. *Zubieta J.K., Ketter T.A., Bueller J.A. et al.* Regulation of human affective responses by anterior cingulate and limbic μ -opioid neurotransmission // *Archives of general psychiatry*. 2003. V. 60. № 11. P. 1145–1153.
doi: 10.1001/archpsyc.60.11.1145

Neurobiological factors of self-harm behavior in patients with mental disorders

A. P. Protasov, G. V. Rukavishnikov, G. E. Mazo

*FSBI "Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology"
of Russia Ministry of Health, Saint-Petersburg, 192019 Russia*

Abstract – Non-suicidal self-harm behavior in mental disorders is a complex clinical phenomenon with a high prevalence among various groups of patients. Such behavioral patterns often precede suicidal intentions. However, despite the growing number of studies, currently many questions about the role of biological factors in the self-harm remain debatable. In this regard, the purpose of this review was to systematize data on the role of neurobiological factors in the non-suicidal self-harm. According to the materials studied, one of the promising theories may be the violation of the endogenous opioid system, as well as the role of neuroendocrine factors (in particular, the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system) and neuroinflammatory mechanisms, the activation of which would explain the motivation for mutilation and the mechanism provoking this phenomenon. Research in this area can provide a better understanding of the motivation of this behavior, suggest new pharmacological methods of therapeutic effects on these clinical manifestations, identify possible tactics for determining risk and preventing non-suicidal self-harm, as well as shed light on the treatment of mood disorders, including to overcome therapeutic resistance and prevent suicidal behavior. Non-suicidal self-harm in mood disorders is a complex and controversial clinical phenomenon. Despite a large number of studies, currently many questions regarding the role of biological factors in the formation of non-suicidal self-injury remain unresolved. One promising theory is the violation of the endogenous opioid system and neuroinflammatory mechanisms, the activation of which would explain the self-harm motivation and mechanism of these acts. Research in this area can offer new pharmacological methods of therapeutic impact on these clinical phenomena, as well as shedding light on the treatment of mood disorders, such as overcoming therapeutic resistance and decrease suicide risks.

Keywords: self-harm behavior, endogenous opioid systems, neuroinflammation, mood disorders, neurobiological mechanisms.