

УДК 616.895.8:615.851:159.944.4:612.112.3(048.8)

Для цитирования: Кузьминова М.В., Семина Е.В., Чайка Ю.А. Оценка влияния психосоциальных вмешательств на стресс, воспаление и нейропластичность в психиатрии: научный обзор. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 1 (126). С. 88–97. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-1\(126\)-88-97](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-1(126)-88-97)

Оценка влияния психосоциальных вмешательств на стресс, воспаление и нейропластичность в психиатрии: научный обзор

Кузьминова М.В., Семина Е.В., Чайка Ю.А.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

РЕЗЮМЕ

Актуальность. О важной роли психосоциальных вмешательств в терапии психических расстройств всё чаще говорят в плане комплексного подхода, ориентированного на восстановление социальной активности, улучшение качества жизни пациента. Однако влияние психосоциальных факторов на иммунологические показатели остаётся недостаточно изученным в контексте различных психических расстройств. **Цель** обзора: анализ отечественных и зарубежных исследований о влиянии психосоциальных вмешательств на биомаркеры нейровоспаления, нейротрофические факторы и кортизол, оценка терапевтического потенциала моделей психосоциальной поддержки при психических расстройствах. **Материал и метод.** Сбор данных по материалам публикаций из научных баз PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, eLibrary осуществлен по ключевым словам: *психосоциальное лечение, биологические маркеры при психических расстройствах, стресс, кортизол, психические расстройства*. В обзор включены исследования, опубликованные в период 2015–2024 гг., посвящённые влиянию психосоциальных вмешательств на биомаркеры воспаления, кортизол и нейротрофические факторы. Основными критериями включения были рандомизированные контролируемые исследования, метаанализы и систематические обзоры. Исключены работы с недостаточным объемом выборки или отсутствием объективных данных о биомаркерах. **Заключение.** Существующие данные подтверждают, что психосоциальные вмешательства эффективно снижают стресс и модулируют биомаркеры воспаления. Однако исследования ограничены разными методологиями и коротким сроком наблюдения. Психосоциальные вмешательства демонстрируют потенциал в управлении биомаркерами нейровоспаления и кортизолом, эффективно дополняя фармакотерапию. Долгосрочные и комплексные подходы оказывают наибольшее влияние на снижение воспалительных процессов и улучшение нейропластичности.

Ключевые слова: шизофрения, психосоциальные вмешательства, биомаркеры при психических расстройствах, нейропластичность, стресс, кортизол.

ВВЕДЕНИЕ

Различные психосоциальные вмешательства, например, такие как когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), тренинг социальных навыков по совершенствованию навыков социального взаимодействия и программы осознанности, всё чаще рассматриваются как значимая часть комплексного подхода к лечению психических расстройств. Исторически считалось, что психические заболевания имеют исключительно биологическую природу и не поддаются воздействию поведенческих или психосоциальных методов. Однако современные исследования демонстрируют, что при использовании целевых психосоциальных подходов благодаря нейропластичности мозга его функции могут быть значительно улучшены даже в условиях хронического стресса, признаки которого во многом совпадают с проявлениями психопатологической симптоматики.

Мозг является центральным органом адаптации к стрессовым воздействиям, влияющим на его структуру и функции через нейроэндокринную, иммунную, вегетативную и метаболическую системы. Хронический стресс может приводить к нарушению в работе этих систем, что в свою очередь способствует активации нейровоспаления – процесса, лежащего в основе многих неврологических и психических расстройств. Первостепенное значение в этих процессах играют биомаркеры воспаления, включая провоспалительные цитокины (IL-6, TNF- α , IL-1 β), кортизол и нейротрофические факторы (например, BDNF). Исследования показывают, что уровень этих маркеров может быть изменён под воздействием психосоциальных вмешательств (к примеру, снижение стресса на основе осознанности и медитации), что открывает перспективы их использования в качестве терапевтических средств [1].

Несмотря на растущее количество новой информации о влиянии психосоциальных вмешательств на биологические процессы, существующие исследования имеют значительные ограничения. Во-первых, отсутствует системный подход к изучению различных типов вмешательств и их воздействия на конкретные биомаркеры. Во-вторых, влияние психосоциальных факторов на иммунологическую активность остается недостаточно изученным в контексте различных психических расстройств. Наконец, имеется явно недостаточное количество исследований, которые анализируют долгосрочные эффекты психосоциальных вмешательств в системе терапии и их устойчивость. Данный обзор также акцентирует внимание на пробелах в обсуждаемых исследованиях, предлагая направления для дальнейшего исследования психосоциальных вмешательств и их влияния на биологические и клинические показатели. Это важно для создания индивидуализированных стратегий лечения, направленных на улучшение состояния пациентов с психическими расстройствами.

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Анализ отечественных и зарубежных исследований о влиянии психосоциальных вмешательств на биомаркеры нейровоспаления, нейротрофические факторы и кортизол, оценка терапевтического потенциала моделей психосоциальной поддержки при психических расстройствах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОД

Осуществлен сбор данных по материалам публикаций из научных баз PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, eLibrary по ключевым словам: психосоциальное лечение, биологические маркеры при психических расстройствах, стресс, кортизол и психические расстройства. В обзор включены исследования, опубликованные в период 2015-2024 гг., посвящённые влиянию психосоциальных вмешательств на биомаркеры воспаления, кортизол и нейротрофические факторы. Основными критериями включения были рандомизированные контролируемые исследования, метаанализы и систематические обзоры. Исключены работы с недостаточным объемом выборки или отсутствием объективных данных о биомаркерах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В разных научных источниках представлено, что невзгоды в раннем детстве, перенесенные инфекции, психосоциальный стресс в зрелом возрасте могут стимулировать микроглию и активировать нейровоспаление, включающее увеличение количества провоспалительных медиаторов не только в периферическом кровообращении, но и в ЦНС. В настоящее время считается, что нейровоспаление лежит в основе многих психических расстройств [2, 3, 4].

Отдельного рассмотрения заслуживает воздействие стресса на запуск и поддержание нейровоспаления. При хроническом стрессе усиливается выброс кортикотропин-рилизинг-гормона и адренокортикотропного гормона, что в конечном итоге увеличивает уровень кортизола. Кортизол в высоких концентрациях может нарушать регуляцию иммунного ответа, вызывая дисбаланс цитокинов, провоцируя воспаление, аутовоспалительные и аутоиммунные заболевания. Хотя кортизол в норме подавляет воспаление, при длительном стрессе он может вызывать так называемую кортизоловую резистентность, при которой клетки хуже реагируют на его противовоспалительное действие, что приводит к устойчивому воспалению в мозге и способствует нейродегенеративным процессам. Стресс активирует симпатическую нервную систему, увеличивая выброс адреналина и норадреналина. Эти гормоны взаимодействуют с иммунными клетками и стимулируют выделение провоспалительных цитокинов [5]. В ответ на стресс активируются также микроглия и астроциты, которые выделяют провоспалительные цитокины и хемокины. Эти клетки реагируют на стрессовые сигналы, такие как выброс глутамата и изменения в уровне нейротрофинов, нарушая их протективную функцию, и запускают воспалительные процессы, поддерживая нейровоспаление [6]. Хронический стресс увеличивает проницаемость ГЭБ, что облегчает проникновение периферических иммунных клеток в мозг [7]. Это усиливает воспаление, активируя моноциты и другие иммунные клетки, которые запускают воспалительные процессы. Хронический стресс вызывает повреждение клеток и выделение DAMP-молекул, включая внеклеточную ДНК. Эти молекулы активируют иммунный ответ через рецепторы, такие как TLR, усиливая воспаление по механизму, сходному с инфекцией [8].

Существуют исследования, подтверждающие, что психосоциальное вмешательство снижает уровень стресса и в сочетании с антипсихотическим лечением способствует более полному восстановлению пациентов. Это объясняется тем, что функции иммунной системы зависят не только от физиологических процессов, но и от социальных, нейрокогнитивных и поведенческих факторов [9]. Исторически считалось, что иммунитет регулируется в основном воздействием патогенов, физическими травмами и внутренними физиологическими процессами. Однако современные исследования показали, что жизненный стресс, негативные эмоции и социальная поддержка играют значительную роль в иммунологической активности. Например, хронический стресс подавляет клеточный и гуморальный иммунитет, усиливая неспецифическое воспаление.

В то же время факторы психосоциальной устойчивости, такие как социальная и эмоциональная поддержка, высокая стрессоустойчивость и адаптированность к происходящим изменениям, смягчают негативное влияние стресса на иммунную функцию [10,11, 12].

В метаанализе A.Vijayaraghava et al. (2015), включавшем 41 исследование (73 037 участников), показано, что социальная системная интеграция в социокультурное пространство путем психосоциального вмешательства связана со снижением уровней заболеваемости и смертности вследствие ослабления воспалительных процессов в организме. Основная цель метаанализа состояла в изучении связи между социальной поддержкой, социальной интеграцией и уровнями воспалительных цитокинов, в частности уровнями интерлейкина-6 и С-реактивного белка. Согласно полученным результатам, высокая социальная поддержка и интеграция коррелируют с низким уровнем воспаления, что подчеркивает значимость психосоциальных вмешательств в управлении биологическими компонентами заболеваний [13]. Эти данные подтверждаются систематическим обзором и метаанализом G.S. Shields et al. (2020), который охватывал 56 рандомизированных клинических исследований. Авторы выявили, что психосоциальные вмешательства ассоциируются с улучшением функции иммунной системы, включая снижение уровней провоспалительных цитокинов и повышение противовоспалительных. Наибольший эффект наблюдался при комплексных и длительных вмешательствах, таких как когнитивно-поведенческая терапия. Эти изменения сохранялись в течение как минимум 6 месяцев после завершения лечения, демонстрируя устойчивость результатов независимо от возраста и пола участников. Итоговые результаты свидетельствуют о том, что психосоциальные вмешательства связаны с улучшением функции иммунной системы и, следовательно, могут представлять собой жизнеспособную стратегию улучшения здоровья, связанного с иммунной функцией [11, 14]. Кроме того, психосоциальные вмешательства играют важную роль в терапии шизофрении, существенно дополняя фармакологические подходы. Антипсихотические препараты эффективно воздействуют на позитивные симптомы, однако негативные симптомы шизофрении остаются серьезной проблемой для лечения и зачастую приводят к инвалидизации пациента. Психосоциальные вмешательства, включая тренинг социальных навыков и когнитивно-поведенческую терапию, не только уменьшают стресс, но и способствуют снижению уровней воспалительных маркеров, таких как IL-6 и TNF-альфа, IL-1, что улучшает когнитивные функции,

эмоциональную регуляцию и качество жизни пациентов [15, 16]. Таким образом, психосоциальные вмешательства, нацеленные на снижение стресса и укрепление социальных связей, могут стать важным компонентом стратегий, направленных на модуляцию иммунных функций.

Известно, что психосоциальные вмешательства уменьшают проявления негативных симптомов шизофрении, которые практически не поддаются терапии антипсихотическими препаратами. Психосоциальная терапия не только улучшает когнитивные показатели и нейропластичность мозга, но и снижает частоту рецидивов и госпитализаций при шизофрении [17, 18]. Негативные симптомы шизофрении тесно связаны с повышением уровня провоспалительных маркеров. Анализируя влияние психосоциального лечения на симптомы шизофрении, можно говорить не только о снижении стресса, повышении устойчивости процессов мозгового кровообращения, улучшении когнитивных показателей, но и о уменьшении проявлений негативных симптомов шизофрении, снижая маркеры воспалительного процесса. Уменьшение нейровоспаления в целом обуславливает улучшение когнитивных функций, снижение эмоциональной напряженности, апатии, анергии и социальной изоляции, что напрямую связано с негативными симптомами [19, 20].

Психосоциальные вмешательства, такие как когнитивно-поведенческая терапия, тренинги социальных навыков, психообразование на основе информирования и обучения решению проблем снижают психическое напряжение, активируют парасимпатическую нервную систему. Это приводит к уменьшению концентрации кортизола и провоспалительных цитокинов. Так, метаанализ H. Ma et al. (2022) выявил, что КПТ уменьшает уровень интерлейкина-6, способствуя улучшению когнитивных и эмоциональных функций. КПТ включает ряд стратегий, направленных на релаксацию и участие в приятных занятиях, что также снижает интенсивность процессов воспаления [21, 22, 23, 24].

Большинство исследователей схожи во мнении, что с выраженностю негативной симптоматики при шизофрении связаны высокие уровни таких провоспалительных маркеров, как TNF-альфа (фактор некроза опухоли альфа), IL-6 (интерлейкин-6), IL-1 β (интерлейкин-1 бета). Так, TNF-альфа связан с усилением нейровоспаления и нейродегенерации, что также негативно отражается на когнитивно-познавательных функциях и эмоциональных процессах. IL-6 играет важную роль в провоспалительных процессах и при повышенных уровнях ассоциируется с нарушениями когнитивной функции и усилением негативной симптоматики. IL-1 β участвует в активации

микроглии и воспалительных процессах в мозге. Высокие уровни IL-1 β связаны с ухудшением когнитивных функций и эмоциональной регуляции [25]. Уменьшение роли провоспалительных маркеров вследствие психосоциального лечения может быть полезным в комплексной терапии шизофрении, способствует стабилизации негативных симптомов, улучшению памяти и скорости обработки информации [14].

В последнее время публикуется всё больше исследований, которые подтверждают, что регулярные расслабляющие упражнения, например, йога и дыхательные практики, способствуют снижению уровня медиаторов воспаления в целом и защите от воспалительных заболеваний. Например, в группе, не практиковавшей йогу, после челночной ходьбы наблюдалось значительное увеличение как IL-6, так и TNF- α по сравнению с группой, занимавшейся йогой [26]. Схожие результаты показал и тренинг по снижению проявлений стресса, основанный на повышении осознанности психоэмоциональных и физических ощущений, который уменьшает провоспалительную экспрессию генов. Исследователи пришли к выводу, что регулярная практика йоги снижает уровень воспалительных цитокинов и может быть эффективной для профилактики воспалительных заболеваний [27, 28].

Обнаружено, что частота и длительность практик релаксации оказывают значительное влияние на иммунологические реакции. Люди, испытывающие положительные эмоции, чаще демонстрируют более низкие уровни IL-6, и даже небольшие позитивные события в повседневной жизни могут привести к снижению воспалительных реакций и иммунных нарушений. Наоборот, недостаток оптимизма, инициативности и устойчивости к стрессу в повседневной жизни может оказывать существенное влияние на появление и прогрессирование воспаления. Субъективно переживаемые приятные межличностные связи как источник удовольствия с большей вероятностью, чем позитивные события в жизни без социального взаимодействия, прогнозировали более низкий уровень IL-6 в целом и более низкий уровень фибриногена у женщин [14]. Таким образом, позитивные события при социальном взаимодействии оказывают благотворное лечебное воздействие на иммунологические показатели.

Исследуя влияние КПТ и психообразования на уровни интерлейкина-6 у пациентов с биполярным расстройством первого типа, авторы пришли к выводу, что уровень IL-6 имел прямую корреляцию с симптомами мании ($r_s=0,44$, $p=0,041$) и общим временем сна ($r_s=-0,49$, $p=0,026$), в меньшей степени – с симптомами депрессии ($r_s=0,43$, $p=0,052$). КПТ оказалась более эффективной, чем психообразование, в снижении уровня IL-6, что подтверждает её целесообразность для уменьшения выраженности симптомов мании, депрессии и нарушений сна при БАР [29].

Метаанализ A. Farcas et al. (2023) показал, что психосоциальные вмешательства, в том числе нейрокогнитивная ремедиация и сеансы биологической обратной связи, оказывают весомое влияние на повышение уровня BDNF в сыворотке крови пациентов с шизофренией и сопровождаются выраженным улучшением всех видов мыслительных процессов. Средний уровень BDNF у больных шизофренией в результате 8-10-недельного психосоциального вмешательства достиг уровня, сопоставимого со здоровыми, а качество жизни участников положительно коррелировало с этим уровнем, продемонстрировав значительное повышение. Позднее эти выводы были подтверждены и другими исследователями, которые доказали, что BDNF в сыворотке крови может служить периферическим биомаркером воздействия психосоциального вмешательства [30].

Встречаются исследования, констатирующие связь повышенного уровня BDNF после психосоциального вмешательства со снижением массы тела у больных шизофренией с ожирением и диабетом. Существует мнение, что сочетание нейрокогнитивного тренинга и аэробных упражнений усиливает нейропластичность мозга благодаря активному выделению BDNF, что способствует улучшению когнитивных функций и социального функционирования [31].

Многие исследования демонстрируют эффективность медитации и практик осознанности на иммунные показатели при психических расстройствах. Считается, что майндфулнесс – тренировка присутствия в настоящем моменте с помощью медитативных техник, снижая проявления стресса, модулирует воспалительные процессы и нормализует уровень кортизола, помогает уменьшить уровень провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α , и С-реактивного белка), которые повышены при хроническом стрессе и ряде психических расстройств. Регулярные тренировки осознанности активируют парасимпатическую нервную систему, что снижает воспалительный фон и регулирует гормоны стресса. Практика осознанности также способствует снижению активности микроглии, поддерживая противовоспалительную среду в мозге [30]. У пациентов с эндогенными психическими расстройствами имеется дисфункция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, отвечающей за реакцию на стресс. Практика осознанности может снижать реактивность ГГН-оси, способствуя нормализации кортизола. Это, в свою очередь, уменьшает воспалительные процессы и снижает окислительный стресс.

Однако использование майндфулнесс при шизофрении должно быть адаптировано: такие практики лучше применять на стадии ремиссии или после стабилизации острых симптомов, так как в острой фазе психоза они могут вызвать тревожность или обострение симптомов. В долгосрочной перспективе регулярная практика майндфулнесс способствует улучшению когнитивных функций, снижению негативной симптоматики и процесса нейровоспаления [31, 32, 33].

Психосоциальные методы, особенно направленные на управление стрессом, такие как КПТ и практики майндфулнесс, ассоциируются со снижением уровня кортизола. Показано, что регулярные сеансы могут стабилизировать уровень кортизола и снизить его пиковые выбросы, связанные с хроническим стрессом. У пациентов с шизофренией и депрессией стабилизация кортизола может положительно влиять на когнитивные функции, поскольку высокие уровни кортизола ассоциированы с ухудшением работы гиппокампа и, следовательно, с памятью и обучением [34, 35].

В то же время технологии виртуальной реальности (VR) демонстрируют перспективы в модуляции воспалительных процессов при психических расстройствах. VR-терапия способствует снижению стресса и тревожности, восстановлению когнитивных функций, улучшению настроения и восприятия событий, созданию безопасной среды для социальных взаимодействий, что особенно важно для людей с негативными симптомами, такими как апатия и социальная отстраненность. VR часто используется для создания контролируемой среды, где пациенты могут снижать уровень стресса, обучаясь техникам релаксации или погружаясь в просмотр спокойных и приятных виртуальных образов. Снижение стресса при применении VR-технологий связано со снижением уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α), поскольку уменьшается реакция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и нормализуется секреция кортизола [36]. В VR-терапии для пациентов с депрессией и шизофренией часто используются когнитивные тренировки, направленные на улучшение памяти, внимания и эмоциональной саморегуляции. Улучшение когнитивного и эмоционального статуса, приобретение новых навыков и умения пользоваться ими помогает снизить уровень провоспалительных цитокинов за счет общего укрепления психоэмоционального фона [37].

Известно, что пациенты с эндогенными психическими расстройствами, как правило, ведут малоподвижный образ жизни, имеют высокий индекс массы тела, поэтому их необходимо поощрять к физическим упражнениям, а во время мышечного напряжения снижается и нейровоспа-

ление. Показано, что виртуальные тренировки могут предложить возможности для физической активности, даже если пациент физически ограничен или не готов приложить усилия для самостоятельного занятия физкультурой. Физическая активность, даже виртуальная, стимулирует выделение противовоспалительных цитокинов (IL-10) и снижает уровень провоспалительных маркеров (TNF- α), что улучшает общее состояние организма и иммунный профиль. VR-технология может быть полезна в реабилитации и терапии пациентов с различными психическими расстройствами, оказывая комбинированный (психологический и физиологический) эффект. Виртуальные среды помогают пациентам погружаться в управляемые стрессовые или расслабляющие ситуации, тренируя адаптивные реакции и уменьшая стрессорные реакции организма, которые запускают воспалительные процессы [38, 39].

Существуют исследования, показывающие влияние психосоциальных вмешательств на экспрессию генов. Так, психосоциальная терапия может усиливать экспрессию генов, связанных с нейротрофическими факторами, (например, BDNF), что способствует улучшению когнитивных функций. Помимо практик самоосознанности, для снижения нейровоспаления может быть использована телесно-ориентированная психотерапия, которая уменьшает стресс и снижает нейровоспаление [40]. КПТ, направленная на снижение стресса с релаксирующим компонентом, и упражнения по повышению осознанности могут влиять на метилирование ДНК, модификацию гистонов и экспрессию микроРНК, что приводит к снижению экспрессии генов, связанных со стрессом, воспалением, нейропластичностью [41, 42]. Приводятся данные, что психосоциальная терапия снижает уровень метилирования генов, связанных со стрессом (ген рецептора глюкокортикоидов NR3C1). У пациентов с депрессией и посттравматическим стрессовым расстройством снижение метилирования в этих генах позволяет улучшить регуляцию кортизола и уменьшить стрессовую реактивность. В исследованиях на пациентах с шизофренией показано, что КПТ и социальные тренинги могут изменять метилирование генов, связанных с воспалением и нейропластичностью [43, 44]. Психосоциальные вмешательства могут регулировать активность ферментов, таких как гистон-деацетилазы (HDACs), которые влияют на «упаковку» ДНК и доступность генов для транскрипции. Это улучшает нейропластичность и способствует более устойчивым эмоциональным и когнитивным изменениям. Аналогичные изменения наблюдаются при использовании КПТ у пациентов с тревожными расстройствами и депрессией [45, 46].

Все рассмотренные подходы имеют большой потенциал для снижения нейровоспаления за счет модуляции стрессовых реакций и повышения нейропластичности мозга. Влияние перечисленных методов требует дальнейших исследований по улучшению иммунного состояния пациентов с психическими расстройствами, уже в настоящее время их рассматривают как перспективные дополнения к традиционной антипсихотической терапии. Психосоциальное лечение может усиливать экспрессию генов, связанных с нейротрофическими факторами, включая BDNF. Это улучшает когнитивные функции и повышает устойчивость к стрессу, что особенно важно для стабилизации состояния пациентов с депрессией и шизофренией [47]. Эпигенетические изменения под воздействием психосоциальной терапии открывают перспективы для совершенствования индивидуализированных подходов в психиатрии. Эти вмешательства могут быть полезным дополнением к медикаментозной терапии, повышая её эффективность и улучшая клинические результаты. Исследование T. Takebayashi et al. (2021) показало, что терапия биологической обратной связью и нейрофидбэк-тренинг у пациентов с шизофренией, способствует значительному повышению уровня BDNF, улучшению когнитивных и психосоциальных показателей. Пациенты, проходившие БОС-терапию, показали лучшие результаты, чем группа стандартной реабилитации. Это подтверждает возможность использования БОС-терапии как дополнительного инструмента в программах реабилитации [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Психосоциальные вмешательства становятся неотъемлемой частью комплексного подхода к лечению психических расстройств, оказывая значительное влияние на биологические процессы, лежащие в основе их патогенеза. Современные исследования показывают, что когнитивно-поведенческая терапия, практики осознанности, тренинг социальных навыков и БОС-терапия оказывают положительное воздействие на стрессовые и воспалительные механизмы, модулируют нейропластичность и улучшают иммунные показатели. Эти вмешательства оказывают многостороннее влияние на организм путем снижения уровня стресса, стабилизации уровня кортизола, модуляции воспалительных процессов (уменьшение уровней провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF-альфа, IL-1), что способствует улучшению когнитивных функций, эмоциональной регуляции и снижению апатии. Помимо того, психосоциальные вмешательства оказывают эпигенетическое действие, изменения метилирование ДНК, активность гистон-деацетилаз (HDACs) и экспрессию микроРНК, что регулирует воспаление и способ-

ствует повышению нейропластичности. Психосоциальное лечение, увеличивая уровень нейротрофических факторов (например, BDNF), способствует улучшению когнитивных функций, устойчивости к стрессу и уменьшению выраженности психопатологической симптоматики, что в конечном итоге улучшает социальное функционирование пациентов. Данные многочисленных исследований обоснованно демонстрируют, что психосоциальные вмешательства играют ключевую роль в уменьшении негативных симптомов и повышении общего качества жизни больных психическими расстройствами. Однако несмотря на доказанные позитивные эффекты от психосоциального лечения, остаются вопросы, требующие дальнейшего изучения в этой области – сравнение различных видов психосоциальных вмешательств для определения их оптимальных комбинаций и длительности воздействия, долгосрочные результаты таких вмешательств и их устойчивость после завершения программы.

Таким образом, психосоциальные вмешательства оказывают мощное воздействие на биологические механизмы психических расстройств. Они не только смягчают симптомы, но и открывают многообещающие перспективы для разработки индивидуализированных терапевтических подходов, что особенно важно в контексте современной психиатрии. Психосоциальное лечение дополняет фармакологическую терапию, позволяет пациентам лучше адаптироваться к стрессу и преодолевать возникшие трудности, улучшает их когнитивные функции и социальное взаимодействие. Это делает такие вмешательства важным составным компонентом в стратегии лечения, направленной на повышение качества жизни пациентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет бюджетного финансирования в рамках основного плана НИР ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Выполненное исследование носит обзорный характер и не требует одобрения локальным этическим комитетом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McEwen BS. In pursuit of resilience: stress, epigenetics, and brain plasticity. *Ann N Y Acad Sci.* 2016 Jun;1373(1):56-64. <https://doi.org/10.1111/nyas.13020>. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26919273.
2. Nettis MA, Pariante CM, Mondelli V. Early-life adversity, systemic inflammation and comorbid physical and psychiatric illnesses of adult life. *Curr Top Behav Neurosci.* 2020;44:207-225. https://doi.org/10.1007/7854_2019_89. PMID: 30895531.

3. Chen MA, LeRoy AS, Majd M, Chen JY, Brown RL, Christian LM, Fagundes CP. Immune and epigenetic pathways linking childhood adversity and health across the lifespan. *Front Psychol.* 2021 Nov 26;12:788351. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.788351>. PMID: 34899540; PMCID: PMC8662704.
4. Reid B, Danese A. Challenges in researching the immune pathways between early life adversity and psychopathology. *Dev Psychopathol.* 2020 Dec;32(5):1597-1624. <https://doi.org/10.1017/S0954579420001157>. PMID: 33427187.
5. Picard K, St-Pierre MK, Vecchiarelli HA, Bordeleau M, Tremblay MÉ. Neuroendocrine, neuroinflammatory and pathological outcomes of chronic stress: A story of microglial remodeling. *Neurochem Int.* 2021 May;145:104987. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.104987>. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33587954.
6. Woodburn SC, Bollinger JL, Wohleb ES. The semantics of microglia activation: neuroinflammation, homeostasis, and stress. *J Neuroinflammation.* 2021 Nov 6;18(1):258. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02309-6>. PMID: 34742308; PMCID: PMC8571840.
7. Salmina AB, Komleva YK, Malinovskaya NA, Morgan AV, Teplyashina EA, Lopatina OL, Gorina YV, Kharitonova EV, Khilazheva ED, Shuvaev AN. Blood-brain barrier breakdown in stress and neurodegeneration: Biochemical mechanisms and new models for translational research. *Biochemistry (Mosc).* 2021 Jun;86(6):746-760. <https://doi.org/10.1134/S0006297921060122>. PMID: 34225598.
8. Melamud MM, Buneva VN, Ermakov EA. Circulating cell-free dna levels in psychiatric diseases: A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 8;24(4):3402. <https://doi.org/10.3390/ijms24043402>. PMID: 36834811; PMCID: PMC9963116.
9. Зозуля СА., Солохина ТА, Клюшник ТП. Иммунологический подход в оценке эффективности психосоциальной реабилитации пациентов с шизофренией. Общественно-ориентированная психиатрия: научно-практические аспекты и векторы развития. М.: Изд-во МАКС Пресс, 2022. С. 65-68. Zozulya SA, Solokhina TA, Klyushnik TP. Immunological approach to assessing the effectiveness of psychosocial rehabilitation of patients with schizophrenia. Community-oriented psychiatry: scientific and practical aspects and vectors of development. Moscow: Publishing House MAKС Press, 2022:65-68 (in Russian).
10. Mitikhin V, Kuzminova M, Aliyeva L. The role of resilience and coping behavior in schizophrenia in the prevention of psychosis relapse. *Eur Psychiatry.* 2024 Aug, 67(S1)S746-S747. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.1553>
11. O'Toole MS, Bovbjerg DH, Renna ME, Lekander M, Mennin DS, Zachariae R. Effects of psychological interventions on systemic levels of inflammatory biomarkers in humans: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2018 Nov;74:68-78. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.04.005>. Epub 2018 Apr 7. PMID: 29630988.
12. Uchino BN, Trettevik R, Kent de Grey RG, Cronan S, Hogan J, Baucum BRW. Social support, social integration, and inflammatory cytokines: A meta-analysis. *Health Psychol.* 2018 May;37(5):462-471. <https://doi.org/10.1037/he0000594>. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29565600.
13. Vijayaraghava A, Doreswamy V, Narasipur OS, Kunnavil R, Srinivasamurthy N. Effect of yoga practice on levels of inflammatory markers after moderate and strenuous exercise. *J Clin Diagn Res.* 2015 Jun;9(6):CC08-12. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/12851.6021>. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26266115; PMCID: PMC4525504.
14. Shields GS, Spahr CM, Slavich GM. Psychosocial interventions and immune system function: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry.* 2020 Oct 1;77(10):1031-1043. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.0431>. PMID: 32492090; PMCID: PMC7272116.
15. Lai CY, Scarr E, Udwawela M, Everall I, Chen WJ, Dean B. Biomarkers in schizophrenia: A focus on blood based diagnostics and theranostics. *World J Psychiatry.* 2016 Mar;6(1):102-17. <https://doi.org/10.5498/wjp.v6.i1.102>. PMID: 27014601; PMCID: PMC4804259.
16. Ventriglio A, Ricci F, Magnifico G, Chumakov E, Toraless J, Watson C, Castaldelli-Maia JM, Petito A, Bellomo A. Psychosocial interventions in schizophrenia: Focus on guidelines. *Int J Soc Psychiatry.* 2020 Dec; 66(8): 735-747. <https://doi.org/10.1177/0020764020934827>. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32597274.
17. Zozulya S, Yastrebova V, Solokhina T, Klyushnik T. Assessment of the effectiveness of psychosocial rehabilitation in schizophrenia patients using biological markers. *Eur Psychiatry.* 2021 Aug 13;64(Suppl 1):S504-5. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.1350> PMCID: PMC9470820.
18. Lopresti AL. Cognitive behaviour therapy and inflammation: A systematic review of its relationship and the potential implications for the treatment of depression. *Aust N Z J Psychiatry.* 2017 Jun;51(6):565-582. <https://doi.org/10.1177/0004867417701996>. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28382827.
19. Riehle M, Böhl MC, Pillny M, Lincoln TM. Efficacy of psychological treatments for patients with schizophrenia and relevant negative symptoms: A meta-analysis. *Clin Psychol Eur.* 2020 Sep 30;2(3):e2899. <https://doi.org/10.32872/cpe.v2i3.2899>. PMID: 36398145; PMCID: PMC9645476.
20. Granholm E, Holden J, Dwyer K, Mikhael T, Link P, Depp C. Mobile-assisted cognitive behavioral therapy for negative symptoms: Open single-arm trial with schizophrenia patients. *JMIR Ment Health.* 2020 Dec 1;7(12):e24406. <https://doi.org/10.2196/24406>. PMID: 33258792; PMCID: PMC7738249.
21. Ma H, Xu J, Li R, McIntyre RS, Teopiz KM, Cao B, Yang F. The impact of cognitive behavioral therapy on peripheral interleukin-6 levels in depression: A systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry.* 2022 May 13;13:844176. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.844176>. PMID: 35633813; PMCID: PMC9136073.
22. Santoft F, Hedman-Lagerlöf E, Salomonsson S, Lindsäter E, Ljótsson B, Kecklund G, Lekander M, Andreasson A. Inflammatory cytokines in patients with common mental disorders treated with cognitive behavior therapy. *Brain Behav Immun Health.* 2020 Feb 5;3:100045. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100045>. PMID: 34589836; PMCID: PMC8474381.

23. Gandarela L, de A Sampaio TP, Marçal L, Burdmann EA, Neto FL, Bernik MA. Inflammatory markers changes following acceptance-based behavioral psychotherapy in generalized anxiety disorder patients: Evidence from a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun Health.* 2024 Apr 27;38:100779. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100779>. PMID: 38725444; PMCID: PMC11081778.
24. Cao B, Li R, Ding L, Xu J, Ma H, Liu J, Xue J. Does cognitive behaviour therapy affect peripheral inflammation of depression? A protocol for the systematic review and meta-analysis. *BMJ open.* 2021 Dec 1;11(12):e048162. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048162>.
25. Goldsmith DR, Rapaport MH. Inflammation and Negative Symptoms of Schizophrenia: Implications for Reward Processing and Motivational Deficits. *Front Psychiatry.* 2020 Feb 20;11:46. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00046>. PMID: 32153436; PMCID: PMC7044128.
26. Nugent NR, Brick L, Armey MF, Tyrka AR, Ridout KK, Uebelacker LA. Benefits of yoga on IL-6: Findings from a randomized controlled trial of yoga for depression. *Behav Med.* 2021 Jan-Mar;47(1):21-30. <https://doi.org/10.1080/08964289.2019.1604489>. Epub 2019 May 29. PMID: 31141465; PMCID: PMC6883140.
27. Lurie DI. An Integrative Approach to neuroinflammation in psychiatric disorders and neuropathic pain. *J Exp Neurosci.* 2018 Aug 13;12:1179069518793639. <https://doi.org/10.1177/1179069518793639>. PMID: 30127639; PMCID: PMC6090491.
28. Hjorthoj C, Stürup AE, McGrath J, Nordentoft M. SA57. Life expectancy and years of potential life lost in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2017 Mar;43(Suppl 1):S133-4. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx023.056>. Epub 2017 Mar 20. PMCID: PMC5475952.
29. Dolsen MR, Soehner AM, Harvey AG. Proinflammatory cytokines, mood, and sleep in interepisode bipolar disorder and insomnia: A pilot study with implications for psychosocial interventions. *Psychosom Med.* 2018 Jan;80(1):87-94. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000529>. PMID: 28914726; PMCID: PMC5741462.
30. Farcas A, Knopik L, Piccolotto C, Iftene F. BDNF changes as a result of non-pharmacological interventions in schizophrenia – A scoping review. *Psychiatry Research Communications.* 2023 Jun;3(2):100127. <https://doi.org/10.1016/j.psyc.2023.100127>.
31. Morin-Alain V, Larouche E, Chouinard AM, Audet MC, Goulet S, Rousseau LS, Hudon C. Effects of a mindfulness-based intervention on circulating cytokine levels in individuals with amnestic mild cognitive impairment: a pilot study. *J Altern Complement Med* 2020 Apr;5 (2):1-24. <https://doi.org/10.21926/obm.icm.2002022>.
32. Hodann-Caudilla RM, Diaz-Silveira C, Burgos-Julián FA, Santed MA. Mindfulness-based interventions for people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Jun 30;17(13):4690. <https://doi.org/10.3390/ijerph17134690>. PMID: 32629764; PMCID: PMC7369977.
33. Sabé M, Kohler R, Perez N, Sauvain-Sabé M, Sentissi O, Jermann F, Prada P, Perroud N, Böge K. Mindfulness-based interventions for patients with schizophrenia spectrum disorders: A systematic review of the literature. *Schizophr Res.* 2024 Feb;264:191-203. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.12.011>. Epub 2023 Dec 28. PMID: 38157679.
34. Aguilar-Raab C, Stoffel M, Hernández C, Rahn S, Moessner M, Steinhilber B, Ditzen B. Effects of a mindfulness-based intervention on mindfulness, stress, salivary alpha-amylase and cortisol in everyday life. *Psychophysiology.* 2021 Dec;58(12):e13937. <https://doi.org/10.1111/psyp.13937>. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34525214.
35. Konez A, Demetrovics Z, Takaes ZK. Meditation interventions efficiently reduce cortisol levels of at-risk samples: a meta-analysis. *Health Psychol Rev.* 2021 Mar; 15(1):56-84. <https://doi.org/10.1080/17437199.2020.1760727>. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32635830.
36. Riches S, Jeyarajaguru P, Taylor L, Fialho C, Little J, Ahmed L, O'Brien A, van Driel C, Veling W, Valsamaggia L. Virtual reality relaxation for people with mental health conditions: a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2023 Jul;58(7):989-1007. <https://doi.org/10.1007/s00127-022-02417-5>. Epub 2023 Jan 20. PMID: 36658261; PMCID: PMC9852806.
37. Wiederhold BK. Virtual awe: Expanding the horizons of mental health treatment. *Cyberpsychol Behav Soc Netw.* 2024 Jul;27(7):435-436. <https://doi.org/10.1089/cyber.2024.0314>. Epub 2024 Jun 25. PMID: 38916069.
38. Guerrero-Jiménez M, Ruiz M, Gutiérrez-Rojas L, Jiménez-Muñoz L, Baca-Garcia E, Porras-Segovia A. Use of new technologies for the promotion of physical activity in patients with mental illness: A systematic review. *World J Psychiatry.* 2023 Apr 19;13(4):182-190. <https://doi.org/10.5498/wjp.v13.i4.182>. PMID: 37123096; PMCID: PMC10130960.
39. Bang-Kittilsen G, Egeland J, Holmen TL, Bigseth TT, Andersen E, Mordal J, Ulleberg P, Engh JA. High-intensity interval training and active video gaming improve neurocognition in schizophrenia: a randomized controlled trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021 Mar;271(2):339-353. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01200-4>. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33156372.
40. Rosendahl S, Sattel H, Lahmann C. Effectiveness of body psychotherapy. A Systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry.* 2021 Sep 9;12:709798. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.709798>. PMID: 34566712; PMCID: PMC8458738.
41. Pellicano GR, Daniela S, Chiara C, Arianna G, Paola A, Carlo L. Epigenetic correlates of the psychological interventions outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord Rep.* 2022 Jan 1;7(5):100310. <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2022.100310>.
42. Schiele MA, Gottschalk MG, Domschke K. The applied implications of epigenetics in anxiety, affective and stress-related disorders – A review and synthesis on psychosocial stress, psychotherapy and prevention. *Clin Psychol Rev.* 2020 Apr;77:101830. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101830>. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32163803.
43. Kaliman P, Cosín-Tomás M, Madrid A, Roque López S, Llanez-Anaya E, Papale LA, Alisch RS, Davidson

- RJ. Epigenetic impact of a 1-week intensive multimodal group program for adolescents with multiple adverse childhood experiences. *Sci Rep.* 2022 Oct 20;12(1):17177. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21246-9>. PMID: 36266402; PMCID: PMC9585146.
44. Palma-Gudiel H, Fañanás L, Horvath S, Zannas AS. Psychosocial stress and epigenetic aging. *Int Rev Neurobiol.* 2020;150:107-128. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.10.020>. Epub 2019 Nov 20. PMID: 32204828.
45. Ricon-Becker I, West TN, Fredrickson BL, Kaplan DM, Mehl MR, Raison CL, Cole SW. Predicting psychosocial intervention response from baseline gene expression. *Brain Behav Immun.* 2024 Oct;121:331-339. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2024.08.004>. Epub 2024 Aug 2. PMID: 39098435.
46. Markiewicz R, Markiewicz-Gospodarek A, Dobrowolska B, Loza B. Improving clinical, cognitive, and psychosocial dysfunctions in patients with schizophrenia: A neurofeedback randomized control trial. *Neural Plast.* 2021 Aug 12;2021:4488664. <https://doi.org/10.1155/2021/4488664>. PMID: 34434228; PMCID: PMC8380506.
47. Ricon-Becker I, West TN, Fredrickson BL, Kaplan DM, Mehl MR, Raison CL, Cole SW. Predicting psychosocial intervention response from baseline gene expression. *Brain Behav Immun.* 2024 Oct;121:331-339. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2024.08.004>. Epub 2024 Aug 2. PMID: 39098435.
48. Takebayashi T, Markiewicz R, Markiewicz-Gospodarek A, Dobrowolska B, Loza B. Improving clinical, cognitive, and psychosocial dysfunctions in patients with schizophrenia: A neurofeedback randomized control trial. *Neural Plast.* 2021 Aug 12;2021:4488664. <https://doi.org/10.1155/2021/4488664>. PMID: 34434228; PMCID: PMC8380506

Поступила в редакцию 20.09.2024
Утверждена к печати 03.03.2025

Кузьминова Марианна Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела организации психиатрических служб ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Министерства науки и высшего образования России. Author ID Scopus 57393314500. ORCID iD 0000-0001-5234-5877. ResearcherID ADH-6860-2022. AuthorID РИНЦ 567871. SPIN-код РИНЦ 6446-5426.

Семина Екатерина Владимировна, д.б.н., заместитель директора по научной и проектной деятельности ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Министерства науки и высшего образования России. ORCID iD 0000-0002-3927-9286. Author ID Scopus 35081127300. ResearcherID A-8184-2014. AuthorID РИНЦ 154658. SPIN-код РИНЦ 4586-4001. ncpz@ncpz.ru

Чайка Юлия Александровна, д.м.н., и.о. директора ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Министерства науки и высшего образования России. SPIN-код РИНЦ 2067-0008. Author ID Scopus 56145796400. ResearcherID LRC-2404-2024. ORCID iD 0000-0001-7182-2472. ncpz@ncpz.ru

✉ Кузьминова Марианна Владимировна, kuzminova-m-v@yandex.ru

UDC 616.895.8:615.851:159.944.4:612.112.3(048.8)

For citation: Kuzminova M.V., Semina E.V., Chaika Yu.A. Evaluation of the effects of psychosocial interventions on stress, inflammation and neuroplasticity in psychiatry: a scientific review. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2025; 1 (126): 88-97. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-1\(126\)-88-97](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-1(126)-88-97)

Evaluation of the effects of psychosocial interventions on stress, inflammation and neuroplasticity in psychiatry: a scientific review

Kuzminova M.V., Semina E.V., Chaika Yu.A.

*Mental Health Research Center, Russian Academy of Sciences
Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation
Kashirskoe Highway 34, 115522, Moscow, Russian Federation*

ABSTRACT

Background. The important role of psychosocial interventions in the treatment of mental disorders is increasingly discussed in terms of an integrated approach aimed at restoring social activity and improving the patient's quality of life. However, the influence of psychosocial factors on immunological parameters remains insufficiently studied in the context of various mental disorders. **Objective:** to analyze domestic and foreign studies on the influence of psychosocial interventions on biomarkers of neuroinflammation, neurotrophic factor and cortisol, and to assess the therapeutic potential of psychosocial support models for mental disorders. **Material and Method.** Data were collected from publication materials in the scientific databases PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, and eLibrary using the keywords: *psychosocial treatment, biological markers for mental disorders, stress, cortisol, mental disorders*. The review includes studies published in the period 2015-2024 on the influence of psychosocial interventions on biomarkers of inflammation, cortisol and neurotrophic factors. The main inclusion criteria were randomized controlled trials, meta-analyses, and systematic reviews. Studies with insufficient sample size or lack of objective data on biomarkers were excluded. **Conclusion.** Existing data confirm that psychosocial interventions are effective in reducing stress and modulating inflammatory biomarkers. However, studies are limited by different methodologies and short follow-up periods. Psychosocial interventions show potential in managing neuroinflammation biomarkers and cortisol, effectively complementing pharmacotherapy. Long-term and comprehensive approaches have the greatest impact effects on reducing inflammation and improving neuroplasticity.

Keywords: schizophrenia, psychosocial interventions, biomarkers in mental disorders, neuroplasticity, stress, cortisol.

Received September 20, 2024

Accepted March 03, 2025

Kuzminova Marianna V., Cand. Sc. (Medicine), senior researcher, Department of Psychiatric Services Organization, Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Center", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. Author ID Scopus 57393314500. ORCID iD 0000-0001-5234-5877. ResearcherID ADH-6860-2022. AuthorID RSCI 567871 SPIN-code RSCI 6446-5426.

Semina Ekaterina V., D. Sc. (Biology), Deputy Director for Research and Project Activities, Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Center", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-3927-9286. Author ID Scopus 35081127300. ResearcherID A-8184-2014. AuthorID RSCI 154658. SPIN-code RSCI 4586-4001.ncpz@ncpz.ru

Chaika Yulia A., D. Sc. (Medicine), Acting Director, Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Center", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 2067-0008. Author ID Scopus 56145796400. ResearcherID LRC-2404-2024. ORCID iD 0000-0001-7182-2472. ncpz@ncpz.ru

✉ Kuzminova Marianna V., kuzminova-m-v@yandex.ru