

# Психиатрия Psychiatry (Moscow)

научно-практический журнал  
Scientific and Practical Journal

Psichiatriya



*А. С. Сиденкова*

**Главный редактор**

**Т.П. Ключник**, профессор, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)  
E-mail: ncpz@ncpz.ru

**Зам. гл. редактора**

**Н.М. Михайлова**, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)  
E-mail: mikhaylovanm@yandex.ru

**Отв. секретарь**

**Л.И. Абрамова**, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)  
E-mail: L\_Abramova@rambler.ru

**Редакционная коллегия**

**М.В. Алфимова**, д. психол. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)  
**Н.А. Бохан**, академик РАН, проф., д. м. н., ФГБУ «НИИ психического здоровья», Томский НИМЦ РАН (Томск, Россия)  
**О.С. Брусов**, к. б. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)  
**С.И. Гаврилова**, проф., д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)  
**В.Е. Голимбет**, проф., д. б. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)  
**С.Н. Ениклопов**, к. психол. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)  
**О.С. Зайцев**, д. м. н., ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко» МЗ РФ (Москва, Россия)  
**М.В. Иванов**, проф., д. м. н., ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)  
**С.В. Иванов**, проф., д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)  
**А.Ф. Изнак**, проф., д. б. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)  
**В.В. Калинин**, проф., д. м. н., ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России (Москва, Россия)  
**Д.И. Кича**, проф., д. м. н., Медицинский институт РУДН (Москва, Россия)  
**Г.И. Кольеико**, к. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)  
**Г.П. Костюк**, проф., д. м. н., «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», МГУ им. М.В. Ломоносова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)  
**С.В. Костюк**, проф., д. б. н., ФГБНУ «МГНЦ имени академика Н.П. Бочкова» (Москва, Россия)  
**И.С. Лебедева**, д. б. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)  
**И.В. Макаров**, проф., д. м. н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)  
**Е.В. Макушкин**, проф., д. м. н., научно-медицинский центр детской психиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)  
**Е.В. Малинина**, проф., д. м. н., Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ (Челябинск, Россия)  
**Ю.В. Микадзе**, проф., д. психол. н., МГУ им. М.В. Ломоносова; ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва, Россия)  
**М.А. Морозова**, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)  
**Н.Г. Незнанов**, проф., д. м. н., «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)  
**И.В. Олейчик**, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)  
**Н.А. Польская**, проф., д. психол. н., ФГБОУ ВО МГППУ; ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой ДЗ г. Москвы» (Москва, Россия)  
**М.А. Самушия**, проф., д. м. н., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва, Россия)  
**Н.В. Семенова**, д. м. н., «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)  
**А.П. Сиденкова**, д. м. н., Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ (Екатеринбург, Россия)  
**А.Б. Смудевич**, академик РАН, проф., д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)  
**Т.А. Солохина**, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)  
**В.К. Шамрей**, проф., д. м. н., Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
**К.К. Яхин**, проф., д. м. н., Казанский государственный медицинский университет (Казань, Респ. Татарстан, Россия)  
**Иностранцы члены редакционной коллегии**  
**Н.А. Аливев**, проф., д. м. н., Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)  
**Н.Н. Бутров**, проф., Государственный университет Эйна (Детройт, США)  
**П.Дж. Ферхаген**, д. м. н., Голландское центральное психиатрическое учреждение (Хардервейк, Нидерланды)  
**А.Ю. Клишова**, проф., к. б. н., Университет штата Делавэр (Делавэр, США)  
**О.А. Скугаревский**, проф., д. м. н., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

**Editor-in-Chief**

**T.P. Klyushnik**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)  
E-mail: ncpz@ncpz.ru

**Deputy Editor-in-Chief**

**N.M. Mikhaylova**, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)  
E-mail: mikhaylovanm@yandex.ru

**Executive Secretary**

**L.I. Abramova**, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)  
E-mail: L\_Abramova@rambler.ru

**Editorial Board**

**M.V. Alfimova**, Dr. of Sci. (Psychol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)  
**N.A. Bokhan**, Academician of RAS, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Scientific Research Institute of Mental Health, Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)  
**O.S. Brusov**, Cand. of Sci. (Biol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)  
**S.I. Gavrilova**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)  
**V.E. Golimbet**, Prof., Dr. of Sci. (Biol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)  
**S.N. Enikolopov**, Cand. of Sci. (Psychol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)  
**O.S. Zaitsev**, Dr. of Sci. (Med.), N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery (Moscow, Russia)  
**M.V. Ivanov**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology (St. Petersburg, Russia)  
**S.V. Ivanov**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)  
**A.F. Iznaik**, Prof., Dr. of Sci. (Biol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)  
**V.V. Kalinin**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI Serbsky National Research Medical Center (Moscow, Russia)  
**D.I. Kicha**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)  
**G.I. Kopeyko**, Cand. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)  
**G.P. Kostyuk**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "N.A. Alekseev Mental Clinical Hospital № 1 of Department of Healthcare of Moscow", Lomonosov Moscow State University, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)  
**S.V. Kostyuk**, Prof., Dr. of Sci. (Biol.), FSBSI "Research Centre for Medical Genetics" RF (Moscow, Russia)  
**I.S. Lebedeva**, Dr. of Sci. (Biol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)  
**I.V. Makarov**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology (St. Petersburg, Russia)  
**E.V. Makushkin**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Scientific and Medical Center of Child Psychiatry FSAU "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of Russia, FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)  
**E.V. Malinina**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the RF (Chelyabinsk, Russia)  
**Yu.V. Mikadze**, Prof., Dr. of Sci. (Psychol.), Lomonosov Moscow State University, FSBI "Federal Center for Brain and Neurotechnologies" FMBA (Moscow, Russia)  
**M.A. Morozova**, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)  
**N.G. Neznanov**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology (St. Petersburg, Russia)  
**I.V. Oleichik**, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)  
**N.A. Polskaya**, Prof., Dr. of Sci. (Psychol.), Moscow State University of Psychology & Education, G.E. Sukhareva Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents (Moscow, Russia)  
**M.A. Samushiya**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Central State Medical Academy (Moscow, Russia)  
**N.V. Semenova**, Dr. of Sci. (Med.), V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology (St. Petersburg, Russia)  
**A.P. Sidenkova**, Dr. of Sci. (Med.), "Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the RF (Ekaterinburg, Russia)  
**A.B. Smulevich**, Academician of RAS, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre", I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)  
**T.A. Solokhina**, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)  
**V.K. Shamrey**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Kirov Army Medical Academy (St. Petersburg, Russia)  
**K.K. Yakhin**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Kazan' State Medical University (Kazan, Russia)  
**Foreign Members of Editorial Board**  
**N.A. Aliyev**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)  
**N.N. Boutros**, Prof., Wayne State University (Detroit, USA)  
**P.J. Verhagen**, Dr. of Sci. (Med.), GgZ Centraal Mental Instittution (Harderwijk, The Netherlands)  
**A.Yu. Klintsova**, Prof., Cand. of Sci. (Biol.), Delaware State University (Delaware, USA)  
**O.A. Skugarovsky**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

**Founders:**

**FSBSI "Mental Health Research Centre"  
"Medical Informational Agency"**

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications  
Certificate of registration: PI № ФС77-50953 27.08.12.

The journal was founded in 2003 on the initiative of Academician of RAS A.S. Tiganov  
Issued 6 times a year.  
The articles are reviewed.

The journal is included in the International citation database Scopus.

The journal is included in the List of periodic scientific and technical publications of the Russian Federation, recommended for candidate, doctoral thesis publications of State Commission for Academic Degrees and Titles at the Ministry of Education and Science of the Russian Federation.

**Publisher**

"Medical Informational Agency"

**Science editor**

Alexey S. Petrov

**Executive editor**

Olga L. Demidova

**Director of development**

Elena A. Chereshkova

**Address of Publisher House:**

108811, Moscow, Mosrentgen, Kievskoye highway,  
21st km, 3, bld. 1  
Phone: (499) 245-45-55  
Website: [www.medbook.ru](http://www.medbook.ru)  
E-mail: [medjournal@mail.ru](mailto:medjournal@mail.ru)

**Address of Editorial Department:**

115522, Moscow, Kashirskoye sh, 34  
Phone: (495) 109-03-97  
E-mail: [L\\_Abramova@rambler.ru](mailto:L_Abramova@rambler.ru); [mikhaylovanm@yandex.ru](mailto:mikhaylovanm@yandex.ru)

Site of the journal: <https://www.journalpsychiatry.com>

You can buy the journal:

- at the Publishing House at:  
Moscow, Mosrentgen, Kievskoe highway, 21st km, 3, bld. 1;
- either by making an application by e-mail: [miapubl@mail.ru](mailto:miapubl@mail.ru) or by phone: (499) 245-45-55.

**Subscription**

The subscription index in the united catalog «Press of Russia» is 91790.

The journal is in the Russian Science Citation Index ([www.eLibrary.ru](http://www.eLibrary.ru)).

You can order the electronic version of the journal's archive on the website of the Scientific Electronic Library — [www.eLibrary.ru](http://www.eLibrary.ru).

The journal is member of CrossRef.

Reproduction of materials is allowed only with the written permission of the publisher.

The point of view of Editorial board may not coincide with opinion of articles' authors.

By submitting an article to the editorial office, the authors accept the terms of the public offer agreement. The public offer Agreement and the Guidelines for Authors can be found on the website: <https://www.journalpsychiatry.com>

Advertisers carry responsibility for the content of their advertisements.

**Учредители:**

**ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»  
ООО «Медицинское информационное агентство»**

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ № ФС77-50953 от 27.08.12.

Журнал основан в 2003 г. по инициативе академика РАН А.С. Тиганова.

Выходит 6 раз в год.

Все статьи рецензируются.

Журнал включен в международную базу цитирования Scopus.

Журнал включен в Перечень научных и научно-технических изданий РФ, рекомендованных для публикации результатов кандидатских, докторских диссертационных исследований.

**Издатель**

ООО «Медицинское информационное агентство»

**Научный редактор**

Петров Алексей Станиславович

**Выпускающий редактор**

Демидова Ольга Леонидовна

**Директор по развитию**

Черешкова Елена Анатольевна

**Адрес издательства:**

108811, г. Москва, п. Мосрентген, Киевское ш., 21-й км, д. 3, стр. 1

Телефон: (499) 245-45-55

Сайт: [www.medbook.ru](http://www.medbook.ru)

E-mail: [medjournal@mail.ru](mailto:medjournal@mail.ru)

**Адрес редакции:**

115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34

Телефон: (495)109-03-97

E-mail: [L\\_Abramova@rambler.ru](mailto:L_Abramova@rambler.ru); [mikhaylovanm@yandex.ru](mailto:mikhaylovanm@yandex.ru)

Сайт журнала: <https://www.journalpsychiatry.com>

Приобрести журнал вы можете:

- в издательстве по адресу:  
Москва, п. Мосрентген, Киевское ш., 21-й км, д. 3, стр. 1;
- либо сделав заявку по e-mail: [miapubl@mail.ru](mailto:miapubl@mail.ru) или по телефону: (499)245-45-55.

**Подписка**

Подписной индекс в объединенном каталоге «Пресса России» — 91790.

Журнал представлен в Российском индексе научного цитирования ([www.eLibrary.ru](http://www.eLibrary.ru)).

Электронную версию архива журнала вы можете заказать на сайте Научной электронной библиотеки — [www.eLibrary.ru](http://www.eLibrary.ru).

Журнал участвует в проекте CrossRef.

Воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.

Мнение редакции журнала может не совпадать с точкой зрения авторов.

Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С договором публичной оферты и правилами для авторов можно ознакомиться на сайте: <https://www.journalpsychiatry.com>

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Подписано в печать 24.12.2023

Формат 60×90/8

Бумага мелованная

ISSN 1683-8319

07004>



9 771683 831007

# contents



## Psychopathology, Clinical and Biological Psychiatry

<b>EEG Dynamics During Treatment of Patients with Polymorphic and Monomorphic Subtypes of Prolonged/Chronic Manic-Delusional States</b> <i>Iznak A.F., Iznak E.V., Rummyantseva E.B., Sizov S.V., Oleichik I.V.</i>	6
<b>Search for Association of Polymorphisms rs6280 of the DRD3 Gene, rs4680 of the COMT Gene, rs6265 of the Gene BDNF with Schizophrenia Resistant to Antipsychotic Therapy in Russian Populations</b> <i>Kaydan M.A., Zakharova N.V., Zorkina Y.A., Kostyuk G.P.</i>	14
<b>Anatomo-Morphological Brain Features in Patients with Schizotypal Disorder with Catatonic Symptoms: A Pilot Study</b> <i>Lebedeva I.S., Tomyshev A.S., Borisova P.O., Romanov D.V.</i>	24



## Scientific Reviews

<b>The Role of Social Factors in the Genesis of Mental Disorders: Development of Research in the 21st Century</b> <i>Kuzminova M.V., Solokhina T.A.</i>	31
<b>Oligodendrocyte Progenitors in Schizophrenia: The Role in Pathogenesis and Potential Treatment Target</b> <i>Kolomeets N.S.</i>	46
<b>Postoperative Psychoses in Patients with Brain Gliomas</b> <i>Zaitsev O.S., Ilyayev N.P., Maksakova O.A.</i>	65
<b>Evolution of Concepts of Differential Diagnostics in Frontotemporal Dementia</b> <i>Fedorova Ya.B.</i>	76



## Book review

<b>Book Review: Catatonia: History and Modernity (a Multidisciplinary Study / edited by Academician of RAS A.B. Smulevich)</b> <i>Bokhan N.A.</i>	97
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

# СОДЕРЖАНИЕ



## Психопатология, клиническая и биологическая психиатрия

- Динамика ЭЭГ в процессе терапии больных с полиморфным и мономорфным подтипами затяжных/хронических маниакально-бредовых состояний**  
Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Румянцева Е.Б., Сизов С.В., Олейчик И.В. .... 6
- Поиск ассоциации полиморфизмов rs6280 гена DRD3, rs4680 гена COMT, rs6265 гена BDNF с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии, в российской популяции**  
Кайдан М.А., Захарова Н.В., Зоркина Я.А., Костюк Г.П. .... 14
- Структурно-анатомические особенности головного мозга у больных шизотипическим расстройством с симптомами кататонии: пилотное исследование**  
Лебедева И.С., Томышев А.С., Борисова П.О., Романов Д.В. .... 24



## Научные обзоры

- Роль социальных факторов в генезе психических расстройств: развитие исследований в XXI в.**  
Кузьмина М.В., Солохина Т.А. .... 31
- Прогениторы олигодендроцитов при шизофрении: патогенетическая роль и потенциальная мишень для терапии**  
Коломеец Н.С. .... 46
- Послеоперационные психозы у пациентов с глиомами головного мозга**  
Зайцев О.С., Ильяев Н.П., Максакова О.А. .... 65
- Эволюция концепций дифференциальной диагностики лобно-височной деменции**  
Фёдорова Я.Б. .... 76



## Рецензии, рефераты

- Рецензия на монографию «Кататония: история и современность (мультидисциплинарное исследование)» / под ред. академика РАН А.Б. Ступевича**  
Бохан Н.А. .... 97

© Изнак А.Ф и др., 2023

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.895.4 + 612.822.3

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-6-13>

## Динамика ЭЭГ в процессе терапии больных с полиморфным и мономорфным подтипами затяжных/хронических маниакально-бредовых состояний

А.Ф. Изнак, Е.В. Изнак, Е.Б. Румянцева, С.В. Сизов, И.В. Олейчик  
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Андрей Федорович Изнак, [iznak@inbox.ru](mailto:iznak@inbox.ru)

### Резюме

**Цель исследования:** поиск различий в динамике ЭЭГ в процессе терапии больных с полиморфным и мономорфным подтипами затяжных/хронических маниакально-бредовых состояний (ЗМБС). **Пациенты и методы:** две группы больных женского пола 18–45 лет с полиморфным (42 пациентки) и мономорфным (34 пациентки) подтипами ЗМБС. У всех больных до начала и по окончании курса купирующей терапии регистрировали многоканальную фоновую ЭЭГ с измерением абсолютной спектральной мощности в узких частотных поддиапазонах. Проведен сравнительный анализ динамики количественных спектральных параметров ЭЭГ. Внутригрупповые различия средних значений спектральной мощности фоновой ЭЭГ до начала и по окончании курса терапии выявляли с использованием критериев непараметрической статистики. **Методы:** клинико-психопатологический, психометрический, нейрофизиологический, статистический. **Результаты:** в группе больных с полиморфным подтипом ЗМБС, по сравнению с группой больных с мономорфным подтипом ЗМБС, достоверно сильнее и более генерализованно выражено замедление ЭЭГ под действием терапии (в виде повышения спектральной мощности ЭЭГ в дельта, тета-1, тета-2 и альфа-1 частотных поддиапазонах), отражающее большее усиление нейрофизиологических процессов торможения, что ассоциируется с улучшением клинического состояния больных, особенно в отношении маниакальных симптомов. **Заключение:** описанные различия организации функциональной активности головного мозга могут опосредовать особенности клинической картины и ее терапевтической динамики у больных с полиморфным и мономорфным подтипами ЗМБС.

**Ключевые слова:** затяжные/хронические маниакально-бредовые состояния, терапия, количественная ЭЭГ

**Для цитирования:** Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Румянцева Е.Б., Сизов С.В., Олейчик И.В. Динамика ЭЭГ в процессе терапии больных с полиморфным и мономорфным подтипами затяжных/хронических маниакально-бредовых состояний. *Психиатрия*. 2023;21(7):6–13. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-6-13>

RESEARCH

UDC 616.895.4 + 612.822.3

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-6-13>

## EEG Dynamics During Treatment of Patients with Polymorphic and Monomorphic Subtypes of Prolonged/Chronic Manic-Delusional States

A.F. Iznak, E.V. Iznak, E.B. Rumyantseva, S.V. Sizov, I.V. Oleichik  
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Andrey F. Iznak, [iznak@inbox.ru](mailto:iznak@inbox.ru)

### Summary

**The aim of the study:** was to search for differences in the EEG dynamics during the treatment of patients with polymorphic and monomorphic subtypes of prolonged/chronic manic-delusional states (PMDS). **Patients and methods:** two groups of female patients aged 18–45 with polymorphic (42 patients) and monomorphic (34 patients) subtypes of PMDS were identified. In all patients, before and after the course of treatment, a multichannel resting EEG was recorded with the measurement of absolute spectral power in narrow frequency sub-bands. A comparative analysis of quantitative EEG spectral parameters was carried out. Intragroup differences in mean EEG spectral power values before and after treatment were identified using nonparametric statistical criteria. **Methods:** clinical-psychopathological, psychometric, neurophysiological, statistical. **Results:** in the group of patients with polymorphic PMDS, compared to the group of patients with monomorphic PMDS, the EEG slowdown under the influence of treatment was significantly stronger and more generalized (in the form of an increase in the spectral power of the EEG in the delta, theta 1, theta 2 and alpha 1 frequency sub-bands), reflecting a greater strengthening of neurophysiological processes of inhibition, which is associated with an improvement in the clinical condition of patients, especially in relation to manic symptoms. **Conclusion:** the described differences in the functional organization of brain activity may mediate the features of the clinical picture and therapeutic dynamics of patients with polymorphic and monomorphic subtypes of PMDS.

**Keywords:** prolonged/chronic manic-delusional states, treatment, quantitative EEG

**For citation:** Iznak A.F., Iznak E.V., Rummyantseva E.B., Sizov S.V., Oleichik I.V. EEG Dynamics During Treatment of Patients with Polymorphic and Monomorphic Subtypes of Prolonged/Chronic Manic-Delusional States. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(7):6–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-6-13>

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема затяжных/хронических маниакально-бредовых состояний (ЗМБС) [1–5] в современной психиатрии сохраняет свою медико-социальную актуальность, в том числе в связи с их достаточно широкой распространенностью (они составляют до 15% всех маниакальных расстройств). Предлагались следующие временные критерии для диагностики подобных состояний: 2 года (хроническая мания) и 1 год (затяжная мания). По сравнению с острой манией, при затяжных/хронических маниакальных состояниях чаще наблюдаются «постоянная эйфория», бредовые идеи величия и соответствующие им по содержанию галлюцинации и менее выражены расстройства влечений, сна, аппетита, а также психомоторное возбуждение [2–4]. Однако ЗМБС сопровождаются нарушениями эмоциональных, вегетативных и ряда когнитивных функций (памяти, внимания, восприятия, мышления, принятия решений), что создает у пациентов значительные социальные проблемы вследствие снижения работоспособности, ухудшения учебной, профессиональной и семейной адаптации [1–5].

ЗМБС характеризуются значительной гетерогенностью [1, 3, 4]. По результатам клинико-динамического анализа выделены два подтипа ЗМБС — мономорфный и полиморфный [5], различающиеся по течению заболевания и выраженности терапевтического ответа. Мономорфный подтип ЗМБС отличается на всем протяжении заболевания неизменной клинической картиной, в то время как полиморфный характеризуется изменчивостью клинической картины с течением времени. Клинические различия, предположительно, могут быть обусловлены особенностями функциональной организации активности головного мозга пациентов.

Однако нейрофизиологических исследований при маниакальных состояниях существенно меньше, чем при депрессии или шизофрении. Это может объясняться тем, что значительная часть таких больных поступает на госпитализацию в состоянии возбуждения, что не позволяет провести запись ЭЭГ спокойного бодрствования до начала курса терапии.

Тем не менее отмечается, что большая часть (до 85%) ЭЭГ больных с манией не содержит специфических патологических паттернов [6, 7]. В разных исследованиях показано, что количественная ЭЭГ таких пациентов характеризуется признаками повышенной активации коры головного мозга в виде сниженной амплитуды ЭЭГ [8], угнетения затылочного альфа-ритма [9], а также повышенного содержания высокочастотных компонентов ЭЭГ: альфа-3-ритма [10], бета-активности [11, 12] и гамма-активности [11, 13]. В одной из работ обнаружено, что в результате успешной терапии у больных

с маниакальными расстройствами происходит повышение общей амплитуды ЭЭГ, а также возрастает содержание альфа-ритма и дельта-активности [8].

**Целью** настоящего исследования было выявление особенностей динамики ЭЭГ в процессе терапии больных с полиморфным и мономорфным подтипами затяжных/хронических маниакально-бредовых состояний (ЗМБС).

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Клинико-нейрофизиологическое исследование выполнено в лаборатории нейрофизиологии совместно с клиницистами отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (ФГБНУ НЦПЗ).

В обсервационном исследовании использовали клинико-психопатологический, психометрический, нейрофизиологический и статистический методы.

## ПАЦИЕНТЫ

В исследование включались больные, находившиеся на стационарном лечении в клиническом отделении ФГБНУ НЦПЗ.

**Критериями включения** в исследование служили: женский пол; возраст от 18 до 45 лет; диагноз при госпитализации: затяжное/хроническое маниакально-бредовое состояние различной нозологии; длительность состояния от 1 года и более; сумма баллов по шкале Янга для оценки мании (YMRS) не менее 22.

**Критериями невключения** были: манифестация заболевания до 18 лет и после 45 лет; наличие тяжелой процессуальной негативной симптоматики, сопутствующей психической патологии, включая органические расстройства, тяжелые черепно-мозговые травмы и другие поражения ЦНС в анамнезе; выявление зависимости от психоактивных веществ; соматические или инфекционные заболевания в стадии обострения.

### Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании после разъяснения потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным этическим комитетом НЦПЗ (протокол № 689 от 02.10.2020 г.).

### Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. The research

protocol was approved by MHRC Local Ethical Committee (protocol # 689 from 02.10.2020). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

В исследование были включены 76 пациенток с ЗМБС в диагностических рамках F31.1–2, F25.0, F25.01 по МКБ-10. По результатам клинко-динамического анализа [5] были выделены две группы больных: с монотипным подтипом ЗМБС (34 пациентки) и с полиморфным подтипом ЗМБС (42 пациентки). Формализованная клиническая оценка состояния пациенток проводилась с использованием международных шкал PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale; шкала позитивных и негативных синдромов) и YMRS (Young Mania Rating Scale; шкала оценки мании Янга). Все больные получали синдромально релевантную психофармакотерапию, включавшую типичные (галоперидол, зуклопентиксол) или атипичные (кветиапин, оланзапин, арипипразол) антипсихотики в сочетании с клозапином и нормотимическими препаратами (карбонат лития, соли вальпроевой кислоты, карбамазепин, ламотриджин).

#### Нейрофизиологическое исследование

Детали методики регистрации и анализа ЭЭГ (включая использованную аппаратуру) подробно описаны нами ранее [10, 14, 15].

#### Статистический анализ данных

Статистическая обработка полученных клинических и ЭЭГ данных осуществлялась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics, v.22. Различия средних значений количественных клинических оценок

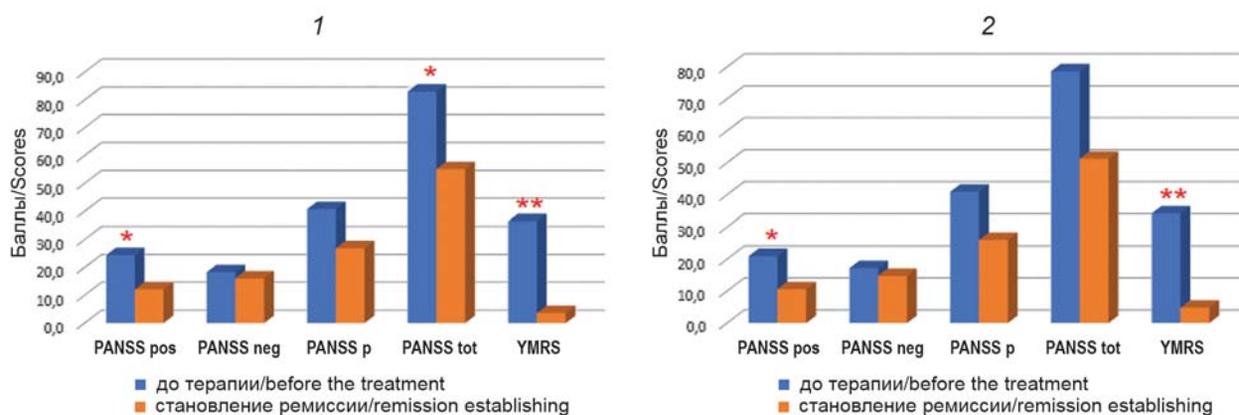
и спектральной мощности ЭЭГ в каждой из групп пациенток до начала и после курса терапии определялись с использованием непараметрического критерия Уилкоксона для связанных выборок. Визуализация статистических различий спектральной мощности ЭЭГ осуществлялась с помощью программного обеспечения «BrainSys» [14].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Количественные клинические показатели в динамике терапии

По окончании курса купирующей терапии на этапе становления ремиссии (на визите 2) клиническое состояние больных существенно улучшилось (рис. 1). На рис. 1 приведена динамика показателей суммы баллов подшкал шкалы PANSS и шкалы оценки мании Янга (YMRS), усредненных для больных с полиморфным (1) и монотипным (2) подтипами ЗМБС, до начала лечения (на визите 1) и после курса купирующей терапии на этапе становления ремиссии (на визите 2).

В группе больных с полиморфным подтипом ЗМБС по окончании лечения в клинике уровни статистической значимости достигали изменения по подшкале позитивных симптомов и по общей сумме баллов шкалы PANSS ( $p < 0,05$ ), а также по шкале Янга ( $p < 0,01$ ). В группе больных с монотипным подтипом ЗМБС после курса купирующей терапии отмечено значимое уменьшение значений суммы баллов подшкалы позитивных симптомов шкалы PANSS ( $p < 0,05$ ) и шкалы YMRS ( $p < 0,01$ ).



**Рис. 1.** Количественные клинические показатели у групп больных с полиморфным (1) и монотипным (2) подтипами ЗМБС до начала (на визите 1) и после курса купирующей терапии на этапе становления ремиссии (на визите 2). *Пояснения:* PANSS pos — сумма баллов подшкалы позитивных симптомов шкалы PANSS; PANSS neg — сумма баллов подшкалы негативных симптомов шкалы PANSS; PANSS p — сумма баллов подшкалы общепсихопатологических симптомов шкалы PANSS; PANSS tot — общая сумма баллов шкалы PANSS; YMRS — сумма баллов шкалы Янга для мании; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$

**Fig. 1** Quantitative clinical scores in patient's groups with polymorphic (1) and monomorphic (2) subtypes of PMDS before the start (at visit 1) and after the treatment course at the stage of remission establishing (at visit 2) *Notes:* PANSS pos — sum of positive symptoms scores of the PANSS scale; PANSS neg — sum of negative symptoms scores of the PANSS scale; PANSS p — sum of general psychopathologic symptoms scores of the PANSS scale; PANSS tot — total sum of the PANSS scale scores; YMRS — sum of scores of the Young scale for mania; \* —  $p < 0.05$ ; \*\* —  $p < 0.01$

Таким образом, в отличие от мнения, высказанного в работе W.G. Van Riel и соавт., больных, состояние которых отвечает критериям ЗМБС, не следует считать резистентными к психофармакотерапии.

**Спектральные параметры ЭЭГ в динамике терапии**

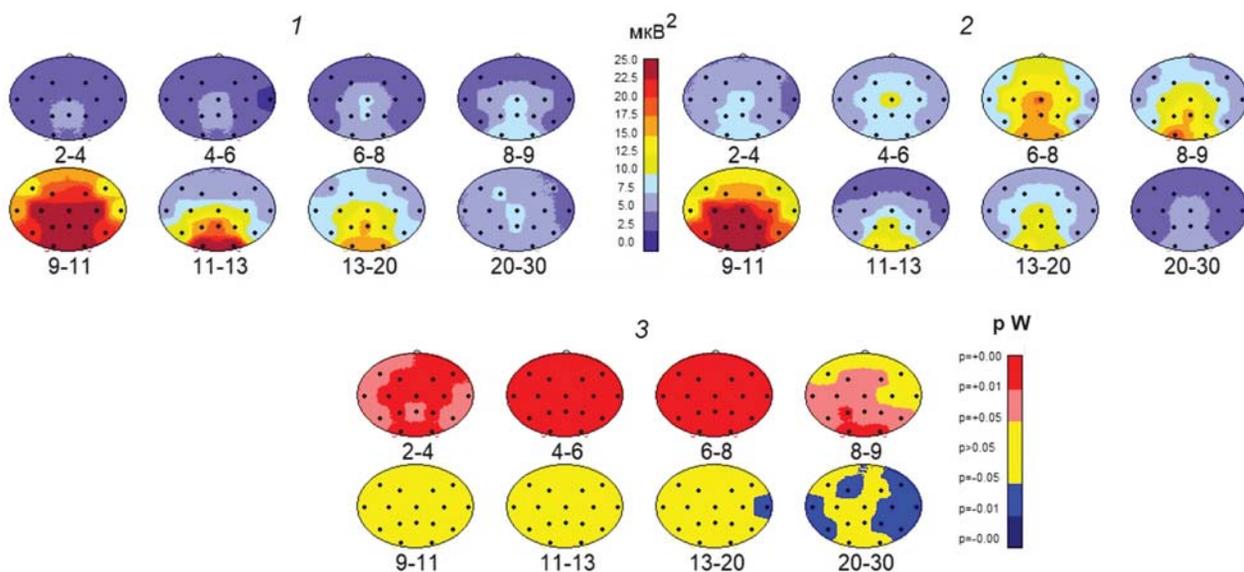
После курса купирующей терапии в обеих группах больных с ЗМБС отмечено замедление ЭЭГ в виде усиления медленноволновой ЭЭГ-активности, что согласуется с некоторыми данными литературы об изменениях ЭЭГ при успешном лечении маниакальных состояний [6].

На рис. 2 и 3 представлены топографические карты спектральной мощности ЭЭГ в динамике до и после терапии (на визитах 1 и 2), усредненные по группам больных с полиморфным (рис. 2) и мономорфным (рис. 3) подтипами ЗМБС, а также топографические карты статистических различий спектральной мощности ЭЭГ (по критерию Уилкоксона для связанных выборок) между двумя визитами для каждой из групп.

На визите 2, т.е. после проведения курса купирующей терапии, у больных с полиморфным подтипом ЗМБС показано статистически значимое ( $p < 0,05 \div 0,01$ )

замедление ЭЭГ, по сравнению с визитом 1 (до начала лечения). Зарегистрировано генерализованное повышение спектральной мощности дельта (2–4 Гц), тета-1 (4–6 Гц) и тета-2 (6–8 Гц) поддиапазонов ЭЭГ, а также альфа-1 (8–9 Гц) поддиапазона ЭЭГ ( $p < 0,01$  в затылочных и  $p < 0,05$  в большинстве остальных отведений) (рис. 2, 3). Кроме того, после лечения обнаружено значимое ( $p < 0,05$ ) снижение спектральной мощности высокочастотной бета-2 (20–30 Гц) ЭЭГ-активности преимущественно в височных областях обоих полушарий.

Изменения спектрального состава ЭЭГ в виде усиления медленноволновой (дельта и тета) ЭЭГ-активности и ослабления высокочастотной бета-2 (20–30 Гц) ЭЭГ-активности свидетельствуют о том, что после курса терапии у больных с полиморфным подтипом ЗМБС усиливаются, по сравнению с визитом 1, нейрофизиологические процессы торможения в коре головного мозга. Кроме того, увеличение выраженности низкочастотного альфа-1-поддиапазона (8–9 Гц) при уменьшении представленности высокочастотного альфа-3-поддиапазона (11–13 Гц) наряду с сохранением основного среднечастотного альфа-2-поддиапазона (9–11 Гц) альфа-ритма в центрально-теменно-затылочных областях,



**Рис. 2.** Топографические карты спектральной мощности ЭЭГ, усредненные по группе больных с полиморфным подтипом ЗМБС, до начала курса терапии (1) и после курса терапии (2), а также топографические карты статистических различий спектральной мощности ЭЭГ больных этой группы (3) между визитами 1 и 2 (по критерию Уилкоксона для связанных выборок)

*Примечания:* под каждой картой приведены границы частотных поддиапазонов ЭЭГ (в Гц); цветная шкала между группами карт 1 и 2 — значения спектральной мощности ЭЭГ (в  $\mu\text{V}^2$ ); цветная шкала справа от группы карт 3 — значения достоверности различий спектральной мощности ЭЭГ больных этой группы (3) между визитами 1 и 2 (по критерию Уилкоксона для связанных выборок)

**Fig. 2** Topographic maps of the EEG spectral power averaged over the group of patients with the polymorphic subtype of PMDS, before the start of treatment (1) and after the course of therapy (2), as well as topographic maps of statistical differences in the EEG spectral power of patients in this group (3) between visits 1 and 2 (by the Wilcoxon test for linked samples)

*Notes:* under each map are the boundaries of the EEG frequency sub-bands (in Hz); the color scale between map groups 1 and 2 — EEG spectral power values (in  $\mu\text{V}^2$ ); the color scale to the right of group 3 maps — values of significance of differences in the EEG spectral power of patients in this group (3) between visits 1 and 2 (according to the Wilcoxon test for linked samples)

а также заметное уменьшение выраженности быстрой бета-2-активности (20–30 Гц) демонстрирует нормализацию корково-подкорковых отношений и баланса процессов возбуждения и торможения.

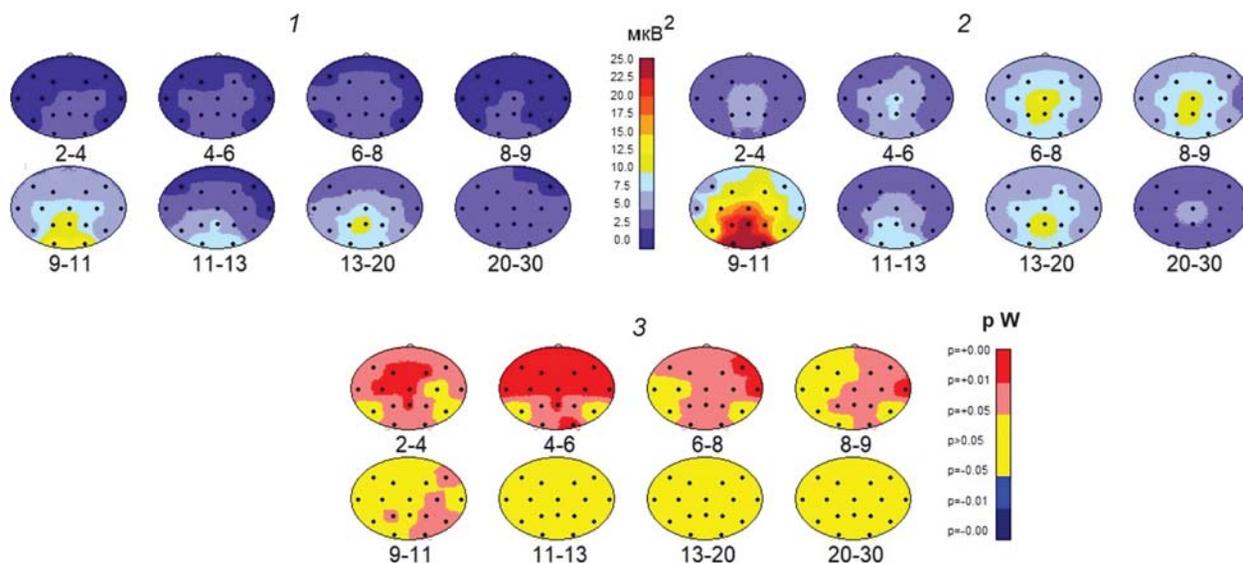
В группе больных с мономорфным подтипом ЗМБС после курса терапии (на визите 2) также отмечается замедление ЭЭГ, по сравнению с визитом 1 (рис. 3). Оно выражено несколько слабее, чем в группе больных с полиморфным подтипом ЗМБС, и проявляется в виде достоверного повышения спектральной мощности дельта (2–4 Гц) поддиапазона (на уровне  $p < 0,01$  в лобно-центральных областях и  $p < 0,05$  в большинстве остальных отведений), тета-1 (4–6 Гц) поддиапазона (на уровне  $p < 0,01$  в лобных, центральных, передневисочных и средневисочных областях и  $p < 0,05$  в теменно-затылочных отведениях), тета-2 (6–8 Гц) поддиапазона (на уровне  $p < 0,05$  в большинстве отведений и  $p < 0,01$  в передне- и средневисочных зонах правого полушария), а также альфа-1 (8–9 Гц) и альфа-2 (9–11 Гц) поддиапазонов ЭЭГ (на уровне  $p < 0,05$  в большинстве отведений от правого полушария) (рис. 3.3).

Эти изменения спектрального состава ЭЭГ в виде частичного восстановления среднечастотного

альфа-2-ритма (9–11 Гц) и достоверного повышения его спектральной мощности слабее выражены и менее генерализованны, чем в группе с полиморфным типом ЗМБС.

Представленные на рис. 3 изменения спектрального состава ЭЭГ в виде частичного восстановления среднечастотного альфа-2-ритма (9–11 Гц) и усиления выраженности медленноволновой активности дельта (2–4 Гц), тета-1 (4–6 Гц), тета-2 (6–8 Гц) и альфа-1 (8–9 Гц) поддиапазонов свидетельствуют о том, что у больных с мономорфным подтипом ЗМБС после курса терапии также усиливаются, по сравнению с визитом 1, нейрофизиологические процессы торможения в коре головного мозга.

Однако, несмотря на сходную направленность, эти изменения выражены относительно слабее и менее генерализованны, чем в группе больных с полиморфным подтипом ЗМБС. Усиление медленноволновой тета-дельта-активности преимущественно в лобно-центральных областях отражает снижение избыточной активации этих зон коры, наблюдаемое при маниакальных состояниях [16]. Это, в свою очередь, может указывать на нормализацию функционирования этих



**Рис. 3.** Топографические карты спектральной мощности ЭЭГ, усредненные по группе больных с мономорфным подтипом ЗМБС, до начала курса терапии (1) и после курса терапии (2), а также топографические карты статистических различий спектральной мощности ЭЭГ больных этой группы (3) между визитами 1 и 2 (по критерию Уилкоксона для связанных выборок)

*Примечания:* под каждой картой приведены границы частотных поддиапазонов ЭЭГ (в Гц); цветная шкала между группами карт 1 и 2 — значения спектральной мощности ЭЭГ (в  $\mu V^2$ ); цветная шкала справа от группы карт 3 — значения достоверности различий спектральной мощности ЭЭГ больных этой группы (3) между визитами 1 и 2 (по критерию Уилкоксона для связанных выборок)

**Fig. 3** Topographic maps of the EEG spectral power averaged over the group of patients with the monomorphic subtype of PMDS, before the start of treatment (1) and after the course of therapy (2), as well as topographic maps of statistical differences in the EEG spectral power of patients in this group (3) between visits 1 and 2 (by the Wilcoxon test for linked samples)

*Notes:* under each map are the boundaries of the EEG frequency sub-bands (in Hz); the color scale between map groups 1 and 2 — EEG spectral power values (in  $\mu V^2$ ); the color scale to the right of group 3 maps — values of significance of differences in the EEG spectral power of patients in this group (3) between visits 1 and 2 (according to the Wilcoxon test for linked samples)

зон, а значит, и усиление тормозных процессов в коре, за регуляцию которых ответственны лобные доли коры головного мозга [17].

Описанные изменения ЭЭГ больных с полиморфным и мономорфным подтипами ЗМБС в динамике терапии ассоциированы с улучшением клинического состояния. Наиболее отчетливо это подтверждается при оценке позитивных симптомов (по шкале PANSS) и в особенности проявлений мании (по шкале YMRS).

Не исключено, что меньшая степень усиления нейрофизиологических процессов торможения под влиянием терапии может лежать в основе несколько более слабого терапевтического ответа больных с мономорфным подтипом ЗМБС, по сравнению с больными с полиморфным подтипом ЗМБС. Так, средние показатели шкалы Янга для мании (YMRS) после курса купирующей терапии составили  $4,8 \pm 0,08$  балла (в значениях  $M \pm m$ ) в группе больных с мономорфным подтипом ЗМБС и  $3,6 \pm 0,05$  балла в группе больных с полиморфным подтипом ЗМБС. Ранее нами было показано, что десинхронизированная ЭЭГ, характеризующаяся низкими значениями спектральной мощности альфа-ритма и медленноволновой тета-дельта-активности, является коррелятом более слабого терапевтического ответа. Этому соответствует сохранение большей суммы баллов шкалы YMRS после курса терапии у больных с маниакально-бредовыми расстройствами [18].

Ограничения данной работы определяются относительно небольшим объемом выборки больных с затяжными/хроническими эндогенными маниакально-бредовыми состояниями. С учетом клинической гетерогенности этих состояний в перспективе представляется целесообразным провести аналогичный анализ клинико-нейрофизиологических взаимосвязей на большем числе пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты работы подтверждают, что особенности клинической картины и терапевтического ответа больных с полиморфным и мономорфным подтипами затяжных/хронических маниакально-бредовых состояний могут быть обусловлены различиями функциональной организации активности головного мозга.

Положительный эффект терапии маниакально-бредовых состояний ассоциирован с ЭЭГ-признаками усиления нейрофизиологических процессов торможения, что более выражено в группе больных с полиморфным подтипом ЗМБС.

В перспективе полученные данные могут быть использованы в лечебной практике для уточнения/коррекции психофармакотерапии разных подтипов ЗМБС.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Van Riel WG, Vieta E, Martinez-Aran A, Haro JM, Bertsch J, Reed C, Van Os J. Chronic mania revisited:

- Factors associated with treatment non-response during prospective follow-up of a large European cohort (EMBLEM). *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(4):313–320. doi: [10.1080/15622970701805491](https://doi.org/10.1080/15622970701805491)
2. Singh GP, Jindal KC. Is chronic mania a distinct clinical entity? *Indian J. Psychol. Med.* 2011;33(1):97–98. doi: [10.4103/0253-7176.85470](https://doi.org/10.4103/0253-7176.85470)
3. Сизов СВ. Клинико-психопатологическая дифференциация эндогенных маниакально-парафренических состояний. *Психиатрия*. 2019;17(3):30–37. doi: [10.30629/2618-6667-2019-17-3-30-37](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2019-17-3-30-37)
- Sizov SV. Clinical and Psychopathological Differentiation of Endogenous Manic-Paraphrenic States. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2019;17(3):30–37. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2019-17-3-30-37](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2019-17-3-30-37)
4. Сизов СВ, Олейчик ИВ, Баранов ПА. Эндогенные маниакально-парафренические состояния. *Психиатрия*. 2021;19(1):90–101. doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-1-90-101](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-90-101)
- Sizov SV, Oleichik IV, Baranov PA. Endogenous Manic-Paraphrenic States. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(1):90–101. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-1-90-101](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-90-101)
5. Румянцева ЕБ, Олейчик ИВ. Клинико-динамические особенности затяжных и хронических эндогенных маниакальных и маниакально-бредовых состояний. *Психиатрия*. 2022;20(3, вып. 2):36–37.
- Rumyancheva EB, Oleichik IV. Clinical and Dynamic Features of Prolonged and Chronic Endogenous Manic and Manic-Delusional States. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(3, Iss. 2):36–37. (In Russ.).
6. Small JG, Milstein V, Malloy FW, Medlock CE, Klapper MH. Clinical and quantitative EEG studies of mania. *J Affect Disord*. 1999;53(3):217–224. doi: [10.1016/S0165-0327\(98\)00124-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(98)00124-4)
7. Kesebir S, Güven S, Topçuoğlu ÖB, Yaylacı ET. İlk atak manide EEG Anormalligi: Çocukluk çağı travmalarının izi. *JMOOD*. 2013;3(3):100–106. Turkish. doi: [10.5455/jmood.20130116052129](https://doi.org/10.5455/jmood.20130116052129)
8. Small JG, Milstein V, Malloy FW, Klapper MH, Gollay SJ, Medlock CE. Topographic EEG studies of mania. *Clin Electroencephalogr*. 1998;29(2):59–66. doi: [10.1177/155005949802900203](https://doi.org/10.1177/155005949802900203)
9. Başar E, Güntekin B, Atagün I, Gölbaşı BT, Tülay E, Ozerdem A. Brain's alpha activity is highly reduced in euthymic bipolar disorder patients. *Cogn Neurodyn*. 2012;6(1):11–20. doi: [10.1007/s11571-011-9172-y](https://doi.org/10.1007/s11571-011-9172-y)
10. Изнак ЕВ, Сизов СВ, Олейчик ИВ, Изнак АФ. Особенности ЭЭГ при маниакально-парафренических и маниакально-бредовых состояниях у больных приступообразными эндогенными психозами. *Психиатрия*. 2019;17(2):37–44. doi: [10.30629/2618-6667-2019-17-2-37-44](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2019-17-2-37-44)
- Iznak EV, Sizov SV, Oleichik IV, Iznak AF. EEG Features in Manic-Paraphrenic and Manic-Delusional Conditions in Patients with Paroxysmal Endogenous Psychoses. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2019;17(2):37–44. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2019-17-2-37-44](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2019-17-2-37-44)

11. Kam JW, Bolbecker AR, O'Donnell BF, William P Hetrick, Colleen A Brenner. Resting state EEG power and coherence abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2013;47(12):1893–1901. doi: [10.1016/j.jpsychires.2013.09.009](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.09.009)
12. Narayanan B, O'Neil K, Berwise C, Michael C. Stevens MC, Calhoun VD, Clementz BA, Tamminga CA, Sweeney JA, Keshavan MS, Pearlson GD. Resting state electroencephalogram oscillatory abnormalities in schizophrenia and psychotic bipolar patients and their relatives from the bipolar and schizophrenia network on intermediate phenotypes study. *Biol Psychiatry.* 2014;76(6):456–465. doi: [10.1016/j.biopsych.2013.12.008](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.12.008)
13. Kumar SR, Sinha VK, Tikka SK, Goyal N. Gamma activity model for treatment-resistant bipolar psychotic mania. *Indian J Pharmacol.* 2015;47(2):215–218. doi: [10.4103/0253-7613.153434](https://doi.org/10.4103/0253-7613.153434)
14. Митрофанов АА. Компьютерная система анализа и топографического картирования электрической активности мозга с нейрометрическим банком ЭЭГ-данных (описание и применение). М., 2005. Mitrofanov AA. Computer system for analysis and topographic mapping of brain electrical activity with a neurometric bank of EEG data (description and application). М., 2005. (In Russ.).
15. Изнак АФ, Изнак ЕВ, Зозуля СА, Дамянович ЕВ, Олейчик ИВ, Ключник ТП. Взаимосвязи клинических, нейрофизиологических и нейроиммунологических показателей у больных депрессией, перенесших COVID-19. *Психиатрия.* 2023;21(2):28–37. doi: [10.30629/2618-6667-2023-21-2-28-37](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-2-28-37)
16. Davidson RJ. Affective style and affective disorders: Perspectives from affective neuroscience. *Cognition & Emotion.* 1998;12(3):307–330. doi: [10.1080/026999398379628](https://doi.org/10.1080/026999398379628)
17. Лурия АР. Высшие психические функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. 3-е изд. М.: Академический Проект, 2000. Luria AR. Human higher mental functions and their disorders in local brain lesions. 3rd edition. М.: Academic Project Publishers, 2000. (In Russ.).
18. Изнак АФ, Изнак ЕВ, Ключник ТП, Олейчик ИВ, Абрамова ЛИ, Кобельков ГМ, Ложников МА. Регрессионные модели взаимосвязей клинических и нейробиологических показателей при терапии маниакально-бредовых состояний в рамках приступообразной шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2016;116(3):33–38. doi: [10.17116/jnevro20161163133-38](https://doi.org/10.17116/jnevro20161163133-38)  
Iznak AF, Iznak EV, Klyushnik TP, Oleichik IV, Abramova LI., Kobel'kov GM, Lozhnikov MA. Regression models of interrelationships between clinical and neurobiological parameters in treatment of manic-delusional conditions in attack-like schizophrenia. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2016;116(3):33–38. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20161163133-38](https://doi.org/10.17116/jnevro20161163133-38)

#### Сведения об авторах

**Андрей Федорович Изнак**, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией, лаборатория нейрофизиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3687-4319>

[iznak@inbox.ru](mailto:iznak@inbox.ru)

**Екатерина Вячеславовна Изнак**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория нейрофизиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1445-863X>

[iznakekaterina@gmail.com](mailto:iznakekaterina@gmail.com)

**Елена Борисовна Румянцева**, младший научный сотрудник, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0000-8401-5864>

[elena-92@inbox.ru](mailto:elena-92@inbox.ru)

**Степан Владимирович Сизов**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8213-5122>

[sizov.stepan@list.ru](mailto:sizov.stepan@list.ru)

**Игорь Валентинович Олейчик**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

[i.oleichik@mail.ru](mailto:i.oleichik@mail.ru)

**Information about the authors**

*Andrey F. Iznak*, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Head of Laboratory, Laboratory of Neurophysiology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3687-4319>

[iznak@inbox.ru](mailto:iznak@inbox.ru)

*Ekaterina V. Iznak*, Cand. of Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Neurophysiology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1445-863X>

[iznakekaterina@gmail.com](mailto:iznakekaterina@gmail.com)

*Elena B. Rumyantseva*, Junior Researcher, Department of Endogenous Mental Disorders and Affective Conditions, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0000-8401-5864>

[elena-92@inbox.ru](mailto:elena-92@inbox.ru)

*Stepan V. Sizov*, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Endogenous Mental Disorders and Affective Conditions, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8213-5122>

[sizov.stepan@list.ru](mailto:sizov.stepan@list.ru)

*Igor V. Oleichik*, Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Department of Endogenous Mental Disorders and Affective Conditions, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

[i.oleichik@mail.ru](mailto:i.oleichik@mail.ru)

*Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.*

*Declaration of conflicting interests: the authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.*

Дата поступления 09.08.2023 Received 09.08.2023	Дата рецензирования 20.11.2023 Revised 20.11.2023	Дата принятия 21.11.2023 Accepted for publication 21.11.2023
----------------------------------------------------	------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------

© Кайдан М.А. и др., 2023

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89-02-085

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-14-23>

## Поиск ассоциации полиморфизмов rs6280 гена DRD3, rs4680 гена COMT, rs6265 гена BDNF с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии, в российской популяции

Мария Андреевна Кайдан<sup>1</sup>, Наталья Вячеславовна Захарова<sup>1</sup>, Яна Александровна Зоркина<sup>1,2</sup>, Георгий Петрович Костюк<sup>1,3,4,5</sup><sup>1</sup>ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия<sup>5</sup>ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, РоссияАвтор для корреспонденции: Мария Андреевна Кайдан, [kaydan.maria@yandex.ru](mailto:kaydan.maria@yandex.ru)

### Резюме

**Обоснование:** резистентная шизофрения, несмотря на применение новых антипсихотиков и методов диагностики, все еще достигает 50% среди всех случаев шизофрении. Поиск новых методов ранней диагностики с помощью персонализированных инструментов генетического анализа представляется актуальным и перспективным в настоящее время. **Цель исследования** — провести анализ ассоциации полиморфизмов COMT rs4680, DRD3 rs6280, BDNF rs6265 с развитием резистентности у пациентов с шизофренией. **Пациенты и методы:** генетический анализ методом ПЦР в реальном времени проведен у 264 больных шизофренией, обследованных клиническим и психометрическим методами. По итогам проспективного наблюдения больных в течение 6 нед. и анализа эффективности психофармакотерапии все обследованные были разделены на две группы: тех, у кого терапия была эффективна, и пациентов с резистентностью к антипсихотической терапии. **Результаты:** обнаружена значимая ассоциация с неэффективностью психофармакотерапии у больных шизофренией гомозигот в рецессивной модели и гетерозигот в кодоминантной модели полиморфизма rs6265 гена BDNF. **Выводы:** полиморфизм rs6265 гена BDNF может рассматриваться как диагностический маркер развития резистентной шизофрении, однако необходимо дальнейшее изучение этой ассоциации для подтверждения чувствительности и специфичности.

**Ключевые слова:** резистентная шизофрения, антипсихотики, эффективность терапии, генетическое тестирование

**Финансирование.** Исследование проведено за счет средств, выделенных для выполнения работ по госзаданию Департамента здравоохранения г. Москвы по теме «Совершенствование методов диагностики, профилактики и лечения психиатрических расстройств на основе стратегий персонализированной медицины».

**Для цитирования:** Кайдан М.А., Захарова Н.В., Зоркина Я.А., Костюк Г.П. Поиск ассоциации полиморфизмов rs6280 гена DRD3, rs4680 гена COMT, rs6265 гена BDNF с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии, в российской популяции. *Психиатрия*. 2023;21(7):14–23. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-14-23>

RESEARCH

UDC 616.89-02-085

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-14-23>

## Search for Association of Polymorphisms rs6280 of the DRD3 Gene, rs4680 of the COMT Gene, rs6265 of the Gene BDNF with Schizophrenia Resistant to Antipsychotic Therapy in Russian Populations

Maria A. Kaydan<sup>1</sup>, Natalia V. Zakharova<sup>1</sup>, Yana A. Zorkina<sup>1,2</sup>, George P. Kostyuk<sup>1,3,4,5</sup><sup>1</sup>Alekseev Psychiatric Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia<sup>2</sup>V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia<sup>3</sup>Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia<sup>4</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian Biotechnological University, Moscow, Russia<sup>5</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, RussiaCorresponding author: Maria A. Kaydan, [kaydan.maria@yandex.ru](mailto:kaydan.maria@yandex.ru)

### Abstract

**Background:** resistant schizophrenia, despite the introduction of new antipsychotics and diagnostic methods, still reaches 50% of cases among all patients with schizophrenia. The search for new methods of early diagnosis using personalized genetic analysis tools seems relevant and promising at the present time. **The aim** of the study was to analyze the associations of polymorphisms COMT rs4680, DRD3 rs6280, BDNF rs6265 with the development of a therapeutic resistance in patients with schizophrenia. **Patients and methods:** a real-time genetic analysis of 264 patients with schizophrenia examined by clinical and psychometric methods. A prospective follow-up for 6 weeks was carried out with further division of the sample into 2 groups: respondents and patients with resistance based on the evaluation of the effectiveness of psychopharmacotherapy. **Results:** a significant association with the ineffectiveness of psychopharmacotherapy found in patients with schizophrenia being homozygotes in the

recessive model and being heterozygotes in the codominant model of the rs6265 polymorphism of the BDNF gene. **Conclusions:** the rs6265 polymorphism of the BDNF gene can be considered as a diagnostic marker for the development of treatment resistant schizophrenia, but requires further study to confirm sensitivity and specificity.

**Keywords:** resistant schizophrenia, antipsychotics, genetic test, efficacy of therapy

**Funding.** The study was carried out at the expense of funds allocated for the implementation of work on state assignment No. 123031600072–3 of the Moscow Department of Health “Molecular genetics and neurophysiological predictors of primary psychotic disorders” dated March 16, 2023.

**For citation:** Kaydan M.A., Zakharova N.V., Zorkina Y.A., Kostyuk G.P. Search for Association of Polymorphisms rs6280 of the DRD3 Gene, rs4680 of the COMT Gene, rs6265 of the Gene BDNF with Schizophrenia Resistant to Antipsychotic Therapy in Russian Populations. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(7):14–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-14-23>

## ВВЕДЕНИЕ

За последние 20 лет количество исследований, посвященных шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, значительно возрастает. Внедрение новых антипсихотических препаратов не приближает решение проблемы резистентности. Результаты метаанализа, проведенного в 2022 г. [1], свидетельствуют о том, что резистентность к антипсихотикам встречается у каждого третьего больного шизофренией.

У пациентов с терапевтически резистентной шизофренией длительное время сохраняются позитивные симптомы, что увеличивает сроки стационарного лечения, частоту регоспитализации и приводит к высоким затратам на лечение, а нарастающие нарушения в когнитивной сфере отражаются в снижении социального и трудового функционирования [2–4].

Важная роль в риске развития терапевтической резистентности отводится наследственной отягощенности. Вероятность развития резистентной шизофрении у родственников пациентов с неэффективностью психотерапии выше, чем у родственников пациентов, страдающих шизофренией, но без проявлений резистентности [5, 6].

Полногеномный анализ генетических ассоциаций (GWAS) показал полигенный характер наследования резистентной шизофрении в 1–4% случаев, о чем свидетельствует опубликованный в 2022 г. метаанализ [7]. Актуальной задачей становится изучение отдельных генетических маркеров риска развития резистентной шизофрении. Поиск решения этой проблемы может быть основан на оценке значимости полиморфизмов генов, участвующих в патогенезе заболевания или определяющих действие лекарств непосредственно в тканях головного мозга [8–10].

Катехол-О-метилтрансфераза (COMT) играет важную роль в регуляции центральной дофаминергической системы. Часть исследований начиная с 2003 г. связывали генотип А/А (Met/Met) полиморфизма rs4680 с неэффективностью назначенной психотерапии [11], в то время как последние полученные результаты говорят об обратном — генотип А/А опосредует эффективность антипсихотиков у пациентов с шизофренией [12–14].

Блокада рецепторов D2 определяет в значительной мере эффективность антипсихотических препаратов,

однако некоторые сопряженные факторы могут модерировать этот процесс. Например, генетические особенности рецептора дофамина D3 детерминируют неэффективность лекарств и развитие резистентной шизофрении. В частности, генотип Ser/Ser полиморфизма rs6280 (Ser9Gly) гена DRD3, по результатам метаанализа 2022 г., ассоциирован с неэффективностью антипсихотической терапии у больных шизофренией из европейской выборки [15].

Ген BDNF (мозговой нейротрофический фактор; brain-derived neurotrophic factor) рассматривается в качестве важного компонента механизма действия антипсихотических препаратов. Считается, что он обеспечивает нейропротекторное действие антипсихотиков [16, 17]. Результаты исследований, направленных на поиск взаимосвязи этого гена и неэффективности психотерапии, неоднозначны. В части работ обнаружена значимая связь между rs6265 гена BDNF и развитием терапевтической резистентности у больных шизофренией [18, 19], однако один из последних метаанализов не подтверждает эту ассоциацию [20].

Неоднозначность полученных ранее результатов, а также недостаточное количество исследований указывают на актуальность и перспективность получения новых данных в этой области для разработки методов выявления резистентной шизофрении на основании генетического анализа.

**Целью** настоящего исследования был анализ ассоциаций генетических маркеров (COMT rs4680, DRD3 rs6280, BDNF rs6265) у пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Выборку составили 264 пациента (137 мужчин и 127 женщин; средний возраст  $32,4 \pm 8,1$  года) из числа госпитализированных в 2018–2020 гг. в стационар круглосуточного типа ГБУЗ ПКБ № 1 ДЗМ в связи с развитием острого психоза в диагностических рамках шизофрении (F20 по МКБ-10).

### Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Протокол исследования составлен в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и является частью исследовательской

программы «Молекулярные и нейрофизиологические маркеры эндогенных заболеваний»<sup>1</sup>, проводимой в ГБУЗ «ПКБ 1 ДЗМ», одобренной Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований от 14 июля 2017 г. (протокол № 12).

#### Ethic aspects

All examined patients signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Independent Ethical Committee (protocol # 12 from 14.07.2017). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

#### Критерии включения:

- диагноз шизофрении (F20);
- острый психоз;
- возраст от 18 до 60 лет включительно;
- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

#### Критерии невключения:

- зависимость от наркотиков и иных ПАВ (в том числе и алкогольная зависимость);
- органические психические расстройства любого генеза;
- тяжелое соматическое и хроническое неврологическое заболевание в стадии обострения;
- беременность или период лактации;
- отказ от сотрудничества в ходе выполнения процедур исследования.

**Для оценки состояния пациентов** использовали:

- клинический метод, который включал в себя структурированное диагностическое интервью (Mini-international neuropsychiatric interview, MINI) и анализ медицинской документации;
- психометрический метод (шкала оценки позитивных и негативных синдромов; Positive and negative syndromes scale, PANSS [22]).

#### Генетический анализ

Взятие крови для генетического анализа проводилось однократно из локтевой вены утром натощак в период с 8:00 до 8:30 утра в пробирки с ЭДТА для последующей транспортировки в лабораторию в течение двух часов при соблюдении требований сохранности материала.

Образцы геномной ДНК получены из лимфоцитов периферической крови с помощью автоматической экстракции ДНК в автоматической станции для выделения нуклеиновых кислот и белков (QIAGEN QIAcube) в соответствии с рекомендациями производителя. Концентрацию ДНК и качество образца оценивали спектрофотометром (NanoVue, GE Healthcare). Полученные образцы ДНК нормализовали в ТЕ-буфере до конечной концентрации 4 нг/мкл в формате 384-луночного планшета. Все SNP (Single nucleotide polymorphism; однонуклеотидные полиморфизмы)

были типизированы с использованием предварительно разработанных тестов генотипирования TaqMap SNP (Applied Biosystems, Thermo Fisher, США). Анализы ПЦР и аллельной дискриминации проводили с использованием QuantStudio 5 в режиме реального времени системы ПЦР (Applied Biosystems, Thermo Fisher, США).

**Статистическая обработка** полученных данных проведена в программе Jamovi. Показатели психометрических шкал и клинико-динамические характеристики проанализированы методом t-теста с указанием числа степени свободы (df), параметра теста t (t) и доверительного интервала 95% (95% CI). Для сравнения результатов лабораторно-молекулярных показателей в группах, разделенных в зависимости от пола, использовали критерий Манна–Уитни (U-критерий) с расчетом всех показателей теста. Анализ генетических данных проводился с использованием сервиса SNPStats. Методом логистической регрессии оценивали различия в частотах встречаемости генотипов между двумя группами пациентов. Во всех тестах статистически значимыми считали данные при двустороннем значении  $p < 0,05$ .

#### Проводимая терапия

Дизайн проспективного исследования предполагал формирование двух групп пациентов, получавших антипсихотики (АП) в ходе проспективного наблюдения в течение 6 нед.

**Группу I (эффективность АП)** составили 152 пациента (70 мужчин и 82 женщины; средний возраст  $31 \pm 8,7$  года), у которых антипсихотическая терапия в адекватных дозировках была эффективна в течении 6 нед.

**Группу II (резистентность к АП)** представляли 112 пациентов (67 мужчин и 45 женщин; средний возраст  $34,2 \pm 9,8$  года), получивших в течении 6 нед. два неэффективных курса лечения антипсихотиками в адекватных дозировках (не менее 600 мг/сут в хлорпромазиновом эквиваленте).

Для оценки эффективности антипсихотической терапии у всех пациентов, включенных в исследование, принят порог снижения общего балла PANSS на 19–28% в течение первых 6 нед. с момента начала лечения [23]. Определение случаев как резистентных к терапии отвечало адаптированным под исследование критериям рабочей группы по резистентности (Treatment Response and Resistance in Psychosis, TRIP, Treatment-Resistant Schizophrenia Working Group) [24] в соответствии с рекомендациями Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP) [35]. Среди этих критериев:

- средний уровень тяжести симптомов, оцениваемый по стандартизованным шкалам;
- минимум 6 нед. приема антипсихотика в дозировках от 600 мг в хлорпромазиновом эквиваленте в сутки;
- минимум два курса по 2 нед. разных антипсихотиков (не обязательно разных классов).

<sup>1</sup> Некоторые результаты отдельных фрагментов проекта опубликованы ранее [21].

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика групп I и II по социально-демографическим показателям  
**Table 1** Comparative characteristics of groups I and II in terms of social and demographic indicators

	I группа (эффективность АП) / I <sup>st</sup> group (effectiveness of antipsychotics) n = 152, абс (%)	II группа (резистентность к АП) / II <sup>nd</sup> group (treatment resistance) n = 112, абс (%)	$\chi^2$ (p)
<b>Распределение по полу/Sex distribution</b>			
Мужчины/Males	70 (46)	67 (59,8)	4,44 (0,035)
Женщины/Females	82 (54)	45 (40,2)	
<b>Семейное положение/Marital status</b>			
В браке/Married	24 (15,8)	14 (12,5)	
Разведены/Divorced	16 (10,5)	9 (8)	1,19 (0,552)
Никогда не состоял(а) в браке/Single (never married)	112 (73,7)	89 (79,5)	
<b>Уровень образования/Education level</b>			
Неполное среднее/Incomplete secondary	8 (5,3)	6 (5,4)	
Среднее/Secondary	25 (16,5)	25 (22,3)	
Среднее специальное/Secondary special	44 (28,9)	28 (25)	2,41 (0,790)
Незаконченное высшее/Incomplete higher	27 (17,7)	19 (16,9)	
Высшее/Higher	47 (30,9)	32 (28,6)	
Два и более высших/Two or more higher	1 (0,7)	2 (1,8)	
<b>Трудовой статус/Employment status</b>			
Учащийся/Student	18 (11,8)	6 (5,4)	
Работающий/Employed	35 (23)	14 (12,5)	9,41 (0,009)
Безработный/Unemployed	99 (65,2)	92 (82,1)	

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика группы I и II по клинико-динамическим показателям  
**Table 2** Comparative characteristics of groups I and II in terms of clinical and dynamic parameters

	I группа (эффективность АП) / I <sup>st</sup> group (effectiveness of antipsychotics ср. знач. ± ст. откл./Me [Q1; Q3])	II группа (резистентность к АП) / II <sup>nd</sup> group (treatment resistance) ср. знач. ± ст. откл./Me [Q1; Q3])	p
Средний возраст на момент исследования/Mean age	31 ± 8,7	34,3 ± 9,8	0,007
Инвалидность/Disability, абс. (%)	52 (34,2)	68 (60,7)	< 0,001
Продолжительность госпитализации, дни/Duration of hospitalization, days	27,6 ± 6,1	47 ± 10,8	< 0,001
Средний возраст дебюта заболевания, лет/Mean onset age, years	23,2 ± 5	19,2 ± 5,1	< 0,001
Средняя длительность нелеченного психоза, мес./Mean duration of untreated psychosis, months	5 ± 2,8	15 ± 13,9	< 0,001
Количество госпитализаций за последние 5 лет/Number of admissions for last 5 years	1,7 ± 0,8	3,1 ± 2,3	< 0,001

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ социально-демографических характеристик двух групп обнаружил некоторые статистически значимые различия (табл. 1). Так, доля мужчин значимо выше (60%) в группе, где терапия антипсихотиками была неэффективна, в то время как среди тех, у кого терапия дала результат, преобладали лица женского пола (54%). В группе I (эффективность АП) доля учащихся (11,8%) и работающих (23,0%) значимо отличается от группы резистентных пациентов (5,4 и 12,5% соответственно), так же как и неработающих (65,2% и 82,1%), что говорит о выраженном снижении социально-трудового

функционирования у пациентов с резистентностью к терапии.

При оценке клинико-динамических показателей в двух группах больных выявлены различия по всем исследуемым параметрам. Дебют заболевания у пациентов с резистентной шизофренией приходился на более ранний возраст, так же как и первая госпитализация в психиатрический стационар. Ожидается, длительность болезни выше в группе пациентов, где терапия неэффективна. Подобные результаты могут указывать на изначальную предрасположенность к неблагоприятному течению заболевания у группы II.

Анализ динамики состояния, проведенный психометрическим методом ретроспективно, то есть после

**Таблица 3.** Результаты психометрического исследования пациентов группы I и II при поступлении  
**Table 3** Results of psychometric study of patients of groups I and II at admission

Шкала	I группа (эффективность АП)/I <sup>st</sup> group (effectiveness of antipsychotics) ср. знач. ± ст. откл./Me [Q1; Q3]	II группа (резистентность к АП)/II <sup>nd</sup> group (treatment resistance) ср. знач. ± ст. откл./Me [Q1; Q3]	p [95% CI]
PANSS общий/total	115 ± 11,2 (116 [109; 121])	132 ± 13,4 (132 [123; 143])	< 0,001 [-20,00; -14,000]
PANSS P	30,2 ± 5,8 (32 [27,5; 34])	32,6 ± 4,9 (33 [31; 37])	0,002 [-3,00; -1,000]
PANSS N	23,3 ± 6,6 (22 [18; 29])	33,1 ± 5,6 (32 [29; 36])	< 0,001 [-12,00; -9,000]
PANSS GP	61,7 ± 6,3 (62 [58; 66])	66,7 ± 7,4 (68 [61; 72])	< 0,001 [-7,00; -4,000]

**Таблица 4.** Результаты психометрического исследования пациентов группы I и II через 6 нед.  
**Table 4** Results of psychometric study of patients of groups I and II after 6 weeks

Шкала	I группа (эффективность АП)/I <sup>st</sup> group (effectiveness of antipsychotics) ср. знач. ± ст. откл./Me [Q1; Q3]	II группа (резистентность к АП)/II <sup>nd</sup> group (treatment resistance) ср. знач. ± ст. откл./Me [Q1; Q3]	p [95% CI]
PANSS общий/total	71 ± 14,2 (68 [60; 82,5])	105 ± 14,7 (104 [95; 112])	< 0,001 [-39,00; -31,00]
PANSS P	14,9 ± 3,7 (14 [12,8; 16])	26,5 ± 3,2 (27 [25; 29])	0,002 [-13,00; -11,00]
PANSS N	20,9 ± 6,4 (19,5 [15; 26])	33,1 ± 6,2 (22,5 [26; 35])	< 0,001 [-12,00; -9,000]
PANSS GP	35,2 ± 6,4 (34 [30,8; 40])	47,5 ± 8 (46 [42,8; 52])	< 0,001 [-14,00; -11,00]

**Таблица 5.** Распределение аллелей и тест на равновесие Харди–Вайнберга  
**Table 5** Alleles distribution and Hardy–Weinberg equilibrium test

SNP	Группа I (эффективность АП)/I <sup>st</sup> group (effectiveness of antipsychotics)	Группа II (резистентность к АП)/II <sup>nd</sup> group (treatment resistance)	Тест на равновесие Харди–Вайнберга (p-значение)/Test for Hardy–Weinberg equilibrium (p-value)
<b>COMT rs4680</b>			
A/A	41 (27%)	37 (33%)	0,32
A/G	73 (48%)	52 (46,4%)	
G/G	38 (25%)	24 (20,6%)	
<b>DRD3 rs6280</b>			
C/C	17 (11,2%)	8 (7,1%)	0,22
C/T	54 (35,5%)	44 (39,3%)	
T/T	81 (53,3%)	60 (53,6%)	
<b>BDNF rs6265</b>			
C/C	97 (63,8%)	83 (74,1%)	0,18
C/T	51 (33,5%)	29 (25,9%)	
T/T	4 (2,7%)	0 (0%)	

дифференциации выборки на две группы, выявил статистически значимые различия показателей тяжести состояния по общему баллу шкалы PANSS, а также отдельно по всем ее подшкалам: негативной, позитивной и общей психопатологии (табл. 3).

В частности, надо отметить более выраженную тяжесть как позитивной, так и негативной симптоматики у резистентных больных, что может указывать на изначально неблагоприятный характер течения заболевания.

Далее представлена табл. 4, где показаны динамика изменения балла PANSS спустя 6 нед. на фоне

проводимой психофармакотерапии. Так, в группе I, где терапия была эффективна, общий балл PANSS снизился на 53% через 6 нед., в то время как в группе II, где терапия была неэффективна, — только на 26,5%.

Значительно более высокий балл позитивных симптомов может указывать на неполную редукцию продуктивной симптоматики у больных группы II, а стабильно высокий балл негативных симптомов связан с большей длительностью заболевания, а также с неблагоприятным прогнозом.

**Таблица 6.** Сравнение отношения шансов (OR) для четырех моделей наследования признака исследованных полиморфных локусов в двух группах

**Table 6** Comparison of the odds ratio (OR) for four models of trait inheritance of the studied polymorphic loci in 2 groups

Ген (SNP)	Генотип/ Genotype	Кодоминантная/ Codominant OR (95% ДИ)	Доминантная/ Dominant OR (95% ДИ)	Рецессивная/ Recessive OR (95% ДИ)	Аддитивная/ Additive OR (95% ДИ)
COMT rs4680	A/A	1,00	1,00		
	A/G	0,78 (0,44–1,39)			0,92 (0,56–1,5)
	G/G	0,70 (0,36–1,38)		0,81 (0,45–1,45)	
	A/G-G/G		0,76 (0,44–1,29)		
	A/A-A/G			1,00	
	A/A-G/G				1,00
	Аллель А				
	Аллель G				
	p-value	0,55	0,3	0,48	0,29
DRD3 rs6280	C/C	0,63 (0,25–1,55)		0,61 (0,25–1,46)	
	C/T	1,09 (0,65–1,83)			1,16 (0,70–1,93)
	T/T	1,00	1,00		
	C/T-C/C		0,98 (0,60–1,59)	1,00	
	T/T-C/T				1,00
	T/T-C/C				
	Аллель C/Allel C				
	Аллель T/Allel T				
	p-value	0,4	0,92	0,25	0,57
BDNF rs6265	C/C	1,00	1,00		
	C/T	0,66 (0,38–1,13)		0,69 (0,40–1,18)	0,58 (0,35–0,97)
	T/T				
	C/T-T/T		0,61 (0,36–1,04)	1,00	
	C/C-C/T		1,00		
	Аллель C/Allel C				
	Аллель T/Allel T				
	p-value	0,033	0,068	0,034	0,034

Анализ психофармакотерапевтического вмешательства также выявил различия к подходам лечения в группах. В группе I, где АП эффективны, средние суточные дозировки антипсихотика в хлорпромазиновом эквиваленте равнялись 381,4 мг/сут при монотерапии и 463 мг/сут в схемах аугментации, в группе же резистентных больных дозы достигали 700 мг/сут и 794 мг/сут соответственно. Важно отметить, что в группе I монотерапия применялась в 82,9% случаев, в группе с резистентностью предпочтение отдавалась сочетанным схемам (80,4%). Таким образом, можно сказать, что подход к терапии значимо ( $p < 0,05$ ) отличался в связи с разной эффективностью лечения в группах.

**Генетический анализ**

В ходе исследования 264 образца генотипированы по трем генетическим маркерам (COMT rs4680, DRD3 rs6280, BDNF rs6265). Распределение аллелей соответствовало закону Харди–Вайнберга (табл. 5).

Анализ проводили для четырех моделей наследования признака: аддитивной, доминантной, рецессивной и кодоминантной (табл. 6).

Статистически значимых различий по встречаемости генотипов COMT rs4680 и DRD3 rs6280 в сравниваемых двух группах больных обнаружить не удалось.

Однако для гомозигот в рецессивной модели и для гетерозигот в кодоминантной модели полиморфизма BDNF rs6265 ассоциация показана с вероятностью  $p = 0,033$ . Данный результат не смог пройти тест множественных сравнений, что может быть связано с ограничениями данного исследования: малый объем выборки, недостаточная представленность генотипа T/T. Однако можно предположить, что однонуклеотидный полиморфизм BDNF rs6265 потенциально ассоциирован с резистентной шизофренией, что может быть подтверждено при исследованиях на больших выборках пациентов.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Дизайн и методология исследования направлены на проверку гипотезы об ассоциации риска развития шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, с генетическими вариациями rs6280 гена DRD3,

rs4680 гена COMT, rs6265 гена BDNF. Перечисленные полиморфизмы подробно изучены в ходе клинико-генетических работ, результаты которых порой противоречивы, а выводы неоднозначны [12, 13, 15, 20].

Результаты клинического и психометрического обследования пациентов в работе согласуются с общепринятыми представлениями о том, что пациенты с резистентной шизофренией поступают в стационар в более тяжелом психическом состоянии (оценка шкалы PANSS при поступлении) [25] и нуждаются в высоких дозах антипсихотиков, в том числе и за счет аугментации [25–27], т.е. дифференциация двух групп для сравнения адекватна поставленной цели, исходя из гипотезы.

В ходе анализа полученных данных гипотеза частично подтвердилась, однако следует начать обсуждение с отрицательных результатов — из трех выбранных полиморфизмов значимость не подтвердилась для двух (rs4680 гена COMT и rs6280 гена DRD3), что противоречит выводам проведенных ранее исследований. Так, отсутствие значимости полиморфизма rs4680 гена COMT у пациентов с резистентной шизофренией в настоящем исследовании идет вразрез с данными некоторых первых публикаций результатов изучения этого маркера, обозначивших его прогностическую ценность для оценки риска резистентности [28], и отдельных современных работ, в которых указанный полиморфизм в значительной мере опосредует эффективность антипсихотиков [29] и других методов психофармакотерапии [30].

Одновременно полученные нами результаты реплицируют сообщения об отсутствии значимости этого маркера у пациентов европейской [31] и латиноамериканской [32] выборки.

По результатам настоящего исследования не подтверждена значимость ассоциации варианта rs6280 (Ser9Gly) гена DRD3 с отсутствием антипсихотического эффекта у пациентов с шизофренией, о которой сообщалось в метаанализе 2022 г. [15].

Подтверждение первоначальной гипотезы относится к определению значимости полиморфизма rs6265 гена BDNF в ассоциации с риском развития резистентной шизофрении (без поправки на множественные сравнения), что реплицирует результаты исследований, проведенных по сходной методологии с учетом резистентности к различным антипсихотикам [18, 33]. Однако следует признать, что такие выводы не соответствуют результатам метаанализов с охватом 2641 [34] и 3774 [20] больных с резистентной шизофренией, согласно которым не обнаруживается ассоциации полиморфизма rs6265 гена BDNF с характером ответа на антипсихотическую терапию.

Указанные противоречия можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, при проведении подобных исследований необходимо принимать во внимание риск развития сверхчувствительности к дофамину при приеме антипсихотиков в высоких дозировках. Учитывая разницу суточных доз назначений у пациентов, реагирующих на лечение, и у больных

с признаками резистентности к терапии, как показано в проведенном исследовании, речь идет о диапазоне, составляющем в среднем 200–400 мг/сут в хлорпромазиновом эквиваленте (ХЭ). Во-вторых, как и в большинстве работ, не проводился анализ нежелательных явлений, вызванных антипсихотиками, прежде всего экстрапирамидной симптоматики, зачастую определяющей тактику врачебных назначений. И, наконец, следует отметить, что в исследование включены пациенты, госпитализированные с острым психозом, и поэтому отсутствие ассоциаций на данной выборке не исключает взаимосвязей в других когортах (например, получающих лечение в амбулаторной сети).

Ограничением исследования является тот факт, что оценка эффективности терапии осуществлялась в ходе стандартного лечебного процесса, назначение фармакотерапии проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями лечащим врачом стационара. Другим ограничением этого исследования является относительно небольшое число пациентов, что привело к ограниченной представленности некоторых генотипов после проведения анализа с разбивкой по генотипам. Следовательно, полученные результаты требуют репликации в большей выборке.

## ВЫВОДЫ

Обнаруженный генетический вариант полиморфизма rs6265 гена BDNF (C/T) может рассматриваться как диагностический маркер риска развития резистентности у пациентов с шизофренией, однако необходимо воспроизведение полученных результатов на больших выборках.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Siskind D, Orr S, Sinha S, Yu O, Brijball B, Warren N, MacCabe JH, Smart SE, Kisely S. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2022;220(3):115–120. doi: [10.1192/bjp.2021.61](https://doi.org/10.1192/bjp.2021.61) PMID: 35049446.
2. Haycox A. Pharmacoeconomics of long-acting risperidone: results and validity of cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(Suppl 1):3–16. doi: [10.2165/00019053-200523001-00002](https://doi.org/10.2165/00019053-200523001-00002) PMID: 16416758.
3. Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, Degtiar I, Hornberger JC. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(2):63–76. doi: [10.1097/YIC.0b013e32836508e6](https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32836508e6) PMID: 23995856.
4. Iasevoli F, Giordano S, Balletta R, Latte G, Formato MV, Prinzi Valli E, De Berardis D, Tomasetti C, de Bartolomeis A. Treatment resistant schizophrenia is associated with the worst community functioning among severely-ill highly-disabling psychiatric

- conditions and is the most relevant predictor of poorer achievements in functional milestones. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;65:34–48. doi: [10.1016/j.pnpbp.2015.08.010](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.08.010) Epub 2015 Aug 25. PMID: 26320028.
5. Elkis H, Buckley PF. Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2016;39(2):239–265. doi: [10.1016/j.psc.2016.01.006](https://doi.org/10.1016/j.psc.2016.01.006) Epub 2016 Mar 30. PMID: 27216902.
  6. Crespo-Facorro B, de la Foz VO, Ayesa-Arriola R, Pérez-Iglesias R, Mata I, Suarez-Pinilla P, Tabares-Seisdedos R, Vázquez-Barquero JL. Prediction of acute clinical response following a first episode of non affective psychosis: results of a cohort of 375 patients from the Spanish PAFIP study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;44:162–167. doi: [10.1016/j.pnpbp.2013.02.009](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.02.009) Epub 2013 Feb 20. PMID: 23435091.
  7. Smart SE, Agbedjro D, Pardiñas AF, Ajnakina O, Alameda L, Andreassen OA, Barnes TRE, Berardi D, Camporesi S, Cleusix M, Conus P, Crespo-Facorro B, D'Andrea G, Demjaha A, Di Forti M, Do K, Doody G, Eap CB, Ferchiou A, Guidi L, Homman L, Jenni R, Joyce E, Kasoumeri L, Lastrina O, Melle I, Morgan C, O'Neill FA, Pignon B, Restellini R, Richard JR, Simonsen C, Španiel F, Szöke A, Tarricone I, Tortelli A, Üçok A, Vázquez-Bourgon J, Murray RM, Walters JTR, Stahl D, MacCabe JH. Clinical predictors of antipsychotic treatment resistance: Development and internal validation of a prognostic prediction model by the STRATA-G consortium. *Schizophr Res*. 2022;250:1–9. doi: [10.1016/j.schres.2022.09.009](https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.09.009) Epub 2022 Oct 12. PMID: 36242784; PMCID: PMC9834064.
  8. Facal F, Costas J. Polygenic risk scores for schizophrenia and treatment resistance: New data, systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2023;252:189–197. doi: [10.1016/j.schres.2023.01.012](https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.01.012) Epub 2023 Jan 17. PMID: 36657363.
  9. Sagud M, Tudor L, Uzun S, Perkovic MN, Zivkovic M, Konjevod M, Kozumplik O, Vuksan Cusa B, Svob Strac D, Rados I, Mimica N, Mihaljevic Peles A, Nedic Erjavec G, Pivac N. Haplotypic and Genotypic Association of Catechol-O-Methyltransferase rs4680 and rs4818 Polymorphisms and Treatment Resistance in Schizophrenia. *Front Pharmacol*. 2018;9:705. doi: [10.3389/fphar.2018.00705](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00705) PMID: 30018555; PMCID: PMC6037851.
  10. Vita A, Minelli A, Barlati S, Deste G, Giacomuzzi E, Valsecchi P, Turrina C, Gennarelli M. Treatment-Resistant Schizophrenia: Genetic and Neuroimaging Correlates. *Front Pharmacol*. 2019;10:402. doi: [10.3389/fphar.2019.00402](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00402) PMID: 31040787; PMCID: PMC6476957.
  11. Inada T, Nakamura A, Iijima Y. Relationship between catechol-O-methyltransferase polymorphism and treatment-resistant schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003;20B(1):35–39. doi: [10.1002/ajmg.b.20023](https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20023) PMID: 12815736.
  12. Kaneko H, Miura I, Kanno-Nozaki K, Horikoshi S, Hino M, Yabe H. COMT Val 108/158 Met polymorphism and treatment response to aripiprazole in patients with acute schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1657–1663. doi: [10.2147/NDT.S164647](https://doi.org/10.2147/NDT.S164647) PMID: 29950847; PMCID: PMC6018926.
  13. Nikolac Perkovic M, Sagud M, Zivkovic M, Uzun S, Nedic Erjavec G, Kozumplik O, Svob Strac D, Mimica N, Mihaljevic Peles A, Pivac N. Catechol-O-methyltransferase rs4680 and rs4818 haplotype association with treatment response to olanzapine in patients with schizophrenia. *Sci Rep*. 2020;10(1):10049. doi: [10.1038/s41598-020-67351-5](https://doi.org/10.1038/s41598-020-67351-5) PMID: 32572118; PMCID: PMC7308339.
  14. Prata DP, Gafoor R, Kay V, Arranz M, Munro J, McGuire P. Dopaminergic genes influence early response to atypical antipsychotics in patients with first presentation of psychosis. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(4):566–569. doi: [10.1097/JCP.0b013e31825ec2cb](https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31825ec2cb) PMID: 22760349.
  15. Liu C, Xu X, Liu X, Zhang T, Li Y, Yan P. DRD3 Ser9Gly polymorphism and treatment response to antipsychotics in schizophrenia: A meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2022;786:136788. doi: [10.1016/j.neulet.2022.136788](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136788) Epub 2022 Jul 11. PMID: 35835396.
  16. Liu F, Xuan A, Chen Y, Zhang J, Xu L, Yan Q, Long D. Combined effect of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor on neuronal differentiation of neural stem cells and the potential molecular mechanisms. *Mol Med Rep*. 2014;10(4):1739–1745. doi: [10.3892/mmr.2014.2393](https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2393) Epub 2014 Jul 18. PMID: 25051506; PMCID: PMC4148384.
  17. Nieto RR, Carrasco A, Corral S, Castillo R, Gaspar PA, Bustamante ML, Silva H. BDNF as a Biomarker of Cognition in Schizophrenia/Psychosis: An Updated Review. *Front Psychiatry*. 2021;12:662407. doi: [10.3389/fpsy.2021.662407](https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.662407) PMID: 34220575; PMCID: PMC8242210.
  18. Zhang JP, Lencz T, Geisler S, DeRosse P, Bromet EJ, Malhotra AK. Genetic variation in BDNF is associated with antipsychotic treatment resistance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;146(1–3):285–288. doi: [10.1016/j.schres.2013.01.020](https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.01.020) Epub 2013 Feb 19. PMID: 23433505; PMCID: PMC3622803.
  19. Kaur H, Jajodia A, Grover S, Baghel R, Gupta M, Jain S, Kukreti R. Genetic variations of PIP4K2A confer vulnerability to poor antipsychotic response in severely ill schizophrenia patients. *PLoS One*. 2014;9(7):e102556. doi: [10.1371/journal.pone.0102556](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102556) PMID: 25025909; PMCID: PMC4099378.
  20. Huang E, Hettige NC, Zai G, Tomasi J, Huang J, Zai CC, Pivac N, Nikolac Perkovic M, Tiwari AK, Kennedy JL. BDNF Val66Met polymorphism and clinical response to antipsychotic treatment in schizophrenia and schizoaffective disorder patients: a meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2019;19(3):269–276. doi: [10.1038/s41397-018-0041-5](https://doi.org/10.1038/s41397-018-0041-5) Epub 2018 Sep 5. PMID: 30181602.

21. Morozova A, Zorkina Y, Pavlov K, Pavlova O, Storozheva Z, Zubkov E, Zakharova N, Karpenko O, Reznik A, Chekhonin V, Kostyuk G. Association of rs4680 COMT, rs6280 DRD3, and rs7322347 5HT2A With Clinical Features of Youth-Onset Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2019;10:830. doi: [10.3389/fpsyt.2019.00830](https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00830) PMID: 31798476; PMCID: PMC6863060.
22. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–276. doi: [10.1093/schbul/13.2.261](https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261) PMID: 3616518.
23. Leucht S. Measurements of response, remission, and recovery in schizophrenia and examples for their clinical application. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(Suppl 1):8–14. doi: [10.4088/JCP.13049su1c.02](https://doi.org/10.4088/JCP.13049su1c.02) PMID: 24581453.
24. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJ, Birnbaum ML, Bloomfield MA, Bressan RA, Buchanan RW, Carpenter WT, Castle DJ, Citrome L, Daskalakis ZJ, Davidson M, Drake RJ, Dursun S, Ebdrup BH, Elkis H, Falkai P, Fleischacker WW, Gadelha A, Gaughran F, Glenthøj BY, Graff-Guerrero A, Hallak JE, Honer WG, Kennedy J, Kinon BJ, Lawrie SM, Lee J, Leweke FM, MacCabe JH, McNabb CB, Meltzer H, Möller HJ, Nakajima S, Pantelis C, Reis Marques T, Remington G, Rossell SL, Russell BR, Siu CO, Suzuki T, Sommer IE, Taylor D, Thomas N, Üçok A, Umbricht D, Walters JT, Kane J, Correll CU. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*. 2017;174(3):216–229. doi: [10.1176/appi.ajp.2016.16050503](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503) Epub 2016 Dec 6. PMID: 27919182; PMCID: PMC6231547.
25. Moretti PN, Ota VK, Gouvea ES, Pedrini M, Santoro ML, Talarico F, Spindola LM, Carvalho CM, Noto C, Xavier G, Brietzke E, Gadelha A, Bressan R, Mari J, Belangero S. Accessing Gene Expression in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Mol Neurobiol*. 2018;55(8):7000–7008. doi: [10.1007/s12035-018-0876-4](https://doi.org/10.1007/s12035-018-0876-4) Epub 2018 Jan 26. PMID: 29374346.
26. Hotta Y, Ohnuma T, Hanzawa R, Shibata N, Mae-shima H, Baba H, Hatano T, Takebayashi Y, Kitazawa M, Higa M, Suzuki T, Arai H. Association study between Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC1) and Japanese patients with treatment-resistant schizophrenia (TRS). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(2):636–639. doi: [10.1016/j.pnpbp.2011.01.011](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.01.011) Epub 2011 Jan 20. PMID: 21256178.
27. de Bartolomeis A, Prinzivalli E, Callovini G, D'Ambrosio L, Altavilla B, Avagliano C, Iasevoli F. Treatment resistant schizophrenia and neurological soft signs may converge on the same pathology: Evidence from explanatory analysis on clinical, psychopathological, and cognitive variables. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;81:356–366. doi: [10.1016/j.pnpbp.2017.09.002](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.09.002) Epub 2017 Sep 5. PMID: 28887181.
28. Illi A, Mattila KM, Kampman O, Anttila S, Roivas M, Lehtimäki T, Leinonen E. Catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase A genotypes and drug response to conventional neuroleptics in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(5):429–434. doi: [10.1097/01.jcp.0000088916.02635.33](https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000088916.02635.33) PMID: 14520117.
29. Ma J, Zhao M, Zhou W, Li M, Huai C, Shen L, Wang T, Wu H, Zhang N, Zhang Z, He L, Qin S. Association Between the COMT Val158Met Polymorphism and Antipsychotic Efficacy in Schizophrenia: An Updated Meta-Analysis. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(10):1780–1790. doi: [10.2174/1570159X18666201023154049](https://doi.org/10.2174/1570159X18666201023154049) PMID: 33100205; PMCID: PMC8977635.
30. Huang E, Zai CC, Lisoway A, Maciukiewicz M, Felsky D, Tiwari AK, Bishop JR, Ikeda M, Molero P, Ortuno F, Porcelli S, Samochowiec J, Mierzejewski P, Gao S, Crespo-Facorro B, Pelayo-Terán JM, Kaur H, Kukreti R, Meltzer HY, Lieberman JA, Potkin SG, Müller DJ, Kennedy JL. Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Polymorphism and Clinical Response to Antipsychotic Treatment in Schizophrenia and Schizo-Affective Disorder Patients: a Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(5):pyv132. doi: [10.1093/ijnp/pyv132](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv132) PMID: 26745992; PMCID: PMC4886669.
31. Terzić T, Kastelic M, Dolžan V, Plesničar BK. Genetic polymorphisms in dopaminergic system and treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Danub*. 2016;28(2):127–131. PMID: 27287786.
32. Escamilla R, Camarena B, Saracco-Alvarez R, Fresán A, Hernández S, Aguilar-García A. Association study between COMT, DRD2, and DRD3 gene variants and antipsychotic treatment response in Mexican patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:2981–2987. doi: [10.2147/NDT.S176455](https://doi.org/10.2147/NDT.S176455) PMID: 30464483; PMCID: PMC6223330.
33. Nikolac Perkovic M, Nedic Erjavec G, Zivkovic M, Sagud M, Uzun S, Mihaljevic-Peles A, Kozumplik O, Muck-Seler D, Pivac N. Association between the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and therapeutic response to olanzapine in schizophrenia patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(18):3757–3764. doi: [10.1007/s00213-014-3515-4](https://doi.org/10.1007/s00213-014-3515-4) Epub 2014 Mar 5. PMID: 24595507.
34. Cargnin S, Massarotti A, Terrazzino S. BDNF Val66Met and clinical response to antipsychotic drugs: A systematic review and meta-analysis. *Eur Psychiatry*. 2016;33:45–53. doi: [10.1016/j.eurpsy.2015.12.001](https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.12.001) Epub 2016 Feb 6. PMID: 26854986.
35. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia — a short version for primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017;21(2):82–90. doi: [10.1080/13651501.2017.1291839](https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1291839) Epub 2017 Feb 24. PMID: 28498090.

**Сведения об авторах**

*Мария Андреевна Кайдан*, врач-психиатр, младший научный сотрудник, лаборатория фундаментальных методов исследования, НИИЦ нейропсихиатрии, ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1516-082X>; РИНЦ:1038412; ScopusID: 57221300664

[kaydan.maria@yandex.ru](mailto:kaydan.maria@yandex.ru)

*Наталья Вячеславовна Захарова*, кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории, лаборатория фундаментальных методов исследования, НИИЦ нейропсихиатрии, ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7507-327X>; РИНЦ: 208381; 57204144307

[nataliza80@gmail.com](mailto:nataliza80@gmail.com)

*Яна Александровна Зоркина*, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, отдел шизофрении и других первично психотических расстройств, НИИЦ нейропсихиатрии, ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0247-2717>; РИНЦ: 666540; ScopusID: 5721112308

[zorkina.ya@serbsky.ru](mailto:zorkina.ya@serbsky.ru)

*Георгий Петрович Костюк*, доктор медицинских наук, профессор, главный врач, ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ»; заведующий кафедрой, кафедра психического здоровья, факультет психологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; кафедра психиатрии, ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3073-6305>; РИНЦ: 353668; ScopusID: 57200081884

[kgr@yandex.ru](mailto:kgr@yandex.ru)

**Information about the authors**

*Maria A. Kaydan*, Psychiatrist, Junior Researcher, Laboratory for Fundamental Research Methods of the Scientific Research, Center of Neuropsychiatry, Alekseev Psychiatric Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1516-082X>; RSCI: 1038412; ScopusID: 57221300664

[kaydan.maria@yandex.ru](mailto:kaydan.maria@yandex.ru)

*Natalia V. Zakharova*, Cand. of Sci. (Med.), Head of Laboratory, Laboratory for Fundamental Research Methods of the Scientific Research, Center of Neuropsychiatry, Alekseev Psychiatric Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7507-327X>; RSCI: 208381; 57204144307

[nataliza80@gmail.com](mailto:nataliza80@gmail.com)

*Yana A. Zorkina*, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher, Department of Schizophrenia and Other Primary Psychotic Disorders, Center of Neuropsychiatry, Alekseev Psychiatric Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology under the RF Ministry of Health, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0247-2717>; RSCI: 666540; ScopusID: 5721112308

[zorkina.ya@serbsky.ru](mailto:zorkina.ya@serbsky.ru)

*George P. Kostyuk*, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief of Alekseev Psychiatric Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; Head of the Department, Department of Mental Health, Faculty of Psychology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V. Lomonosov Moscow State University; Professor, Department of Psychiatry, BIOTECH University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3073-6305>; RSCI: 353668; ScopusID: 57200081884

[kgr@yandex.ru](mailto:kgr@yandex.ru)

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare about no conflict of interests.*

Дата поступления 26.07.2023 Received 26.07.2023	Дата рецензирования 19.09.2023 Revised 19.09.2023	Дата принятия 25.09.2023 Accepted for publication 25.09.2023
----------------------------------------------------	------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------

© Лебедева И.С. и др., 2023

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 612.82 + 616.895.8

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-24-30>

## Структурно-анатомические особенности головного мозга у больных шизотипическим расстройством с симптомами кататонии: пилотное исследование

Ирина Сергеевна Лебедева<sup>1</sup>, Александр Сергеевич Томышев<sup>1</sup>, Полина Олеговна Борисова<sup>1</sup>, Дмитрий Владимирович Романов<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия<sup>2</sup>ИКМ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, РоссияАвтор для корреспонденции: Ирина Сергеевна Лебедева, [Lebedeva-i@yandex.ru](mailto:Lebedeva-i@yandex.ru)

### Резюме

**Обоснование:** особенности структурных характеристик головного мозга при психических заболеваниях являются значимыми нейробиологическими показателями как для понимания патогенеза заболеваний, так и для обнаружения потенциально валидных прогностических маркеров. **Цель пилотного исследования:** определить спектр морфометрических параметров головного мозга у больных шизотипическим расстройством с симптомами кататонии. **Пациенты и методы:** в исследование включены 33 пациента и 33 психически здоровых лица, подобранные по полу и возрасту. Испытуемым проводили структурную МРТ высокого разрешения на томографе 3T Philips Ingenia. **Результаты:** у пациентов толщина серого вещества в ряде областей коры оказалась меньше, чем у здоровых лиц из группы контроля. В спектре морфометрических показателей особое внимание привлекли ранее не отмеченные в литературе по шизотипическому расстройству изменения прецентральной извилины, области первичной моторной коры. Помимо этого, были обнаружены меньшие объемы прилежащих ядер, структур, включенных в процессы выбора действий. **Выводы:** проведенное пилотное исследование позволило выявить при шизотипическом расстройстве отдельные элементы мозговой мозаики, предположительно ассоциированные с синдромом кататонии.

**Ключевые слова:** шизотипическое расстройство, кататония, МРТ, морфометрия

**Для цитирования:** Лебедева И.С., Томышев А.С., Борисова П.О., Романов Д.В. Структурно-анатомические особенности головного мозга у больных шизотипическим расстройством с симптомами кататонии: пилотное исследование. *Психиатрия*. 2023;21(7):24–30. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-24-30>

RESEARCH

UDC 612.82 + 616.895.8

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-24-30>

## Anatomo-Morphological Brain Features in Patients with Schizotypal Disorder with Catatonic Symptoms: A Pilot Study

Irina S. Lebedeva<sup>1</sup>, Alexander S. Tomyshev<sup>1</sup>, Polina O. Borisova<sup>1</sup>, Dmitry V. Romanov<sup>1,2</sup><sup>1</sup>FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia<sup>2</sup>Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, RussiaCorresponding author: Irina S. Lebedeva, [Lebedeva-i@yandex.ru](mailto:Lebedeva-i@yandex.ru)

### Summary

**Background:** brain structural peculiarities in different mental disorders are neurobiological indicators that are extremely important both for understanding of the diseases' pathogenesis and for identifying potentially valid prognostic markers. **The aim** of this pilot study was to identify the range of brain morphometric parameters in the group of patients with schizotypal disorders with catatonia syndrome. **Patients and methods:** 33 patients with schizotypal disorder and 33 age-matched mentally healthy subjects underwent high-resolution structural MRI on a 3T Philips Ingenia scanner. **Results:** there were found widely distributed intergroup differences in form of the smaller gray matter thickness. In this spectrum, a morphometric abnormality of the precentral gyrus, an area of the primary motor cortex localization, previously not noted in the literature on schizotypal disorder, drew special attention. In addition, smaller volume of the nuclei accumbens (included in the processes of choosing actions) was found. **Conclusions:** this pilot study allowed to reveal some brain elements of the mosaic presumably associated with the manifestation of catatonia syndrome in schizotypal disorder.

**Keywords:** schizotypal disorder, catatonia, MRI, morphometry

**For citation:** Lebedeva I.S., Tomyshev A.S., Borisova P.O., Romanov D.V. Anatomo-Morphological Brain Features in Patients with Schizotypal Disorder with Catatonic Symptoms: A Pilot Study. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(7):24–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-24-30>

## ВВЕДЕНИЕ

Синдром кататонии (комплекс двигательных расстройств с вовлечением когнитивных, эмоциональных, волевых, поведенческих, речевых и соматовегетативных психопатологических феноменов) в настоящее время считается неспецифичным и может быть диагностирован, в соответствии с DSM-5 и МКБ-11, в рамках различных нозологических единиц, как относящихся к психическим расстройствам, так и за их пределами.

Исследования анатомо-морфологических мозговых механизмов кататонии методом магнитно-резонансной томографии устойчиво показывают многоуровневые, топографически распределенные анатомо-морфологические изменения головного мозга [1], включая изменения серого вещества в теменных, префронтальных, затылочных и височных отделах [2, 3], а также меньшие объемы в области гипоталамуса, включая супрахиазматическое ядро и супраоптическое ядро, а также меньшие размеры кортикального ядра/ядра коры миндалин и бахромки гиппокампа [4].

В противовес этому имеются публикации, не обнаруживающие морфометрических различий между больными с кататонией и без таковой [5]. Это несоответствие с результатами других исследований рассматривается авторами как возможное следствие более молодого возраста обследованных ими пациентов и меньшей длительности заболевания у них.

Следует отметить, что во всех найденных в доступной литературе работах ученые анализировали преимущественно «смешанные» группы с расстройствами шизофренического спектра (или в единичных случаях ограничивались только шизофренией), в то время как другие нозологические виды (шизоаффективное, бредовое, острое полиморфное психотическое и шизотипическое расстройства) оставались вне внимания исследователей.

Настоящая работа представляет фрагмент широкомасштабного исследования кататонии, осуществляемого в ФГБНУ НЦПЗ под руководством академика РАН А.Б. Смулевича. Внимание было сфокусировано на мозговом обеспечении кататонических дименсий, наблюдаемых в клиническом пространстве такого заболевания шизофренического спектра, как шизотипическое расстройство (ШР). Подобные исследования, насколько известно из доступной литературы, пока еще не проводились.

Шизотипическое расстройство (F21 в МКБ-10, 6A22 в МКБ-11) характеризуется устойчивым (т.е. персистирующим в течение по меньшей мере нескольких лет) паттерном эксцентричности в поведении, внешности и речи, сопровождающимся когнитивными и перцептивными искажениями, необычными убеждениями, дискомфортом в межличностных отношениях и зачастую снижением способности их поддерживать. Симптомы могут включать суженный или неадекватный аффект и ангедонию. Могут возникать бредовые идеи, идеи отношения или другие психотические симптомы,

включая галлюцинации любой модальности, но они при этом не достигают выраженности или необходимой продолжительности, чтобы соответствовать диагностическим критериям шизофрении, шизоаффективного или бредового расстройства. С нозологических позиций речь идет об относительно легком варианте заболевания, протекающего по траектории изолированного развития негативных дименсиональных структур. Ранее его определяли как вялотекущую простую шизофрению [6], бедную симптомами шизофрению [7], простую шизоманию [8]. Хотя кататонические симптомы не входят в набор диагностических критериев шизотипического расстройств, однако, согласно данным некоторых публикаций, они могут наблюдаться в качестве коморбидных нарушений [9].

**Цель** первого (пилотного) этапа исследования — выявить МРТ-картину анатомо-морфологических особенностей серого вещества головного мозга у больных ШР с симптомами кататонии в сравнении с психически здоровым контролем и сопоставить результаты с имеющимися в литературе соответствующими данными о больных ШР (без синдромального разделения).

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным этическим комитетом НЦПЗ (протокол № 618 от 07.02.2020).

### Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee (protocol # 618 from 07.02.2020). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Обследованы 66 человек, включая 33 пациента (14 мужчин и 19 женщин, средний возраст  $26,3 \pm 8,4$  года), проходивших стационарное либо амбулаторное лечение в клиническом отделении отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств (заведующий отделом академик РАН А.Б. Смулевич). Установленный пациентам диагноз «шизотипическое расстройство» с кататонией соответствовал критериям кататонии в МКБ-10, а также критериям кататонии в DSM-5 (спецификатор 293.89 (F06.1)).

Средний возраст манифестации заболевания составлял  $14,7 \pm 6,4$  года, длительность заболевания  $11,0 \pm 7,3$  года. Среди обследованных пациентов, имеющих высшее образование, оказалось 30,3%, учащихся — 21,2%, работающих — 12,1%, неработающих — 66,7%, инвалидов по психическому заболеванию — 12,1%.

**Таблица 1.** Демографические и клинические характеристики групп испытуемых  
**Table 1** Demographic and clinical characteristics of groups of subjects

	Больные/Patients	Контроль/Controls
N; м/ж/N; m/f	33; 14/19	33; 14/19
Возраст, лет/Age, years	26,3 ± 8,4	26,3 ± 8,2
BFCRS суммарный балл на момент максимально выраженной кататонической симптоматики, баллы/BFCRS summarized scores at the maximal magnitude of catatonic symptoms, scores	23,9 ± 7,3	–
BFCRS суммарный балл, баллы/BFCRS summarized score, score	9,5 ± 3,0	–
PANSS суммарный балл, баллы/PANSS summarized score, scores	50,6 ± 9,2	–
PANSS негативные синдромы, баллы/PANSS negative syndromes, sum score	12,7 ± 4,9	–
PANSS позитивные синдромы, баллы/PANSS positive syndromes, sum score	7,9 ± 1,9	–
PANSS общие психопатологические синдромы, баллы/PANSS general psychopathological syndromes, sum score	30,0 ± 5,6	–
Дневная доза нейролептиков на момент обследования (хлорпромазиновый эквивалент)*/ Daily neuroleptics dose at the day of examination (chlorpromazine equivalent)*	352 ± 286 мг	

Примечание: \* рассчитан с помощью коэффициентов по D.M. Gardner и соавт. [15].

Note: \* calculated with coefficients from D.M. Gardner et al. [15].

На основании ведущих клинических проявлений психомоторные феномены разделяли на два полярных синдрома: паракинетиической и стереотипной кататонии [10]. Симптомокомплекс паракинетиической кататонии (20 наблюдений) [11] определялся полиморфизмом двигательных нарушений с соучастием изолированных участков тела, моторной импульсивностью, интенсивностью и экспрессивностью кататонических проявлений. Моторные симптомокомплексы стереотипной кататонии (15 наблюдений) [12], напротив, характеризовало однообразие персистирующих двигательных феноменов, тотальность и монотонность моторных проявлений.

Психометрическое обследование включало, наряду с оценкой по шкале оценки кататонии (BFCRS, Bush-Francis Catatonia Rating Scale [13]), использование шкалы PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale ([14]) (табл. 1). Оценка по шкале BFCRS осуществлялась на момент наиболее выраженной кататонической симптоматики (средний суммарный балл составил  $23,9 \pm 7,3$  балла), а также на момент МРТ-обследования ( $9,5 \pm 3,0$ , табл. 1).

Все пациенты получали стандартизованную психотерапию в период МРТ-обследования. Возможность влияния побочных лекарственных эффектов на моторные симптомокомплексы исключалась на этапе отбора пациентов. В качестве одного из основных критериев невключения (или исключения после первичного отбора) выступало превышение установленного диагностического порога по шкале Симпсона–Ангуса для оценки экстрапирамидных побочных эффектов (SAS, Simpson–Angus Scale). У всех пациентов выборки настоящего исследования отсутствовала (на доказательном уровне) клиническая выраженность побочных нейролептических эффектов.

В качестве контроля для каждого пациента были индивидуально подобраны (по полу и возрасту) психически здоровые испытуемые, всего 33 человека (14 мужчин и 19 женщин, средний возраст  $26,3 \pm 8,2$  года).

Критериями исключения при отборе всех испытуемых были соматические заболевания в состоянии обострения, наличие в анамнезе наркотической или алкогольной зависимости, тяжелых нейроинфекционных заболеваний или черепно-мозговых травм с потерей сознания более 5 мин, леворукость, а также стандартные противопоказания к МРТ.

Демографические и клинические показатели основной и контрольной групп представлены в табл. 1.

МРТ-исследование проводилось на МР-томографе Philips Ingenia 3.0T (Нидерланды). Т1-взвешенные изображения были получены с использованием последовательности турбо-полевого эхо (TR = 8 мс; TE = 4 мс, угол поворота 8 градусов, размер воксела  $0,98 \times 0,98 \times 1$  мм, 170 срезов, межсрезовое расстояние 0).

Т1-взвешенные изображения были обработаны в пакете FreeSurfer (версия 6.0.0) [16] для получения детальных анатомических реконструкций каждого испытуемого. Использованные алгоритмы FreeSurfer включали в том числе устранение интенсивности поля подмагничивания, удаление не мозговой ткани из изображений, присваивание анатомических меток (например, таламус, гиппокамп, желудочки и т.д.) каждому вокселу [17]. Далее были реконструированы модели кортикальных поверхностей и определены показатели толщины серого вещества коры с использованием алгоритмов, описанных в [18, 19]. В итоге для каждого испытуемого были получены средние показатели толщины серого вещества (в мм) для 34 сегментов коры в каждом полушарии, согласно атласу R.S. Desikan и соавт. [20]. Помимо этого, определены показатели объема серого вещества (в мм куб.) для 7 следующих подкорковых образований: таламус, хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар, гиппокамп, миндалина и прилежащее ядро в каждом полушарии.

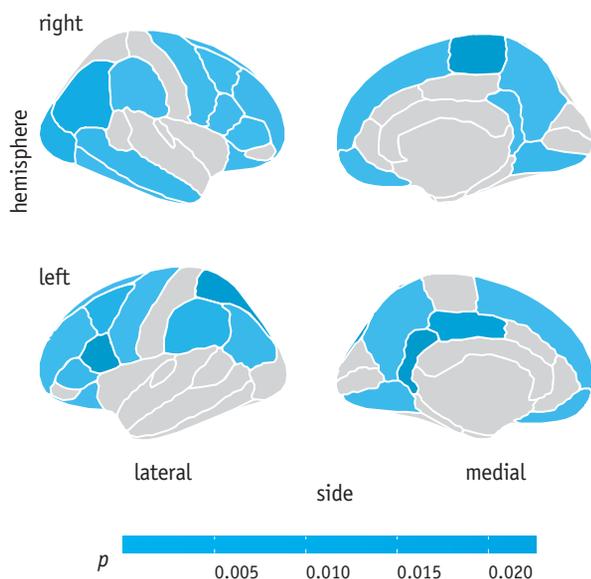
Межгрупповые сравнения по толщине серого вещества коры (в 29 сегментах коры каждого полушария) и объемам подкорковых образований (для 7 подкорковых образований каждого полушария) проводились

в системе статистических вычислений R 3.6.3. Был проведен множественный ковариационный анализ с включением фактора возраста, пола и хлорпромазинового эквивалента в качестве ковариат, а в случае сравнений по показателям объемов в качестве ковариаты дополнительно использовался показатель интракраниального объема. Исследуемые показатели МРТ использовались как зависимая переменная, а группа испытуемых как предиктор. В случае, если зависимая переменная не была распределена нормально, использовался непараметрический аналог ковариационного анализа, вычисленный с помощью пакета R sm (версия 2.2–5.6). Коррекция на множественные сравнения проводилась по количеству сравниваемых областей интереса по методу FDR ( $q = 0,05$ ).

Для проведения корреляционного анализа в группе пациентов были использованы показатели МРТ, прошедшие коррекцию на множественные сравнения по итогам межгрупповых сравнений. Был применен метод ранговой корреляции Спирмена, расчеты проводились в системе статистических вычислений R 3.6.3. Анализируются показатели BFCRS (суммарные баллы), PANSS (суммы по шкалам позитивных, негативных и общих синдромов, а также общий суммарный балл) и показатели хлорпромазинового эквивалента. Коррекция на множественные сравнения проводилась по методу FDR ( $q = 0,05$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов обнаружена меньшая толщина серого вещества в 32 областях коры (15 областей в левом полушарии, 17 — в правом, в том числе в ROI в лобной,



**Рис. 1.** Результат межгрупповых сравнений по толщине серого вещества коры больших полушарий (по атласу R.S. Desikan и соавт. [20])

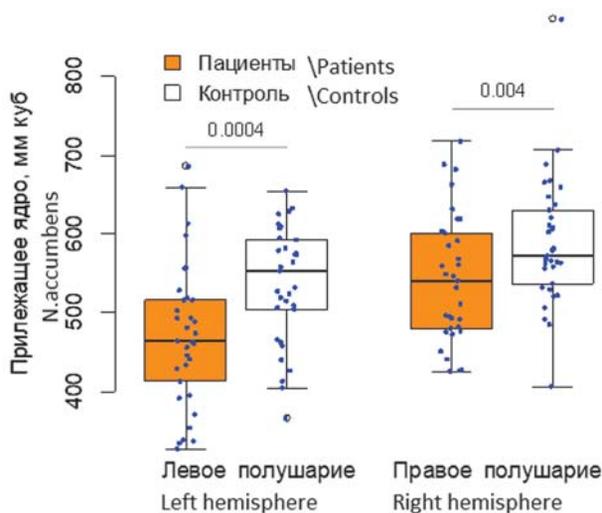
**Fig. 1** The results of intergroup comparison by the thickness of cortical gray matter (by atlas R.S. Desikan et al. [20])

теменной, височной, затылочной и поясной коре, а также в прецентральной извилине; рис. 1), а также снижение объема прилежащих ядер в обоих полушариях (рис. 2). Статистически значимых корреляций между измененными показателями МРТ, клиническими данными и показателями хлорпромазинового эквивалента обнаружено не было.

В литературе есть описание результатов ряда МРТ-исследований при шизотипическом расстройстве, но без синдромального деления (поиск велся в PubMed с ключевыми словами «schizotypal disorder» и «MRI» с атрибутированием нозологии больных как F21 по МКБ-10. Из найденных ссылок были исключены те работы, в которых анализировали данные только для единичных структур головного мозга).

Так, группой T. Takahashi и соавт. было показано, что по сравнению с психически здоровым контролем при шизотипическом расстройстве — сходно с тем, что наблюдалось при шизофрении, — был меньше объем серого вещества в зоне теменно-височного сопряжения и в каудальной части верхней височной извилины, а также в задней части фузиформной извилины [21, 22]. В работе Y. Kawasaki и соавт. описана меньшая при данной нозологии плотность серого вещества в левой нижней лобной извилине, островке, верхней височной извилине и медиальных височных отделах [23].

Существенно большую степень отклонений при шизотипическом расстройстве регистрировали в другом исследовании. Авторы обнаружили у больных (по сравнению с психически здоровым контролем) меньшую толщину коры в левой фузиформной и парагиппокампальной извилинах, правой медиальной верхней



**Рис. 2.** Боксплоты показателей объемов прилежащего ядра в левом и правом полушариях и результаты межгруппового сравнения (величины  $p$ ). Оранжевым цветом отображены значения для пациентов, белым — для контроля

**Fig. 2** Boxplots of *n. accumbens* volumes in left and right hemispheres and the results of intergroup comparison ( $p$ -values). Orange color — group of patients, white — group of controls

лобной извилине, правой нижней лобной извилине, правой медиальной орбитофронтальной коре [24].

Следует отметить и парадоксальные результаты. В исследовании М. Suzuki и соавт. [25] описаны больший объем серого вещества в префронтальной коре правого полушария и средней лобной извилины (билатерально). Однако подобные результаты не подтвердились в исследованиях других авторов (возможная причина в использовании «ручного» выделения анализируемых областей в этой работе).

Для многих из перечисленных выше топографических локусов в лобной, теменной и затылочной коре были найдены межгрупповые различия и в нашем исследовании. Вместе с тем нами была обнаружена меньшая толщина коры в прецентральной извилине — области локализации первичной моторной коры. Подобные феномены ранее не описаны в литературе при данной нозологии и потенциально могут быть связаны с кататоническим расстройством в обследованной клинической выборке (хотя это достаточно спекулятивное предположение требует дальнейшей верификации).

Необходимо подчеркнуть также, что отмеченная нами топография отклонений перекрывается с локусами (включая, например, зоны медиальной фронтальной коры, латеральной и вентральной префронтальной коры, теменных областей, прецентральной извилины), в которых анатомические изменения регистрируются как при изучении кататонии в рамках шизофрении (например, [23]), так и при анализе данных у больных шизофренией без выделения этого синдрома (в том числе в наших исследованиях — И.С. Лебедева и соавт. [26]).

Выявленное снижение объема прилежащих ядер ранее не описывалось в доступной научной литературе по МРТ исследованиям шизотипического расстройства. Данная структура играет ключевую роль в процессах выбора действий и интегрирует аффективную и когнитивную информацию, обрабатываемую во фронтальных и височных областях с целью повышения эффективности поведения [27]. Прилежащие ядра активно исследовались при шизофрении, но результаты опубликованных исследований противоречивы, есть данные как о меньших, так и о больших их объемах (например, [28, 29]).

Отдельно следует упомянуть данные об отсутствии корреляций между структурными и клиническими показателями, что было сходно с результатами S. Walter и соавт. [3]. Подобные «негативные» данные являются достаточно широко распространенными в психиатрической нейровизуализации и, скорее всего, отражают комплексный и нелинейный характер структурно-функционального мозгового субстрата психопатологических расстройств.

Обсуждая полученные результаты, следует остановиться и на ограничениях данного исследования, к которым, в первую очередь, относится отсутствие так называемого «психиатрического контроля», и, как следствие, сложность определения, свойственны ли выявленные анатомо-морфологические характеристики шизотипическому расстройству с кататонией или шизотипическому

расстройству как таковому. На данном этапе работы решение было найдено в сопоставлении с данными литературы, однако дальнейшее исследование предполагает обязательный набор подобной группы сравнения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное пилотное нейровизуализационное исследование анатомо-морфологических особенностей головного мозга у больных с шизотипическим расстройством с симптомами кататонии позволило выявить широко распространенные изменения в виде снижения показателя толщины серого вещества коры. В этом спектре особое внимание на себя обращает ранее не отмеченное в литературе по шизотипическому расстройству изменение морфометрических показателей прецентральной извилины — области локализации первичной моторной коры. Кроме того, обнаруженные нами впервые меньшие объемы прилежащих ядер (включенных в процессы выбора действий) также могут быть элементом мозговой мозаики, предположительно лежащей в основе кататонии.

Очевидным направлением дальнейших исследований становится как сопоставление с группой больных шизотипическим расстройством без кататонии, так и более прицельный анализ структурно-функциональных взаимосвязей прецентральной извилины и прилежащих ядер и их корреляций с кататоническими симптомами.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Haroche A, Rogers J, Plaze M, Gaillard R, Williams SCR, Thomas P, Amad A. Brain imaging in catatonia: systematic review and directions for future research. *Psychol Med.* 2020;50(10):1–13.
2. Hirjak D, Kubera KM, Northoff G, Fritze S, Bertolino AL, Topor CE, Schmitgen MM, Wolf RC. Cortical Contributions to Distinct Symptom Dimensions of Catatonia. *Schizophr Bull.* 2019;45(6):1184–1194.
3. Walther S, Nadesalingam N, Nuoffer M, Kyrou A, Wüthrich F, Lefebvre S. Structural alterations of the motor cortex and higher order cortical areas suggest early neurodevelopmental origin of catatonia in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2022;S0920–9964(22):00374–7.
4. Fritze S, Brandt GA, Kubera KM, Schmitgen MM, Northoff G, Geiger-Primo LS, Tost H, Meyer-Lindenberg A, Wolf RC, Hirjak D. Structural alterations of amygdala and hypothalamus contribute to catatonia. *Schizophr Res.* 2022;S0920–9964(22):00165–7.
5. Dean DJ, Woodward N, Walther S, McHugo M, Armstrong K, Heckers S. Cognitive motor impairments and brain structure in schizophrenia spectrum disorder patients with a history of catatonia. *Schizophr Res.* 2020;222:335–341.
6. Наджаров РА. Формы течения. В кн.: Шизофрения. Мультидисциплинарные исследования. Ред. А.В. Снежневский. М.: Медицина, 1972:16–76.

- Nadzharov RA. Formy techenija. V kn.: Shizofrenija. Mul'tidisciplinarnye issledovanija. Red. A.V. Snezhnevskij. M.: Medicina, 1972:16–76. (In Russ.).
7. Смугевич АБ. Малопргредиентная шизофрения и пограничные состояния. М.: МЕДпресс-информ, 2019;304.  
Smulevich AB. Maloprogredientnaja shizofrenija i pogranichnye sostojanija. M.: MEDpress-inform, 2019;304. (In Russ.).
  8. Claude H, Borel A, Robin G. Démence précoce, schizomanie et schizophrénie. *L'Encéphale*. 1924;19:145–151.
  9. Fiaschè F, Adriani B, Mancinelli I, Taranto A. Treatment of Catatonia with Asenapine in a Patient with Schizotypal Personality Disorder, Psychotic Depression and Septic Shock from SARS-CoV-2 — A Case Report. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2021;20(5):473–477.
  10. Смугевич АБ, Ключник ТП, Борисова ПО, Лобанова ВМ, Воронова ЕИ. Кататония (актуальные проблемы психопатологии и клинической систематики). *Психиатрия*. 2022;20(1):6–16. doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-1-6-16](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-1-6-16)  
Smulevich AB, Klyushnik TP, Borisova PO, Lobanova VM, Voronova EI. Catatonia (Actual Problems of Psychopathology and Clinical Systematics). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(1):6–16. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-1-6-16](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-1-6-16)
  11. Борисова ПО, Лобанова ВМ. К проблеме истеро-кататонии в клиническом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2022;122(7):81–87. doi: [10.17116/jnevro202212207181](https://doi.org/10.17116/jnevro202212207181)  
Borisova PO, Lobanova VM. On the problem of hysterocatonia in the clinical space of schizophrenia and schizophrenic spectrum disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(7):81–87. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202212207181](https://doi.org/10.17116/jnevro202212207181)
  12. Борисова ПО, Лобанова ВМ. Стереотипная кататония (клинические аспекты). *Психиатрия*. 2022;20(3):28–38. doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-3-28-38](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-28-38)  
Borisova PO, Lobanova VM. Stereotypical Catatonia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(3):28–38. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-3-28-38](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-28-38)
  13. Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr Scand*. 1996;93(2):129–136.
  14. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–276.
  15. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry*. 2010;167(6):686–693. doi: [10.1176/appi.ajp.2009.09060802](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09060802) Epub 2010 Apr 1. PMID: 20360319.
  16. Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage*. 2012;62(2):774–781. doi: [10.1016/j.neuroimage.2012.01.021](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.021)
  17. Ségonne F, Dale AM, Busa E, Glessner M, Salat D, Hahn HK, Fischl B. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage*. 2004;22(3):1060–1075. doi: [10.1016/j.neuroimage.2004.03.032](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.032) PMID: 15219578.
  18. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*. 1999;9(2):179–194.
  19. Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Segonne F, Salat DH, Dale AM. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cerebral Cortex*. 2004;14(1):11–22.
  20. Desikan RS, Segonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, Killiany RJ. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31(3):968–980. doi: [10.1016/j.neuroimage.2006.01.021](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021) Epub 2006 Mar 10. PMID: 16530430.
  21. Takahashi T, Suzuki M, Zhou SY, Tanino R, Hagino H, Niu L, Kawasaki Y, Seto H, Kurachi M. Temporal lobe gray matter in schizophrenia spectrum: a volumetric MRI study of the fusiform gyrus, parahippocampal gyrus, and middle and inferior temporal gyri. *Schizophr Res*. 2006;87(1–3):116–126. doi: [10.1016/j.schres.2006.04.023](https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.04.023) Epub 2006 Jun 5. PMID: 16750349.
  22. Takahashi T, Suzuki M, Zhou SY, Tanino R, Nakamura K, Kawasaki Y, Seto H, Kurachi M. A follow-up MRI study of the superior temporal subregions in schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010;119(1–3):65–74. doi: [10.1016/j.schres.2009.12.006](https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.006) Epub 2010 Jan 3. PMID: 20051316.
  23. Kawasaki Y, Suzuki M, Nohara S, Hagino H, Takahashi T, Matsui M, Yamashita I, Chitnis XA, McGuire PK, Seto H, Kurachi M. Structural brain differences in patients with schizophrenia and schizotypal disorder demonstrated by voxel-based morphometry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;254(6):406–414. doi: [10.1007/s00406-004-0522-1](https://doi.org/10.1007/s00406-004-0522-1) Epub 2004 Nov 12. PMID: 15538599.
  24. Takayanagi Y, Sasabayashi D, Takahashi T, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Nakamura M, Noguchi K, Suzuki M. Reduced Cortical Thickness in Schizophrenia and Schizotypal Disorder. *Schizophr Bull*. 2020;46(2):387–394. doi: [10.1093/schbul/sbz051](https://doi.org/10.1093/schbul/sbz051) PMID: 31167030; PMCID: PMC7406196.
  25. Suzuki M, Zhou SY, Takahashi T, Hagino H, Kawasaki Y, Niu L, Matsui M, Seto H, Kurachi M. Differential contributions of prefrontal and temporolimbic pathology to mechanisms of psychosis. *Brain*. 2005;128(Pt 9):2109–2122. doi: [10.1093/brain/awh554](https://doi.org/10.1093/brain/awh554) Epub 2005 Jun 1. PMID: 15930048.
  26. Лебедева ИС, Томышев АС, Ахадов ТА, Каледа ВГ. О корреляциях особенностей серого и белого вещества головного мозга при шизофрении. *Психиатрия*. 2017;3(75):22–25. doi: [10.30629/2618-6667-2017-75-22-25](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2017-75-22-25)  
Lebedeva IS, Tomyshev AS, Akhadov TA, Kaleda VG. On the correlations between brain grey and white matter peculiarities in Schizophrenia. *Psychiatry*

(Moscow) (*Psikhiatriya*). 2017;3(75):22–25. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2017-75-22-25](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2017-75-22-25)

27. Floresco SB The nucleus accumbens: an interface between cognition, emotion, and action *Annu Rev Psychol*. 2015;66:25–52. doi: [10.1146/annurev-psych-010213-115159](https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115159) Epub 2014 Sep 17. PMID: 25251489.
28. van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM, Glahn DC, Pearlson GD, Andreassen OA, Agartz I, Westlye LT, Haukvik UK, Dale AM, Melle I, Hartberg CB, Gruber O, Kraemer B, Zilles D, Donohoe G, Kelly S, McDonald C, Morris DW, Cannon DM, Corvin A, Machielsen MW, Koeners L, de Haan L, Veltman DJ, Satterthwaite TD, Wolf DH, Gur RC, Gur RE, Potkin SG, Mathalon DH, Mueller BA, Preda A, Macciardi F, Ehrlich S, Walton E, Hass J, Calhoun VD, Bockholt HJ, Sponheim SR, Shoemaker JM, van Haren NE, Pol HE, Ophoff RA, Kahn RS, Roiz-Santiañez R, Crespo-Facorro B, Wang L, Alpert KI, Jönsson EG, Dimitrova R, Bois C, Whalley HC, McIntosh AM, Lawrie SM, Hashimoto R, Thompson PM, Turner JA. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry*. 2016;21(4):547–553. doi: [10.1038/mp.2015.63](https://doi.org/10.1038/mp.2015.63) Epub 2015 Jun 2. Erratum in: *Mol Psychiatry*. 2016 Apr;21(4):585. Pol, H E H [Corrected to Hulshoff Pol, H E]. PMID: 26033243; PMCID: PMC4668237.
29. Forn-Nadal M, Bergé D, Sem F, Mané A, Igual L, Guinart D, Vilarroya O. Increased nucleus accumbens volume in first-episode psychosis. *Psych Res Neuroimaging*. 2017;263:57–60. doi: [10.1016/j.psychres.2017.03.007](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.03.007) Epub 2017 Mar 18. PMID: 28340425.

#### Сведения об авторах

*Ирина Сергеевна Лебедева*, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией, лаборатория нейровизуализации и мультимодального анализа, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0649-6663>

[irina.lebedeva@ncpz.ru](mailto:irina.lebedeva@ncpz.ru)

*Александр Сергеевич Томышев*, научный сотрудник, лаборатория нейровизуализации и мультимодального анализа, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6688-4329>

[alexander.tomyshev@gmail.com](mailto:alexander.tomyshev@gmail.com)

*Полина Олеговна Борисова*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, отдел по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6563-9169>

[bori.pauline@gmail.com](mailto:bori.pauline@gmail.com)

*Дмитрий Владимирович Романов*, доктор медицинских наук, доцент, профессор, кафедра психиатрии и психосоматики, ИКМ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник, отдел по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>

[newt777@mail.ru](mailto:newt777@mail.ru)

#### Information about the authors

*Irina S. Lebedeva*, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Head of Laboratory, Laboratory of Neuroimaging and Multimodal Analysis, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0649-6663>

[lebedeva-i@yandex.ru](mailto:lebedeva-i@yandex.ru)

*Alexander S. Tomyshev*, Researcher, Laboratory of Neuroimaging and Multimodal Analysis, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6688-4329>

[alexander.tomyshev@gmail.com](mailto:alexander.tomyshev@gmail.com)

*Polina O. Borisova*, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Department of Borderline Mental Pathology and Psychosomatic Disorders, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6563-9169>

[bori.pauline@gmail.com](mailto:bori.pauline@gmail.com)

*Dmitry V. Romanov*, Dr. of Sci. (Med.), Docent, Professor, Leading Researcher, Psychiatry and Psychosomatics Department, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Department of Borderline Mental Pathology and Psychosomatic Disorders, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>

[newt777@mail.ru](mailto:newt777@mail.ru)

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflicts of interest.*

Дата поступления 09.09.2023  
Received 09.09.2023

Дата рецензирования 20.10.2023  
Revised 20.10.2023

Дата принятия 25.10.2023  
Accepted for publication 25.10.2023

## Роль социальных факторов в генезе психических расстройств: развитие исследований в XXI в.

Марианна Владимировна Кузьмина, Татьяна Александровна Солохина  
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Марианна Владимировна Кузьмина, [kuzminova-m-v@yandex.ru](mailto:kuzminova-m-v@yandex.ru)

### Резюме

**Обоснование:** роль социальных факторов в развитии психической патологии давно известна. Однако в связи с неуклонным ростом частоты психических нарушений, в том числе в период различных глобальных социальных кризисов, представляется необходимым обобщить уже имеющиеся знания в этой области, а также рассмотреть новые тенденции влияния социальных факторов на возникновение, течение и прогноз психических расстройств. **Цель обзора:** представить анализ отечественных и зарубежных исследований различных социальных аспектов психических расстройств с целью рационального решения клинико-диагностических, терапевтических, реабилитационных и организационных проблем. **Материал и методы:** по ключевым словам «социальные факторы и психические расстройства», «факторы риска развития ментальных расстройств», «семейные факторы при тяжелых психических заболеваниях», «влияние катастроф (антропогенных и природных) на психическое здоровье», «сетевая теория психических расстройств» отобраны доступные авторам публикации в базах MEDLINE/PubMed, Scopus, eLibrary, РИНЦ, GoogleScholar, а также релевантные статьи в списках источников анализируемых работ. **Заключение:** во многих исследованиях анализируется роль детских и подростковых психических травм в этиопатогенезе психических заболеваний во взрослом возрасте. Большое внимание уделяется семейным факторам, которые в зависимости от стратегии поведения близких пациента, их реакции на его заболевание могут оказывать как благоприятное, так и весьма негативное влияние на течение психического расстройства. Предполагается, что ухудшение социально-экологической среды (в том числе урбанизация, воздействие стрессоров на предприятиях) вносит свой вклад в рост психических расстройств, прежде всего депрессивных и тревожных. Гендерные различия влияния социальных факторов объясняют культуральными особенностями, а также семейным положением, в частности более низкой самооценкой одиноких женщин. Увеличение случаев социальных катастроф (как природных, так и техногенных) отражается в распространенности посттравматических стрессовых расстройств. Отмечается, что биопсихосоциальная модель, несмотря на ее декларирование, недостаточно активно используется в практике, что может снижать эффективность комплексной терапии психических нарушений. Впервые предложенная в 2008 г. сетевая теория психических заболеваний в настоящее время является актуальным направлением исследований.

**Ключевые слова:** психические расстройства, биопсихосоциальная модель, социальные факторы, семейные факторы, влияние техногенных и природных катастроф, сетевая теория психических расстройств

**Для цитирования:** Кузьмина М.В., Солохина Т.А. Роль социальных факторов в генезе психических расстройств: развитие исследований в XXI в. *Психиатрия*. 2023;21(7):31–45. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-31-45>

### REVIEW

UDC 616.899; 616.894-053.8; 616.892

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-31-45>

## The Role of Social Factors in the Genesis of Mental Disorders: Development of Research in the 21st Century

Marianna V. Kuzminova, Tatyana A. Solokhina  
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Marianna V. Kuzminova, [kuzminova-m-v@yandex.ru](mailto:kuzminova-m-v@yandex.ru)

### Summary

**Background:** the important role of social factors in the development of mental disorders has long been known, but recently, due to the growth of mental disorders, including against the background of various global social crises, it seems necessary to summarize already existing knowledge in this field, as well as to consider new trends in the influence of social factors on the occurrence, course and prognosis of mental disorders. **The aim of review** was to analyse domestic and foreign studies on the influence of various social aspects of mental disorders in order to rationally solve clinical, diagnostic, therapeutic, rehabilitation and organizational problems. **Material and methods:** the authors used the key words "social factors and mental disorders", "risk

factors for mental disorders”, “family factors in severe mental disorders”, “impact of disasters (man-made and natural) on mental health”, “network theory of mental disorders”. The authors selected available publications in MEDLINE/PubMed, Scopus, eLibrary, RSCI, Google Scholar, as well as relevant articles in the source lists of the reviewed papers. **Conclusion:** the role of childhood and adolescent mental trauma in the etiopathogenesis of mental illness in adulthood is an object of many studies. The increase of social disasters cases (both natural and man-made) is reflected in the detection of PTSD. Family factors are considered of enormous importance and could have both favourable and negative effects. The gender-specific influence of social factors is more attributable to cultural differences, as well as to marital status, including the lower self-esteem of single women. Biopsychosocial model despite its widespread proclamation is underused in practice, which reduces the effectiveness of comprehensive therapy. First proposed in 2008, the network theory of mental disorders is rapidly evolving and is now a full-fledged field of psychiatric research.

**Keywords:** mental disorders, biopsychosocial model, social factors, family factors in severe mental illness, impact of man-made and natural disasters on mental health, network theory of mental disorders

**For citation:** Kuzminova M.V., Solokhina T.A. The Role of Social Factors in the Genesis of Mental Disorders: Development of Research in the 21st Century. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(7):31–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-31-45>

## ВВЕДЕНИЕ

Социальные взаимодействия являются основной потребностью человека, аналогично другим фундаментальным потребностям, таким как потребление пищи или сон. Давно доказано, что человек — существо социальное, и это обстоятельство, по-видимому, и определяет значение социальных факторов в жизни человека с самого раннего детства до глубокой старости. Чувство недостаточной связи с другими людьми и одиночество связано с глубокими и длительными негативными последствиями для физического и психического здоровья вплоть до повышения смертности [1].

Вне социального контекста учение о психических расстройствах и психическом здоровье существовать не может. Социальные факторы способны не только существенно повлиять на жизненный уклад человека, но и в комплексе с другими факторами спровоцировать начало психического расстройства. Доказано, что длительное воздействие внешних стрессоров может вызывать изменение различных биологических, в том числе иммунных, показателей. Нейровоспаление рассматривается как важный патогенетический механизм в развитии психических расстройств, в том числе таких, как депрессия и шизофрения [2, 3].

Установлено, что даже незначительные стрессовые ситуации могут провоцировать развитие психических расстройств. Стресс может иметь пагубные последствия для здоровья, а системы реагирования на стресс определяются множеством факторов, среди которых и биологические (в том числе генетические факторы), и вредные привычки, и даже отсутствие физических упражнений. Доказано, что дистресс изменяет иммунологический ответ и влияет на приверженность лечению [4, 5].

Социальные факторы во всей своей совокупности могут определять уязвимость психики пациента, а также тяжесть и течение психического расстройства. Они играют немаловажную роль в вероятности проявления ментального заболевания, в сроках его возникновения и манифестации, а с другой стороны, социальные факторы могут быть протекторами.

**Цель** — представить нарративный обзор и анализ научных публикаций относительно роли различных социальных аспектов в континууме психического расстройства для понимания его этиопатогенеза, механизмов развития, хронификации или обострения.

**Материал и метод:** по ключевым словам «социальные факторы», «психические расстройства», «факторы риска развития ментальных расстройств», «семейные факторы при тяжелых психических заболеваниях», «влияние техногенных и природных катастроф на психическое здоровье» проведен поиск научных публикаций в базах MEDLINE/PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary, ПИНЦ, Google Scholar, а также релевантных ссылок в списках источников анализируемых работ. Отобрано более 320 исследований в период с 2014 по 2023 г. о влиянии социальных факторов на возникновение, развитие и течение психических расстройств. Из каждого исследования были извлечены результаты и методологические приемы, но отобраны только те из работ (79 источников), в которых сообщалось о явной корреляции по крайней мере одной социальной характеристики с показателями психического здоровья/болезни. Преимущество в выборе отдавалось метааналитическим и системным обзорам, актуальным в настоящее время, с учетом социальных кризисов, а также заслуживающим внимания новым разработкам, могущим оказать влияние на направление дальнейших исследований. Между исследованиями наблюдались большие различия в отношении методологии, изучаемых групп населения, переменных и исходов психических заболеваний, что затрудняло получение большего результата, чем некоторые общие качественные выводы. Тем не менее в обзоре подчеркивается важность социальных факторов в возникновении и персистенции психического заболевания, а также необходимость эффективных вмешательств в повседневной жизни с целью улучшения психического здоровья населения.

Учитывая многообразие данных, касающихся социальных факторов в генезе психических расстройств, в настоящую работу были включены результаты лишь наиболее доказательных и актуальных в настоящее время отечественных и зарубежных источников.

В обзоре выделены структурные подразделы, посвященные изменению парадигмы биопсихосоциальной модели, роли социальных факторов в детстве и подростковом возрасте, семейных аспектов, влияния урбанизации, социально-экологической среды, различных производственных факторов, чрезвычайных ситуаций и социальных кризисов, определяющих возникновение и течение психических расстройств. Рассматриваются также гендерные особенности развития психических расстройств, ключевые моменты современной сетевой теории психических расстройств.

### **Многофакторная биопсихосоциальная модель — изменение парадигмы этиопатогенеза и течения психических расстройств**

Воздействие внешних факторов (специфичность ближайшего окружения, макросреда, в которой находится человек) сугубо индивидуально и определяется сложным взаимодействием не только с характерологическими особенностями личности, но и с биологической составляющей — генами. Доказана роль генов в проявлении тех или иных форм реагирования на стрессовые события, которые в целом определяют возможности социальной адаптации человека и уровень его функционирования [6].

Общеизвестно, что ментальные заболевания не могут быть обусловлены одной причиной, а возникают в результате взаимодействия нескольких факторов. Впервые биопсихосоциальную модель психических расстройств предложил George L. Engel в 1977 г. [7] Она актуальна и в настоящее время, более того, представляется широко распространенной в современной медицине. Так, в психиатрии биопсихосоциальную модель по праву считают основной с позиции этиопатогенетических взаимодействий при формировании тех или иных расстройств [8–10].

Биопсихосоциальная модель определяет целостный подход к заболеванию. Считается необходимым учитывать биологические факторы (генетические, гормональные изменения в организме, врожденные и приобретенные физические дефекты и др.), социальные условия (неблагоприятная обстановка в семье и на работе, утрата близкого, резкое изменение социального статуса, переезд в другой город, страну, эмоциональное насилие окружающих, чрезвычайные ситуации, катастрофы, политические, экономические, жилищные, финансовые проблемы, культурные и окружающие условия) и психологические характеристики (структура личности и эмоциональные особенности человека, которые влияют на ощущение внутреннего комфорта, настроение, чувство безопасности, удовлетворенности).

В то же время исследователи выделяют некоторые изъяны биопсихосоциальной модели, среди которых нечеткость формулировок относительно ее значения и содержания, а также ее сложность. Биопсихосоциальная модель часто подвергается критике за то, что она не выступает в роли научной или философской парадигмы, не показывает, как именно взаимосвязаны

биологические, психологические и социальные факторы в проявлении заболевания, а также за то, что биопсихосоциальная модель предполагает большой выбор вмешательств, но при этом бессильна дать конкретные рекомендации по лечению [8].

Некоторые отечественные авторы придерживаются мнения, что биопсихосоциальная модель как в науке, так и в практике российской психиатрии ограничивается декларативностью положений. Клиницисты и представители науки остаются каждый при своем мнении относительно этиопатогенеза и терапии того или иного психического расстройства, т.е. фактически имеет место непонимание основных принципов модели [9]. Концепция биопсихосоциальной модели основана на поддержании гармонии в сложной организации человека как живой системы, а возникновение диссонанса (дисгармонии) как причины расстройства, который в основном выявляется в начале заболевания, играет существенную роль в том, как именно оно будет протекать. В этой ситуации при назначении терапии врач должен обязательно учитывать элементы этой сложной биопсихосоциальной модели. Однако на практике, к сожалению, интеграции компонентов модели не происходит, и биопсихосоциальная модель остается лишь теорией сочетания психофармакотерапии и немедикаментозных методов — психосоциальной реабилитации и психотерапии, так что в итоге прогноз психических расстройств в основном определяется лишь медикаментозным воздействием.

До сих пор не утихают споры и между последователями так называемых *биологической* и *психологической* школ относительно возникновения психического расстройства [11].

Отмечая положительные стороны биопсихосоциальной модели, необходимо подчеркнуть, что в значительной мере важным является то, что эта модель объединяет науку с позиции гуманизма и использует все возможные способы, чтобы клиницисты, пациенты и их семьи сотрудничали при проведении лечения. Психиатрия в повседневной практике отличается от других медицинских дисциплин многообразием расстройств, их взаимосвязью с психологическими и социальными факторами, сложностью выделения однозначных патномоничных признаков болезни, а также феноменом стигматизации. Благодаря этим причинам биопсихосоциальная модель в большей степени применима именно для ментальных расстройств, и, невзирая на критические взгляды, она демонстрирует возможность нового исследовательского и клинического опыта, а также интегральный подход не только в психиатрии, но и в медицине в целом [12]. А развитие психофармакотерапии, возникновение современных исследовательских методик позволяют по-новому трактовать и применять эту модель и как поисковую стратегию, и как инновационную модель для профилактики и терапии ментальных расстройств. На текущий момент есть возможности исследовать биологический домен биопсихосоциальной модели с помощью биомедицинских технологий

и генетики, психологический — с помощью современного арсенала экспериментальной и клинической психологии, в том числе шкал второго поколения, социальный домен — с помощью моделирования стрессорных воздействий [6, 8, 13, 14].

### **Детство и подростковый возраст как наиболее рискованные онтогенетические периоды раннего воздействия социальных факторов**

Принято считать, что в раннем детском возрасте ребенок наиболее подвержен влиянию различных социальных факторов. Это происходит в связи с тем, что мозг ребенка только формируется и поэтому наиболее уязвим. Именно в детстве происходит закладка личностных особенностей, участвующих в психосоциальном развитии человека. Различные виды неблагоприятных воздействий в детстве — депривация (отсутствие ожидаемого когнитивного и социального вклада) и тяжелая психическая травма (например, наличие угрозы физической неприкосновенности), — как правило, не проходят бесследно, так как влияют на нейронную структуру и функции мозга. Установлено, что длительная разлука с родителями, социальное сиротство, другие виды депривации отражаются непосредственно на психике ребенка. Термин «депривация» имеет много дефиниций, однако все их объединяют два общих признака: лишение чего-либо жизненно важного и длительность процесса. Принято выделять три основных вида депривации: сенсорную, эмоциональную и социальную. Большинство исследователей, как отечественных, так и зарубежных, сходятся во мнении о неблагоприятном влиянии различных видов депривации, психических травм и др. в период раннего развития на мозг ребенка, что в дальнейшем может predispose к возникновению различных ментальных расстройств. В представлении авторов перенесенная в детстве психическая травма и пережитый стресс повышают риск психических заболеваний во взрослом возрасте (шизофрении, биполярного расстройства, депрессии, алкоголизма) [15–18].

Давно известна связь детских травм, деприваций и других значимых психотравмирующих обстоятельств. S. Freud (1917) одним из первых утверждал, что психические расстройства появляются в результате пережитых детских психологических травм, связанных с каким-то событием, которое угрожало жизни ребенка и было для него внезапным. К психологическим травмам, перенесенным в детстве и могущим оказать влияние на развитие психической патологии во взрослом возрасте, автор также относил состояния «переполнения психического аппарата энергией влечений и невозможностью удовлетворения», что, по мнению S. Freud, должно приводить к «прорыву психологических защит». У ребенка в попытке восстановить контроль над ситуацией возникает психологическая регрессия с возвратом в детство, где индивидуум может оставаться, даже значительно повзрослев, однако при возрастающих требованиях к личности у него может развиться психическое заболевание [19].

J.M.E. Lacan (1964) причиной травмы называл столкновение с непереносимыми чувствами, переживаниями, которые в последствии станут предметом вытеснения. Теории S. Freud и J.M.E. Lacan пересекаются в том, что основной психотравмирующей причиной они называют встречу с непознанным, с тем, что субъект не может назвать, понять, усвоить [20].

До настоящего времени исследователи находят подтверждения впервые высказанной психоаналитиками концепции связи детской травмы и развития психического расстройства в дальнейшем. При этом подчеркивается, что основным психосоциальным фундаментом, определяющим идентичность личности, уровень ее зрелости, стрессоустойчивости, эмоциональной адекватности, структуру мотивационно-поведенческой деятельности, являются условия воспитания и психологического микроклимата в родительской семье, которые у психически больных людей, как правило, дисгармоничны. Так, Б.А. Казаковцевым и соавт. (2015) установлено, что самой распространенной стратегией воспитания больных психическими расстройствами в родительских семьях была авторитарная (доминантная) стратегия, базирующаяся на беспрекословном подчинении старшим (47% всех пациентов, среди них достоверно больше мужчин, чем женщин). Такой тип воспитания деформировал личность, развивал поведенческий стереотип подчинения либо усиливал протестные эмансипационные тенденции, что в целом нарушало развитие важных составляющих копинг-стратегий человека, таких как адекватная самооценка и выработка позитивной Я-концепции, что, в свою очередь, приводило к формированию психологически уязвимой личности [21].

Л.Н. Касимова и соавт. (2017) выявили, что у подростков, помимо наследственных, генетических причин, в развитии непсихотических психических расстройств немалое значение имеют неблагоприятные семейные и социальные факторы. Среди семейных факторов ведущую роль автор придает конфликтным отношениям и физическому насилию в семье, что может способствовать развитию различной психической патологии (например, тревожных расстройств и посттравматического стрессового расстройства). Подобная ситуация в семье отрицательно сказывается на успеваемости и социализации подростка. Наиболее сильно психическое здоровье школьников связано с влиянием непосредственного окружения. Неблагоприятное воздействие могут оказать и низкий социальный уровень лиц из круга общения, их асоциальные тенденции в поведении. Конфликтные и формальные отношения, равно как и полное отсутствие коммуникации со сверстниками, является фактором риска развития ментального заболевания. Помимо социально-дисгармоничных отношений со сверстниками, на возникновение психических расстройств (в первую очередь тревожных и депрессивных) влияет и обучение в образовательных учреждениях, предъявляющих высокие требования к успеваемости [22].

Генетические факторы и личностные особенности человека, пережившего психотравмирующую ситуацию в детстве, играют далеко не последнюю роль в развитии психического расстройства. В зависимости от набора генов и характерологических черт ребенка при психологической травме в раннем детстве во взрослом возрасте у него может сформироваться заболевание как невротического уровня, так и более тяжелая эндогенная психическая патология. Известно, что психические нарушения приводят к изменениям нейробиологических показателей крови человека, и это можно использовать для выявления маркеров, сопряженных с пережитой детской психической травмой [2].

Среди важных социальных факторов для подростков и молодых людей до 24 лет, по мнению исследователей, также существенная роль принадлежит негативным последствиям физического дистанцирования и социальной депривации [23]. Именно подростковый и ранний молодой возраст представляет уязвимый период для социального взаимодействия, и в этой связи авторы утверждают, что молодые люди чрезвычайно восприимчивы к социальным стимулам и негативным последствиям социальной изоляции, одиночества и буллинга, которые являются факторами риска развития депрессий [24, 25]. Крайние формы социальной депривации, в том числе полная социальная изоляция в подростковом и молодом возрасте, оказывают разрушительное воздействие на развитие мозга и поведения. Отмечается, что этот глобальный кризис развился в то время, когда многие молодые люди имеют хорошие возможности для смягчения некоторых из этих социальных недостатков с помощью цифровых средств связи [26].

#### **Социальная поддержка и семья пациента**

Ряд исследователей утверждает, что нейропластичность мозга, которая характеризует раннее развитие ребенка, сохраняется и в подростковом возрасте. Отмечается, что важным фактором формирования здоровой психики является вклад семьи, а также социальная поддержка, особенно на раннем этапе развития, тогда как на более позднем этапе дополнительным важным элементом социальной среды становится влияние сверстников [27, 28].

Социальные факторы, которые могут играть важную роль в создании, поддержании и укреплении здоровья, доминируют в заболеваемости, распространенности и стойкости болезни. В этом отношении очень важно обращать внимание на восприятие социальной поддержки, которая оказывается одним из таких факторов. В последние десятилетия было проведено множество исследований влияния социальной поддержки на психическое здоровье. Социальная поддержка — это явление, которое включает в себя взаимодействие людей, поэтому, когда человек предлагает социальное взаимодействие, это играет важную роль в его здоровье.

В так называемых «восточных» странах авторы указывают на то, что сама по себе социальная

поддержка не важна, важна вера в существование социальной поддержки, при этом известно, что всю поддержку при психическом заболевании в этих странах берет на себя семья заболевшего [29]. Социальная поддержка дает людям, столкнувшимся со стрессовыми физическими и психосоциальными событиями, физические и психологические преимущества и рассматривается как фактор, уменьшающий психологический дистресс при столкновении с различными стрессорами.

За последние десятилетия проведены многочисленные исследования влияния социальной поддержки на психическое здоровье. Поскольку изучение этого аспекта велось в разных популяциях и с использованием различных инструментов и методов, это обусловило разницу в результатах. Одни исследователи выявили сильную корреляцию между социальной поддержкой и психическим здоровьем, другие, напротив, указывают на слабую корреляцию этих феноменов [3].

Описывая значимость социальных факторов, нельзя не остановиться на вкладе семьи в возникновение и развитие психических расстройств. Безусловно, семья играет огромную роль в жизни пациента с ментальными особенностями. Микроклимат и специфика взаимоотношений в семье больного опосредованно влияют на результат лечения и социальное функционирование пациента [30–32].

Основные направления изучения семей пациентов шизофренией касались следующих подходов:

- психодинамического: «шизофреногенная мать» F. Fromm-Reichman (1948), «шизофреногенный отец» Th. Lidz и соавт. (1957), «двойное послание» G. Bateson и соавт. (1956); «психопедагогическая» концепция С. Anderson и соавт. (1986);
- генетического А.В. Снежневского (1972), В.М. Гиндилиса (1975), И.В. Шахматовой-Павловой (1975), М.Е. Вартамяна (1973), В.Е. Голимбет (2003);
- модели диатез–стресс–уязвимость.

Установлено, что родственники пациента испытывают не меньшие, а порой даже и более значительные проблемы, начиная от сильного стресса, который связан с осознанием факта тяжелого заболевания близкого, крушением надежд, личного будущего и будущего пациента. Эти переживания сопровождаются страхом, депрессией, тревогой, ощущением вины, а иногда и потерей работы как пациентом, так и у ухаживающим за ним членом семьи. И это далеко не полный перечень неблагоприятных социальных проблем в семье человека с ментальным расстройством. Члены семьи являются основными помощниками пациентов с психическими заболеваниями, принимая на себя обязанности, традиционно входившие в компетенцию больниц и медицинских работников. Влияние этого сдвига на семью велико и влечет за собой как эмоциональный, так и экономический ущерб. Более трети семей сообщили о восприятии тяжелого бремени трудностей, связанных с психическим расстройством их ребенка или супруга [33].

В самом начале заболевания семья играет ключевую роль, определяя своевременность обращения к врачу, соблюдение лечения, психологическую поддержку. Реакция семьи на факт заболевания близкого родственника и то, как они интерпретируют и осмысливают болезнь, в какой степени, по их мнению, они смогут справиться с проблемами, чрезвычайно важны. Негативное восприятие болезни со стороны родственников повышает дистресс у пациента, а также влияет на неблагоприятный прогноз в будущем. Позитивное раннее взаимодействие с врачами, информированность о заболевании, наоборот, снижают уровень дистресса больного и его семьи. Обращение за помощью может также вызывать у членов семьи противоречивые эмоции, такие как чувство страха, вины и одновременно облегчения и уверенности в своих силах. Все это определяет микроклимат в семье, может стать стрессом и травмой для членов семьи, особенно вскоре после постановки диагноза, когда общение с медицинскими работниками нередко окрашено отчаянием [34].

Таким образом, признается, что в ранний период после постановки первоначального диагноза отношения между отдельными членами семьи и медицинскими работниками приобретают центральное значение, потенциально определяя общий опыт и восприятие бремени ухода, а как следствие, и состояние самого больного. Дополнительными факторами, влияющими на благополучие как пациента, так и ухаживающего за ним, являются групповые взаимодействия между семьями, оказавшимися в подобной ситуации. Поэтому столь важна ранняя комплексная психосоциальная реабилитация, которая в итоге существенно облегчает течение болезни, ее прогноз в связи с тем, что помогает ослабить негативные эмоции у пациента и его родственников, вызванные тяжелым психическим расстройством. Считается, что различное семейное окружение влияет на стратегии преодоления, используемые семьями во время обострений психических расстройств. Это может предсказать повторение эпизодов в будущем, а также общее течение и исход расстройства [34–36].

Влияние специфики внутрисемейных отношений на риск рецидива, прогноз и даже исход психического заболевания привлекали внимание исследователей еще в прошлом веке. В настоящее время считается общепризнанным, что отношения пациентов с членами их семей решающим образом влияют на прогноз заболевания. В клинической психологии активно используется психосоциальный конструкт «выраженные эмоции» (ВЭ). Он содержит три компонента — критику, враждебность и чрезмерную эмоциональную вовлеченность со стороны членов семьи больного с ментальным расстройством. Высокий уровень ВЭ — прогностический фактор ухудшения симптомов заболевания, так как при этом семьи демонстрируют ряд дезадаптивных форм поведения: интернализацию критики и/или неадекватное выражение эмоций и мыслей в ответ на критику как со стороны пациента, так и со стороны ухаживающего лица. Данные исследований,

посвященных связи ВЭ с количеством рецидивов у пациента, происходящих в короткие сроки, подтверждают, что больные шизофренией, живущие в семьях с высоким уровнем ВЭ, в два раза чаще подвержены риску развития рецидива. Вероятность повторного обострения болезни одинакова у мужчин и у женщин; количество рецидивов наименьшее в случае, когда пациент регулярно принимает лекарства и живет в условиях, где уровень ВЭ низкий. Кроме того, конкретные формы выраженных эмоций коррелируют со степенью сплоченности семьи и гибкости позиции отдельных ее членов. На основе исследований в области ВЭ разрабатывается программа психосоциального вмешательства в целях сокращения ВЭ в семьях пациентов с психическими расстройствами, направленная на уменьшение рецидивов болезни [36].

Некоторые исследователи отмечают выраженные изменения и специфику отношений в семье больных эпилепсией, зачастую способствующие развитию вторичной психической патологии у пациентов. Как гиперопека, так и открытая враждебность родственников по отношению к пациенту наряду с частыми внутрисемейными конфликтами, вынужденные ограничения и другое вызывают у больного различные психические расстройства, иногда тяжелые вплоть до психоза [31, 37].

Однако изменения в семье могут быть и позитивными, несмотря на такое событие, как установление психиатрического диагноза одному из ее членов. Изменения могут включать улучшение семейной обстановки, например наличие большей сплоченности в семье, социальной поддержки друг друга. Как правило, позитивные изменения происходят при психосоциальном вмешательстве. Специалисты службы психического здоровья должны признать важность психосоциального лечения, оценки его эффективности и обязательно включать программы психосоциальной поддержки не только пациента, но и членов его семьи [38]. Семейные вмешательства при различных психических расстройствах базируются на подходах, которые должны быть сфокусированы на формировании терапевтического альянса между пациентом и его близкими, с одной стороны, и медицинской полипрофессиональной бригадой, с другой. Научными исследованиями доказано, что психосоциальное вмешательство эффективно и способно предотвратить рецидивы, увеличить приверженность лечению, поддерживать хорошие отношения в семье и социуме, а также оказывать положительное влияние на качество жизни самих пациентов и их родственников [39]. Психосоциальные вмешательства также связаны с субъективной моделью выздоровления. Эти меры способствуют тому, чтобы пациенты могли занять активную позицию в целенаправленности мышления и своих действий, повышении комплаенса, социального функционирования. L. Morin и соавт. (2017) заявили, что без психосоциальных вмешательств лишь один из семи пациентов выздоравливает после первого эпизода психоза, несмотря на психиатрическую

помощь. Авторы также убеждены, что все психосоциальные реабилитационные вмешательства следует рассматривать как доказательные методы лечения шизофрении, и, по их мнению, они должны стать основной частью стандартного лечения этого заболевания [40].

#### **Урбанизация и социально-экологическая среда как риск развития психических расстройств**

Ряд исследований демонстрирует взаимодействие между урбанизацией, социально-экологической средой и психическим здоровьем. Исследования показали, что риск серьезных психических заболеваний, как правило, выше в городах по сравнению с сельскими районами. В условиях растущей урбанизации человек все чаще испытывает влияние разнообразных факторов риска из городской социальной среды (например, бедности) или физической среды (например, дорожного шума), что ведет к усилению такого неблагоприятного фактора для психического здоровья, как стресс. Показано, что риск некоторых серьезных психических заболеваний (например, тревожных, психотических, аффективных или зависимых расстройств) обычно выше в городах [41, 42]. То же самое относится и к психотическим расстройствам, например шизофрении. Обнаружено, что риск заболеть шизофренией более чем в два раза выше у лиц, которые первые пятнадцать лет проживали в крупном городе, по сравнению с теми, кто рос в сельской местности [43, 44].

Социальные факторы риска для психического здоровья в городах включают:

- низкий социально-экономический статус человека, например низкий уровень образования и дохода;
- ограниченный социальный капитал, например недостаточность социальной поддержки и ее эффективности;
- социальную сегрегацию, например предполагаемый статус меньшинства, принадлежность к этнической группе.

Городская физическая среда, по сравнению с сельской местностью, может быть значительно более загрязнена, прежде всего, шумом. Неблагоприятными для психического здоровья признаны элементы специфического городского дизайна (высокие здания, которые могут восприниматься как угнетающие), различные физические угрозы (несчастные случаи, насилие), которые в городской среде случаются чаще. Тем самым, вероятно, повышается уровень стресса с негативными последствиями для психического здоровья. В некоторых исследованиях продемонстрировано отрицательное влияние городского воздуха, воды и дорожного движения на психическое здоровье городского населения. Так, приведены данные, что жизнь людей рядом с крупными улицами или аэропортами связана с более высоким уровнем стресса и агрессии [45–48].

В исследовании, проведенном в Германии, показано, что у тех людей, кого сильно раздражает дорожное движение, риск нарушения психического здоровья повышен в 1,8 раза (женщины) и в 2,5 раза (мужчины)

[46]. Также отмечено, что воздействие городского света может дополнительно влиять на циркадные ритмы и изменять характер сна с неблагоприятными последствиями для психического здоровья [47].

Доказано, что городской дизайн может положительно сказываться на психическом здоровье населения. В частности, более широкий доступ к зеленым насаждениям и большая свобода передвижения ассоциированы с меньшей частотой депрессии и повышенной физической активностью, что само по себе может способствовать укреплению здоровья. Кроме того, рекреационные аспекты благоустроенных городских зеленых и синих пространств, по-видимому, связаны с психическим благополучием городского населения. Городские зеленые и синие элементы дополнительно обладают способностью амортизировать эффекты городского теплового острова и снижать тепловой стресс, а также уменьшить «давящее» воздействие высотных зданий [48].

#### **Трудовая занятость как стрессовый фактор, провоцирующий возникновение психических расстройств**

Нетрудоспособность по причине психического расстройства в настоящее время по продолжительности опережает нетрудоспособность в связи с проблемами опорно-двигательного аппарата в качестве основной причины отсутствия по болезни на работе или длительной нетрудоспособности в большинстве развитых стран [49].

За последние тридцать лет в научной литературе рассматриваются различные модели стресса на работе, анализируется взаимосвязь между психологическим комфортом и рабочим местом. Авторы создают модели с преимущественным распространением того или иного стрессора на предприятии. Каждая из этих моделей предусматривает определенный тип «рабочего стресса», который должен приводить к росту ментальных заболеваний. Однако количество исследований в области промышленной психиатрии неуклонно растет, выявлено множество потенциальных факторов, связанных с работой, которые могут провоцировать психическое расстройство, например тип рабочей среды, уровень безопасности на работе, восприятие здоровья, когнитивные способности работника, а также стратегии преодоления трудностей, наличие адекватной социальной поддержки. Несмотря на растущий общественный, политический и научный интерес к этой проблеме, очевидно, что консенсус относительно того, какие же именно производственные факторы влияют на психическое здоровье работника, так и не достигнут [50].

Метаанализ риска возникновения психических расстройств на предприятии выявил в общей сложности двенадцать факторов риска возникновения психических расстройств, связанных с работой: высокую трудовую нагрузку и требования работодателя, низкий уровень свободы работника в самостоятельном принятии решений, низкий уровень социальной поддержки

на рабочем месте, дисбаланс между усилиями, приложенными к работе, и вознаграждением, а также специфику межличностных отношений в организации. Так K. Nieuwenhuijzen и соавт. (2010) показали, что низкие уровни организационной и процедурной справедливости в высокой степени коррелируют с повышенной вероятностью возникновения связанных со стрессом расстройств, включая расстройство адаптации [50].

Организационные изменения на предприятии (сокращение штата, переезд, слияние предприятий и увеличение рабочей нагрузки), отсутствие гарантий занятости, статус временной занятости, нетипичные рабочие часы (ночные смены и длительные по продолжительности работы — свыше 40 часов в неделю), незащищенность на рабочем месте, конфликты/буллинг на предприятии, а также ролевой стресс (два наиболее изученных типа ролевого стресса — ролевая двусмысленность, когда работнику не хватает информации о его обязанностях и целях своей роли, и ролевой конфликт, когда существуют два или более противоположных ожидания относительно роли сотрудника) также способствуют возникновению у работников психических расстройств (соматизированных и тревожных психических расстройств, депрессии и др.).

Ряд авторов затрагивает в своих исследованиях, касающихся собственно трудового процесса, такие факторы, как напряженность трудовой и интеллектуальной деятельности, периодичность перерывов, необходимость и частоту принятия «эвристических» решений. Исследователи отмечают, что интеллектуальное и психическое перенапряжение приводит к хронической усталости, синдрому «выгорания», срывам адаптации и, как следствие, к формированию психических расстройств [51].

Наконец, вполне вероятно, что факторы риска, связанные с работой, взаимодействуют с индивидуальными личностными характеристиками индивидуума, его отношением и стилем преодоления трудностей, что может вести к формированию различных психических заболеваний. Это обстоятельство важно учитывать с целью профилактики психических расстройств, причиной которых является непосредственно рабочее место человека [49–51].

### **Гендерные особенности влияния социальных факторов на возникновение ментальных заболеваний**

Различия в психическом здоровье женщин и мужчин объясняются биологическими и психосоциальными аспектами [52]. Если различия на уровне биологии определяются лишь генетическими, анатомическими и физиологическими особенностями, например степенью активности тех или иных половых гормонов, дерегуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой функции, то психосоциальные аспекты, связанные с полом, гораздо шире. Они определяются различными ролями: поведенческими нормами, которые обычно свойственны женщинам и мужчинам в данном обществе, гендерной идентичностью, которая определяется

в степени выраженности женственности-мужественности, а также гендерными отношениями — способами взаимодействия с окружающими на основе пола, и наконец, институционализированным гендером, соотношением власти женщин и мужчин в институтах общества, создающим нормы социального поведения [53–57]. Гендерные различия в психическом здоровье можно объяснить и такими фактами, как гендерное насилие, низкая самооценка пораженного в правах [58]. Гармоничное взаимодействие между биологическими и психосоциальными аспектами является важным фактором психического здоровья. При нарушении этого баланса возможно развитие психических расстройств, например депрессии [59].

Взаимосвязь психического здоровья и принадлежности к тому или иному биологическому полу отчасти может смягчаться социально-экономическими и семейными факторами, такими как занятость, образование, ведение домашнего хозяйства, уход за детьми и ответственность за доход семьи. Часто между женщинами и мужчинами практикуются неравные условия в оплате труда, пенсии и т.п. [60].

Гендерные особенности различаются в зависимости от страны и региона. Так, в исследовании, включавшем 48 стран, мужчины постоянно сообщали о более высокой самооценке, чем женщины, но выраженность этого феномена различалась между странами. Так, китайцы и немцы обнаруживали у себя гендерные и культурные различия, например в интенсивности эмоциональных проявлений [61–63]. В специальном исследовании эмоциональных проявлений у разных национальностей в 37 странах не было обнаружено существенных различий между женщинами и мужчинами; вместе с тем во многих странах мужчины сообщали о более «сильных» эмоциях (гнева, страха), тогда как женщины, как правило, сообщали о «слабых» эмоциях (страха, тревоги, тоски). Исследование, направленное на изучение особенностей когниции, ощущения социального и личностного благополучия, выявило лишь небольшие различия между женщинами и мужчинами [64]. Различия в материальном уровне жизни и условиях занятости также могут по-разному сказываться на женщинах и мужчинах. Поэтому при сравнении психического здоровья мужчин и женщин важно учитывать прежде всего различия между странами и регионами.

В целом у лиц женского пола больше проблем с психическим здоровьем, чем у мужчин. Они чаще страдают депрессией, в том числе большим депрессивным расстройством [63]. Депрессия в сочетании с ожирением также чаще наблюдалась у женщин. Суицидальные мысли отмечены чаще у женщин (9,2%) по сравнению с мужчинами (6,0%), однако риск совершения самоубийства был выше для мужчин (0,5%), чем для женщин (0,3%). Наконец, тревога чаще присутствовала среди женщин (55,8%) по сравнению с мужчинами (38,9%). Женщины имели большее количество соматических жалоб по сравнению с мужчинами (28,8% женщин и 16,1% мужчин), а также чаще сообщали об усталости

и проблемах со сном. Кроме того, у женщин чаще встречалось сочетание нарушений сна и депрессивного настроения. Мужчин более беспокоили травмирующие жизненные события, тогда как у женщин в течение жизни чаще развивалось посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) после психотравмирующих событий [64–67].

Одиночество также было более характерно для женщин, особенно в возрасте 35–44 года и 55–64 года. Для пожилых людей, живущих в одиночестве, не обнаружено половых различий по отношению к одиночеству, стрессоустойчивости и удовлетворенности жизнью. Считается, что для пожилых женщин и мужчин, как правило, в связи с ограниченным кругом общения и одиночеством, риски психического расстройства значительно повышаются [68–70].

Социальная поддержка и социальная изоляция часто ассоциируются с психическим здоровьем. Отсутствие социальной поддержки может стать выраженным предиктором как соматических, так и психических заболеваний и у женщин, и у мужчин. Для женщин низкая социальная поддержка связана с более сильным психическим и физическим дистрессом, а женщины без партнера сообщали о более выраженных психосоматических симптомах и чаще были социально изолированы. Кроме того, одинокие пожилые женщины сообщали о более низком субъективном благополучии. Женщины с симптомами депрессии чаще оказывались в социальной изоляции. Независимо от того, страдали ли они депрессией или нет, в социальной изоляции также оказывались женщины зрелого возраста. У одиноких мужчин чаще наблюдалась социальная изоляция и суицидальные тенденции. Профилактическим фактором и для мужчин, и для женщин оказалось наличие социальной поддержки [3, 68, 70].

Как для женщин, так и для мужчин неблагоприятные жизненные события были факторами риска появления соматоформных расстройств, в то время как у мужчин стрессовые события повседневной жизни были предиктором депрессии. Опыт боевых действий, а также несексуальное насилие, нападения были факторами риска развития посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) как для женщин, так и для мужчин [66, 67].

Исследователями не было обнаружено различий у мужчин и женщин относительно следующих социальных факторов: низкий социально-экономический статус и доход, которые часто приводили у мужчин и женщин к соматизированному расстройству, отрицательно сказывались на благополучии и, как правило, приводили к суицидальным тенденциям. Наличие пяти или более детей, низкий уровень образования и безработица были связаны с ухудшением состояния психического здоровья [70].

### **Чрезвычайные ситуации и психические расстройства**

Психическое здоровье становится центральной проблемой при чрезвычайных ситуациях (ЧС).

Чрезвычайные ситуации — это социальные катастрофы с разрушением политической, экономической, социокультурной и медицинской инфраструктур пострадавшего населения. Катастрофы, как природные, так и техногенные, в большинстве своем непредсказуемы, что повергает людей в состояние страха, шока и беспомощности. В таком состоянии они склонны отрицать происходящее и стараются уйти от реальности, что делает их еще более уязвимыми к различным дезадаптивным реакциям. Последствия ЧС оказывают значительное влияние на социально-экономическое и психическое состояние пострадавших. Так, вследствие социально-экономического стресса, вызванного, например, разлучением семей, отсутствием безопасности, утратой дома и средств к существованию, разрывом социальных связей, среди жертв ЧС развивается психологический дистресс, который может провоцировать развитие различных психических расстройств, причем не только кратковременных, но и хронических, затяжных. К ним относятся и часто встречающиеся в условиях ЧС посттравматическое стрессовое расстройство, острая реакция на стресс, реакции горя, развитие реактивных психозов, спутанности сознания, суицидов, нередко также тревожное расстройство и депрессия, злоупотребление алкоголем и другими ПАВ. Чрезвычайные ситуации могут быть триггером эндогенных психических расстройств, таких как биполярное расстройство и шизофрения. Исследователями отмечено, что психологические последствия ЧС более часты среди детей, женщин и пожилого населения. Поэтому главная цель плана действий по охране психического здоровья в условиях ЧС заключается в решении проблемы человеческих страданий, связанных с психическим нездоровьем [71–74].

Однако, несмотря на трагические последствия ЧС для психического здоровья, они в то же время могут быть использованы для создания устойчивых систем охраны психического здоровья для всех нуждающихся. Помимо вмешательства правительства, которое фокусируется на социально-экономическом положении, особое внимание необходимо уделять психосоциальным вмешательствам. Последние включают различные просветительские программы, психообразовательные занятия, на которых обсуждается, как преобразовать неадекватное поведение в социально приемлемое. Людей информируют о том, как нужно реагировать на стрессовые события, обучают копинг-стратегиям, учат навыкам преодоления трудностей. Вмешательства также включают программу повышения осведомленности, которая помогает людям, оказавшимся в зоне ЧС, практически визуализировать ситуацию и принимать эффективные меры, чтобы привить им терпение и стойкость. Психосоциальное вмешательство помогает адаптироваться к изменениям, которые люди испытывают после стихийных бедствий или техногенных катастроф, а также нормализовать свое психическое здоровье, несмотря на потери. Психологические вмешательства помогают достичь улучшения

непосредственно после психотравмирующего события, однако в последнее время имеется тенденция к росту числа отдаленных последствий ЧС, которые могут сопровождать человека в течение всей жизни [73].

Согласно научным источникам, примерно у каждого пятого пострадавшего от военных действий, катастроф (22%) за последние 10 лет выявляется то или иное психическое расстройство, у каждого одиннадцатого — это расстройство тяжелое [72]. В связи с вышеизложенным необходимо обеспечивать доступность своевременной психиатрической и психологической помощи в условиях кризисов и конфликтов.

### **Сетевая теория психических расстройств**

Сетевой подход к психопатологии постулирует, что психические расстройства можно рассматривать и изучать как причинно-следственные системы взаимно усиливающих друг друга симптомов. Этот подход, впервые предложенный в 2008 г., значительно расширился за последнее десятилетие и в настоящее время стал полноценной областью психиатрических исследований [75].

Сетевая теория психических расстройств D. Vorsboom и соавт. (2017) предполагает, что психические расстройства не являются изолированными состояниями, скорее, они взаимосвязаны с другими состояниями психического и физического здоровья, а также с различными социальными причинами, факторами окружающей среды и образом жизни. В этой теории психические расстройства рассматриваются как сетевые системы, в которых различные факторы взаимодействуют и влияют друг на друга. Например, депрессия может быть связана со стрессом, который, в свою очередь, может быть связан с недосыпанием и т.п. Сетевая теория психических расстройств направлена на понимание сложного взаимодействия факторов, способствующих развитию и поддержанию психических расстройств, и на установления ключевых точек в сети, которые могут быть мишенями вмешательства и лечения. Согласно традиционной точке зрения, психическое заболевание является единственной причиной всех его симптомов, поэтому для его лечения необходимо терапевтически воздействовать на само расстройство, после чего симптомы могут исчезнуть. Так, например, шизофрению лечат одним способом, а соматизированное расстройство — другим [76, 77].

Утверждается, что факторы окружающей среды могут влиять и определять силу связи между симптомами, напрямую на них воздействуя. Кроме того, считается, что между отдельными симптомами могут существовать петли обратной связи, а причинно-следственные связи между симптомами и факторами окружающей среды обычно представляются как однонаправленные, т.е. факторы окружающей среды влияют на симптомы. Действительно, факторы окружающей среды обычно представляются как катализаторы или фоновые элементы сети симптомов, которые могут быть активированы факторами, внешними по отношению к человеку, но после активации фактором среды сама сеть симптомов

становится самоподдерживающейся. Например, такой фактор среды, как потеря партнера, может привести к следующим симптомам: подавленному настроению, депрессии, что, в свою очередь, вызывает бессонницу, тревогу и прочие нарушения [78].

Говоря иначе, сетевая теория психических расстройств предполагает, что психические расстройства связаны со многими различными факторами, в том числе социальными, и их эффективное лечение требует комплексного подхода, охватывающего всю сеть, не ограничиваясь рамками психической патологии. Эта идея естественным образом ведет к всеобъемлющей модели психопатологии, включающей в себя общую модель объяснения психических расстройств, а также новые определения связанных с ними понятий, таких как психическое здоровье, устойчивость (жизнестойкость), уязвимость и ответственность.

Сетевая теория имеет важные последствия для лечения, поскольку предполагает, что одного подхода к лечению может быть недостаточно для устранения всего спектра факторов, способствующих психическому расстройству. Вместо этого более целостный и скоординированный подход, учитывающий множество факторов в сети, может оказаться более эффективным [76].

Сетевая теория, по мнению ее сторонников, может дать причинно-механистическое объяснение психических расстройств. Однако для этого должны быть соблюдены определенные условия. Например, нельзя формулировать причинно-следственные связи, основываясь только на сетевом анализе, а определение причинно-следственной связи требует, чтобы психические расстройства и их симптомы соответствовали критериям подходящих вмешательств, что не всегда возможно. Механистическое описание психических расстройств возможно только тогда, когда они поддаются декомпозиции, но даже и в этом случае могут возникнуть трудности [78]. Существует и точка зрения, что психические расстройства можно объяснить с помощью характеристик самих сетей симптомов (топологическая объяснительная стратегия). Так, D. Vorsboom (2017) утверждает, что психопатологическая сеть и междиagnostическая сеть, которая включает все возможные психиатрические симптомы, имеют нетривиальную топологию, в которой одни симптомы более тесно взаимосвязаны, чем другие. Эти группы симптомов порождают феноменологическое проявление психических расстройств как групп симптомов, которые часто возникают вместе. Таким образом, сеть психопатологии характеризуется кластеризацией, т.е. группами сильно связанных узлов [77].

Существует и многоуровневая сетевая теория психических расстройств, которая может быть определена как сеть сетей, или сеть, состоящая из нескольких уровней со связями между уровнями и внутри них [76]. Многоуровневая сетевая теория сильно отличается от традиционного взгляда на причину психических расстройств, который объясняет относительно прямо, что

психические расстройства являются расстройствами мозга. На первый взгляд, это кажется гораздо проще, чем обращаться к описанию психических расстройств, включающему различные типы факторов и отношения между ними. Однако маловероятно, что объяснения психических расстройств в конечном счете просты. Об этом говорит и отсутствие эмпирической поддержки традиционной точки зрения.

Возможно, более предпочтительным вариантом трактовки причин происхождения расстройств будет как раз тот, который не упрощает, а, напротив, учитывает всю их сложную и многогранную природу. Взгляды исследователей, которые развивают это направление, могут в конечном итоге обеспечить более полное понимание психических расстройств и предоставить больше практических рекомендаций для психиатрической практики. Развитие сетевой теории психических расстройств, возможно, в скором будущем сможет объяснить сложные многоуровневые взаимосвязи в развитии психического расстройства. Однако это еще не означает, что многослойная сетевая структура является единственной концептуализацией психического расстройства, которая отражает его сложность [79].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ современных источников литературы подтверждает значимость социальных факторов, которые, с одной стороны, могут усиливать уязвимость пациента в отношении развития психического расстройства, играть существенную роль в вероятности его проявления, в сроках возникновения манифестации болезни, а с другой — могут защитить человека от болезни. Точки зрения исследователей относительно биопсихосоциальной модели расходятся. Одни авторы считают целостный подход модели к заболеванию, учитывающий биологическую, психологическую и социальную составляющие, фундаментом объяснения этиопатогенетических взаимодействий при формировании психического расстройства. Есть и противники биопсихосоциальной модели, которые находят ее формулировки нечеткими, отмечают, что она бессильна дать конкретные рекомендации по терапии расстройств.

Большинство исследователей, как отечественных, так и зарубежных, сходятся во мнении о важности влияния детской психологической травмы на возникновение в дальнейшем психического расстройства. Несомненной признается и роль семьи в возникновении и развитии ментального заболевания. Многие авторы отмечают негативную роль урбанизации и социально-экологической среды в возникновении психических расстройств. Анализ гендерных особенностей влияния социальных факторов выявил больше проблем с психическим здоровьем у женщин, особенно одиноких. Обнаружены культуральные различия гендерных особенностей возникновения психических расстройств. Единодушно мнение исследователей о важности чрезвычайных ситуаций для возникновения психических

нарушений разной тяжести даже после исчезновения ЧС. Эти данные предполагают возможность создания устойчивых систем охраны психического здоровья, комплекса психосоциальных вмешательств на всех этапах, что помогает поддерживать позитивные социальные отношения, избегать рецидивов заболевания.

Появившаяся недавно и стремительно развивающаяся сетевая теория психических расстройств позволяет по-новому взглянуть на взаимосвязь различных факторов в возникновении и течении ментального заболевания. Она предполагает, что психические расстройства взаимосвязаны со многими факторами, в том числе социальными. Сетевая теория имеет важные последствия для лечения, поскольку предполагает обоснованность устранения всего спектра факторов, способствующих психическому расстройству.

Таким образом, социальные факторы имеют важное значение для понимания этиопатогенеза психических расстройств, механизмов их хронификации или обострения, помогают рационально решать клинико-диагностические, терапевтические, реабилитационные и организационные проблемы пациентов с ментальными нарушениями.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Allen J, Balfour R, Bell R, Marmot M. Social determinants of mental health. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(4):392–407. doi: [10.3109/09540261](https://doi.org/10.3109/09540261)
2. Ключник ТП, Смулевич АБ, Зозуля СА, Воронова ЕИ. Нейробиология шизофрении и клинико-психопатологические корреляты (к построению клинико-биологической модели). *Психиатрия*. 2021;19(1):6–15. doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15)
3. Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Voronova EI. Neurobiology of schizophrenia and clinic-psychopathological correlates (to the construction of a clinic-biological model). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(1):6–15. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15)
4. Harandi TF, Taghinasab MM, Nayeri TD. The correlation of social support with mental health: A meta-analysis. *Electron Physician*. 2017;9(9):5212–5222. doi: [10.19082/5212](https://doi.org/10.19082/5212)
5. Ortega MA, García-Montero C, Fraile-Martinez O, Alvarez-Mon MA, Gómez-Lahoz AM, Lahera G, Monserrat J, Rodriguez-Jimenez R, Quintero J, Álvarez-Mon M. Immune-Mediated Diseases from the Point of View of Psychoneuroimmunoendocrinology. *Biology*. 2022;11(7):973. doi: [10.3390/biology11070973](https://doi.org/10.3390/biology11070973)
6. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Riezu-Boj JI, Martinez JA. Epigenetic signatures underlying inflammation: an interplay of nutrition, physical activity, metabolic diseases, and environmental factors for personalized nutrition. *Inflamm Res*. 2021;70(1):29–49. doi: [10.1007/s00011-020-01425-y](https://doi.org/10.1007/s00011-020-01425-y)
6. St Pourcain B, Haworth CM, Davis OS, Wang K, Timpson NJ, Evans DM, Kemp JP, Ronald A, Price T, Meaburn E,

- Ring SM, Golding J, Hakonarson H, Plomin R, Davey Smith G. Heritability and genome-wide analyses of problematic peer relationships during childhood and adolescence. *Hum. Genet.* 2015;134(6):539–551. doi: [10.1007/s00439-014-1514-5](https://doi.org/10.1007/s00439-014-1514-5)
7. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science.* 1977;196(4286):129–136. doi: [10.1126/science.847460](https://doi.org/10.1126/science.847460)
  8. Strauss J, Bernard P, Harper A. Towards a Biopsychosocial Psychiatry. *Psychiatry.* 2019;82(2):103–112. doi: [10.1080/00332747.2019.1579609](https://doi.org/10.1080/00332747.2019.1579609)
  9. Незнанов НГ, Рукавишников ГВ, Касьянов ЕД, Филиппов ДС, Кибитов АО, Мазо ГЭ. Биопсихосоциальная модель в психиатрии как оптимальная парадигма для современных биомедицинских исследований. *Обзорение психиатрии и медицинской психологии.* 2020;2:7–15. doi: [10.31363/2313-7053-2020-2-3-15](https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-2-3-15)  
Neznanov NG, Rukavishnikov GV, Kasyanov ED, Filippov DS, Kibitov AO, Mazo GE. The biopsychosocial model in psychiatry as an optimal paradigm for modern biomedical research. *Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva.* 2020;2:7–15. (In Russ.). doi: [10.31363/2313-7053-2020-2-3-15](https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-2-3-15)
  10. Александровский ЮА. Пограничные психические расстройства: руководство для врачей. 5-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021:552 с. ISBN 978-5-9704-6298-0.  
Alexandrovsky YuA. Borderline mental disorders: physician's manual. 5<sup>th</sup> edition, revised and additional. Moscow: GEOTAR-Media, 2021:552 p. (In Russ.). ISBN 978-5-9704-6298-0
  11. Холмогорова АБ. Природа нарушений социального познания при психической патологии: как примирить «био» и «социо»? *Консультативная психология и психотерапия.* 2014;4(83):8–29.  
Holmogorova AB. The nature of the social cognition violations in mental disorders: how to reconcile biological and social? *Konsul'tativnaya psihologiya i psihoterapiya.* 2014;4(83):8–29. (In Russ.).
  12. Papadimitriou G. The “Biopsychosocial Model”: 40 years of application in Psychiatry. *Psichiatriki.* 2017;28(2):107–110. doi: [10.22365/jpsych.2017.282.107](https://doi.org/10.22365/jpsych.2017.282.107)
  13. Agnafors S, Svedin CG, Orelan L, Bladh M, Comasco E, Sydsjö G. A Biopsychosocial Approach to Risk and Resilience on Behavior in Children Followed from Birth to Age 12. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2017;48(4):584–596. doi: [10.1007/s10578-016-0684-x](https://doi.org/10.1007/s10578-016-0684-x) 17
  14. Wright CD, Tiani AG, Billingsley AL, Steinman SA, Larkin KT, McNeil DW. A Framework for Understanding the Role of Psychological Processes in Disease Development, Maintenance, and Treatment: The 3P-Disease Model. *Front Psychol.* 2019;10:2498. doi: [10.3389/fpsyg.2019.02498](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02498)
  15. Sheridan MA, McLaughlin KA. Dimensions of early experience and neural development: deprivation and threat. *Trends Cogn Sci.* 2014;18(11):580–585. doi: [10.1016/j.tics.2014.09.001](https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.09.001)
  16. McLaughlin KA, Sheridan MA. Beyond Cumulative Risk: A Dimensional Approach to Childhood Adversity. *Curr Dir Psychol Sci.* 2016;25(4):239–245. doi: [10.1177/0963721416655883](https://doi.org/10.1177/0963721416655883)
  17. Betts K, Williams G, Najman J, Scott J, Alati R. Exposure to stressful life events during pregnancy predicts psychotic experiences via behaviour problems in childhood. *J Psychiatr Res.* 2014;59:132–139. doi: [10.1016/j.jpsychires.2014.08.001](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.08.001)
  18. McStay RL, Trembath D, Dissanayake C. Maternal stress and family quality of life in response to raising a child with autism: From preschool to adolescence. *Res Dev Disabil.* 2014;35(11):3119–3130. doi: [10.1016/j.ridd.2014.07.043](https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.07.043)
  19. Freud S. The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud: Volume XVI (1916–1917): Introductory Lectures on Psycho-Analysis (Part III). The Hogarth Press and The Institute of Psycho-Analysis; First Edition, London, 1963.
  20. Лакан Ж. Семинары. Ред. Жака-Алена Миллера; [пер. с фр.: М. Титовой, А. Черноглазова]. Москва: Гнозис; Логос, 1998.  
Lacan Zh. Seminary. Red. Zhaka-Aljena Millera; [per. s fr.: M. Titovoj, A. Chernoglazova]. Moskva: Gnozis; Logos, 1998. (In Russ.).
  21. Казаковцев БА, Демчева НК, Михайлов ВИ. Влияние социокультуральных факторов на психические расстройства больных, связанных со стрессом. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* 2015;10:3–12.  
Kazakovtsev BA, Demcheva NK, Mikhailov VI. The influence of sociocultural factors on the mental disorders of stress-related patients. *Vestnik nevrologii, psihiatrii i nejrohirurgii.* 2015;10:3–12. (In Russ.).
  22. Касимова ЛН, Демчева НК, Катерная ЮЕ. Влияние социальных факторов на психическое здоровье подростков. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* 2017;9:3–13.  
Kasimova LN, Demcheva NK, Katerna YE. Influence of social factors on mental health of adolescents. *Vestnik nevrologii, psihiatrii i nejrohirurgii.* 2017;9:3–13. (In Russ.).
  23. Sawyer SM, Azzopardi PS, Wickremarathne D, Patton GC. The age of adolescence. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2:223–228. doi: [10.1016/S2352-4642\(18\)30022-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30022-1)
  24. Blakemore SJ, Mills KL. Is adolescence a sensitive period for sociocultural processing? *Annu Rev Psychol.* 2014;65:187–207. doi: [10.1146/annurev-psych-010213-115202](https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115202)
  25. Arseneault L. Annual Research Review: The persistent and pervasive impact of being bullied in childhood and adolescence: implications for policy and practice. *J Child Psychol Psychiatry.* 2018;59(4):405–421. doi: [10.1111/jcpp.12841](https://doi.org/10.1111/jcpp.12841)

26. Orben A, Tomova L, Blakemore SJ. The effects of social deprivation on adolescent development and mental health. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(8):634–640. doi: [10.1016/S2352-4642\(20\)30186-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30186-3)
27. Mills KL, Goddings AL, Herting MM, Meuwese R, Blakemore SJ, Crone EA, Dahl RE, Güroğlu B, Raznahan A, Sowell ER, Tamnes CK. Structural brain development between childhood and adulthood: Convergence across four longitudinal samples. *Neuroimage*. 2016;1(141):273–281. doi: [10.1016/j.neuroimage.2016.07.044](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.07.044)
28. Nelson EE, Jarcho JM, Guyer AE. Social re-orientation and brain development: An expanded and updated view. *Dev Cogn Neurosci*. 2016;17:118–127. doi: [10.1016/j.dcn.2015.12.008](https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.12.008)
29. Alyafei AH, Alqunaibet T, Mansour H, Ali A, Billings J. The experiences of family caregivers of people with severe mental illness in the Middle East: A systematic review and meta-synthesis of qualitative data. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254351. doi: [10.1371/journal.pone.0254351](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254351)
30. Солохина ТА. Социально-психологические проблемы в семьях больных шизофренией и пути их решения. В сб.: Психическое здоровье и образование. Сборник научных статей по материалам II Конгресса «Психическое здоровье человека XXI века». 2018:199–202.  
Solokhina TA. Social'no-psihologicheskie problemy v sem'jah bol'nyh shizofreniej i puti ih reshenija. V sb.: Psihicheskoe zdorov'e i obrazovanie. Sbornik nauchnyh statej po materialam II Kongressa "Psihicheskoe zdorov'e cheloveka XXI veka". 2018:199–202. (In Russ.).
31. Кузьмина МВ. Влияние семейных факторов на течение и прогноз эпилепсии. *Психическое здоровье*. 2021;(10):27–37. doi: [10.25557/2074-014X.2021.10.27-37](https://doi.org/10.25557/2074-014X.2021.10.27-37)  
Kuzminova MV. Influence of family factors on the course and prognosis of epilepsy. *Mental Health*. 2021;(10):27–37. (In Russ.). doi: [10.25557/2074-014X.2021.10.27-37](https://doi.org/10.25557/2074-014X.2021.10.27-37)
32. Общественные формы помощи в психиатрии: история и современность. Под ред. Т.А. Солохиной, В.В. Ястребовой. М.: ИД «Городец». 2019:392.  
Obshhestvennyye formy pomoshhi v psihiatrii: istorija i sovremennost'. Pod red. T.A. Solohinoj, V.V. Jastrebovoj. M.: ID "Gorodec". 2019:392. (In Russ.).
33. Saqueo-Urizar A, Rus-Calafell M, Thomas KJ, Irrarazaval M, Urzúa, A, Boyer L, Williams DR. Schizophrenia: Impact on Family Dynamics. *Current Psychiatry Report*. 2017;19(1):2. doi: [10/1007/s11920-017-0756-z](https://doi.org/10/1007/s11920-017-0756-z)
34. Солохина ТА, Кузьмина МВ, Митихин ВГ. Эффективность психообразовательной программы членов семей, осуществляющих уход за больными шизофренией с первым психотическим эпизодом. *Психическое здоровье*. 2021;(8):13–23. doi: [10.25557/2074-014X.2021.08.13-23](https://doi.org/10.25557/2074-014X.2021.08.13-23)
- Solokhina TA, Kuzminova MV, Mitikhin VG. The effectiveness of the psychoeducational program for family members caring for patients with schizophrenia with a first psychotic episode. *Mental Health*. 2021;(8):13–23. (In Russ.). doi: [10.25557/2074-014X.2021.08.13-23](https://doi.org/10.25557/2074-014X.2021.08.13-23)
35. Cairns VA, Reid GS, Murray C. Family members' experience of seeking help for first-episode psychosis on behalf of a loved one: a meta-synthesis of qualitative research. *Early Interv Psychiatry*. 2015;9(3):185–199. doi: [10.1111/eip.12157](https://doi.org/10.1111/eip.12157)
36. Ng SM, Fung MH, Gao S. High level of expressed emotions in the family of people with schizophrenia: has a covert abrasive behaviours component been overlooked? *Heliyon*. 2020;6(11):e05441. doi: [10.1016/j.heliyon.2020.e05441](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05441)
37. Кузьмина МВ. Депрессивные, тревожные и обсессивно-фобические расстройства у больных эпилепсией. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2014;1:23–25.  
Kuzminova MV. Depressive, anxiety and obsessive-phobic disorders in patients with epilepsy. *Sovremennaja terapija v psihiatrii i neurologii*. 2014;1:23–25. (In Russ.).
38. Grácio J, Gonçalves-Pereira M, Leff J. What do we know about family interventions for psychosis at the process level? A systematic review. *Fam Process*. 2016;55(1):79–90. doi: [10.1111/famp.12155](https://doi.org/10.1111/famp.12155)
39. Bighelli I, Rodolico A, García-Mieres H, Pitschel-Walz G, Hansen WP, Schneider-Thoma J, Sifias S, Wu H, Wang D, Salanti G, Furukawa TA, Barbui C, Leucht S. Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(11):969–980. doi: [10.1016/S2215-0366\(21\)00243-173](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00243-173)
40. Morin L, Franck N. Rehabilitation Interventions to Promote Recovery from Schizophrenia: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2017;8:100. doi: [10.3389/fpsyt.2017.00100](https://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00100) PMID: 28659832; PMCID: PMC5467004.
41. Gruebner O, Rapp MA, Adli M, Kluge U, Galea S, Heinz A. Cities and Mental Health. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(8):121–127. doi: [10.3238/arztebl.2017.0121](https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0121)
42. Long J, Huang G, Liang W, Liang B, Chen Q, Xie J, Jiang J, Su L. The prevalence of schizophrenia in mainland China: evidence from epidemiological surveys. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130(4):244–256. doi: [10.1111/acps.12296](https://doi.org/10.1111/acps.12296)
43. Jacobi F, Höfler M, Siegert J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Hapke U, Maske U, Seiffert I, Gaebel W, Maier W, Wagner M, Zielasek J, Wittchen HU. Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH). *Int J Methods Psychiatr Res*. 2014;23(3):304–319. doi: [10.1002/mpr.1439](https://doi.org/10.1002/mpr.1439)

44. Rapp MA, Kluge U, Penka S, Vardar A, Aichberger MC, Mundt AP, Schouler-Ocak M, Mösko M, Butler J, Meyer-Lindenberg A, Heinz A. When local poverty is more important than your income: Mental health in minorities in inner cities. *World Psychiatry*. 2015;14(2):249–250. doi: [10.1002/wps.20221](https://doi.org/10.1002/wps.20221)
45. Seidler A, Wagner M, Schubert M, Dröge P, Pons-Kühnemann J, Swart E, Zeeb H, Hegewald J. Myocardial Infarction Risk Due to Aircraft, Road, and Rail Traffic Noise. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;17;113(24):407–414. doi: [10.3238/arztebl.2016.0407](https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0407)
46. Hammersen F, Niemann H, Hoebel J. Environmental Noise Annoyance and Mental Health in Adults: Findings from the Cross-Sectional German Health Update (GEDA) Study 2012. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(10):954. doi: [10.3390/ijerph13100954](https://doi.org/10.3390/ijerph13100954)
47. Cho Y, Ryu SH, Lee BR, Kim KH, Lee E, Choi J. Effects of artificial light at night on human health: A literature review of observational and experimental studies applied to exposure assessment. *Chronobiol Int*. 2015;32(9):1294–1310. doi: [10.3109/07420528.2015.1073158](https://doi.org/10.3109/07420528.2015.1073158)
48. Cohen-Cline H, Turkheimer E, Duncan GE. Access to green space, physical activity and mental health: a twin study. *J Epidemiol Community Health*. 2015;69(6):523–529. doi: [10.1136/jech-2014-204667](https://doi.org/10.1136/jech-2014-204667)
49. Harvey SB, Modini M, Joyce S, Milligan-Saville JS, Tan L, Mykletun A, Bryant RA, Christensen H, Mitchell PB. Can work make you mentally ill? A systematic meta-review of work-related risk factors for common mental health problems. *Occup Environ Med*. 2017;74(4):301–310. doi: [10.1136/oemed-2016-104015](https://doi.org/10.1136/oemed-2016-104015)
50. Nieuwenhuijsen K, Bruinvels D, Frings-Dresen M. Psychosocial work environment and stress-related disorders, a systematic review. *Occup Med (Lond)*. 2010;60(4):277–286. doi: [10.1093/occmed/kqq081](https://doi.org/10.1093/occmed/kqq081)
51. Чуркин АА, Демчева НК. Выявление групп риска по формированию психических расстройств, связанных с напряженностью трудового процесса. *Психическое здоровье*. 2012;10;12(79):90–98. Churkin AA, Demcheva NK. Identification of risk groups for the formation of mental disorders associated with the intensity of the labor process. *Mental health*. 2012;10;12(79):90–98. (In Russ.)
52. Tannenbaum C, Greaves L, Graham ID. Why sex and gender matter in implementation research. *BMC Med Res Methodol*. 2016;16:145. doi: [10.1186/s12874-016-0247-7](https://doi.org/10.1186/s12874-016-0247-7)
53. Eagly AH, Wood W. Social Role Theory of Sex Differences. *The Wiley Blackwell encyclopedia of gender and sexuality studies*. 2016:1–3. doi: [10.1002/9781118663219wbegss183](https://doi.org/10.1002/9781118663219wbegss183)
54. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? *Lancet Psychiatry*. 2017;4(2):146–158. doi: [10.1016/S2215-0366\(16\)30263-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2)
55. Li SH, Graham BM. Why are women so vulnerable to anxiety, trauma-related and stress-related disorders? The potential role of sex hormones. *Lancet Psychiatry*. 2017;4:73–82. doi: [10.1016/S2215-0366\(16\)30358-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30358-3)
56. Bangasser DA, Valentino RJ. Sex differences in stress-related psychiatric disorders: neurobiological perspectives. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35:303–319. doi: [10.1016/j.yfrne.2014.03.008](https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.03.008)
57. Oram S, Khalifeh H, Howard LM. Violence against women and mental health. *Lancet Psychiatry*. 2017;4:159–170. doi: [10.1016/S2215-0366\(16\)30261-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30261-9)
58. Beutel ME, Brähler E, Tibubos AN. Gender und psychische gesundheit: bedeutung für die psychotherapeutische praxis. In: Moeslein-Teising I, Schäfer G, Martin R, Hrsg. *Geschlechter-Spannungen*. 1st ed. Gießen: Psychosozial-Verlag. 2019:54–65. doi: [10.30820/9783837976229-54](https://doi.org/10.30820/9783837976229-54)
59. Leupp K. Depression, work and family roles, and the gendered life course. *J Health Soc Behav*. 2017;58:422–441. doi: [10.1177/0022146517737309](https://doi.org/10.1177/0022146517737309)
60. O’Neil A, Russell JD, Thompson K, Martinson ML, Peters SAE. The impact of socioeconomic position (SEP) on women’s health over the lifetime. *Maturitas*. 2020;140:1–7. doi: [10.1016/j.maturitas.2020.06001](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.06001)
61. Bleidorn W, Arslan RC, Denissen JJ, Rentfrow PJ, Gebauer JE, Potter J, Gosling SD. Age and gender differences in self-esteem — A cross-cultural window. *J Pers Soc Psychol*. 2016;111(3):396–410. doi: [10.1037/pspp0000078](https://doi.org/10.1037/pspp0000078) Epub 2015 Dec 21. PMID: 26692356.
62. Gong X, Wong N, Wang D. Are gender differences in emotion culturally universal? Comparison of emotional intensity between Chinese and German samples. *J Cross Cult Psychol*. 2018;49:993–1005. doi: [10.1177/0022022118768434](https://doi.org/10.1177/0022022118768434)
63. Zell E, Krizan Z, Teeter SR. Evaluating gender similarities and differences using metasynthesis. *Am Psychol*. 2015;70(1):10–20. doi: [10.1037/a0038208](https://doi.org/10.1037/a0038208) PMID: 25581005.
64. König J, Block A, Becker M, Fenske K, Hertel J, Van der Auwera S, Zymara K, Völzke H, Freyberger HJ, Grabe HJ. Assessment of subjective emotional valence and long-lasting impact of life events: development and psychometrics of the Stralsund Life Event List (SEL). *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):105. doi: [10.1186/s12888-018-1649-3](https://doi.org/10.1186/s12888-018-1649-3) PMID: 29669535; PMCID: PMC5907180.
65. Atasoy S, Johar H, Fang X, Kruse J, Ladwig K. Cumulative effect of depressed mood and obesity on type II diabetes incidence: findings from the MONICA/KORA cohort study. *J Psychosom Res*. 2018;115:66–70. doi: [10.1016/j.jpsychores.2018.10007](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.10007)
66. Beutel ME, Wiltink J, GhaemiKerahrodi J, Tibubos AN, Brähler E, Schulz A, Wild P, Münzel T, Lackner K, König J, Pfeiffer N, Michal M, Henning M. Somatic symptom load in men and women from middle to high age in the Gutenberg Health Study — association with psychosocial and somatic factors. *Sci Rep*. 2019;14;9(1):4610. doi: [10.1038/s41598-019-40709-0](https://doi.org/10.1038/s41598-019-40709-0)

67. Lukaschek K, Kruse J, Emeny RT, Lacruz ME, von Eichenhart Rothe A, Ladwig KH. Lifetime traumatic experiences and their impact on PTSD: a general population study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2013;48(4):525–532. doi: [10.1007/s00127-012-0585-7](https://doi.org/10.1007/s00127-012-0585-7)
68. Beutel ME, Klein EM, Brähler E, Reiner I, Jünger C, Michal M, Wiltink J, Wild PS, Münzel T, Lackner KJ, Tibubos AN. Loneliness in the general population: prevalence, determinants and relations to mental health. *BMC Psychiatry.* 2017;17:97. doi: [10.1186/s12888-017-1262-x](https://doi.org/10.1186/s12888-017-1262-x)
69. Zebhauser A, Baumert J, Emeny RT, Ronel J, Peters A, Ladwig KH. What prevents old people living alone from feeling lonely? Findings from the KORA-age-study. *Aging Ment Health.* 2015;19:773–780. doi: [10.1080/13607863.2014977769](https://doi.org/10.1080/13607863.2014977769)
70. Lukaschek K, Vanajan A, Johar H, Weiland N, Ladwig KH. “In the mood for ageing”: determinants of subjective well-being in older men and women of the population-based KORA-Age study. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):126. doi: [10.1186/s12877-017-0513-5](https://doi.org/10.1186/s12877-017-0513-5)
71. Mollica RF, Lopes Cardozo B, Osofsky HJ, Raphael B, Ager A, Salama P. Mental health in complex emergencies. *The Lancet.* 2004;364(9450):2058–2067. doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)17519-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17519-3)
72. Wagner Z, Heft-Neal S, Bhutta ZA, Black RE, Burke M, Bendavid E. Armed conflict and child mortality in Africa: a geospatial analysis. *Lancet.* 2018;392(10150):857–865. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31437-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31437-5)
73. Bürgin D, Anagnostopoulos D; Board and Policy Division of ESCAP, Vitiello B, Sukale T, Schmid M, Fegert JM. Impact of war and forced displacement on children’s mental health-multilevel, needs-oriented, and trauma-informed approaches. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2022;31(6):845–853. doi: [10.1007/s00787-022-01974-z](https://doi.org/10.1007/s00787-022-01974-z)
74. Haider II, Tiwana F, Tahir SM. Impact of the COVID-19 Pandemic on Adult Mental Health. *Pak J Med Sci.* 2020;36:90–94. doi: [10.12669/pjms.36.COVID19-S4.2756](https://doi.org/10.12669/pjms.36.COVID19-S4.2756)
75. Robinaugh DJ, Hoekstra RHA, Toner ER, Borsboom D. The network approach to psychopathology: a review of the literature 2008–2018 and an agenda for future research. *Psychol Med.* 2020;50(3):353–366. doi: [10.1017/S0033291719003404](https://doi.org/10.1017/S0033291719003404)
76. Borsboom D. A network theory of mental disorders. *World Psychiatry.* 2017 Feb;16(1):5–13. doi: [10.1002/wps.20375](https://doi.org/10.1002/wps.20375)
77. Borsboom D, Cramer AOJ, Kalis A. Brain disorders? Not really: why network structures block reductionism in psychopathology research. *Behav Brain Sci.* 2019;42:1–63. doi: [10.1017/S0140525X17002266](https://doi.org/10.1017/S0140525X17002266)
78. Craver CF, Kaplan DM. Are more details better? On the norms of completeness for mechanistic explanations. *Br J Philos Sci.* 2018;71:1–33. doi: [10.1093/bjps/axy015](https://doi.org/10.1093/bjps/axy015)
79. Kivela M, Arenas A, Barthelemy M, Gleeson JP, Moreno Y, Porter MA. Multilayer networks. *J Complex Netw.* 2014;2(3):203–271. doi: [10.1093/comnet/cnu016](https://doi.org/10.1093/comnet/cnu016)

#### Сведения об авторах

Марианна Владимировна Кузьмина, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отдел организации психиатрических служб, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5234-5877>  
kuzminova-m-v@yandex.ru

Татьяна Александровна Солохина, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующий отделом, отдел организации психиатрических служб, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3235-2476>  
tsolokhina@live.ru

#### Information about the authors

Marianna V. Kuzminova, Cand. of Sci. (Med.), Department of Psychiatric Services Organization, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5234-5877>  
kuzminova-m-v@yandex.ru

Tatyana A. Solokhina, Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Head of Department, Department of Psychiatric Services Organization, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3235-2476>  
tsolokhina@live.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
There is no conflict of interests.

Дата поступления 19.05.2023  
Received 19.05.2023

Дата рецензирования 12.08.2023  
Revised 12.08.2023

Дата принятия 25.09.2023  
Accepted for publication 25.09.2023

© Коломеец Н.С., 2023

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.89; 615.832.9; 615.851

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-46-64>

## Прогениторы олигодендроцитов при шизофрении: патогенетическая роль и потенциальная мишень для терапии

Наталья Степановна Коломеец

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Наталья Степановна Коломеец, ns-kolomeets@mail.ru

### Резюме

**Обоснование:** синдром нарушений межнейронных связей в мозге больных шизофренией тесно связан с выраженными нарушениями миелинизации в мозге пациентов, что подтверждается данными нейровизуализационных исследований. Нарушения миелинизации мозга предполагают патологию клеток семейства олигодендроцитов (ОЛ). Особый интерес представляют прогениторы олигодендроцитов (ОП), осуществляющие миелинизацию аксонов в зрелом мозге на последних этапах дифференцировки. **Цель обзора:** обобщить данные современных исследований, касающихся нарушений клеточного цикла семейства ОЛ при шизофрении и их возможных причин. **Материалы и методы:** по ключевым словам «шизофрения, ОЛ, ОП», «ОП и гены риска шизофрении», «ОП и нейровоспаление», «ОП и антипсихотические препараты», «ОП, дофамин, серотонин» проведен поиск научных публикаций в базах MedLine/PubMed, Google Scholar, eLibrary. Для настоящего обзора отобрано 164 статьи, касающиеся связи перечисленных факторов с нарушениями дифференцировки ОП. **Заключение:** для аутопсийного мозга пациентов характерен дефицит всех клеток семейства ОЛ, а также изменения корреляционных взаимосвязей между числом этих клеток, что может свидетельствовать о нарушениях дифференцировки ОП. Олигодендроцит- и миелин-связанные гены повышенного риска шизофрении играют значимую роль в регуляции дифференцировки ОП. В условиях нейровоспаления — важной составляющей патогенеза шизофрении — провоспалительные цитокины и активированная микроглия способны существенно влиять на пролиферацию и дифференцировку ОП. Атипичные нейрорептиктики могут корректировать нарушения клеточного цикла семейства ОЛ и влиять на выраженность воспалительного процесса в мозге. Известно, что как ОЛ и ОП, так и микроглия и периферические иммунные клетки экспрессируют рецепторы дофамина и серотонина, основных мишеней этих препаратов. Патология ОП, тесно связанная с другими механизмами в патогенезе при шизофрении, рассматривается в качестве перспективной мишени для разработки новых подходов к фармакотерапии заболевания.

**Ключевые слова:** шизофрения, олигодендроциты, прогениторы олигодендроцитов, миелин- и олигодендроцит-связанные гены риска шизофрении, нейровоспаление, атипичные антипсихотические препараты, нейромедиаторы

**Для цитирования:** Коломеец Н.С. Прогениторы олигодендроцитов при шизофрении: патогенетическая роль и потенциальная мишень для терапии. *Психиатрия*. 2023;21(7):46–64. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-46-64>

REVIEW

УДК 616.89; 615.832.9; 615.851

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-46-64>

## Oligodendrocyte Progenitors in Schizophrenia: The Role in Pathogenesis and Potential Treatment Target

Natalya S. Kolomeets

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Natalya S. Kolomeets, ns-kolomeets@mail.ru

### Resume

**Background:** schizophrenia is considered as a dysconnectivity disorder supported by neuroimaging studies have revealed altered myelination of white and grey matter. Altered myelination suggests oligodendrocyte (OL) family pathology. Oligodendrocyte progenitors (OP) are of special interest since they myelinate axons in mature brain at the last stage of the differentiation. **The aim of review** — to summarize modern research data concerning altered cell cycle of OL family in schizophrenia and their plausible reason. **Material and methods:** using the keywords "schizophrenia, OL, OP", "OP and schizophrenia risk genes", "OP and neuroinflammation", "OP and antipsychotic drugs", "OP, dopamine, serotonin" 164 studies concerning the influence of listed above factors on OP differentiation were selected the MedLine/PubMed, Google Scholar, eLibrary databases for analysis. **Conclusion:** postmortem studies demonstrated essential deficit of OL family cells as well as altered correlation pattern between the number of these cells suggested altered OP differentiation. Some of OL and myelin-related gene variants caused higher schizophrenia

risk play a critical role in OP differentiation. While neuroinflammation is important component of schizophrenia brain pathology proinflammatory cytokines and activated microglia exert substantial influence on OP proliferation and differentiation. Atypical antipsychotics are able to correct OP maturation and have anti-inflammatory effects. OL and OP as well as microglia and peripheral immune cells express dopamine and serotonin receptors, main therapeutic targets of these drugs. OP pathology as important component of schizophrenia pathogenesis, tightly linked with another abnormalities, and considers as promising target for future therapeutic strategy.

**Keywords:** schizophrenia, oligodendrocyte, oligodendrocyte progenitors, OL- and myelin-related risk genes, neuroinflammation, atypical antipsychotics, neurotransmitters

**For citation:** Kolomeets N.S. Oligodendrocyte Progenitors in Schizophrenia: The Role in Pathogenesis and Potential Treatment Target. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(7):46–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-46-64>

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно одной из основных гипотез патогенеза шизофрении в основе заболевания лежат множественные нарушения межнейронных связей в мозге пациентов [1]. Изначально многочисленные данные подтверждали наличие нарушений в различных нейротрансмиттерных системах мозга: дофаминергической, глутаматергической, ГАМКергической. Развитие метода диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (ДТТ) позволило получить доказательства разрушений структурных связей в мозге больных шизофренией, связанных с нарушениями миелинизации аксонов [2].

Миелинизация белого вещества мозга человека начинается в третьем триместре беременности, и ее динамика тесно связана со становлением когнитивных функций в постнатальном онтогенезе [3]. Пик миелинизации (вторая декада жизни) совпадает по времени с массивным ремоделированием синаптических контактов в коре головного мозга человека [4]. Миелинизация серого вещества коры достигает плато в пятой декаде жизни [5], и объем внутрикорового миелина в различных областях коры ассоциирован с активностью коры по данным функциональной магниторезонансной томографии (фМРТ) [6]. Многочисленные данные о влиянии опыта и обучения на структуру миелина и клетки семейства олигодендроцитов в мозге животных и человека, свидетельствующие о важной роли миелинизации в оптимизации обработки информации в мозге, подробно анализируются в ряде обзоров [4, 7].

При шизофрении нарушения миелинизации описаны в областях мозга, значимых для патогенеза заболевания, таких как префронтальная, височная и теменная области коры, базальные ганглии, а также основные тракты, связывающие эти структуры [8, 9]. Имеются данные о том, что эти отклонения могут быть сопряжены с когнитивными расстройствами, а также с симптомами заболевания у пациентов [8, 9].

### Олигодендроциты, предшественники олигодендроцитов и миелинизация мозга

Миелиновые оболочки аксонов образуются отростками ОЛ, образующими участки концентрической намотки на аксонах (так называемые интерноды), разделенные участками без миелиновой оболочки — нодами, или перехватами Ранвье. Значительная разница в электрическом сопротивлении между этими участками аксона делает распространение сигнала по аксону прыжковым, что не только увеличивает его

скорость в десятки раз, но и снижает затраты энергии [10]. На сегодня известно, что скорость проведения по аксону зависит от его диаметра, толщины миелиновых оболочек, числа, распределения и структуры перехватов Ранвье, характеристик ионных каналов аксона [10].

Важно, что в мозге регуляция скорости прохождения потенциалов по аксонам возможна за счет модификаций миелиновых оболочек посредством образования новых интернод и/или увеличения толщины их миелиновых оболочек [10]. Регуляция скорости необходима для синхронизации импульсов, поступающих на постсинаптический нейрон по разным аксонам, что обеспечивает адекватную синаптическую пластичность [10]. Имеются многочисленные данные о связи нарушений миелинизации аксонов при шизофрении с нарушениями синаптической пластичности, а также их роли в изменениях функционирования межнейронных связей в мозге пациентов [11, 12]. Исследования этих процессов на экспериментальных моделях шизофрении показали, что у таких животных снижение скорости проведения по аксону коррелирует с когнитивным дефицитом [13].

Способность зрелого мозга к ремоделированию миелина обеспечена присутствием в нем популяции предшественников олигодендроцитов (ОП), обладающих свойством оперативно отвечать на запросы окружения ускорением пролиферации и дифференцировки. Популяцию ОП в зрелом мозге человека оценивают в 3–9% общего числа клеток в мозге. При этом ОП являются наиболее активно делящимися клетками, так как включают 70–74% бромдезоксифлуоридина в зрелом мозге [14]. Последовательные стадии клеточного цикла ОП характеризуются экспрессией таких специфических белков-маркеров, как рецептор PDGF $\alpha$ R (platelet-derived growth factor receptor alpha) на стадии ранних предшественников. Дифференцирующиеся ОП и незрелые предмиелинизирующие ОЛ экспрессируют соответственно антигены O4 и O1, а также CNPase (2', 3'-cyclic-nucleotide 3'-phosphodiesterase). Свойства этих клеток и их роль в функционально зависимой миелинизации подробно описаны [14–16].

Использование современных методов индуцируемого генетического картирования позволило проследить клеточный цикл меченых ОП в зрелом мозге. Показано, что результатом деления ОП в зрелом мозге млекопитающих являются кластеры или группы из 2–9 клеток, сходных по структуре с ОЛ и представляющих собой

ОП на различных стадиях дифференцировки [16, 17]. Именно эти новообразованные дифференцирующиеся ОП осуществляют модификации миелиновых оболочек аксонов в зрелом мозге [16, 17]. Функционально зависимый характер этой миелинизации подчеркивает тот факт, что пролиферация и дифференцировка ОП до миелинизирующих ОЛ непосредственно зависят от активности нейронов. В значительной мере эта связь обеспечивается наличием глутаматергических синаптических контактов на ОП [18]. Показано, что временная динамика и количество глутамата, высвобождающегося в этих синапсах, а также свойства последующих ионных токов через глутаматные рецепторы на мембранах ОП тесно связаны с уровнями пролиферации и дифференцировки ОП [19]. Другая возможность состоит в том, что дифференцирующиеся ОП обладают высокой чувствительностью к локальным изменениям активности нейронных сетей и предпочтительно миелинизируют электрически активные аксоны [15, 20]. Удалось показать, что фармакогенетическая активация части нейронов коры, проецирующихся в мозолистое тело, приводит к стимуляции пролиферации/дифференцировки ОП и последующей *de novo* миелинизации именно в зонах локализации аксонов этих стимулированных нейронов [20]. Цитологические механизмы выбора аксонов ОП для селективной миелинизации мало изучены на сегодня. Одна из гипотез рассматривает взаимодействия между отростками ОП и расположенными на поверхности аксонов адгезивными молекулами [15]. Так, например, белок L1CAM принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов (кальций-независимых адгезивных молекул), преимущественно экспрессирующихся на аксонах, и его экспрессия зависит от характеристик активности нейронов [21].

Многочисленно показано, что поведенческие реакции, связанные с приобретением сложных моторных или когнитивных навыков, способны влиять на пролиферацию и дифференцировку ОП, а также на их способность к миелинизации в зрелом мозге [22]. Таким образом, есть все основания считать, что миелинизация мозга и ремоделирование миелина тесно связаны с высшей нервной деятельностью у зрелых животных и человека. Данные о патологии ОЛ в мозге при шизофрении, накопленные в последние годы, свидетельствуют о дефиците ОЛ и ОП в мозге пациентов.

#### **Нарушения структуры и числа клеток семейства олигодендроцитов в мозге при шизофрении**

Исследования числа и структуры ОЛ в аутопсийном мозге человека касались в основном структур, нарушения функциональных и структурных связей которых наиболее актуальны для патогенеза шизофрении по данным ДТТ и фМРТ: префронтальная, теменная и лимбическая кора, гиппокамп, различные отделы базальных ядер.

По данным электронно-микроскопического анализа олигодендроциты являются наиболее измененными клетками мозга при шизофрении, для них характерны снижение количества и объемной фракции

митохондрий, нарушения их ультраструктуры, увеличение объемной фракции липофусцина и гиперхромия ядра [23, 24]. Описан также целый спектр патологических изменений миелиновых оболочек аксонов в префронтальной коре и хвостатом ядре мозга пациентов [25].

Выраженное снижение числа ОЛ описано в сером и белом веществе мозга больных шизофренией, при этом некоторым авторам удалось показать связь этого дефицита с когнитивными нарушениями у пациентов. Так, значимый дефицит ОЛ был обнаружен на разных выборках случаев шизофрении только в области гиппокампа СА4 [26, 27]. Однако выделение подгруппы пациентов с подтвержденным когнитивным дефицитом показало, что у таких пациентов снижение числа ОЛ характерно также для области СА2-СА3, зубчатой извилины и субкикула [28]. Существенное снижение числа ОЛ выявлено также в подлежащем белом веществе префронтальной коры [29]. Однако дефицита ОЛ не обнаружено в поясном пучке, хотя снижение фракционной анизотропии и повышение средней диффузивности в этом тракте характерны для шизофрении [30].

В нашей лаборатории проводились исследования числа всех клеток семейства олигодендроцитов в поле 10 префронтальной коры и полях 39 и 40 нижней теменной коры. Поля 10 и 40 являются ключевыми сайтами лобно-теменной когнитивной сети, поле 39 принимает участие в работе сети пассивного режима работы мозга. Дисфункция этих нейронных сетей является одним из значимых феноменов в патофизиологии шизофрении, она тесно связана с когнитивными расстройствами и симптомами заболевания у пациентов [8, 9].

Как уже упоминалось, ОП могут быть легко идентифицированы на срезах мозга, окрашенных по методу Ниссля, так как результатом их деления в зрелом мозге становятся группы из 2–9 тесно прилегающих клеток (кластеры олигодендроцитов, ОлК), не отличающихся по структуре от ОЛ и содержащие ОП на различных стадиях дифференцировки [16, 17]. Метод оптического диссектора, позволяющий оценить число клеток в единице объема ткани ( $N_v$ , численная плотность), использовался для морфометрической оценки численной плотности олигодендроцитов ( $N_v\text{ОЛ}$ ) и  $N_v$  кластеров ОЛ ( $N_v\text{ОлК}$ ).

Перинеурональные ОЛ сателлиты (Sat-Ол), так же как и зрелые ОЛ, являются потомством ОП [31], они способны воспринимать активность нейронов-хозяев, а также воздействовать на генерацию ими потенциалов действия [32]. Характеристики потенциалов действия нейронов имеют фундаментальное значение для переноса информации по нейронным цепям и существенно влияют на обработку информации в мозге. По некоторым данным, сателлиты в коре головного мозга животных могут участвовать в миелинизации близлежащих аксонов [32].

Показано, что в поле 10 префронтальной коры достоверно снижались показатели  $N_v\text{ОЛ}$  и  $N_v\text{ОлК}$ , а также

среднее число Сат-Ол на один пирамидный нейрон в подслоях 3а, 3в и 3с слоя 3 и в слое 5 [33–35]. Однако в полях 39 и 40 нижней теменной коры дефицит этих клеток в тех же слоях был достоверным только в подгруппе случаев с выраженным снижением инсайта [36–38]. Можно предположить, что эти различия могут быть связаны с особенностями дисфункции и/или нарушений миелинизации теменной коры при шизофрении. Во-первых, известно, что нарушения инсайта у пациентов связаны с когнитивными расстройствами и изменениями функциональной активности коры нижней теменной доли [39]. Во-вторых, хотя в целом для нейронных сетей, к которым принадлежат исследованные поля, характерно снижение функциональной активности при шизофрении [8, 9], имеются данные о повышении активности некоторых возбуждающих входов в поле 40 и ингибиторных входов в поле 39 (по данным фМРТ) от других узлов лобно-теменной сети [40, 41]. В-третьих, снижение объема внутрикорткового миелина при шизофрении наиболее выражено в префронтальной коре [5], тогда как для нижней теменной доли более характерна гипермиелинизация верхних и средних слоев [42].

В лаборатории патоморфологии НЦПЗ также изучали корреляционные связи между клетками семейства олигодендроцитов. Общая особенность всех исследованных подобластей (поле × подслой коры) заключалась в том, что были выявлены только корреляции между численной плотностью (Nv) кластеров ОЛ, содержащих предшественники миелинизирующих ОЛ, и их потомством — миелинизирующими ОЛ либо Сат-Ол. В двух исследованных областях коры, полях 10 и 40, картина корреляций была практически идентичной в плане основных параметров, различий между слоями и групповыми различиями, в поле 39 эта картина была кардинально отличной [34, 35, 38]. В контрольных случаях выявлены достоверные положительные корреляции между NvОЛ и NvОЛК в подслоях слоя 3 и в слое 5 полей 10 (поле 10:  $R = 0,5–0,72$ ) и 40 (поле 40:  $R = 0,6–0,79$ ). В группе шизофрении достоверные корреляции ( $R \geq 0,8$ ;  $p < 0,00001$ ) между NvОЛ и NvОЛК обнаружены только в слое 5, тогда как в подслоях слоя 3 корреляции между параметрами отсутствовали. В поле 39 NvОЛК достоверно коррелировали с числом Сат-ОЛ на нейрон как в контроле ( $R = 0,72–0,9$ ), так и при шизофрении ( $R = 0,63–0,87$ ). В слое 5 этого поля коры не выявлено корреляций между числом клеток семейства ОЛ ни в одной из групп сравнения.

Как уже упоминалось, поле 10 и поле 40 Бродмана тесно связаны между собой функционально, так как это ключевые структуры лобно-теменной когнитивной сети. Более того, по мнению некоторых авторов, префронтальная кора может осуществлять прямой контроль над структурами нижней теменной доли [43]. Что касается поля 39, по классическим представлениям оно задействовано в основном в языковых, фонологических и семантических задачах [44], а также входит в дефолтную сеть мозга [45]. Однако на сегодняшний

день имеются данные о более глобальных функциях этой области коры: ее рассматривают как буфер всей входящей внешней и внутренней информации [46] и считают одной из областей мозга с наибольшей плотностью функциональных связей [47]. Можно предположить, что особый «глобальный» характер и высокая интенсивность активности нейронов могут быть связаны с описанными нами корреляционными связями между NvОЛК и числом Сат-Ол на нейрон в слое 3 поля 39, а также с сохранением этих связей в мозге больных шизофренией. Как говорилось выше, Сат-Ол способны воспринимать активность нейрона-хозяина и даже регулировать параметры потенциалов действия нейрона [32], однако биологический смысл корреляций между числом ОП и Сат-Ол требует дальнейшего изучения.

Различия в корреляционных связях между клетками семейства олигодендроцитов выявлены также между слоями. Достоверные положительные корреляции между NvОЛК и NvОЛ обнаружены в слоях 3 и 5 полей 10 и 40 в контрольных случаях, однако при шизофрении они полностью отсутствовали в слое 3, но сохранялись в слое 5. Возможно, что эти различия также могут быть связаны с особенностями функциональной активности пирамидных нейронов слоев 3 и 5 поля 10. Известно, что пирамидные нейроны слоя 3 образуют внутрикортковые и межкортковые ассоциативные связи с аналогичными нейронами в других областях коры. Эти клетки практически не дают коллатералей к низшим моторным и сенсорным центрам и оперируют только с корковой информацией, обеспечивая обработку информации первого порядка [48].

Пирамидные нейроны слоя 5 являются ключевым звеном другого типа межкортковых взаимодействий, в основе которых лежат реципрокные корково-таламические и таламокортикальные связи [48, 49]. Афференты пирамидных клеток слоя 5 иннервируют таламические ядра высшего порядка, которые, в свою очередь, проецируются на верхние слои (1–3а) различных полей ассоциативной коры, где контактируют с апикальными дендритами пирамидных нейронов слоя 5. Трансталамический путь не только связывает области ассоциативной коры, но и обеспечивает поступление информации от сенсорных и моторных центров подкорки через таламус, и эта информация лежит в основе обработки информации высшего порядка [49]. Описаны существенные различия в нейрофизиологии нейронов слоя 3 и 5, и, по мнению авторов, именно глутаматергические связи играют ведущую роль в основе процессов обработки информации в мозге [50]. При этом аксоны пирамидных нейронов, так же как и таламо-кортикальные аксоны, миелинизированы. Следует отметить, что нарушения активности нейронных связей при шизофрении могут быть связаны также с аномалиями в активности ингибиторных нейронов, и значительная часть отростков ГАМКергических нейронов коры также миелинизированы [51]. Важно отметить, что как ассоциативные, так и трансталамические связи коры существенным образом изменяются при шизофрении [52].

Различия в картине корреляций между слоями обнаружены и в поле 39. В слое 5 этого поля не выявлено корреляций между числом различных клеток семейства олигодендроцитов. Важная особенность поля 39 заключается в том, что структурные связи с подкоркой (в частности, с таламусом), характерные для всех областей ассоциативной коры, в поле 39 очень мало выражены [45]. Считают, что связи этого поля в основном опосредованы корково-корковыми контактами пирамидных нейронов слоя 3, а не слоя 5 [45]. Возможно, что эта особенность может определять отсутствие корреляций между числом различных клеток семейства олигодендроцитов в слое 5 поля 39 нижней теменной коры.

Предположения о связи выраженности дефицита клеток семейства олигодендроцитов, а также особенностей корреляционных связей между этими клетками с отличиями в функциональной активности различных областей мозга основаны прежде всего на данных экспериментальных исследований. Согласно этим данным, как пролиферация и дифференцировка ОП, так и процесс функционально зависимой миелинизации во взрослом мозге зависят от характеристик активности соответствующих нейронов [18]. Снижение NvОлК, а также отсутствие корреляций между NvОл и NvОлК могут быть следствием расстройств дифференцировки ОП в мозге пациентов. Одной из причин этого могут быть генетические и эпигенетические нарушения со стороны миелин- и олигодендроцит-связанных генов при шизофрении.

#### **Миелин- и олигодендроцит-связанные гены риска и нарушения дифференцировки ОП при шизофрении**

Данные генетического ассоциативного анализа свидетельствуют, что нарушения со стороны миелин- и олигодендроцит-связанных генов являются фактором предрасположенности к шизофрении [53]. Описаны отклонения в экспрессии генов множества маркеров зрелых миелинизирующих ОЛ, таких как MBP (myelin basic protein), MOG (myelin-oligodendrocyte glycoprotein gene), PLP1 (proteolipid protein 1 gene), а также генов и сигнальных каскадов, регулирующих дифференцировку ОП, которые также являются фактором предрасположенности к шизофрении [53]. Одним из наиболее значимых среди них считается ген OLIG2, который кодирует транскрипционный фактор олигодендроцитов, необходимый для их адекватной дифференцировки ОП [54]. OLIG2 считается геном предрасположенности к заболеванию как часть сети генов, вовлеченных в функции ОЛ и дифференцировку их предшественников [54], так как его экспрессия связана экспрессией ряда других миелин- и олигодендроцит-связанных генов в мозге [54]. Показано также, что аллель OLIG2, сопряженная с риском шизофрении, предопределяет низкий уровень экспрессии этого гена в дорсолатеральной коре мозга пациентов [55].

DISC1 (Disrupted-in-schizophrenia1) — еще один известный ген-кандидат предрасположенности

к шизофрении, тесно связанный с нарушениями клеточного цикла ОП [56]. По данным экспериментальных исследований, экспрессия эндогенного DISC1 в клетках семейства олигодендроцитов подавляет их дифференцировку [56]. Повышение экспрессии DISC1 снижает число зрелых ОЛ в мозге животных и подавляет экспрессию маркеров зрелых ОЛ в них, тогда как у животных, лишенных гена DISC1, число миелинизирующих ОЛ и экспрессия соответствующих маркеров возрастает [57].

В мозге больных шизофренией выявлено существенное повышение числа ОЛ, экспрессирующих этот белок [58]. Более того, для шизофрении характерен особый вариант DISC1, возникающий в результате мутации (DISC1-Δ), что приводит к развитию патологического фенотипа ОП, выражающегося морфологически в образовании излишних отростков [59]. Создание линии мышей, экспрессирующих этот вариант гена, показало, что для таких животных характерны нарушения миелинизации мозга и когнитивный дефицит, обнаруживаемые при шизофрении [60].

Белок DBZ (DISC1 binding zinc finger), связывающий DISC1, также экспрессируется в ОЛ *in vivo* и способен стимулировать дифференцировку ОП, при этом экспрессия соответствующей мРНК повышается в течение постнатального онтогенеза [61]. У мышей, генетически лишенных экспрессии этого белка, обнаружено запаздывание миелинизации мозолистого тела, что сопровождается снижением как числа зрелых ОЛ, так и числа нервных волокон, проходящих в этом тракте [62]. Взаимодействия между DISC1 и DBZ регулируют также рост аксонов нейронов при совместном культивировании их с ОЛ [57], что позволяет рассматривать эти белки как важный фактор в регуляции формирования нейронных сетей. В мозге больных шизофренией выявлено множество мутаций гена DBZ [63].

Клеточный цикл ОЛ и миелинизация аксонов контролируются также эпигенетическими факторами. Процесс дифференцировки ОП сопровождается существенным ремоделированием хроматина ядер посредством модификации гистонов и метилирования ДНК, которые координируются эпигенетическими регуляторами и транскрипционными факторами [64]. Нарушения эпигенетической регуляции при шизофрении показаны для ряда ключевых генов, которые связаны с регуляцией клеточного цикла ОЛ (OLIG2, SOX10, CNP) и являются генами повышенного риска заболевания [65].

В пользу существенной роли олигодендроцит- и миелин-связанных генов риска в дисфункции ОЛ и их прогениторов при шизофрении свидетельствуют имеющиеся данные о связи этих генов с изменениями структуры белого вещества в мозге пациентов [66].

#### **Нейровоспаление при шизофрении и иммунокомпетентность прогениторов олигодендроцитов**

По современным представлениям воспаление считается важным фактором патогенеза шизофрении. Теория нейровоспаления тесно связана с гипотезой о роли

нарушений развития мозга в патогенезе шизофрении, что является практически единственным реальным подходом к пониманию этиологии заболевания на сегодня [67]. Данные полногеномных ассоциативных исследований также позволяют связать высокий риск развития шизофрении наличием аллелей риска «иммунных» генов [68]. Что касается собственно нейровоспаления, анализ транскрипционного профиля генов различных «семейств» в аутопсийном мозге пациентов показал, что наиболее выраженные изменения при шизофрении касаются генов, ответственных за воспаление [69]. Эти изменения были тесно связаны с повышенным уровнем транскрипции мРНК и содержания соответствующих белков в ткани мозга [69]. Современные метааналитические исследования свидетельствуют, что в крови больных шизофренией уровни периферических маркеров воспаления изменены [70]. Эти изменения могут быть связаны как с симптомами заболевания, так и с когнитивными расстройствами у пациентов, и уровни по крайней мере части интерлейкинов могут быть скорректированы антипсихотиками [71].

Ключевым фактором воспаления в мозге является микроглия, которая представляет собой резидентные макрофаги мозга миелоидного происхождения [72]. В физиологических условиях микроглия обладает рамифицированной формой с многочисленными тонкими отростками. Эти отростки постоянно удлиняются и сокращаются, охватывая и инспектируя довольно большую область вокруг тела клетки. Активация микроглии приводит к ее трансформации в провоспалительную форму М1 или в противовоспалительную — М2, что сопряжено с переходом микроглии в амебоидную форму и экспрессией соответственно про- или противовоспалительных цитокинов [73]. М1- и М2-формы микроглии представляют собой крайние точки непрерывного спектра изменений фенотипа микроглии в зависимости от статуса нейровоспаления в мозге (но не самостоятельные типы клеток) и оказываются основным источником иммунных медиаторов в мозге [73].

Однако иммунокомпетентными клетками являются и NG2-позитивные ОП, количество и распространенность которых в белом и сером веществе мозга свидетельствуют, что они могут выполнять и другие функции, помимо миелинизации. Известно, что эти клетки осуществляют мониторинг микроокружения с помощью своих ритмично удлиняющихся отростков, способны мигрировать к месту повреждения и реагировать как иммунокомпетентные клетки [74]. ОП экспрессируют множество иммуномодуляторных молекул, таких как интерлейкины, хемокины, комплемент, а также соответствующие рецепторы [75].

В физиологических условиях ОП способны поддерживать иммунный баланс в ЦНС, поскольку являются основным источником цитокина TGF- $\alpha_2$  в мозге, контролирующего активность микроглии [76]. У животных, генетически лишенных NG2<sup>+</sup>-позитивных ОП (но незрелых ОП), происходит сдвиг фенотипа рамифицированной микроглии в сторону активации и повышается

экспрессия TGF- $\alpha$  [76]. ОП также играют важную роль в поддержке функционирования гематоэнцефалического барьера благодаря экспрессии TGF- $\beta$ -зависимой сигнальной системы [77]. Цитокин TGF- $\beta$  является также одним из важнейших факторов, обеспечивающих адекватную дифференцировку ОП и переход их в стадию миелинизирующих ОП [78].

С другой стороны, иммунные медиаторы способны изменять судьбу ОП и их прогениторов, поскольку эти клетки экспрессируют рецепторы к большинству цитокинов [79]. Показано, что интерлейкины могут как ингибировать дифференцировку ОП (IL-9, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ), так и стимулировать ее (IL-11, IL-17A) [80]. Кроме того, в условиях патологии именно ОП продуцируют белок MMP9, необходимый для деградации внеклеточного матрикса, что приводит к нарушениям гематоэнцефалического барьера и инфильтрации ткани мозга нейтрофилами [81]. ОП играют существенную роль в рекрутировании периферических иммунных клеток, необходимых для репарации мозга в условиях патологии нейровоспалительного характера [82].

Особую роль в развитии патологии мозга играют взаимодействия между ОП и клетками активированной микроглии, в том числе при шизофрении [83, 84]. Известно, что баланс между провоспалительным (М1) и противовоспалительным (М2) фенотипом микроглии в мозге тесно связан с характеристиками олигодендрогенеза и миелинизации/ремиелинизации [84]. Так, М2-микроглия способна стимулировать ремиелинизацию мозга и восстановление нарушенных когнитивных функций у мышей, подвергнутых ишемии мозга, за счет стимуляции пролиферации и дифференцировки ОП [72, 85]. У мышей, генетически лишенных М2-микроглии, экспериментальный аутоиммунный энцефалит (ЗЭЭ) сопровождался значительно более выраженными нарушениями дифференцировки ОП, чем у обычных животных [86]. В экспериментах *in vitro* использовали различные воздействия на микроглию, стимулирующие ее переход в М1- или М2-форму. Показано, что супернатант М2-микроглии (активация фумаровой кислотой) способен стимулировать пролиферацию ОП [87], тогда как супернатант М1-клеток (активация липосахаридом) ее подавлял [88]. Воздействие М2-супернатанта оказывало также выраженный стимулирующий на дифференцировку ОП, тогда как М1-микроглия подавляла созревание ОП [72].

Представления о свойствах ОП и ОП как иммунокомпетентных клеток и их взаимодействиях с микроглией сформировались благодаря результатам исследования роли этих клеток в патогенезе демиелинизирующих заболеваний у человека и животных [89]. Использование метода секвенирования индивидуальных клеток позволило установить, что существуют отдельные подгруппы ОП и зрелых ОП, экспрессирующие гены белков главного комплекса гистосовместимости типа I и II, способные активировать CD8<sup>+</sup> Т-клетки [90]. Считают, что сдвиг транскрипционного профиля и возрастание числа «иммунных» ОП и ОП может приводить

к функциональным нарушениям дифференцировки ОП, а также повышать их чувствительность к повреждению цитотоксическими CD8+ Т-клетками. Неизвестно, востребованы ли антигенпрезентирующие функции ОП при шизофрении, но ОП в аутопсийном мозге пациентов являются клетками с наиболее измененной ультраструктурой и демонстрируют признаки некроза и апоптоза [23]. К тому же при шизофрении патологически измененные ОП обычно находятся в тесном контакте с активированными микроглиальными клетками [23].

В пользу связи между нейровоспалением и патологией ОП свидетельствуют имеющиеся данные о наличии корреляций между изменениями уровней интерлейкинов в крови больных шизофренией и характеристиками структуры и функциональной активности нейронных сетей мозга пациентов по данным нейровизуалиционных исследований [91]. Однако результаты исследований достаточно противоречивы. Не удалось, например, выявить связи между повышением концентраций таких цитокинов, как CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , в плазме крови пациентов и структурой белого вещества поясного пучка в их мозге [92]. Этот тракт, связывающий лобную, теменную и височную кору, является по данным ДТТ одной из областей с наиболее выраженными нарушениями структуры миелина как у больных шизофренией, так и у лиц с высоким риском психоза [93].

Такие противоречия могут быть отчасти обусловлены выраженной гетерогенностью реактивности микроглии в мозге пациентов наряду с возможной ее связью с особенностями нарушений структуры миелина. Как уже говорилось, активация клеток микроглии, ключевого фактора нейровоспаления, представлена целым спектром морфофункциональных изменений. Результаты исследований числа микроглиальных клеток в аутопсийном мозге пациентов свидетельствуют, что плотность клеток не изменяется при использовании таких универсальных маркеров, как IBA-1 (ionized calcium binding adaptor molecule 1), но достоверно повышается при использовании более специфических маркеров, связанных с активацией этих клеток [94]. Следует отметить, что в последние годы представления о фенотипической гетерогенности микроглии значительно расширились благодаря использованию современных молекулярно-генетических методов. Один из наиболее интересных примеров — связанная с болезнью микроглия (DAM, disease-associated microglia), которая, как считают, обладает выраженными нейропротекторными функциями и способна корректировать течение болезни Альцгеймера на ранних стадиях заболевания [95].

О некоторой структурной специфичности реактивности микроглии в мозге больных шизофренией свидетельствуют результаты морфологических исследований этих клеток с использованием трехмерной реконструкции. Эти данные говорят о преобладании клеток амебоидной формы в мозге пациентов, хотя при этом обнаружены существенные различия в числе

микроглиальных клеток и степени их активации, оцененной по морфологическому фенотипу, в разных областях мозга [96].

По данным ультраструктурных исследований клетки микроглии при хронической шизофрении могут характеризоваться признаками как активации (амебоидная микроглия), так и дистрофии, которые могут быть связаны с праймингом этих клеток [97]. Обнаружена связь активации микроглии с возрастом начала заболевания, длительностью болезни, а также с типом течения шизофрении [97]. В мозге пациентов обнаружены также микроглиальные клетки, для которых характерны признаки дистрофии и дегенерации с необычной конденсацией хроматина в ядрах [23]. Ранее такие клетки (так называемая dark microglia) были описаны в мозге животных при нейровоспалении и старении мозга. Для этих клеток характерны тесные взаимодействия с капиллярами, синапсами, глиальными клетками [98]. При шизофрении эти клетки, как и амебоидная микроглия, часто находятся в непосредственном контакте с ОП (группами олигодендроцитов) с выраженными дистрофическими изменениями как в сером [25], так и в белом [23] веществе мозга.

Приведенные данные позволяют предположить, что характеристики нейровоспаления в мозге пациентов могут быть важны для понимания особенностей нарушений миелинизации мозга при шизофрении. Однако использование метода позитронно-эмиссионной томографии с радиолигандами белка — транслокатора наружной мембраны митохондрий, выраженное усиление экспрессии которого характерно для активированной микроглии, связано с определенными трудностями [99]. Многие авторы отмечают существенную противоречивость данных, полученных при исследовании мозга больных шизофренией, что связывают с методическими проблемами, включая специфичность и аффинность лигандов, генетическую вариабельность самого белка — транслокатора и т.п. [100]. Возможно, что в этом плане могут оказаться полезными новые подходы к количественной оценке периферических иммунных медиаторов с учетом влияния различных ветвей иммунной системы для разделения пациентов на подгруппы с высоким и низким уровнем воспаления [101]. Между такими подгруппами пациентов выявлены различия в отношении тяжести когнитивных нарушений и изменений структуры коры головного мозга по данным МРТ [101].

Таким образом, клетки семейства ОП являются иммунокомпетентными клетками, они участвуют в поддержании иммунного гомеостаза мозга в физиологических условиях и способны взаимодействовать с медиаторами воспаления и микроглией, что может приводить к нарушениям их клеточного цикла и миелинизации мозга.

#### **Антипсихотические препараты, прогениторы олигодендроцитов и нейровоспаление**

В пользу важной роли нарушений клеточного цикла ОП в мозге больных шизофренией свидетельствует тот

факт, что большинство атипичных антипсихотических препаратов (ААП) способны влиять на клеточный цикл ОЛ, а также на процессы нейровоспаления. Эти данные получены благодаря исследованиям эффективности ААП на различных моделях демиелинизации, таких как экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (ЭАЭ), купризон-зависимая демиелинизация (КЗД) или глобальная ишемия. Интерес к ААП в таком аспекте обусловлен их потенциальной эффективностью в лечении прогрессирующего рассеянного склероза [102]. Клозапин, рисперидон и кветиапин наиболее эффективны в терапии экспериментальной демиелинизации, при этом клозапин считают наиболее мощным агентом [103, 104].

**Кветиапин** — один из самых исследованных среди ААП в плане способности стимуляции пролиферации и/или дифференцировки ОП [105]. На модели КЗД мозга мышей показано, что стимуляция дифференцировки ОП кветиапином приводит к снижению уровня повреждения миелина, ускорению его регенерации, а также к увеличению числа миелинизирующих ОЛ, что сопровождалось улучшением когнитивных показателей у подопытных животных [106, 107]. Сходные данные были получены на моделях ЭАЭ и глобальной ишемии мозга [108, 109]. Результаты экспериментов *in vitro* также подтверждают, что кветиапин способен стимулировать как пролиферацию, так и дифференцировку ОП из мозга мышей, подвергнутых КЗД [106].

Что касается противовоспалительных свойств кветиапина, показано, что препарат способен подавлять микро- и астроглиоз, а также стимулировать восстановление миелина в мозге животных при КЗД [110] и ЭАЭ [111]. Препарат способен модулировать иммунный ответ у мышей с ЭАЭ посредством подавления пролиферации эффекторных Т-клеток [109]. Кветиапин редуцировал проявления микроглиоза в мозге трансгенных мышей, экспрессирующих предшественник амилоидного белка и пресинилин 1, а также подавлял экспрессию провоспалительных цитокинов в культивируемой микроглии из мозга этих животных [112]. Кветиапин подавлял *in vitro* экспрессию TNF- $\alpha$  клетками активированной воздействием IFN $\gamma$  микроглии [113], а также снижал продукцию IL-2 and TNF- $\alpha$  (наряду с увеличением уровня IL-17) стимулированными клетками крови человека [114].

**Клозапин.** Результаты сравнительного исследования воздействия клозапина, кветиапина и галоперидола на мозг мышей с КЗД показали, что только клозапин и галоперидол были способны подавлять нарушения миелинизации в префронтальной коре, тогда как в гиппокампе и полосатом теле эти нарушения редуцировались клозапином и кветиапином [115]. По данным этих авторов, только кветиапин и клозапин были способны нивелировать *in vitro* вызванные купризом нарушения дифференцировки ОП [115]. Однако, по другим данным, клозапин не способен воздействовать на уменьшение числа зрелых ОЛ, вызванное купризом в мозге животных [116, 117]. По данным

N. Templeton и соавт., введение клозапина мышам с КЗД, начинавшееся за неделю до отмены купризона, не влияло на выраженность демиелинизации мозга, а также на результаты тестов для исследования моторной координации животных [117]. Наиболее выраженные изменения в мозге этих животных заключались в подавлении активации астроцитов и микроглии [117]. Клозапин существенно редуцировал клинические проявления ЭАЭ у животных на поздних стадиях заболевания, заметно снижал демиелинизацию и микроглиоз в ткани мозга, подавлял активацию микроглии *in vivo* и *in vitro*, а также регулировал экспрессию цитокинов: авторы обнаружили снижение экспрессии IL-6 и повышение TNF- $\alpha$  [103].

Цитокин TNF- $\alpha$  представляет особый интерес, поскольку может оказывать выраженный противовоспалительный эффект и корректировать клеточный цикл ОЛ. TNF- $\alpha$  существует в двух формах, растворимой и трансмембранной, которые взаимодействуют с различными рецепторами [118]. Рецептор TNFR1 экспрессируется в мозге нейронами и глиальными клетками и опосредует мощный провоспалительный эффект растворимого TNF- $\alpha$ , тогда как TNFR2, локализующийся преимущественно на мембранах ОЛ и микроглии, отвечает за противовоспалительные эффекты и репарацию [118]. TNFR2 также играет существенную роль в регуляции дифференцировки ОП, пополнении пула зрелых миелинизирующих ОЛ и ремиелинизации [119].

Клозапин способен редуцировать инфильтрацию ЦНС периферическими иммунными клетками [120]. Этот эффект касается различных популяций иммунных клеток и зависит от способности клозапина подавлять экспрессию хемокинов CCL2 и CCL5 микроглией и макрофагами [120].

**Рисперидон.** Описаны в основном противовоспалительные свойства препарата. Показано, что рисперидон также эффективно снижает тяжесть заболевания у мышей с ЭАЭ. Препарат вызывает увеличение числа рамифицированных микроглиальных клеток в мозге этих животных и существенно влияет на параметры периферического иммунитета, подавляя продукцию IL-17A, IL-2 и IL-4 (но не IFN- $\gamma$ ) клетками селезенки животных [104]. По данным авторов, рисперидон и клозапин с одинаковой эффективностью подавляют экспрессию IL-12 в культивируемых макрофагах, стимулированных IFN- $\gamma$  или LPS [104]. Рисперидон также существенно угнетает активацию микроглии в мозге взрослых животных, подвергнутых инъекции липосахаридов в область гиппокампа в раннем постнатальном периоде [121].

Показано, что воздействие рисперидона и арипипразола на активированную микроглию в культуре приводит к рамификации изначально активированных амебоидных клеток [122]. По данным авторов, препараты редуцируют экспрессию провоспалительных цитокинов микроглиальными клетками, тогда как только арипипразол повышает экспрессию противовоспалительных маркеров [122].

**Оланзапин.** Исследования, посвященные влиянию оланзапина на клеточный цикл ОП, также немногочисленны, а их данные противоречивы, что, вероятно, связано с небольшой активностью препарата в отношении экспериментальной демиелинизации. Тем не менее показано, что этот препарат при введении его мышам, подвергнутым КЗД, редуцирует повреждения миелина и дефицит олигодендроцитов в мозге [123].

По данным исследований *in vitro*, оланзапин, будучи добавлен к культуре ОП, способен стимулировать пролиферацию ОП, но при этом ингибирует их дифференцировку [124]. Однако, по другим данным, оланзапин стимулирует дифференцировку культивируемых ОП [125]. При воздействии ААП на культивируемые ОП, подвергнутые воздействию купризона, только кветиапин и клозапин (но не оланзапин или галоперидол) оказались способны отменить ингибирование дифференцировки этих клеток и снижение уровня CNP и MBP в зрелых ОЛ [115]. Результаты некоторых исследований свидетельствуют также о возможности нивелирования оланзапином проявлений микро- и астроглиоза в мозге мышей, подвергнутых КЗД [126].

Что касается других возможных механизмов действия оланзапина на ОЛ, авторы одного исследования придают большое значение влиянию препарата на экспрессию миелин- и олигодендроцит-связанных генов. Результаты полногеномного анализа экспрессии генов в ткани мозга крыс, получавших оланзапин в течение 8 нед., обнаружили стимуляцию экспрессии на уровне пяти сетов генов, связанных с процессами миелинизации и дифференцировки ОП [127]. Оланзапин и кветиапин повышают экспрессию транскрипционных факторов семейства ОЛ, таких как *Olig1* и *Olig2*, а также CNP (2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase), специфического маркера зрелых ОЛ, нарушения экспрессии которых характерны для шизофрении [125]. Многие ААП также способны стимулировать метилирование ДНК миелин- и олигодендроцит-связанных генов в мозге пациентов, воздействуя таким образом на клеточный цикл ОЛ [128].

Таким образом, антипсихотические препараты могут оказывать прямое воздействие на клеточный цикл ОЛ и/или их действие может быть опосредовано коррекцией иммунного статуса пациентов, включая активность микроглии. При этом обнаружены существенные различия в механизмах влияния ААП на эти процессы у экспериментальных животных, что многие авторы связывают с различной специфичностью препаратов в отношении рецепторов дофамина и серотонина. Результаты имеющихся сравнительных исследований влияния различных нейролептиков на структуру и функциональную активность нейронных цепей в мозге больных шизофренией также свидетельствуют о различиях в действии препаратов.

Данные сравнительного исследования влияния типичного нейролептика флуфеназина и рисперидона на миелинизацию лобной коры у больных шизофренией показали достоверное увеличение объема

миелина (изначально сниженного у пациентов) под воздействием рисперидона, но не флуфеназина [5]. Клозапин оказывал более выраженное влияние в мозге вновь заболевших пациентов на восстановление структуры белого вещества трактов, связывающих лобную кору с подкорковыми структурами, по сравнению с другими типичными и атипичными нейролептиками [129]. Показано также, что рисперидон, в отличие от клозапина, способен воздействовать на топологическую организацию структуры нейронных сетей в белом веществе мозга [130]. ААП могут различаться и по своему воздействию на функциональную активность мозга. Так, монотерапия рисперидоном вызывает усиление функциональной активности в скорлупе полосатого тела мозга пациентов, и такое усиление положительно коррелирует с тяжестью позитивной симптоматики у пациентов [131]. С другой стороны, лечение оланзапином подавляет функциональную активность этой области мозга у пациентов, и это подавление связано со снижением выраженности позитивной симптоматики у пациентов [132]. Различия в действии ААП на структурные и функциональные связи в мозге больных шизофренией, а также на симптомы заболевания многие авторы связывают с особенностями их взаимодействия с рецепторами дофамина (DR) и серотонина (5-HT<sub>1R</sub>) [133].

Так, рисперидон обладает высокой аффинностью как к DR<sub>2</sub>-рецептору дофамина, так и к рецепторам серотонина (5-HT<sub>2A</sub>), тогда как оланзапин обнаруживает высокую аффинность к рецепторам серотонина и более низкую к DR<sub>2</sub>-рецептору дофамина [134]. Что касается различий между действием клозапина и рисперидона на белое вещество, у клозапина показана высокая аффинность к DR<sub>4</sub>-рецепторам дофамина, но этот препарат также является сильным антагонистом M<sub>1</sub> и M<sub>4</sub> мускариновых рецепторов [135], что не характерно для других нейролептиков. Рисперидон не демонстрирует аффинность к DR<sub>4</sub>-рецепторам, но его сродство с DR<sub>2</sub>-рецепторами превышает таковое у других атипичных нейролептиков [134].

Таким образом, различия терапевтических мишеней между препаратами могут, вероятно, определяться их разным влиянием на дисфункцию ОЛ и нарушения миелинизации.

#### **Дофамин и прогениторы олигодендроцитов**

Известно, что клетки семейства олигодендроцитов способны экспрессировать рецепторы практически всех транмиттеров, включая дофамин, серотонин, глутамат, ГАМК, и отвечать на воздействие соответствующих лигандов [136]. По данным экспериментальных исследований дофамин тесно связан с регуляцией клеточного цикла ОЛ и миелинизацией мозга, и этот процесс обеспечен экспрессией рецепторов дофамина как зрелыми миелинизирующими ОЛ, так и ОП.

Показано, что в мозолистом теле мозга взрослых мышей около 30% ОЛ экспрессируют дофаминовые D<sub>2</sub>-рецепторы (DRD<sub>2</sub>) [137]. Воздействие хронического стресса вызывало нарушения миелинизации этой

области мозга у мышей, что сопровождалось редукцией объема миелина и снижением числа зрелых ОЛ (~50%) (но не их предшественников), что может свидетельствовать о нарушении дифференцировки ОП [137]. Активация DRD2-рецепторов при введении квинпиrolа (специфический агонист DRD2/DRD3-рецепторов) во время воздействия стресса предотвращает демиелинизацию мозга у подопытных животных [137]. С другой стороны, для мышей, лишенных способности экспрессировать белки DRD2-рецепторов, также характерно нарушение миелинизации и уменьшение количества зрелых ОЛ в мозолистом теле по сравнению с контрольными животными. Важно, что ни стресс, ни квинпиrol не оказывают влияния на параметры миелинизации у таких животных [137]. Известно, что обмен дофамина весьма чувствителен к стрессу, его нарушения вносят существенный вклад в патофизиологию вызванных стрессом депрессивных расстройств, а агонисты дофаминовых рецепторов эффективны в терапии этих расстройств [138]. Приведенные данные подтверждают, что DRD2-рецепторы дофамина могут играть существенную роль как в физиологической миелинизации мозга, так и в ее нарушениях при воздействии патологических факторов.

Данные относительно экспрессии DR3-рецепторов относятся к ОП, полученным из мозга новорожденных мышей на пике миелинизации [139]. Эти рецепторы не выявлены авторами на зрелых ОЛ и не экспрессировались в мозге взрослых животных. *In vitro* добавление квинпиrolа в культуральную среду ОП существенно (50%) повышало в ней число ОП и снижало число миелинизирующих ОЛ, что, по мнению авторов, свидетельствует о нарушении дифференцировки ОП и позволяет предположить, что дофамин или другие агонисты DRD3-рецепторов способны нарушать миелинизацию в раннем онтогенезе [139]. Рецепторы дофамина могут опосредовать и изменения длины аксонов нейронов, что также является важным фактором формирования трактов белого вещества [140].

По данным ДТТ исследований для мозга здорового человека характерна выраженная корреляция между плотностью DR2/DR3-рецепторов и параметрами структуры белого вещества, однако такая связь отсутствовала в мозге больных шизофренией [141].

Известно, что олигодендроциты экспрессируют также рецепторы серотонина [142]. Серотонин подавляет миграцию и пролиферацию культивируемых ОП, увеличивает экспрессию маркера зрелых ОЛ MBP (myelin basic protein) и Olig2, что подразумевает стимуляцию дифференцировки этих клеток [143]. Как уже упоминалось, оланзапин способен стимулировать пролиферацию ОП и подавлять их дифференцировку, что позволило авторам исследования связать терапевтический эффект оланзапина с его высокой аффинностью к рецепторам серотонина [124].

Воздействие серотонина на совместные культуры ОЛ–нейрон может вызывать нарушения пролиферации и/или дифференцировки ОП, а также миелинизации

[144]. Нарушения миелинизации по этим данным могут быть связаны с тем, что серотонин нарушает также и организацию самих миелиновых оболочек, изменяя локализацию и пространственное распределение паранодального контактин-ассоциированного белка, существенного для регуляции прохождения сигнала по аксону [144].

Таким образом, нарушения миелинизации мозга, а также терапевтическая эффективность ААП в условиях дисфункции дофаминергической и серотонинергической систем при шизофрении могут быть отчасти связаны с прямым воздействием медиаторов на клетки семейства олигодендроцитов.

С другой стороны, дофамин в настоящее время рассматривают как полноценный иммунный медиатор [145, 146]. Подробный анализ экспрессии рецепторов дофамина иммунными клетками крови показал, что они экспрессируют все пять подтипов рецепторов дофамина (DR1–DR5) [147]. Наиболее высокий уровень экспрессии характерен для В-лимфоцитов и натуральных киллеров, а наиболее низкий — для Т-лимфоцитов и моноцитов [147, 154]. Микроглия в мозге человека также экспрессирует все подтипы рецепторов дофамина [145].

Стимуляция дофаминовых рецепторов на микроглии может определять доминирующий фенотип микроглии (M1 или M2) и контролировать баланс между про- и противовоспалительным ответом. Показано, что низкоаффинные рецепторы дофамина (DR1 и DR2) задействованы в противовоспалительных механизмах, поскольку связывание дофамина с этими рецепторами микроглии стимулирует ее переход в M2-фенотип [148]. Напротив, стимуляция высокоаффинных рецепторов (DR3 и DR5) усиливала воспалительный процесс [148, 149]. Активация микроглии из мозга мышей, генетически лишенных возможности экспрессировать DR3-рецепторы, оказалась невозможной [149].

Периферические иммунные клетки и микроглия мозга также обладают полноценным аппаратом для синтеза, метаболизма и транспортировки дофамина [145, 146]. Это позволяет некоторым авторам рассматривать дофамин как связующее звено между периферическим и центральным иммунитетом [148, 150]. Важно, что при различных заболеваниях уровень экспрессии рецепторов дофамина на иммунокомпетентных клетках может зависеть от характеристик патологического процесса, что также позволяет считать дофамин медиатором иммунного ответа при заболеваниях, связанных с нарушениями его обмена, включая шизофрению [151]. Некоторые авторы рассматривают усиление экспрессии рецепторов дофамина на Т-клетках при шизофрении как показатель тяжести процесса [152]. Исследования влияния дофамина на иммунный ответ при шизофрении показали, что такие факторы, как биодоступность дофамина и уровень экспрессии некоторых подтипов рецепторов дофамина, определяют, будет ли дофамин инициировать про- или противовоспалительный ответ [153].

С другой стороны, иммунные медиаторы, такие как интерлейкины и цитокины, могут непосредственно влиять на синаптическую нейромедиацию, в том числе дофаминергическую [154]. Такая возможность обеспечивается структурой синаптических контактов, пре- и постсинаптическая часть которых окружена отростками астроцитов и микроглиальных клеток, образуя мультипартитные синапсы. Клетки глии экспрессируют рецепторы множества иммунных медиаторов, стимуляция которых и приводит к изменениям нейромедиации. Показано, например, что хроническое введение IFN- $\alpha$  подавляет активность дофаминергических нейронов и снижает уровень дофамина и его метаболитов в мозге мышей [155]. Поскольку микроглия и астроциты способны синтезировать и метаболизировать дофамин, предполагают, что эти клетки также способны регулировать уровень дофамина в мозге, как в физиологических условиях, так и при патологии [145].

Иммунокомпетентные клетки крови экспрессируют также различные подтипы рецепторов серотонина (5-HTR), в частности 5-HT<sub>7</sub>-рецептор. Данные о различных эффектах стимуляции или подавления этих рецепторов на дендритных клетках, Т-лимфоцитах, моноцитах, нейтрофилах представлены в обзоре [156], однако системные знания о механизмах и роли этих рецепторов в иммунном ответе пока отсутствуют.

Микроглиальные клетки также экспрессируют множество рецепторов серотонина, включая 5-HT<sub>2a</sub>, 5-HT<sub>2b</sub>, 5-HT<sub>5a</sub> и 5-HT<sub>7</sub> их подтипы [157]. Данные о влиянии серотонина на морфофункциональный фенотип микроглии получены преимущественно при исследованиях *in vitro*. Показано, что воздействие серотонином на микроглию может приводить к ее воспалительному праймингу и экспрессии IL-6 [158]. Известно, что нейровоспаление и нарушения серотониновой нейромедиации имеют существенное значение в патогенезе депрессивных расстройств [159]. Данные многочисленных исследований свидетельствуют, что антидепрессивные препараты (включая ингибиторы обратного захвата серотонина) подавляют вызванную липосахаридом или IFN- $\alpha$  активацию микроглии *in vitro* [159].

Эти данные позволяют предположить, что ААП могут также воздействовать на функциональное состояние ОП посредством коррекции нейровоспалительных процессов в мозге при шизофрении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дефицит клеток семейства олигодендроцитов и нарушения их структуры в мозге больных шизофренией являются одним из ключевых факторов нарушений межнейронных связей при этом заболевании. Один из важнейших феноменов — нарушение клеточного цикла олигодендроцитов, проявляющееся в подавлении дифференцировки их прогениторов, что делает невозможной адекватную функционально зависимую миелинизацию мозга пациентов. Нарушение

дифференцировки прогениторов олигодендроцитов тесно связано с нейровоспалением и дисфункцией медиаторных систем в мозге пациентов, что также подтверждает ее существенную роль в патогенезе шизофрении. Олигодендроциты и их прогениторы считаются одними из перспективных мишеней антипсихотических препаратов, что может найти применение в поиске новых подходов к лечению шизофрении.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Schmitt A, Hasan A, Gruber O, Falkai P. Schizophrenia as a disorder of disconnectivity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;261(2):150–154. doi: [10.1007/s00406-011-0242-2](https://doi.org/10.1007/s00406-011-0242-2)
- Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, Morita K, Nemoto K, Usui K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Kudo N, Azechi H, Watanabe Y, Hashimoto N, Narita H, Kusumi I, Ohi K, Shimada T, Kataoka Y, Yamamoto M, Ozaki N, Okada G, Okamoto Y, Harada K, Matsuo K, Yamasue H, Abe O, Hashimoto R, Takahashi T, Hori T, Nakataki M, Onitsuka T, Holleran L, Jahanshad N, van Erp TGM, Turner J, Donohoe G, Thompson PM, Kasai K, Hashimoto R; COCRO. White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders: mega-analysis study in 2937 individuals. *Mol Psychiatry*. 2020;25(4):883–895. doi: [10.1038/s41380-019-0553-7](https://doi.org/10.1038/s41380-019-0553-7) Epub 2019 Nov 29. PMID: 31780770; PMCID: PMC7156346.
- Bells S, Lefebvre J, Longoni G, Narayanan S, Arnold DL, Yeh EA, Mabbott DJ. White matter plasticity and maturation in human cognition. *Glia*. 2019;67(11):2020–2037. doi: [10.1002/glia.23661](https://doi.org/10.1002/glia.23661)
- Fields RD, Araque A, Johansen-Berg H, Lim SS, Lynch G, Nave KA, Nedergaard M, Perez R, Sejnowski T, Wake H. Glial biology in learning and cognition. *Neuroscientist*. 2014;20(5):426–431. doi: [10.1177/1073858413504465](https://doi.org/10.1177/1073858413504465) Epub 2013 Oct 11. PMID: 24122821; PMCID: PMC4161624.
- Bartzokis G. Neuroglialpharmacology: myelination as a shared mechanism of action of psychotropic treatments. *Neuropharmacology*. 2012;62(7):2137–2153. doi: [10.1016/j.neuropharm.2012.01.015](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.01.015)
- Huntenburg JM, Bazin PL, Goulas A, Tardif CL, Villringer A, Margulies DS. A Systematic Relationship Between Functional Connectivity and Intracortical Myelin in the Human Cerebral Cortex. *Cereb Cortex*. 2017;27(2):981–997. doi: [10.1093/cercor/bhx030](https://doi.org/10.1093/cercor/bhx030)
- Forkel SJ, Friedrich P, Thiebaut de Schotten M, Howells H. White matter variability, cognition, and disorders: a systematic review. *Brain Struct Funct*. 2022;227(2):529–544. doi: [10.1007/s00429-021-02382-w](https://doi.org/10.1007/s00429-021-02382-w)
- Sakurai T, Gamo NJ, Hikida T, Kim SH, Murai T, Tomoda T, Sawa A. Converging models of schizophrenia — Network alterations of prefrontal cortex underlying cognitive impairments. *Prog Neurobiol*. 2015;134:178–201. doi: [10.1016/j.pneurobio.2015.09.010](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.09.010)

9. Whitfield-Gabrieli S, Ford JM. Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol.* 2012;8:49–76. doi: [10.1146/annurev-clinpsy-032511-143049](https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032511-143049)
10. Suminaite D, Lyons DA, Livesey MR. Myelinated axon physiology and regulation of neural circuit function. *Glia.* 2019;67(11):2050–2062. doi: [10.1002/glia.23665](https://doi.org/10.1002/glia.23665)
11. Takahashi N, Sakurai T, Davis KL, Buxbaum JD. Linking oligodendrocyte and myelin dysfunction to neurocircuitry abnormalities in schizophrenia. *Prog Neurobiol.* 2011;93(1):13–24. doi: [10.1016/j.pneurobio.2010.09.004](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.09.004)
12. Stephan KE, Friston KJ, Frith CD. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull.* 2009;35(3):509–527. doi: [10.1093/schbul/sbn176](https://doi.org/10.1093/schbul/sbn176)
13. Tanaka H, Ma J, Tanaka KF, Takao K, Komada M, Tanda K, Suzuki A, Ishibashi T, Baba H, Isa T, Shigemoto R, Ono K, Miyakawa T, Ikenaka K. Mice with altered myelin proteolipid protein gene expression display cognitive deficits accompanied by abnormal neuron-glia interactions and decreased conduction velocities. *J Neurosci.* 2009;29(26):8363–8371. doi: [10.1523/JNEUROSCI.3216-08.2009](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3216-08.2009)
14. Dawson MR, Polito A, Levine JM, Reynolds R. NG2-expressing glial progenitor cells: an abundant and widespread population of cycling cells in the adult rat CNS. *Mol Cell Neurosci.* 2003;24(2):476–488. doi: [10.1016/s1044-7431\(03\)00210-0](https://doi.org/10.1016/s1044-7431(03)00210-0)
15. Fekete CD, Nishiyama A. Presentation and integration of multiple signals that modulate oligodendrocyte lineage progression and myelination. *Front Cell Neurosci.* 2022;16:1041853. doi: [10.3389/fn-cel.2022.1041853](https://doi.org/10.3389/fn-cel.2022.1041853)
16. Zhu X, Hill RA, Dietrich D, Komitova M, Suzuki R, Nishiyama A. Age-dependent fate and lineage restriction of single NG2 cells. *Development.* 2011;138(4):745–753. doi: [10.1242/dev.047951](https://doi.org/10.1242/dev.047951)
17. Kang SH, Fukaya M, Yang JK, Rothstein JD, Bergles DE. NG2 + CNS glial progenitors remain committed to the oligodendrocyte lineage in postnatal life and following neurodegeneration. *Neuron.* 2010;68(4):668–681. doi: [10.1016/j.neuron.2010.09.009](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.09.009)
18. Bergles DE, Richardson WD. Oligodendrocyte Development and Plasticity. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;8(2):a020453. doi: [10.1101/cshperspect.a020453](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020453)
19. Nagy B, Hovhannisyann A, Barzan R, Chen TJ, Kukley M. Different patterns of neuronal activity trigger distinct responses of oligodendrocyte precursor cells in the corpus callosum. *PLoS Biol.* 2017;15(8):e2001993. doi: [10.1371/journal.pbio.2001993](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2001993)
20. Mitew S, Gobius I, Fenlon LR, McDougall SJ, Hawkes D, Xing YL, Bujalka H, Gundlach AL, Richards LJ, Kilpatrick TJ, Merson TD, Emery B. Pharmacogenetic stimulation of neuronal activity increases myelination in an axon-specific manner. *Nat Commun.* 2018;9(1):306. doi: [10.1038/s41467-017-02719-2](https://doi.org/10.1038/s41467-017-02719-2)
21. Linneberg C, Toft CLF, Kjaer-Sorensen K, Laurson LS. L1cam-mediated developmental processes of the nervous system are differentially regulated by proteolytic processing. *Sci Rep.* 2019;9(1):3716. doi: [10.1038/s41598-019-39884-x](https://doi.org/10.1038/s41598-019-39884-x)
22. Clayton BLJ, Paul J, Tesar PJ. Oligodendrocyte progenitor cell fate and function in development and disease. *Curr Opin Cell Biol.* 2021;73:35–40. doi: [10.1016/j.ceb.2021.05.003](https://doi.org/10.1016/j.ceb.2021.05.003)
23. Uranova NA, Vikhрева OV, Rakhmanova VI, Orlovskaya DD. Ultrastructural pathology of oligodendrocytes adjacent to microglia in prefrontal white matter in schizophrenia. *NPJ Schizophr.* 2018;4(1):26. doi: [10.1038/s41537-018-0068-2](https://doi.org/10.1038/s41537-018-0068-2)
24. Vikhрева OV, Rakhmanova VI, Orlovskaya DD, Uranova NA. Ultrastructural alterations of oligodendrocytes in prefrontal white matter in schizophrenia: A post-mortem morphometric study. *Schizophr Res.* 2016;177(1–3):28–36. doi: [10.1016/j.schres.2016.04.023](https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.023)
25. Uranova NA, Vikhрева OV, Rachmanova VI, Orlovskaya DD. Ultrastructural alterations of myelinated fibers and oligodendrocytes in the prefrontal cortex in schizophrenia: a postmortem morphometric study. *Schizophr Res Treatment.* 2011;2011:325789. doi: [10.1155/2011/325789](https://doi.org/10.1155/2011/325789)
26. Schmitt A, Tatsch L, Vollhardt A, Schneider-Axmann T, Raabe FJ, Roell L, Heinsen H, Hof PR, Falkai P, Schmitz C. Decreased Oligodendrocyte Number in Hippocampal Subfield CA4 in Schizophrenia: A Replication Study. *Cells.* 2022;11(20):3242. doi: [10.3390/cells11203242](https://doi.org/10.3390/cells11203242)
27. Falkai P, Raabe F, Bogerts B, Schneider-Axmann T, Malchow B, Tatsch L, Huber V, Slapakova L, Dobrowolny H, Schmitz C, Cantuti-Castelvetri L, Simons M, Steiner J, Schmitt A. Association between altered hippocampal oligodendrocyte number and neuronal circuit structures in schizophrenia: a post-mortem analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2020;270(4):413–424. doi: [10.1007/s00406-019-01067-0](https://doi.org/10.1007/s00406-019-01067-0)
28. Falkai P, Steiner J, Malchow B, Shariati J, Knaus A, Bernstein HG, Schneider-Axmann T, Kraus T, Hasan A, Bogerts B, Schmitt A. Oligodendrocyte and Interneuron Density in Hippocampal Subfields in Schizophrenia and Association of Oligodendrocyte Number with Cognitive Deficits. *Front Cell Neurosci.* 2016;10:78. doi: [10.3389/fncel.2016.00078](https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00078)
29. Востриков ВМ, Уранова НА, Рахманова ВИ, Орловская ДД. Сниженная численная плотность олигодендроглиоцитов в префронтальной коре при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2004;104(1):47–51. Vostrikov VM, Uranova NA, Rakhmanova VI, Orlovskaya DD. Lowered oligodendroglial cell density in the prefrontal cortex in schizophrenia.

- Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2004;104(1):47–51. (In Russ.).
30. Segal D, Schmitz C, Hof PR. Spatial distribution and density of oligodendrocytes in the cingulum bundle are unaltered in schizophrenia. *Acta Neuropathol*. 2009;117(4):385–394. doi: [10.1007/s00401-008-0379-x](https://doi.org/10.1007/s00401-008-0379-x)
  31. Szuchet S, Nielsen JA, Lovas G, Domowicz MS, de Velasco JM, Maric D, Hudson LD. The genetic signature of perineuronal oligodendrocytes reveals their unique phenotype. *Eur J Neurosci*. 2011;34(12):1906–1922. doi: [10.1111/j.1460-9568.2011.07922.x](https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07922.x)
  32. Bettefeld A, Klooster J, Kole MH. Myelinating satellite oligodendrocytes are integrated in a glial syncytium constraining neuronal high-frequency activity. *Nat Commun*. 2016;7:11298. doi: [10.1038/ncomms11298](https://doi.org/10.1038/ncomms11298)
  33. Kolomeets NS, Uranova NA. Reduced oligodendrocyte density in layer 5 of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;23:1–8. doi: [10.1007/s00406-018-0888-0](https://doi.org/10.1007/s00406-018-0888-0)
  34. Коломеец НС, Востриков ВМ. Нарушения кластеризации олигодендроцитов в супра- и инфрагранулярных слоях поля 10 префронтальной коры при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2019;119(12):62–68. doi: [10.17116/jnevro201911912162](https://doi.org/10.17116/jnevro201911912162)
  35. Kolomeets NS, Vostrikov VM. Abnormalities of oligodendrocyte clusters in supra- and infragranular layers of the prefrontal cortex in schizophrenia S.S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(12):62–68. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201911912162](https://doi.org/10.17116/jnevro201911912162)
  36. Kolomeets NS, Vostrikov VM, Uranova NA. Reduced number of satellite oligodendrocytes of pyramidal neurons in layer 5 of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021;272(6):947–955. doi: [10.1007/s00406-021-01353-w](https://doi.org/10.1007/s00406-021-01353-w)
  37. Kolomeets NS, Vostrikov VM, Uranova NA. Abnormalities in oligodendrocyte clusters in the inferior parietal cortex in schizophrenia are associated with insight. *Eur J Psychiat*. 2013;27(4):248–258. doi: [10.4321/S0213-61632013000400003](https://doi.org/10.4321/S0213-61632013000400003)
  38. Uranova NA, Vostrikov VM, Kolomeets NS. Oligodendrocyte abnormalities in layer 5 in the inferior parietal lobule are associated with lack of insight: a postmortem morphometric study. *Eur J Psychiat*. 2015;29(3):215–222. doi: [10.4321/S0213-61632015000300006](https://doi.org/10.4321/S0213-61632015000300006)
  39. Vostrikov VM, Kolomeets NS, Uranova NA. Deficit of perineuronal oligodendrocytes in the inferior parietal lobule is associated with lack of insight in schizophrenia. *Eur J Psychiat*. 2014;28(2):114–123. doi: [10.4321/S0213-61632014000200005](https://doi.org/10.4321/S0213-61632014000200005)
  40. van den Heuvel MP, Fornito A. Brain networks in schizophrenia. *Neuropsychol Rev*. 2014;24(1):32–48. doi: [10.1007/s11065-014-9248-7](https://doi.org/10.1007/s11065-014-9248-7)
  41. Chahine G, Richter A, Wolter S, Goya-Maldonado R, Gruber O. Disruptions in the left frontoparietal network underlie resting state endophenotypic markers in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2017;38(4):1741–1750. doi: [10.1002/hbm.23477](https://doi.org/10.1002/hbm.23477)
  42. Liu X, Zhuo C, Qin W, Zhu J, Xu L, Xu Y, Yu C. Selective functional connectivity abnormality of the transition zone of the inferior parietal lobule in schizophrenia. *Neuroimage Clin*. 2016;11:789–795. doi: [10.1016/j.nicl.2016.05.021](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.05.021)
  43. Wei W, Zhang Y, Li Y, Meng Y, Li M, Wang Q, Deng W, Ma X, Palaniyappan L, Zhang N, Li T. Depth-dependent abnormal cortical myelination in first-episode treatment-naïve schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2020;41(10):2782–2793. doi: [10.1002/hbm.24977](https://doi.org/10.1002/hbm.24977)
  44. Vartanian O, Beatty EL, Smith I, Blackler K, Lam Q, Forbes S. One-way traffic: The inferior frontal gyrus controls brain activation in the middle temporal gyrus and inferior parietal lobule during divergent thinking. *Neuropsychologia*. 2018;118:68–78. doi: [10.1016/j.neuropsychologia.2018.02.024](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.02.024)
  45. Price CJ. The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat*. 2000;197 Pt 3(Pt 3):335–359. doi: [10.1046/j.1469-7580.2000.19730335.x](https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.2000.19730335.x)
  46. Cunningham SI, Tomasi D, Volkow ND. Structural and functional connectivity of the precuneus and thalamus to the default mode network. *Hum Brain Mapp*. 2017;38(2):938–956. doi: [10.1002/hbm.23429](https://doi.org/10.1002/hbm.23429)
  47. Humphreys GF, Lambon Ralph MA. Fusion and Fission of Cognitive Functions in the Human Parietal Cortex. *Cereb Cortex*. 2015;25(10):3547–3560. doi: [10.1093/cercor/bhu198](https://doi.org/10.1093/cercor/bhu198)
  48. van Kemenade BM, Arikan BE, Kircher T, Straube B. The angular gyrus is a supramodal comparator area in action-outcome monitoring. *Brain Struct Funct*. 2017;222(8):3691–3703. doi: [10.1007/s00429-017-1428-9](https://doi.org/10.1007/s00429-017-1428-9)
  49. Hilgetag CC, Grant S. Uniformity, specificity and variability of corticocortical connectivity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2000;355(1393):7–20. doi: [10.1098/rstb.2000.0546](https://doi.org/10.1098/rstb.2000.0546)
  50. Theyel BB, Llano DA, Sherman SM. The corticothalamic circuit drives higher-order cortex in the mouse. *Nat Neurosci*. 2010;13(1):84–88. doi: [10.1038/nn.2449](https://doi.org/10.1038/nn.2449)
  51. Sherman SM, Guillery RW. Distinct functions for direct and transthalamic corticocortical connections. *J Neurophysiol*. 2011;106(3):1068–1077. doi: [10.1152/jn.00429.2011](https://doi.org/10.1152/jn.00429.2011) Epub 2011 Jun 15. PMID: 21676936.
  52. Micheva KD, Wolman D, Mensh BD, Pax E, Buchanan J, Smith SJ, Bock DD. A large fraction of neocortical myelin ensheathes axons of local inhibitory neurons. *Elife*. 2016;5:e15784. doi: [10.7554/eLife.15784](https://doi.org/10.7554/eLife.15784)
  53. Yao B, Neggers SFW, Kahn RS, Thakkar KN. Altered thalamocortical structural connectivity in persons with schizophrenia and healthy siblings. *Neuroimage Clin*. 2020;28:102370. doi: [10.1016/j.nicl.2020.102370](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102370)

53. Roussos P, Haroutunian V. Schizophrenia: susceptibility genes and oligodendroglial and myelin related abnormalities. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:5. doi: [10.3389/fncel.2014.00005](https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00005)
54. Georgieva L, Moskvina V, Peirce T, Norton N, Bray NJ, Jones L, Holmans P, Macgregor S, Zammit S, Wilkinson J, Williams H, Nikolov I, Williams N, Ivanov D, Davis KL, Haroutunian V, Buxbaum JD, Craddock N, Kirov G, Owen MJ, O'Donovan MC. Convergent evidence that oligodendrocyte lineage transcription factor 2 (OLIG2) and interacting genes influence susceptibility to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(33):12469–12474. doi: [10.1073/pnas.0603029103](https://doi.org/10.1073/pnas.0603029103)
55. Komatsu H, Takeuchi H, Kikuchi Y, Ono C, Yu Z, Iizuka K, Takano Y, Kakuto Y, Funakoshi S, Ono T, Ito J, Kunii Y, Hino M, Nagaoka A, Iwasaki Y, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Azechi H, Kudo N, Hashimoto R, Yabe H, Yoshida M, Saito Y, Kakita A, Fuse N, Kawashima R, Taki Y, Tomita H. Ethnicity-Dependent Effects of Schizophrenia Risk Variants of the OLIG2 Gene on OLIG2 Transcription and White Matter Integrity. *Schizophr Bull.* 2020;46(6):1619–1628. doi: [10.1093/schbul/sbaa049](https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa049)
56. Chubb JE, Bradshaw NJ, Soares DC, Porteous DJ, Millar JK. The DISC locus in psychiatric illness. *Mol Psychiatry.* 2008;13(1):36–64. doi: [10.1038/sj.mp.4002106](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002106)
57. Hattori T, Shimizu S, Koyama Y, Emoto H, Matsumoto Y, Kumamoto N, Yamada K, Takamura H, Matsuzaki S, Katayama T, Tohyama M, Ito A. DISC1 (disrupted-in-schizophrenia-1) regulates differentiation of oligodendrocytes. *PLoS One.* 2014;9(2):e88506. doi: [10.1371/journal.pone.0088506](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088506)
58. Bernstein HG, Jauch E, Dobrowolny H, Mawrin C, Steiner J, Bogerts B. Increased density of DISC1-immunoreactive oligodendroglial cells in fronto-parietal white matter of patients with paranoid schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2016;266(6):495–504. doi: [10.1007/s00406-015-0640-y](https://doi.org/10.1007/s00406-015-0640-y) Epub 2015 Aug 28. PMID: 26315603.
59. Millar JK. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet.* 2000;9:1415–1423. doi: [10.1093/hmg/9.9.1415](https://doi.org/10.1093/hmg/9.9.1415)
60. Yu G, Su Y, Guo C, Yi C, Yu B, Chen H, Cui Y, Wang X, Wang Y, Chen X, Wang S, Wang Q, Chen X, Hu X, Mei F, Verkhatsky A, Xiao L, Niu J. Pathological oligodendrocyte precursor cells revealed in human schizophrenic brains and trigger schizophrenia-like behaviors and synaptic defects in genetic animal model. *Mol Psychiatry.* 2022;27(12):5154–5166. doi: [10.1038/s41380-022-01777-3](https://doi.org/10.1038/s41380-022-01777-3)
61. Shimizu S, Koyama Y, Hattori T, Tachibana T, Yoshimi T, Emoto H, Matsumoto Y, Miyata S, Katayama T, Ito A, Tohyama M. DBZ, a CNS-specific DISC1 binding protein, positively regulates oligodendrocyte differentiation. *Glia.* 2014;62(5):709–724. doi: [10.1002/glia.22636](https://doi.org/10.1002/glia.22636)
62. Yamamuro K, Kimoto S, Rosen KM, Kishimoto T, Makinodan M. Potential primary roles of glial cells in the mechanisms of psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:154. doi: [10.3389/fncel.2015.00154](https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00154)
63. Anitha A, Nakamura K, Yamada K, Iwayama Y, Toyota T, Takei N, Iwata Y, Suzuki K, Sekine Y, Matsuzaki H, Kawai M, Thanseem I, Miyoshi K, Katayama T, Matsuzaki S, Baba K, Honda A, Hattori T, Shimizu S, Kumamoto N, Kikuchi M, Tohyama M, Yoshikawa T, Mori N. Association studies and gene expression analyses of the DISC1-interacting molecules, pericentrin 2 (PCNT2) and DISC1-binding zinc finger protein (DBZ), with schizophrenia and with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009;150B(7):967–976. doi: [10.1002/ajmg.b.30926](https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30926)
64. Nielsen JA, Hudson LD, Armstrong RC. Nuclear organization in differentiating oligodendrocytes. *J Cell Sci.* 2002;115:4071–4079. doi: [10.1242/jcs.00103](https://doi.org/10.1242/jcs.00103)
65. Li M, Xiao L, Chen X. Histone Acetylation and Methylation Underlie Oligodendroglial and Myelin Susceptibility in Schizophrenia. *Front Cell Neurosci.* 2022;16:823708. doi: [10.3389/fncel.2022.823708](https://doi.org/10.3389/fncel.2022.823708)
66. Chen X, Duan H, Xiao L, Gan J. Genetic and Epigenetic Alterations Underlie Oligodendroglia Susceptibility and White Matter Etiology in Psychiatric Disorders. *Front Genet.* 2018;9:565. doi: [10.3389/fgene.2018.00565](https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00565)
67. Solek CM, Farooqi N, Verly M, Lim TK, Ruthazer ES. Maternal immune activation in neurodevelopmental disorders. *Developmental Dynamics.* 2018;247(4):588–619. doi: [10.1002/dvdy.24612](https://doi.org/10.1002/dvdy.24612)
68. Smigielski L, Jagannath V, Rössler W, Walitza S, Grünblatt E. Epigenetic mechanisms in schizophrenia and other psychotic disorders: a systematic review of empirical human findings. *Mol Psychiatry.* 2020;25(8):1718–1748. doi: [10.1038/s41380-019-0601-3](https://doi.org/10.1038/s41380-019-0601-3)
69. Lanz TA, Reinhart V, Sheehan MJ, Rizzo SJS, Bove SE, James LC, Volfson D, Lewis DA, Kleiman RJ. Postmortem transcriptional profiling reveals widespread increase in inflammation in schizophrenia: a comparison of prefrontal cortex, striatum, and hippocampus among matched tetrads of controls with subjects diagnosed with schizophrenia, bipolar or major depressive disorder. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):151. doi: [10.1038/s41398-019-0492-8](https://doi.org/10.1038/s41398-019-0492-8)
70. Momtazmanesh S, Zare-Shahabadi A, Rezaei N. Cytokine Alterations in Schizophrenia: An Updated Review. *Front Psychiatry.* 2019;10:892. doi: [10.3389/fpsy.2019.00892](https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00892)
71. Müller N. Immunological aspects of the treatment of depression and schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(1):55–63. doi: [10.31887/DCNS.2017.19.1/nmueller](https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.1/nmueller)
72. Zhang Z, Li X, Zhou H, Zhou J. NG2-glia crosstalk with microglia in health and disease. *CNS Neurosci Ther.* 2022;28(11):1663–1674. doi: [10.1111/cns.13948](https://doi.org/10.1111/cns.13948)

73. Guo S, Wang H, Yin Y. Microglia Polarization From M1 to M2 in Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:815347. doi: [10.3389/fnagi.2022.815347](https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.815347)
74. Hughes EG, Kang SH, Fukaya M, Bergles DE. Oligodendrocyte progenitors balance growth with self-repulsion to achieve homeostasis in the adult brain. *Nat Neurosci.* 2013;16(6):668–676. doi: [10.1038/nn.3390](https://doi.org/10.1038/nn.3390)
75. Kuhn S, Gritti L, Crooks D, Dombrowski Y. Oligodendrocytes in Development, Myelin Generation and Beyond. *Cells.* 2019;8(11):1424. doi: [10.3390/cells8111424](https://doi.org/10.3390/cells8111424)
76. Zhang SZ, Wang QQ, Yang QQ, Gu HY, Yin YQ, Li YD, Hou JC, Chen R, Sun QQ, Sun YF, Hu G, Zhou JW. NG2 glia regulate brain innate immunity via TGF- $\beta$ 2/TGFBR2 axis. *BMC Med.* 2019;17(1):204. doi: [10.1186/s12916-019-1439-x](https://doi.org/10.1186/s12916-019-1439-x)
77. Seo JH, Maki T, Maeda M, Miyamoto N, Liang AC, Hayakawa K, Pham LD, Suwa F, Taguchi A, Matsuyama T, Ihara M, Kim KW, Lo EH, Arai K. Oligodendrocyte precursor cells support blood-brain barrier integrity via TGF- $\beta$  signaling. *PLoS One.* 2014;9(7):e103174. doi: [10.1371/journal.pone.0103174](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103174)
78. Palazuelos J, Klingener M, Aguirre A. TGF $\beta$  signaling regulates the timing of CNS myelination by modulating oligodendrocyte progenitor cell cycle exit through SMAD3/4/FoxO1/Sp1. *J Neurosci.* 2014;34(23):7917–7930. doi: [10.1523/JNEUROSCI.0363-14.2014](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0363-14.2014)
79. Vela JM, Molina-Holgado E, Arévalo-Martín A, Almazán G, Guaza C. Interleukin-1 regulates proliferation and differentiation of oligodendrocyte progenitor cells. *Mol Cell Neurosci.* 2002;20(3):489–502. doi: [10.1006/mcne.2002.1127](https://doi.org/10.1006/mcne.2002.1127)
80. Matejuk A, Vandenbark AA, Offner H. Cross-Talk of the CNS With Immune Cells and Functions in Health and Disease. *Front Neurol.* 2021;12:672455. doi: [10.3389/fneur.2021.672455](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.672455) PMID: 34135852; PMCID: PMC8200536.
81. Seo JH, Miyamoto N, Hayakawa K, Pham LD, Maki T, Ayata C, Kim KW, Lo EH, Arai K. Oligodendrocyte precursors induce early blood-brain barrier opening after white matter injury. *J Clin Invest.* 2013;123(2):782–786. doi: [10.1172/JCI65863](https://doi.org/10.1172/JCI65863)
82. Gadani SP, Walsh JT, Smirnov I, Zheng J, Kipnis J. The glia-derived alarmin IL-33 orchestrates the immune response and promotes recovery following CNS injury. *Neuron.* 2015;85(4):703–709. doi: [10.1016/j.neuron.2015.01.01](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.01.01)
83. Laskaris LE, Di Biase MA, Everall I, Chana G, Christopoulos A, Skafidas E, Cropley VL, Pantelis C. Microglial activation and progressive brain changes in schizophrenia. *Br J Pharmacol.* 2016;173(4):666–680. doi: [10.1111/bph.13364](https://doi.org/10.1111/bph.13364)
84. Chu T, Zhang YP, Tian Z, Ye C, Zhu M, Shields LBE, Kong M, Barnes GN, Shields CB, Cai J. Dynamic response of microglia/macrophage polarization following demyelination in mice. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):188. doi: [10.1186/s12974-019-1586-1](https://doi.org/10.1186/s12974-019-1586-1)
85. Li Y, Liu Z, Song Y, Pan JJ, Jiang Y, Shi X, Liu C, Ma Y, Luo L, Mamtilahun M, Shi Z, Khan H, Xie Q, Wang Y, Tang Y, Zhang Z, Yang GY. M2 microglia-derived extracellular vesicles promote white matter repair and functional recovery via miR-23a-5p after cerebral ischemia in mice. *Theranostics.* 2022;12(7):3553–3573. doi: [10.7150/thno.68895](https://doi.org/10.7150/thno.68895)
86. Miron VE, Boyd A, Zhao JW, Yuen TJ, Ruckh JM, Shadrach JL, van Wijngaarden P, Wagers AJ, Williams A, Franklin RJM, Ffrench-Constant C. M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination. *Nat Neurosci.* 2013;16(9):1211–1218. doi: [10.1038/nn.3469](https://doi.org/10.1038/nn.3469)
87. Kronenberg J, Pars K, Brieskorn M, Prajeeth CK, Heckers S, Schwenkenbecher P, Skripuletz T, Pul R, Pavlou A, Stangel M. Fumaric Acids Directly Influence Gene Expression of Neuroprotective Factors in Rodent Microglia. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):325. doi: [10.3390/ijms20020325](https://doi.org/10.3390/ijms20020325)
88. Taylor DL, Pirianov G, Holland S, McGinnity CJ, Norman AL, Reali C, Diemel LT, Gveric D, Yeung D, Mehmet H. Attenuation of proliferation in oligodendrocyte precursor cells by activated microglia. *J Neurosci Res.* 2010;88(8):1632–1644. doi: [10.1002/jnr.22335](https://doi.org/10.1002/jnr.22335)
89. Plastini MJ, HL, Brambilla R. Dynamic Responses of Microglia in Animal Models of Multiple Sclerosis. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:269. doi: [10.3389/fn-cel.2020.00269](https://doi.org/10.3389/fn-cel.2020.00269)
90. Kirby L, Jin J, Cardona JG, Smith MD, Martin KA, Wang J, Strasburger H, Herbst L, Alexis M, Karnell J, Davidson T, Dutta R, Goverman J, Bergles D, Calabresi PA. Oligodendrocyte precursor cells present antigen and are cytotoxic targets in inflammatory demyelination. *Nat Commun.* 2019;10(1):3887. doi: [10.1038/s41467-019-11638-3](https://doi.org/10.1038/s41467-019-11638-3)
91. Goldsmith DR, Bekhbat M, Mehta ND, Felger JC. Inflammation-Related Functional and Structural Dysconnectivity as a Pathway to Psychopathology. *Biol Psychiatry.* 2023;93(5):405–418. doi: [10.1016/j.biopsych.2022.11.003](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.11.003) Epub 2022 Nov 9. PMID: 36725140; PMCID: PMC9895884.
92. Michalczyk A, Tyburski E, Podwalski P, Waszczuk K, Rudkowski K, Kucharska-Mazur J, Mak M, Rek-Owodziń K, Plichta P, Bielecki M, Andrusewicz W, Czerska-Heryć E, Samochowiec A, Misiak B, Sagan L, Samochowiec J. Serum Inflammatory Markers and Their Associations with the Integrity of the Cingulum Bundle in Schizophrenia, from Prodromal Stages to Chronic Psychosis. *J Clin Med.* 2022;11(21):6352. doi: [10.3390/jcm11216352](https://doi.org/10.3390/jcm11216352)
93. Waszczuk K, Rek-Owodziń K, Tyburski E, Mak M, Misiak B, Samochowiec J. Disturbances in White Matter Integrity in the Ultra-High-Risk Psychosis State — A Systematic Review. *J Clin Med.* 2021;10:2515. doi: [10.3390/jcm10112515](https://doi.org/10.3390/jcm10112515)

94. Howes D, McCutcheon R. Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: a re-conceptualization. *Transl Psychiatry*. 2017;7(2):e1024. doi: [10.1038/tp.2016.278](https://doi.org/10.1038/tp.2016.278)
95. Deczkowska A, Keren-Shaul H, Weiner A, Colonna M, Schwartz M, Amit I. Disease-Associated Microglia: A Universal Immune Sensor of Neurodegeneration. *Cell*. 2018;173(5):1073–1081. doi: [10.1016/j.cell.2018.05.003](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.003)
96. Gober R, Ardalan M, Shiadeh SMJ, Duque L, Garamszegi SP, Ascona M, Barreda A, Sun X, Mallard C, Vontell RT. Microglia activation in postmortem brains with schizophrenia demonstrates distinct morphological changes between brain regions. *Brain Pathol*. 2022;32(1):e13003. doi: [10.1111/bpa.13003](https://doi.org/10.1111/bpa.13003)
97. Uranova NA, Vikhрева OV, Rakhmanova VI. Abnormal microglial reactivity in gray matter of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Asian J Psychiatr*. 2021;3:102752. doi: [10.1016/j.ajp.2021.102752](https://doi.org/10.1016/j.ajp.2021.102752)
98. St-Pierre MK, Šimončičová E, Bögi E, Tremblay MÈ. Shedding Light on the Dark Side of the Microglia. *ASN Neuro*. 2020;12:1759091420925335. doi: [10.1177/1759091420925335](https://doi.org/10.1177/1759091420925335)
99. Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, Gunn RN, Myers R, Turkheimer FE, Jones T, Banati RB. In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet*. 2001;358(9280):461–467. doi: [10.1016/S0140-6736\(01\)05625-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05625-2)
100. Pasternak O, Kubicki M, Shenton ME. In vivo imaging of neuroinflammation in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016;173(3):200–212. doi: [10.1016/j.schres.2015.05.034](https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.05.034) Epub 2015 Jun 3. PMID: 26048294; PMCID: PMC4668243.
101. Bishop JR, Zhang L, Lizano P. Inflammation Subtypes and Translating Inflammation-Related Genetic Findings in Schizophrenia and Related Psychoses: A Perspective on Pathways for Treatment Stratification and Novel Therapies. *Harv Rev Psychiatry*. 2022;30(1):59–70. doi: [10.1097/HRP.0000000000000321](https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000321)
102. Stamoula E, Ainaizoglou A, Stamatellos VP, Dardalas I, Siafis S, Matsas A, Stamoulas K, Papazisis G. Atypical antipsychotics in multiple sclerosis: A review of their in vivo immunomodulatory effects. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;58:103522. doi: [10.1016/j.msard.2022.103522](https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103522)
103. Ceylan U, Hauptelshofer S, Kämper L, Dann J, Ambrosius B, Gold R, Faissner S. Clozapine Regulates Microglia and Is Effective in Chronic Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Front Immunol*. 2021;12:656941. doi: [10.3389/fimmu.2021.656941](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.656941)
104. O'Sullivan D, Green L, Stone S, Zareie P, Kharkrang M, Fong D, Connor B, La Flamme AC. Treatment with the antipsychotic agent, risperidone, reduces disease severity in experimental autoimmune encephalomyelitis. *PLoS One*. 2014;9(8):e104430. doi: [10.1371/journal.pone.0104430](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104430)
105. Zhornitsky S, Yong VW, Koch MW, Mackie A, Potvin S, Patten SB, Metz LM. Quetiapine Fumarate for the Treatment of Multiple Sclerosis: Focus on Myelin Repair. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(10):737–744. doi: [10.1111/cns.12154](https://doi.org/10.1111/cns.12154)
106. Xiao L, Xu H, Zhang Y, Wei Z, He J, Jiang W, Li X, Dyck LE, Devon RM, Deng Y, Li XM. Quetiapine facilitates oligodendrocyte development and prevents mice from myelin breakdown and behavioral changes. *Mol Psychiatry*. 2008;13(7):697–708. doi: [10.1038/sj.mp.4002064](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002064)
107. Zhang Y, Zhang H, Wang L, Jiang W, Xu H, Xiao L, Bi X, Wang J, Zhu S, Zhang R, He J, Tan Q, Zhang D, Kong J, Li XM. Quetiapine enhances oligodendrocyte regeneration and myelin repair after cuprizone-induced demyelination. *Schizophr Res*. 2012;138(1):8–17. doi: [10.1016/j.schres.2012.04.006](https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.04.006)
108. Bi X, Zhang Y, Yan B, Fang S, He J, Zhang D, Zhang Z, Kong J, Tan Q, Li XM. Quetiapine prevents oligodendrocyte and myelin loss and promotes maturation of oligodendrocyte progenitors in the hippocampus of global cerebral ischemia mice. *J Neurochem*. 2012;123(1):14–20. doi: [10.1111/j.1471-4159.2012.07883.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07883.x)
109. Mei F, Guo S, He Y, Wang L, Wang H, Niu J, Kong J, Li X, Wu Y, Xiao L. Quetiapine, an atypical antipsychotic, is protective against autoimmune-mediated demyelination by inhibiting effector T cell proliferation. *PLoS One*. 2012;7(8):e42746. doi: [10.1371/journal.pone.0042746](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042746)
110. Shao Y, Peng H, Huang Q, Kong J, Xu H. Quetiapine mitigates the neuroinflammation and oligodendrocyte loss in the brain of C57BL/6 mouse following cuprizone exposure for one week. *Eur J Pharmacol*. 2015;765:249–257. doi: [10.1016/j.ejphar.2015.08.046](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.08.046)
111. Wang H, Liu S, Tian Y, Wu X, He Y, Li C, Namaka M, Kong J, Li H, Xiao L. Quetiapine Inhibits Microglial Activation by Neutralizing Abnormal STIM1-Mediated Intercellular Calcium Homeostasis and Promotes Myelin Repair in a Cuprizone-Induced Mouse Model of Demyelination. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:492. doi: [10.3389/fncel.2015.0049](https://doi.org/10.3389/fncel.2015.0049)
112. Zhu S, Shi R, Li V, Wang J, Zhang R, Tempier A, He J, Kong J, Wang JF, Li XM. Quetiapine attenuates glial activation and proinflammatory cytokines in APP/PS1 transgenic mice via inhibition of nuclear factor- $\kappa$ B pathway. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;18(3):pyu022. doi: [10.1093/ijnp/pyu022](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu022) PMID: 25618401; PMCID: PMC4360237.
113. Bian Q, Kato T, Monji A, Hashioka S, Mizoguchi Y, Horikawa H, Kanba S. The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon-gamma. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(1):42–58. doi: [10.1016/j.pnpbp.2007.06.031](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.06.031)
114. Himmerich H, Schönherr J, Fulda S, Sheldrick AJ, Bauer K, Sack U. Impact of antipsychotics on cytokine production in vitro. *J Psychiatr Res*. 2011;45(10):1358–1365. doi: [10.1016/j.jpsychires.2011.04.009](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.04.009)

115. Xu H, Yang HJ, McConomy B, Browning R, Li XM. Behavioral and neurobiological changes in C57BL/6 mouse exposed to cuprizone: effects of antipsychotics. *Front Behav Neurosci.* 2010;4:8. doi: [10.3389/fnbeh.2010.00008](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2010.00008)
116. Matsushima GK, Morell P. The neurotoxicant, cuprizone, as a model to study demyelination and remyelination in the central nervous system. *Brain Pathol.* 2001;11(1):107–116. doi: [10.1111/j.1750-3639.2001.tb00385.x](https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2001.tb00385.x)
117. Templeton N, Kivell B, McCaughey-Chapman A, Connor B, La Flamme AC. Clozapine administration enhanced functional recovery after cuprizone demyelination. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216113. doi: [10.1371/journal.pone.0216113](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216113) PMID: 31071102; PMCID: PMC6508663.
118. Madsen PM, Desu HL, de Rivero Vaccari JP, Florimon Y, Ellman DG, Keane RW, Clausen BH, Lambertsen KL, Brambilla R. Oligodendrocytes modulate the immune-inflammatory response in EAE via TNFR2 signaling. *Brain Behav Immun.* 2020;84:132–146. doi: [10.1016/j.bbi.2019.11.017](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.11.017)
119. Arnett HA, Mason J, Marino M, Suzuki K, Matsushima GK, Ting JP. TNF alpha promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination. *Nat Neurosci.* 2001;4(11):1116–1122. doi: [10.1038/nn738](https://doi.org/10.1038/nn738) PMID: 11600888.
120. Robichon K, Patel V, Connor B, La Flamme AC. Clozapine reduces infiltration into the CNS by targeting migration in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):53. doi: [10.1186/s12974-020-01733-4](https://doi.org/10.1186/s12974-020-01733-4)
121. Zhu F, Zheng Y, Ding YQ, Liu Y, Zhang X, Wu R, Guo X, Zhao J. Minocycline and risperidone prevent microglia activation and rescue behavioral deficits induced by neonatal intrahippocampal injection of lipopolysaccharide in rats. *PLoS One.* 2014;9(4):e93966. doi: [10.1371/journal.pone.0093966](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093966)
122. Racki V, Marcelic M, Stimac I, Petric D, Kucic N. Effects of Haloperidol, Risperidone, and Aripiprazole on the Immunometabolic Properties of BV-2 Microglial Cells. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4399. doi: [10.3390/ijms22094399](https://doi.org/10.3390/ijms22094399)
123. Zhang H, Zhang Y, Xu H, Wang L, Adilijiang A, Wang J, Hartle K, Zhang Z, Zhang D, Tan Q, Kong J, Huang Q, Li XM. Olanzapine ameliorates neuropathological changes and increases IGF-1 expression in frontal cortex of C57BL/6 mice exposed to cuprizone. *Psychiatry Res.* 2014;216(3):438–445. doi: [10.1016/j.psychres.2014.02.019](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.02.019)
124. Kimoto S, Okuda A, Toritsuka M, Yamauchi T, Makinodan M, Okuda H, Tatsumi K, Nakamura Y, Wanaka A, Kishimoto T. Olanzapine stimulates proliferation but inhibits differentiation in rat oligodendrocyte precursor cell cultures. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(8):1950–1956. doi: [10.1016/j.pnpbp.2011.07.011](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.07.011)
125. Fang F, Zhang H, Zhang Y, Xu H, Huang Q, Adilijiang A, Wang J, Zhang Z, Zhang D, Tan Q, He J, Kong L, Liu Y, Li XM. Antipsychotics promote the differentiation of oligodendrocyte progenitor cells by regulating oligodendrocyte lineage transcription factors 1 and 2. *Life Sci.* 2013;93(12–14):429–434. doi: [10.1016/j.lfs.2013.08.004](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.08.004)
126. Zhang H, Zhang Y, Xu H, Wang L, Adilijiang A, Wang J, Hartle K, Zhang Z, Zhang D, Tan Q, Kong J, Huang Q, Li XM. Olanzapine ameliorates neuropathological changes and increases IGF-1 expression in frontal cortex of C57BL/6 mice exposed to cuprizone. *Psychiatry Res.* 2014;216(3):438–445. doi: [10.1016/j.psychres.2014.02.019](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.02.019)
127. Ersland KM, Skrede S, Stansberg C, Steen VM. Subchronic olanzapine exposure leads to increased expression of myelination-related genes in rat fronto-medial cortex. *Transl Psychiatry.* 2017;7(11):1262. doi: [10.1038/s41398-017-0008-3](https://doi.org/10.1038/s41398-017-0008-3)
128. Burghardt KJ, Houry AS, Msallaty Z, Yi Z, Seyoum B. Antipsychotic Medications and DNA Methylation in Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Pharmacotherapy.* 2020;40(4):331–342. doi: [10.1002/phar.2375](https://doi.org/10.1002/phar.2375)
129. Leroux E, Vandeveldel A, Tréhout M, Dollfus S. Abnormalities of fronto-subcortical pathways in schizophrenia and the differential impacts of antipsychotic treatment: a DTI-based tractography study. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2018;280:22–29. doi: [10.1016/j.pscychresns.2018.08.008](https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2018.08.008)
130. Luo C, Lencer R, Hu N, Xiao Y, Zhang W, Li S, Lui S, Gong Q. Characteristics of White Matter Structural Networks in Chronic Schizophrenia Treated with Clozapine or Risperidone and Those Never Treated. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2020;23(12):799–810. doi: [10.1093/ijnp/pyaa061](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa061)
131. Hu ML, Zong XF, Zheng JJ, Pantazatos SP, Miller JM, Li ZC, Liao YH, He Y, Zhou J, Sang DE, Zhao HZ, Lv LX, Tang JS, Mann JJ, Chen XG. Short-term Effects of Risperidone Monotherapy on Spontaneous Brain Activity in First-episode Treatment-naïve Schizophrenia Patients: A Longitudinal fMRI Study. *Sci Rep.* 2016;6:34287. doi: [10.1038/srep34287](https://doi.org/10.1038/srep34287)
132. Wu R, Ou Y, Liu F, Chen J, Li H, Zhao J, Guo W, Fan X. Reduced Brain Activity in the Right Putamen as an Early Predictor for Treatment Response in Drug-Native, First-Episode Schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2019;10:741. doi: [10.3389/fpsy.2019.00741](https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00741)
133. Aringhieri S, Carli M, Kolachalam S, Verdesca V, Cini E, Rossi M, McCormick PJ, Corsini GU, Maggio R, Scarselli M. Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences. *Pharmacol Ther.* 2018;192:20–41. doi: [10.1016/j.pharmthera.2018.06.012](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.06.012)
134. Arnt J, Skarsfeldt T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology.* 1998;18(2):63–101. doi: [10.1016/S0893-133X\(97\)00112-7](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(97)00112-7)

135. Bymaster FP, Felder CC, Tzavara E, Nomikos GG, Caligario DO, Mckinzie DL. Muscarinic mechanisms of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27(7):1125–1143. doi: [10.1016/j.pnpbp.2003.09.008](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2003.09.008) PMID: 14642972
136. Marinelli C, Bertalot T, Zusso M, Skaper SD, Giusti P. Systematic Review of Pharmacological Properties of the Oligodendrocyte Lineage. *Front Cell Neurosci*. 2016;10:27. doi: [10.3389/fncel.2016.00027](https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00027)
137. Choi MH, Na JE, Yoon YR, Lee HJ, Yoon S, Rhyu IJ, Baik JH. Role of Dopamine D2 Receptor in Stress-Induced Myelin Loss. *Sci Rep*. 2017;7(1):11654. doi: [10.1038/s41598-017-10173-9](https://doi.org/10.1038/s41598-017-10173-9) Erratum in: *Sci Rep*. 2018;8(1):6055.
138. Pani L, Porcella A, Gessa GL. The role of stress in the pathophysiology of the dopaminergic system. *Mol Psychiatry*. 2000;5(1):14–21. doi: [10.1038/sj.mp.4000589](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000589)
139. Bongarzone ER, Howard SG, Schonmann V, Campagnoni AT. Identification of the dopamine D3 receptor in oligodendrocyte precursors: potential role in regulating differentiation and myelin formation. *J Neurosci*. 1998;18(14):5344–5353. doi: [10.1523/JNEUROSCI.18-14-05344.1998](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-14-05344.1998)
140. Todd RD. Neural development is regulated by classical neurotransmitters: dopamine D2 receptor stimulation enhances neurite outgrowth. *Biol Psychiatry*. 1992;31(8):794–807. doi: [10.1016/0006-3223\(92\)90311-m](https://doi.org/10.1016/0006-3223(92)90311-m)
141. Mitelman SA, Buchsbaum MS, Christian BT, Merrill BM, Buchsbaum BR, Mukherjee J, Lehrer DS. Dopamine receptor density and white matter integrity: F-fallypride positron emission tomography and diffusion tensor imaging study in healthy and schizophrenia subjects. *Brain Imaging Behav*. 2020;14(3):736–752. doi: [10.1007/s11682-018-0012-0](https://doi.org/10.1007/s11682-018-0012-0)
142. Hrvatin S, Hochbaum DR, Nagy MA, Cicconet M, Robertson K, Cheadle L, Zilionis R, Ratner A, Borges-Monroy R, Klein AM, Sabatini BL, Greenberg ME. Single-cell analysis of experience-dependent transcriptomic states in the mouse visual cortex. *Nat Neurosci*. 2018;21(1):120–129. doi: [10.1038/s41593-017-0029-5](https://doi.org/10.1038/s41593-017-0029-5)
143. Damiano S, La Rosa G, Sozio C, Cavaliere G, Trinchese G, Raia M, Paternò R, Mollica MP, Avvedimento VE, Santillo M. 5-Hydroxytryptamine Modulates Maturation and Mitochondria Function of Human Oligodendrocyte Progenitor M03-13 Cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2621. doi: [10.3390/ijms22052621](https://doi.org/10.3390/ijms22052621)
144. Fan LW, Bhatt A, Tien LT, Zheng B, Simpson KL, Lin RC, Cai Z, Kumar P, Pang Y. Exposure to serotonin adversely affects oligodendrocyte development and myelination in vitro. *J Neurochem*. 2015;133(4):532–543. doi: [10.1111/jnc.12988](https://doi.org/10.1111/jnc.12988)
145. Thomas Broome S, Louangaphay K, Keay KA, Leggio GM, Musumeci G, Castorina A. Dopamine: an immune transmitter. *Neural Regen Res*. 2020;15(12):2173–2185. doi: [10.4103/1673-5374.284976](https://doi.org/10.4103/1673-5374.284976)
146. Channer B, Matt SM, Nickoloff-Bybel EA, Pappa V, Agarwal Y, Wickman J, Gaskill PJ. Dopamine, Immunity, and Disease. *Pharmacol Rev*. 2023;75(1):62–158. doi: [10.1124/pharmrev.122.000618](https://doi.org/10.1124/pharmrev.122.000618)
147. McKenna F, McLaughlin PJ, Lewis BJ, Sibbring GC, Cummerson JA, Bowen-Jones D, Moots RJ. Dopamine receptor expression on human T- and B-lymphocytes, monocytes, neutrophils, eosinophils and NK cells: a flow cytometric study. *J Neuroimmunol*. 2002;132(1–2):34–40. doi: [10.1016/s0165-5728\(02\)00280-1](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(02)00280-1)
148. Pacheco R. Targeting dopamine receptor D3 signaling in inflammation. *Oncotarget*. 2017;8(5):7224–7225. doi: [10.18632/oncotarget.14601](https://doi.org/10.18632/oncotarget.14601)
149. Elgueta D, Aymerich MS, Contreras F, Montoya A, Celorrio M, Rojo-Bustamante E, Riquelme E, González H, Vásquez M, Franco R, Pacheco R. Pharmacologic antagonism of dopamine receptor D3 attenuates neurodegeneration and motor impairment in a mouse model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*. 2017;113(PtA):110–123. doi: [10.1016/j.neuropharm.2016.09.028](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.09.028)
150. Hodo TW, Prudente de Aquino MT, Shimamoto A, Shanker A. Critical Neurotransmitters in the Neuroimmune Network. *Front Immunol*. 2020;11:1869. doi: [10.3389/fimmu.2020.01869](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01869)
151. Vidal PM, Pacheco R. The Cross-Talk Between the Dopaminergic and the Immune System Involved in Schizophrenia. *Front Pharmacol*. 2020;11:394. doi: [10.3389/fphar.2020.00394](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00394)
152. Brito-Melo GE, Nicolato R, de Oliveira AC, Menezes GB, Lélis FJ, Avelar RS, Sá J, Bauer ME, Souza BR, Teixeira AL, Reis HJ. Increase in dopaminergic, but not serotonergic, receptors in T-cells as a marker for schizophrenia severity. *J Psychiatr Res*. 2012;46(6):738–742. doi: [10.1016/j.jpsychires.2012.03.004](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.03.004)
153. Boneberg EM, von Seydlitz E, Pröpster K, Watzl H, Rockstroh B, Illges H. D3 dopamine receptor mRNA is elevated in T cells of schizophrenic patients whereas D4 dopamine receptor mRNA is reduced in CD4 + T cells. *J Neuroimmunol*. 2006;173(1–2):180–187. doi: [10.1016/j.jneuroim.2005.11.018](https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2005.11.018)
154. Mancini M, Natoli S, Gardoni F, Di Luca M, Pisani A. Dopamine Transmission Imbalance in Neuroinflammation: Perspectives on Long-Term COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5618. doi: [10.3390/ijms24065618](https://doi.org/10.3390/ijms24065618)
155. Felger JC, Miller AH. Cytokine effects on the basal ganglia and dopamine function: The subcortical source of inflammatory malaise. *Front Neuroendocrinol*. 2012;33:315–327. doi: [10.1016/j.yfrne.2012.09.003](https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.09.003)
156. Quintero-Villegas A, Valdés-Ferrer SI. Role of 5-HT<sub>7</sub> receptors in the immune system in health and disease. *Mol Med*. 2019;26(1):2. doi: [10.1186/s10020-019-0126-x](https://doi.org/10.1186/s10020-019-0126-x)
157. Krabbe G, Matyash V, Pannasch U, Mamer L, Boddeke HW, Kettenmann H. Activation of serotonin receptors promotes microglial injury-induced motility but attenuates phagocytic activity. *Brain Behav Immun*. 2012;26(3):419–428. doi: [10.1016/j.bbi.2011.12.002](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.12.002)

158. Mahé C, Loetscher E, Dev KK, Bobirnac I, Otten U, Schoeffter P. Serotonin 5-HT<sub>7</sub> receptors coupled to induction of interleukin-6 in human microglial MC-3 cells. *Neuropharmacology*. 2005;49(1):40–47. doi: [10.1016/j.neuropharm.2005.01.025](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2005.01.025)
159. Turkin A, Tuchina O, Klempin F. Microglia Function on Precursor Cells in the Adult Hippocampus and Their Responsiveness to Serotonin Signaling. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:665739. doi: [10.3389/fcell.2021.665739](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.665739)

**Сведения об авторе**

*Наталья Степановна Коломеец*, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория клинической нейроморфологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3710-8456>  
 ns-kolomeets@mail.ru

**Information about the author**

*Natalya S. Kolomeets*, Dr. of Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Neuropathology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3710-8456>  
 ns-kolomeets@mail.ru

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
 There is no conflict of interests.*

Дата поступления 30.05.2023  
 Received 30.05.2023

Дата рецензирования 06.09.2023  
 Revised 06.09.2023

Дата принятия 25.09.2023  
 Accepted for publication 25.09.2023

## Послеоперационные психозы у пациентов с глиомами головного мозга

Олег Семенович Зайцев, Натан Петрович Ильев, Ольга Арсеньевна Максакова

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Олег Семенович Зайцев, [Ozaitsev@nsi.ru](mailto:Ozaitsev@nsi.ru)

### Резюме

**Обоснование:** несмотря на распространенное мнение, что психозы нередко развиваются после операции у нейрохирургических пациентов, эти расстройства до настоящего времени остаются практически не изученными. **Цель:** на основании анализа научной литературы получить представление о состоянии и перспективах исследования проблемы психозов, возникающих после операций по поводу глиом головного мозга. **Материалы и методы:** работа представляет собой обзор предметного поля; поиск публикаций по ключевым словам «послеоперационный психоз», «послеоперационный делирий», «глиомы головного мозга», «нейрохирургия», «краниотомия» проведен в базах Medline/PubMed, Scopus, Web of Science, РИНЦ и других источниках за последние 20 лет. **Заключение:** терминологические разночтения и недостатки различных видов верификации психотических расстройств препятствуют сопоставлению результатов исследования послеоперационных психозов у пациентов с глиомами головного мозга в нейрохирургии и общехирургической практике. Следствием этого становятся расхождения в результатах эпидемиологических исследований — вероятность появления послеоперационного психоза у пациентов с глиомами головного мозга варьируется от 4 до 29%. Попытки определения факторов риска, необходимых и достаточных для прогноза возникновения психоза, также не приводят к информативным результатам. По данным научных публикаций, около 80 показателей претендуют на эту роль (пол, возраст, преморбидные заболевания, предоперационное психическое состояние, злокачественность опухоли, варианты нейрохирургических вмешательств и т.д.). Этот перечень не содержит концептуально важные особенности, такие как профиль индивидуальной асимметрии мозга, латерализация опухоли и др., что приводит к противоречиям в подходах к лечению и профилактике постоперационных психотических расстройств. Прежде чем оценивать эффективность основных лекарственных средств (дексмететомидин, ГАМКергические, антипсихотические препараты и др.) и нелекарственных воздействий, необходимо ясное понимание феномена со всеми вариантами клинических проявлений заболевания и их индивидуальными особенностями.

**Ключевые слова:** глиомы головного мозга, послеоперационный психоз, послеоперационный делирий, факторы риска развития психоза

**Для цитирования:** Зайцев О.С., Ильев Н.П., Максакова О.А. Послеоперационные психозы у пациентов с глиомами головного мозга. *Психиатрия*. 2023;21(7):65–75. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-65-75>

### REVIEW

UDC 616.893; 616.831-006.484

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-65-75>

## Postoperative Psychoses in Patients with Brain Gliomas

Oleg S. Zaitsev, Nathan P. Ilyev, Olga A. Maksakova

Federal State Autonomous Institution “N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Corresponding author: Oleg Semenovich Zaitsev, [Ozaitsev@nsi.ru](mailto:Ozaitsev@nsi.ru)

### Summary

**Background:** despite the widespread opinion that psychoses are common after surgery in neurosurgical patients, they remain practically unexplored to date. **Objective:** based on the analysis of scientific literature to get an idea of the state and prospects of studying the problem of psychoses arising after operations for brain gliomas. **Materials and methods:** the work is a scoping review; the main method used was the search for publications by the keywords “postoperative psychosis”, “postoperative delirium”, “brain gliomas”, “neurosurgery”, “craniotomy” conducted in the Medline/PubMed, Scopus, Web of Science, RISC and other sources over the past 20 years. **Conclusion:** studies of postoperative psychoses in patients with brain gliomas and comparison of results in neurosurgery and general surgical practice are hindered by terminological dissonance and shortcomings of various types of verification of postoperative psychotic disorders. This manifests itself both at the epidemiological data (the probability of

occurrence ranges from 4 to 29%), and in determining the risk factors necessary and sufficient to predict the onset of psychosis: according to literature data. About 80 indicators claim this role (gender, age, premorbid diseases, preoperative mental state, tumor malignancy, options for neurosurgical interventions, etc.) while the list does not contain conceptually important features, such as the profile of individual brain asymmetry, tumor lateralization, etc. These problems lead to controversy in approaches to treatment and prevention of postoperative psychotic disorders. Before evaluating the effectiveness of the main drugs (dexmedetomidine, GABA-ergics, antipsychotics, etc.) and non-drugs influences, one must understand the phenomenon clearly with all the individual characteristics and variants of disease manifestations.

**Keywords:** brain gliomas, postoperative psychosis, postoperative delirium, risk factors

**For citation:** Zaitsev O.S., Ilyaev N.P., Maksakova O.A. Postoperative Psychoses in Patients with Brain Gliomas. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(7):65–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-65-75>

## ВВЕДЕНИЕ

После любых хирургических вмешательств весьма вероятно возникновение новых и/или усугубление уже имеющихся психических расстройств. Наиболее грозными из них являются психотические состояния, развитие которых сопряжено с удлинением сроков госпитализации и лечения, ухудшением прогноза основного заболевания, что ведет к значимому увеличению затрат системы здравоохранения [1].

Несмотря на распространенное мнение, что психозы нередко развиваются после операции у нейрохирургических пациентов [2], до настоящего времени они остаются практически не изученными. В частности, большинство нейропсихиатрических исследований пациентов с глиальными опухолями в послеоперационном периоде посвящено изучению когнитивных и эмоциональных (тревожных и депрессивных), но не проблеме психотических расстройств [3].

**Цель обзора** — на основании анализа научной литературы сформировать представление о состоянии и перспективах исследования проблемы психозов, возникающих после операций по поводу глиом головного мозга.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для составления обзора предметного поля в качестве основного метода использовался поиск публикаций в базах Medline/PubMed, Scopus, Web of Science, РИНЦ и других источниках за последние 20 лет по ключевым словам «послеоперационный психоз», «послеоперационный делирий», «глиомы головного мозга», «нейрохирургия», «краниотомия». Критериями отбора публикаций были поддержанные всеми авторами настоящего обзора суждения о достаточной информативности и достоверности данных в анализируемых публикациях.

## ДЕФИНИЦИИ И КЛАССИФИКАЦИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ПСИХОЗОВ

Послеоперационный психоз можно определить как выраженное нарушение психической деятельности, возникающее у пациентов в первые дни после хирургического вмешательства.

В психиатрии под психозом понимается состояние, при котором психические реакции отчетливо

противоречат реальной ситуации, что отражается в расстройстве восприятия происходящего и дезорганизации поведения [4].

Характерными для послеоперационного психоза признаками считают изменение сознания, внимания, расстройства восприятия и мышления (иллюзии, галлюцинации, бредовую симптоматику), когнитивные нарушения, дезориентировку, расстройства сна (бессонницу или нарушение циркадного ритма).

В научных публикациях и клинической практике врачей психиатрических специальностей (неврологов, реаниматологов, хирургов и др.) существует тенденция все послеоперационные психозы называть делирием. Для диагностики делирия используют различные инструменты (шкалы): метод оценки спутанности в отделении интенсивной терапии CAM-ICU [5], 4AT-тест [6], Ричмондскую шкалу возбуждения–седации (RASS) [7] и др. Практически все врачи и исследователи признают отсутствие идеального экспресс-метода диагностики делирия.

Необходимо отметить, что применение вышеприведенных методов (шкал) для оценки состояния пациентов с глиомами головного мозга затруднительно вследствие весьма распространенных в этих случаях пред- и послеоперационных очаговых выпадений высших психических функций — речи, счета, гнозиса, различных видов памяти и др. При этой патологии предпочтительны клинические, в первую очередь психопатологические методы исследования.

В классическом психиатрическом понимании делирий определяется как вид помрачения сознания, клинически проявляющийся наплывом зрительных галлюцинаций, ярких чувственных парейдолий и резко выраженным двигательным возбуждением [8]. Многие из вариантов, описываемые врачами других специальностей как делирий, с психиатрической точки зрения являются спутанностью сознания или даже оглушением. Термин «спутанность» наиболее часто применяется в отношении характеристики расстройства сознания с сочетанием как бессвязности или дезинтеграции психических процессов, так и продуктивной симптоматики, однако в отдельных работах геронтопсихиатров определяется как «остро развивающееся состояние когнитивной недостаточности, чаще всего протекающее на фоне нарушения сознания» [9].

Общепризнанной классификации послеоперационных психозов нет. Среди послеоперационных делириев выделяют: 1) гиперактивный, протекающий

с возбуждением, беспокойством, раздражением, галлюцинациями и бредом; 2) гипоактивный — со снижением двигательной активности, вялостью, сонливостью, отгороженностью, трудностью привлечения внимания; 3) смешанный вариант [10–20]. При этом подчеркивается, что смешанный вариант наблюдается существенно чаще по сравнению с остальными.

При неполном перечне проявлений делирия синдром определяется как «субсиндромальный делирий» [21–24].

По времени возникновения и длительности отдельно выделяют острейший (эмерджентный, постнаркозный, возникающий и длящийся первые часы после операции) и собственно послеоперационный психоз, обнаруживающийся в первые несколько дней в виде делирия [25–27] или ажитации [28].

По данным предварительного анализа собственного клинического опыта авторов настоящего обзора послеоперационные психозы проявляются чаще всего тремя основными компонентами: 1) психомоторным возбуждением; 2) спутанностью сознания; 3) галлюцинациями и/или бредом. Они существуют по отдельности или в сочетании друг с другом. Оценка наличия, вида и выраженности каждого из этих компонентов необходима для индивидуальной характеристики психоза у конкретного пациента.

В нейрохирургической практике, в частности при повреждениях мозга, делирий отмечается редко [29]. Дезинтегрированное сознание представлено состояниями спутанности. Основные виды спутанности сознания выделены по преимущественным клиническим проявлениям: 1) спутанность на фоне аспонтанности; 2) амнестическая и 3) речедвигательная спутанность [30, 31].

### ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ

Данные о распространенности психозов у пациентов с глиальными опухолями головного мозга крайне скудны: большинство публикаций о психозах, в том числе послеоперационных, у пациентов с глиомами представляют собой описание отдельных клинических случаев.

Однако следует обратить внимание на три недавние публикации, касающиеся эпидемиологии психозов после удаления опухоли головного мозга без учета гистологической картины.

В одной из них приведены результаты метаанализа, основанного на изучении 500 пациентов, перенесших резекцию опухоли головного мозга. Послеоперационный психоз был диагностирован у 93 (18,6%) из них. У пациентов с психозом значимо чаще, чем у пациентов без психоза, отмечались: 1) 30-дневная смертность (9,78% против 1,48%); 2) необходимость фиксации (42,39% против 5,91%); 3) более длительная госпитализация (в среднем 14,3 дня против 6,3 дня) и 4) пожилой возраст пациентов (57,3% против 26,11%). Средний возраст пациентов с послеоперационным психозом

был выше, чем у пациентов без психоза ( $62,6 \pm 12,4$  и  $57,2 \pm 15,4$  года соответственно) [32].

В другой работе провели ретроспективный анализ группы из 522 пациентов, перенесших плановую операцию по удалению опухоли головного мозга. Среди них послеоперационный психоз выявлен только у 22 пациентов (4,2%) [33].

Еще в одном многоцентровом исследовании, посвященном вероятности развития послеоперационного психоза после краниотомии, выполненной для удаления опухоли мозга, из 123 обследованных у 35 (29%) отмечалось возбуждение в первые 12 часов после операции. В дальнейшем у 28 из них (23% от общего числа и 80% среди тех, у кого отмечено возбуждение) развился послеоперационный психоз [28].

После краниотомии, проведенной для осуществления нейрохирургических операций по поводу церебральных метастазов 153 пациентам, делирий развился у 14 (9,2%) из них [34].

Значительно более обширны сведения о частоте возникновения психозов после хирургических вмешательств по поводу соматической патологии. В частности, после кардиохирургических вмешательств острые психозы (чаще всего определяемые как делирий) возникают в 3–12% наблюдений [35, 36]. Они являются прогностически неблагоприятным фактором течения послеоперационного периода [37]. По данным метаанализа, у больных с переломом шейки бедра (выборка более 100 тыс.) послеоперационный психоз возникает в 17% случаев [38]. Частота послеоперационного психоза при урологической патологии достигает 30% после тотальной нефрэктомии и отмечается значительно реже (10%) при частичной нефрэктомии и других операциях по поводу заболеваний простаты и мочевого пузыря [39].

### ФАКТОРЫ РИСКА

В научной литературе каких-либо данных о факторах риска возникновения психоза у пациентов с глиальными опухолями головного мозга не обнаружено, но нашлось несколько исследований, касающихся пациентов с нейрохирургической патологией в целом.

В одном из приведенных выше ретроспективных исследований в качестве главного фактора риска послеоперационного психоза указывается возраст старше 65 лет, повышающий риск развития психоза в пять раз, а также низкий уровень образования [33].

В другой уже упомянутой работе были выявлены следующие предикторы развития послеоперационного психоза: мужской пол, длительный прием антидепрессантов и бензодиазепинов в анамнезе, фронтальный доступ, длительный наркоз, эндотрахеальная интубация [28].

Кроме того, была выявлена зависимость между степенью злокачественности опухоли и развитием делирия после выхода из наркоза. У пациентов со злокачественными опухолями риск развития делирия

был в четыре раза выше, чем при доброкачественных новообразованиях. Также риск возникновения делирия увеличивался в три раза при фронтальном доступе [40].

Предполагается, что условия пребывания в отделении интенсивной терапии: фиксация пациента, интубационная трубка, мочевого катетер, центральный венозный катетер, депривация сна также могут провоцировать развитие послеоперационного психоза [2]. Полагают, что психоз может быть обусловлен и приемом кортикостероидов, часто используемых в ведении (лечении) пациентов с глиомами [41].

Остается невыясненным, влияет ли латерализация опухоли на вероятность и вид послеоперационного психоза. Только в одном исследовании психических нарушений у пациентов с опухолями височных долей, проведенном в Центре нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко, обнаружено, что учащение психотической симптоматики с 4 до 11% в первые две недели после операции происходит за счет появления зрительных иллюзий и галлюцинаций преимущественно при правосторонней локализации опухоли. В более отдаленные сроки (от 6 до 12 мес.) у 2–5% пациентов возникают преимущественно бредовые расстройства, отмеченные только при поражении левой височной доли [42].

После удаления церебральных метастазов группа с развитием делирия по сравнению с остальными пациентами отличалась большей долей мужчин (85,7% против 43,9%), более старшим возрастом ( $67,4 \pm 10,9$  против  $57,6 \pm 11,0$ ), а также частотой формирования послеоперационной гематомы (50% против 12,9%). При дальнейшем анализе (устранении влияния факторов пола и возраста) значимым для развития делирия оказалось наличие послеоперационного остатка опухоли [34].

В исследованиях послеоперационных психозов у пациентов, подвергнутых спинальной нейрохирургии, отмечен повышенный риск делирия у пациентов с низким уровнем гемоглобина [43, 44], что, вероятно, связано с меньшим резервом при большой кровопотере и сниженной оксигенацией головного мозга [45].

В научных обзорах, посвященных соматической патологии, описывается не менее 80 факторов, коррелирующих с возникновением послеоперационных психозов. Один из них — тип операции: делирий развивается после хирургических вмешательств по поводу патологии сердечно-сосудистой системы в 8,3% случаев; после замены тазобедренного сустава — в 16–62% случаев; при внутрибрюшной и внутригрудной патологии — в 9,6% [46].

Но одним из самых главных факторов риска развития послеоперационного психоза при соматической патологии, так же как и при нейрохирургических заболеваниях, является возраст старше 65 лет [47–56]. Послеоперационный психоз развивается чаще у пациентов с психическими заболеваниями [57, 58], когнитивными нарушениями [13].

Среди соматических заболеваний, повышающих риск делирия: 1) сахарный диабет [56, 59]; 2) инсульт; 3) заболевания почек; 4) мерцательная аритмия [12, 60]; 5) гипертоническая болезнь [61].

Способствуют возникновению психоза назначение дофамина (дофаминомиметиков) [54], лечение антихолинергическими препаратами, гематокрит менее 30%, кардиогенный шок, гипоальбуминемия, а также остро возникшие инфекции в послеоперационном периоде [13], гипертермия, сердечные аритмии, высокий уровень глюкозы, натрия и мочевины в сыворотке крови [12, 62].

Потенциальными факторами риска развития послеоперационного психоза при вмешательствах на тазобедренном суставе могут служить низкий индекс массы тела, курение и снижение зрения [63–65].

Найдена связь высокого уровня белка S-100 в плазме крови с частотой развития делирия в кардиальной хирургии у пациентов с переломом бедра [66] и сепсис-индуцированным делирием [67]. В исследовании 78 пациентов с переломом бедра значимым фактором риска послеоперационного делирия, развившимся у 40 пациентов, оказалось наличие высокого уровня невротизма, что было особенно существенным при региональной анестезии; среди других факторов было преморбидное использование бензодиазепинов и антидепрессантов, а также выраженность когнитивных расстройств, оцененных с помощью MMSE [68].

При изучении послеоперационного делирия у детей обнаружено, что этот синдром более вероятен при наличии предоперационной тревоги, повышенной эмоциональности, активности, импульсивности и низкой социальной адаптации [25].

## ЛЕЧЕНИЕ

Первостепенными задачами в лечении пациента с послеоперационным психозом являются своевременная диагностика с возможно более ранним обнаружением возможной причины или вероятных факторов, способствующих возникновению психоза. Если устранение патологических факторов и немедикаментозные воздействия оказались неэффективными, следует перейти к фармакологическому лечению.

Одним из самых перспективных в лечении делириозного возбуждения в условиях реанимационного отделения является избирательный  $\alpha_2$ -адреномиметик *дексмедетомидин*, анксиолитический и седативный эффект которого реализуется за счет активации  $\alpha_2$ -рецепторов голубого пятна. Его избирательность обеспечивает относительную безопасность применения: среди значимых побочных эффектов препарата отмечаются в основном гипотония и брадикардия. Эффективность лечения дексмедетомидином была доказана при сравнении этого препарата с пропофолем [69] и с плацебо [70].

Стимулятор ГАМК-рецепторов *пропофол* широко применяется в случаях послеоперационного возбуждения

в отделении интенсивной терапии из-за его быстрого седативного эффекта и быстрого пробуждения при прекращении его введения [71]. С другой стороны, показано, что применение пропофола приводит к нарастанию изменений структуры сна, и так зачастую нарушенной при послеоперационных психозах, поэтому не может быть рекомендовано для седации больных с делирием [72]. Альтернативой могут стать небензодиазепиновые транквилизаторы, например *аминофенилмасляная кислота*, которая успешно используется как самостоятельно, так и в комбинации с атипичными нейролептиками, в том числе на выходе из комы [73].

*Бензодиазепины* обладают синергическим влиянием в отношении ГАМКергической системы. Для купирования возбуждения может быть применен *мидазолам*, но нельзя забывать о том, что этот препарат, как и другие бензодиазепины (лоразепам, диазепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин), может способствовать развитию делирия, увеличивая его риск в 2–3 раза [74]. По данным системного обзора, бензодиазепины в лечении послеоперационного делирия использовать не рекомендуется, поскольку они усугубляют гипеоактивный делирий [75]. В клиническом руководстве, разработанном Американской гериатрической ассоциацией, также не считают возможным использовать эти препараты при гиперактивном делирии или возбуждении, за исключением случаев, когда в основе развития психоза был алкогольный абстинентный синдром [76].

При гипеоактивном делирии возможно использование психостимуляторов, например *метилфенидата*, при применении которого у 14 тяжелых онкологических пациентов произошли не только редукция симптомов делирия, но и улучшение когнитивных функций, оцененных с помощью MMSE с увеличением суммарного балла с  $20,9 \pm 4,9$  до  $24,9 \pm 4,7$  [77].

*Антипсихотики (нейролептики)* традиционно применяются при психомоторном возбуждении, бреде и галлюцинациях, гиперактивном делирии.

Наибольший опыт применения при послеоперационных психозах накоплен в отношении *галоперидола*, доступного как в парентеральной, так и в пероральной форме, редко вызывающего гиперседацию и гипотонию. Однако этот препарат может затруднять сердечную проводимость (удлинять интервал Q–T), а также вызывать экстрапирамидные нарушения, особенно у пациентов с поражениями головного мозга (в том числе с нейроонкологическими). Нет объективных данных, что действие галоперидола снижает продолжительность психоза у взрослых пациентов в отделениях интенсивной терапии [18]. Более того, есть данные, что этот препарат, так же как *клонидин*, может удлинять длительность делирия. В проспективном исследовании 3614 пациентов реанимационного отделения, у 1165 из которых развился делирий, этот синдром длился существенно короче, если не применяли галоперидол, клонидин или их сочетание [78].

*Фенотиазины*, такие как *хлорпромазин*, не рекомендуется использовать для коррекции делириозного

состояния, в частности, из-за того, что они имеют холинолитическое действие, повышая риск гипотензии, тахикардии и сердечной аритмии [79, 80], а также усугубляя когнитивные нарушения и риск делирия.

В клинических рекомендациях, посвященных лечению боли, агитации и делирия у пациентов, находящихся в реанимационном отделении, в качестве альтернативы типичным антипсихотикам предлагаются атипичные — *рисперидон*, *оланзапин*, *кветиапин* и др. [18]. Многоцентровое рандомизированное проспективное исследование, посвященное лечению делирия у 100 пациентов с помощью *оланзапина* и *галоперидола*, показало, что нет существенной разницы в эффективности и безопасности этих двух препаратов [81]. Аналогичные результаты были получены и в более раннем исследовании на несколько меньшем количестве пациентов, но было отмечено, что применение оланзапина сопровождалось меньшим числом экстрапирамидных побочных эффектов [82]. При исследовании спутанности у пациентов геронтопсихиатрического профиля отмечено, что использование атипичных нейролептиков предпочтительнее применения галоперидола.

В качестве альтернативы нейролептикам, особенно при расстройствах сна, рассматривается использование седативных антидепрессантов со снотворным действием — *тразодона* или *миансерина* [83, 84].

Опыт группы психиатрических исследований НМИЦ нейрохирургии показывает, что при лечении психотических явлений у пациентов с поражениями мозга психотропные препараты следует выбирать в зависимости от синдрома: седативные ноотропы (аминофенилмасляная кислота) — при спутанности сознания; транквилизаторы (клоназепам, диазепам) — только при алкогольном делирии; антиконвульсанты (барбитураты, вальпроаты) — при сумеречном состоянии сознания; нейролептики либо при стойком, не купирующемся другими средствами нецеленаправленном возбуждении (предпочтительно кветиапин или оланзапин), либо при признаках помрачения сознания (в том числе при делирии) с галлюцинациями и бредом (рисперидон или зипрасидон); вальпроаты и нейролептики (перциазин, малые дозы рисперидона) — при дисфории и агрессии [31]. Возможность использования данного алгоритма при лечении послеоперационных психозов у пациентов с опухолями головного мозга подлежит обоснованию в дальнейших исследованиях.

## ПРОФИЛАКТИКА

В настоящее время нет доказанных способов профилактики послеоперационных психозов даже в группах повышенного риска их возникновения.

Обнадеживающие результаты получены на небольших выборках пациентов: частота делирия, послеоперационного возбуждения может быть уменьшена, например, с помощью небольших доз рисперидона [85], предоперационным введением *габапентина* [86], интраоперационным введением *сульфата магния*

и послеоперационном ацетаминофена (парацетамола) [87]. Однако в настоящее время это не подтверждается данными более масштабных исследований.

Проведенные рандомизированные исследования, охватывающие большое число наблюдений, часто приводят к выводу, что предлагаемые способы профилактики неэффективны, а иногда даже вредны.

Так, по данным исследования, которое включало 1800 пациентов с высоким риском делирия, профилактическое назначение галоперидола не привело ни к снижению вероятности делирия, ни к снижению смертности в течение 28 дней [81]. В другом исследовании с рандомизированным интраоперационным применением у 672 пациентов разных доз кетамин и плацебо установлено, что исследуемый препарат не уменьшает частоту делирия, а в больших дозах сопряжен со значимо более высоким риском послеоперационных галлюцинаций и ночных кошмаров [88].

В качестве профилактики послеоперационных психозов можно использовать не только фармпрепараты. Как упоминалось выше, предоперационное психическое состояние пациента оказывает существенное влияние на исход операции. Информированный пациент с сохраненными когнитивными функциями может сообщить лечащему врачу о повышенной тревоге. Однако чаще ситуативная тревога, страх перед операцией или депрессия проявляются в поведенческих нарушениях. Именно поэтому важно проводить психологическую подготовку пациента к хирургическому вмешательству, а также готовить его к возможным ограничениям в послеоперационном периоде [89].

Для профилактики делирия рекомендуется наблюдение за временем, улучшение сна за счет минимизации света и шума, повышение подвижности пациентов за счет ранней реабилитации и физических упражнений, коррекция нарушений слуха и/или зрения с помощью слуховых аппаратов или очков [90]. Такие мероприятия в раннем послеоперационном периоде уменьшают или сокращают частоту и продолжительность делирия, улучшают ориентировку в окружающем, стимулируют восстановление когнитивных процессов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблема послеоперационных психозов у пациентов с глиомами головного мозга, несмотря на актуальность, находится только в начале своего изучения и требует дальнейших исследований, сопоставимости которых мешают разночтения в терминологии и способах верификации послеоперационных психотических расстройств. Это сказывается на достоверности суждений о вероятности развития психозов после операции, которая, по данным литературы, находится в диапазоне от 4 до 29%. Подлежат уточнению такие факторы риска, как пол, возраст, преморбидные заболевания, предоперационное психическое состояние, злокачественность опухоли, варианты

нейрохирургических вмешательств и их осложнения, а также профиль индивидуальной асимметрии мозга, латерализация опухоли и др.

Наиболее далеки от решения вопросы о лечении и профилактике послеоперационных психотических расстройств. Целесообразно дальнейшее исследование эффективности дексмететомидина, ГАМКергических препаратов, антипсихотических и других лекарственных средств, при этом необходимо изучение предикторов эффективности каждого из изучаемых препаратов, разработка персонализированных программ для разных континентов пациентов с учетом их индивидуальных особенностей и вариантов клинических проявлений психоза.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, Cherubini A, Jones C, Kehlet H, MacLulich A, Radtke F, Riese F, Slooter AJ, Veyckemans F, Kramer S, Neuner B, Weiss B, Spies CD. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(4):192–214. doi: [10.1097/EJA.0000000000000594](https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000594)
2. Shah AH, Gordon CE, Bregy A, Shah N, Komotar RJ. Considering iatrogenic psychosis after malignant glioma resection. *BMJ Case Rep.* 2014;23;2014:bcr2013201318. doi: [10.1136/bcr-2013-201318](https://doi.org/10.1136/bcr-2013-201318)
3. Keng A, Stewart DE, Sheehan KA. Examining the neuropsychiatric sequelae postsurgical resection of adult brain tumors through a scoping review. *Psychosomatics.* 2020;61(3):209–219. doi: [10.1016/j.psym.2019.12.008](https://doi.org/10.1016/j.psym.2019.12.008) Epub 2020 Jan 11.
4. Снежневский АВ. Введение. В книге: Руководство по психиатрии (под ред. А.С. Тиганова). М.: Медицина, 1999;1:17–26. Snezhnevskij AV. Vvedenie. V kn.: Rukovodstvo po psikiatrii (red. A.S. Tiganov). M.: Medicina, 1999;1:17–26. (In Russ.).
5. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med.* 2001;29(7):1370–1379. doi: [10.1097/00003246-200107000-00012](https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00012)
6. Bellelli G, Morandi A, Davis DH, Mazzola P, Turco R, Gentile S, Ryan T, Cash H, Guerini F, Torpilliesi T, Del Santo F, Trabucchi M, Annoni G, MacLulich AM. Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people. *Age Ageing.* 2014;43(4):496–502. doi: [10.1093/ageing/afu021](https://doi.org/10.1093/ageing/afu021)
7. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in

- adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1338–1344. doi: [10.1164/rccm.2107138](https://doi.org/10.1164/rccm.2107138)
8. Тиганов АС. Помрачение сознания. В книге: Руководство по психиатрии (под ред. А.С. Тиганова). М.: Медицина, 1999;1:54–61.  
Tiganov AS. Pomrachenie soznaniya. V kn.: Rukovodstvo po psikiatrii (red. A.S. Tiganov). M.: Medicina, 1999;1:54–61. (In Russ.).
  9. Колыхалов ИВ, Фёдорова ЯБ, Гаврилова СИ. Состояние спутанности у пожилых пациентов с деменцией. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2013;113(7–2):25–31. Kolykhalov IV, Fedorova IaB, Gavrilova SI. Mental confusion in elderly patients with dementia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(7–2):25–31. (In Russ.).
  10. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK, Ely EW. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(3):479–484. doi: [10.1111/j.1532-5415.2005.00621](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.00621)
  11. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Costabile S, Truman Pun B, Dittus R, Ely EW. Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 2007;33(10):1726–1731. doi: [10.1007/s00134-007-0687-y](https://doi.org/10.1007/s00134-007-0687-y)
  12. Meagher DJ, O’Hanlon D, O’Mahony E, Casey PR, Trzepacz PT. Relationship between symptoms and motoric subtype of delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12(1):51–56. doi: [10.1176/jnp.12.1.51](https://doi.org/10.1176/jnp.12.1.51)
  13. Jannati Y, Bagheri-Nesami M, Sohrabi M, Yazdani-Cherati J, Mazdarani S. Factors associated with post-surgical delirium in patients undergoing open heart surgery. *Oman Med J*. 2014;29(5):340–345. doi: [10.5001/omj.2014.91](https://doi.org/10.5001/omj.2014.91)
  14. Chang YL, Tsai YF, Lin PJ, Chen MC, Liu CY. Prevalence and risk factors for postoperative delirium in a cardiovascular intensive care unit. *Am J Crit Care*. 2008;17(6):567–575. PMID: 18978241.
  15. Cerejeira J, Mukaetova-Ladinska EB. A clinical update on delirium: from early recognition to effective management. *Nurs Res Pract*. 2011;2011:875196. doi: [10.1155/2011/875196](https://doi.org/10.1155/2011/875196) Epub 2011 Jun 16.
  16. Page VJ, Navarange S, Gama S, McAuley DF. Routine delirium monitoring in a UK critical care unit. *Crit Care*. 2009;13(1):R16. doi: [10.1186/cc7714](https://doi.org/10.1186/cc7714)
  17. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, Gordon SM, Canonico AE, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med*. 2010;38(7):1513–1520. doi: [10.1097/CCM.0b013e3181e47be1](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181e47be1)
  18. Bush SH, Bruera E. The assessment and management of delirium in cancer patients. *Oncologist*. 2009;14(10):1039–1049. doi: [10.1634/theoncologist.2009-0122](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0122) Epub 2009 Oct 6.
  19. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BR, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R; American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013;41(1):263–306. doi: [10.1097/CCM.0b013e3182783b72](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182783b72)
  20. Simeone S, Pucciarelli G, Perrone M, Teresa R, Gargiulo G, Guillari A, Castellano G, Tommaso LD, Niola M, Iannelli G. Delirium in ICU patients following cardiac surgery: An observational study. *J Clin Nurs*. 2018;27(9–10):1994–2002. doi: [10.1111/jocn.14324](https://doi.org/10.1111/jocn.14324) Epub 2018 Apr 25.
  21. Cole M, McCusker J, Dendukuri N, Han L. The prognostic significance of subsyndromal delirium in elderly medical inpatients. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(6):754–760. doi: [10.1046/j.1365-2389.2003.51255.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2389.2003.51255.x)
  22. Ouimet S, Riker R, Bergeron N, Cossette M, Kavanagh B, Skrobik Y. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med*. 2007;33(6):1007–1013. doi: [10.1007/s00134-007-0618-y](https://doi.org/10.1007/s00134-007-0618-y) Epub 2007 Apr 3.
  23. Marcantonio E, Ta T, Duthie E, Resnick NM. Delirium severity and psychomotor types: their relationship with outcomes after hip fracture repair. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(5):850–857. doi: [10.1046/j.1532-5415.2002.50210.x](https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50210.x) PMID: 12028171.
  24. Levkoff SE, Liptzin B, Cleary PD, Wetle T, Evans DA, Rowe JW, Lipsitz LA. Subsyndromal Delirium. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1996;4(4):320–329. doi: [10.1097/00019442-199622440-00006](https://doi.org/10.1097/00019442-199622440-00006) Epub 2012 Aug 15.
  25. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Maranets I, McClain B, Gaal D, Mayes LC, Feng R, Zhang H. Preoperative anxiety and emergence delirium and postoperative maladaptive behaviors. *Anesth Analg*. 2004;99(6):1648–1654. doi: [10.1213/01.ANE.0000136471.36680.97](https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000136471.36680.97)
  26. Gu WJ, Zhou JX, Ji RQ, Zhou LY, Wang CM. Incidence, risk factors, and consequences of emergence delirium after elective brain tumor resection. *Surgeon*. 2022;20(5):e214–e220. doi: [10.1016/j.surge.2021.09.005](https://doi.org/10.1016/j.surge.2021.09.005) Epub 2021 Nov 12.
  27. Bharadwaj S, Kamath S, Chakrabarti D, Shetty P. Incidence of and Risk Factors for Emergence Delirium and Postoperative Delirium in Neurosurgical Patients- A Prospective Cohort Study. *Neurol India*. 2021;69(6):1579–1585. doi: [10.4103/0028-3886.333461](https://doi.org/10.4103/0028-3886.333461)
  28. Chen L, Xu M, Li GY, Cai WX, Zhou JX. Incidence, Risk Factors and Consequences of Emergence Agitation in Adult Patients after Elective Craniotomy for Brain Tumor: A Prospective Cohort Study. *PLoS One*. 2014;9(12):e114239. doi: [10.1371/journal.pone.0114239](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114239)
  29. Доброхотова ТА, Зайцев ОС. Психические нарушения при черепно-мозговой травме. В книге:

- Руководство по психиатрии (под ред. А.С. Тиганова). 1999;2:156–194.
- Dobrokhotova TA, Zaitsev OS. Psikhicheskie narusheniya pri cherepno-mozgovoј travme. V kn.: Rukovodstvo po psikhiiatrii (red. A.S. Tiganov). M.: Medicina. 1999;2:156–194. (In Russ.).
30. Зайцев ОС. Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы. М.: МЕДпресс-информ, 2011:336 с. Zaitsev OS. Psikhopatologija tzhzheloy cherepno-mozgovoј travmy. Moscow: MEDpress-inform, 2011:336 s. (In Russ.).
  31. Зайцев ОС. Психиатрические аспекты черепно-мозговой травмы и ее последствий. Москва: МЕДпресс-информ, 2021:104 с. Zaitsev OS. Psikhiatricheskie aspekty cherepno-mozgovoј travmy i ee posledstviy. Moscow: MEDpress-inform, 2011:104 s. (In Russ.).
  32. French J, Weber T, Ge B, Litofsky NS. Postoperative Delirium in Patients After Brain Tumor Surgery. *World Neurosurg.* 2021;155:e472–e479. doi: [10.1016/j.wneu.2021.08.089](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.08.089) Epub 2021 Aug 26.
  33. Budėnas A, Tamašauskas Š, Šliaužys A, Navickaitė I, Sidaraitė M, Pranckevičienė A, Deltuva VP, Tamašauskas A, Bunevičius A. Incidence and clinical significance of postoperative delirium after brain tumor surgery. *Acta Neurochir (Wien).* 2018;160(12):2327–2337. doi: [10.1007/s00701-018-3718-2](https://doi.org/10.1007/s00701-018-3718-2) Epub 2018 Nov 8.
  34. Yoo J, Joo B, Park J, Park HH, Park M, Ahn SJ, Suh SH, Kim JJ, Oh J. Delirium-related factors and their prognostic value in patients undergoing craniotomy for brain metastasis. *Front Neurol.* 2022;13:988293. doi: [10.3389/fneur.2022.988293](https://doi.org/10.3389/fneur.2022.988293)
  35. Baranowska K, Juszczak G, Dmitruk I, Knapp M, Tyścińska A, Jakubów P, Adamczuk A, Stankiewicz A, Hirnle T. Risk factors of neurological complications in cardiac surgery. *Kardiol Pol.* 2012;70(8):811–818. PMID: 22933214.
  36. Звягин РЮ, Шукевич ДЛ, Плотников ГП, Григорьев ЕВ. Обеспечение периоперационного периода у пациентов с коррекцией приобретенных клапанных пороков. Кемерово: ФГБНУ НИИ КПССЗ;2012:40 с. Zvjagin RJu, Shukevich DL, Plotnikov GP, Grigor'ev EV. Obespechenie perioperacionnogo perioda u pacien-tov s korrekciej priobretennyh klapannyh porokov. Kemerovo: FGBNU NII KPSSZ;2012:40 s. (In Russ.).
  37. Кренкель ГЛ. Структура и динамика психических расстройств у больных в дооперационном и раннем послеоперационном периодах при операциях на сердце. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2007;107(10):18–25. Krenkel GL. Structure and dynamics of mental disorders in patients before heart surgery and in the early postoperative period. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2007;107(10):18–25. (In Russ.).
  38. Wu J, Yin Y, Jin M, Li B. The risk factors for postoperative delirium in adult patients after hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2021;36(1):3–14. doi: [10.1002/gps.5408](https://doi.org/10.1002/gps.5408)
  39. Sato T, Hatakeyama S, Okamoto T, Yamamoto H, Hosogoe S, Tobisawa Y, Yoneyama T, Hashiba E, Yoneyama T, Hashimoto Y, Koie T, Hirota K, Ohyama C. Slow Gait Speed and Rapid Renal Function Decline Are Risk Factors for Postoperative Delirium after Urological Surgery. *PLoS One.* 2016;11(5):e0153961. doi: [10.1371/journal.pone.0153961](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153961)
  40. Gu WJ, Zhou JX, Ji RQ, Zhou LY, Wang CM. Incidence, risk factors, and consequences of emergence delirium after elective brain tumor resection. *Surgeon.* 2022;20(5):e214–e220. doi: [10.1016/j.surge.2021.09.005](https://doi.org/10.1016/j.surge.2021.09.005)
  41. Ross DA, Cetas JS. Steroid psychosis: a review for neurosurgeons. *J Neurooncol.* 2012;109(3):439–447. doi: [10.1007/s11060-012-0919-z](https://doi.org/10.1007/s11060-012-0919-z) Epub 2012 Jul 5.
  42. Лукшина АА, Ураков СВ, Лошаков ВА. Психические нарушения при внутримозговых опухолях височных долей. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова,* 2011;111(7):25–29. Lukshina AA, Urakov SV, Loshakov VA. Psychiatric disorders in temporal lobe gliomas. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2011;111(7):25–29. (In Russ.).
  43. Fineberg SJ, Nandyala SV, Marquez-Lara A, Oglesby M, Patel AA, Singh K. Incidence and risk factors for postoperative delirium after lumbar spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2013;38(20):1790–1796. doi: [10.1097/BRS.0b013e3182a0d507](https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3182a0d507)
  44. Nazemi AK, Gowd AK, Carmouche JJ, Kates SL, Albert TJ, Behrend CJ. Prevention and Management of Postoperative Delirium in Elderly Patients Following Elective Spinal Surgery. *Clin Spine Surg.* 2017;30(3):112–119. doi: [10.1097/BSD.0000000000000467](https://doi.org/10.1097/BSD.0000000000000467)
  45. Kobayashi K, Imagama S, Ando K, Ishiguro N, Yamashita M, Eguchi Y, Matsumoto M, Ishii K, Hikata T, Seki S, Terai H, Suzuki A, Tamai K, Aramomi M, Ishikawa T, Kimura A, Inoue H, Inoue G, Miyagi M, Saito W, Yamada K, Hongo M, Matsuoka Y, Suzuki H, Nakano A, Watanabe K, Chikuda H, Ohya J, Aoki Y, Shimizu M, Futatsugi T, Mukaiyama K, Hasegawa M, Kiyasu K, Iizuka H, Iizuka Y, Kobayashi R, Nishida K, Kakutani K, Nakajima H, Murakami H, Demura S, Kato S, Yoshioka K, Namikawa T, Watanabe K, Nakanishi K, Nakagawa Y, Yoshimoto M, Fujiwara H, Nishida N, Imajo Y, Yamazaki M, Sakane M, Abe T, Fujii K, Kaito T, Furuya T, Orita S, Ohtori S. Risk Factors for Delirium After Spine Surgery in Extremely Elderly Patients Aged 80 Years or Older and Review of the Literature: Japan Association of Spine Surgeons with Ambition Multicenter Study. *Global Spine J.* 2017;7(6):560–566. doi: [10.1177/2192568217700115](https://doi.org/10.1177/2192568217700115) Epub 2017 Apr 11.
  46. Киреев СС, Бадаква ТЛ, Чуканова ОА. Делирий в послеоперационном периоде (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий.* 2019;13(2):44–60.

- Kireev SS, Badakva TL, Chukanova OA. Delirium in the postoperative period (literature review). *Journal of New Medical Technologies*. 2019;13(2):44–60. (In Russ.).
47. Oldham MA, Hawkins KA, Yuh DD, Dewar ML, Darr UM, Lysy T, Lee HB. Cognitive and functional status predictors of delirium and delirium severity after coronary artery bypass graft surgery: an interim analysis of the Neuropsychiatric Outcomes After Heart Surgery study. *Int Psychogeriatr*. 2015;27(12):1929–1938. doi: [10.1017/S1041610215001477](https://doi.org/10.1017/S1041610215001477) Epub 2015 Oct 2.
  48. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Falk V, Schmitt DV, Mohr FW. Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: effect of beating-heart (off-pump) surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(1):57–64. doi: [10.1016/s0022-5223\(03\)01281-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(03)01281-9)
  49. Jodati A, Safaie N, Raoofi M, Ghorbani L, Ranjbar F, Noorazar G, Mosharkesh M. Prevalence and risk factors of postoperative delirium in patients undergoing open heart surgery in northwest of iran. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2013;5(3):97–99. doi: [10.5681/jcvtr.2013.021](https://doi.org/10.5681/jcvtr.2013.021) Epub 2013 Oct 5.
  50. Shadvar K, Baastani F, Mahmoodpoor A, Bilehjani E. Evaluation of the prevalence and risk factors of delirium in cardiac surgery ICU. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2013;5(4):157–161. doi: [10.5681/jcvtr.2013.034](https://doi.org/10.5681/jcvtr.2013.034) Epub 2013 Dec 5.
  51. Thudium M, Ellerkmann RK, Heinze I, Hilbert T. Relative cerebral hyperperfusion during cardiopulmonary bypass is associated with risk for postoperative delirium: a cross-sectional cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2019;19(1):35. doi: [10.1186/s12871-019-0705-y](https://doi.org/10.1186/s12871-019-0705-y)
  52. Bestehorn K, Bestehorn M, Fleck E. Influence of different approaches of aortic valve replacement on the incidence of post-operative delirium in intermediate risk patients — a matched pair analysis. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(12):2157–2163. doi: [10.1185/03007995.2015.1092125](https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1092125) Epub 2015 Sep 28.
  53. Smulter N, Lingehall HC, Gustafson Y, Olofsson B, Engström KG. Delirium after cardiac surgery: incidence and risk factors. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(5):790–796. doi: [10.1093/icvts/ivt323](https://doi.org/10.1093/icvts/ivt323) Epub 2013 Jul 25.
  54. Yilmaz S, Aksoy E, Diken AI, Yalcinkaya A, Erol ME, Cagli K. Dopamine Administration is a Risk Factor for Delirium in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *Heart Lung Circ*. 2016;25(5):493–498. doi: [10.1016/j.hlc.2015.09.012](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.09.012) Epub 2015 Oct 22.
  55. McPherson JA, Wagner CE, Boehm LM, Hall JD, Johnson DC, Miller LR, Burns KM, Thompson JL, Shintani AK, Ely EW, Pandharipande PP. Delirium in the cardiovascular ICU: exploring modifiable risk factors. *Crit Care Med*. 2013;41(2):405–413. doi: [10.1097/CCM.0b013e31826ab49b](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31826ab49b)
  56. Massoumi G, Mansouri M, Khamesipour S. Comparison of the incidence and severity of delirium and biochemical factors after coronary artery bypass grafting with dexmedetomidine: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial study. *ARYA Atheroscler*. 2019;15(1):14–21. doi: [10.22122/arya.v15i1.1748](https://doi.org/10.22122/arya.v15i1.1748)
  57. Lou MF, Yu PJ, Huang GS, Dai YT. Predicting post-surgical cognitive disturbance in older Taiwanese patients. *Int J Nurs Stud*. 2004;41(1):29–41. doi: [10.1016/s0020-7489\(03\)00112-3](https://doi.org/10.1016/s0020-7489(03)00112-3)
  58. Mu DL, Wang DX, Li LH, Shan GJ, Su Y, Yu QJ, Shi CX. [Postoperative delirium is associated with cognitive dysfunction one week after coronary artery bypass grafting surgery]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2011;43(2):242–249. Chinese. PMID: 21503120.
  59. Joudi M, Fathi M, Harati H, Joudi M, Izanloo A, Rahdari A, Soltani G. Evaluating the incidence of cognitive disorder following off-pump coronary artery bypasses surgery and its predisposing factors. *Anesth Pain Med*. 2014;4(4):e18545. doi: [10.5812/aapm.18545](https://doi.org/10.5812/aapm.18545)
  60. Banach M, Kazmierski J, Kowman M, Okonski PK, Sobow T, Kloszewska I, Mikhailidis DP, Goch A, Banys A, Rysz J, Goch JH, Jaszewski R. Atrial fibrillation as a nonpsychiatric predictor of delirium after cardiac surgery: a pilot study. *Med Sci Monit*. 2008;14(5):CR286–291. PMID: 18443554.
  61. Киреев СС, Токарев АР. Гипоксия при артериальной гипертензии (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;23(2):233–240. Kireev SS, Tokarev AR. Hypoxia in the hypertension (brief review). *Journal of New Medical Technologies*. 2016;23(2):233–240. (In Russ.).
  62. Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Fendler W, Okonski P, Banys A, Jaszewski R, Rysz J, Mikhailidis DP, Sobow T, Kloszewska I; IPDACS Study. Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: Results from The IPDACS Study. *J Psychosom Res*. 2010;69(2):179–185. doi: [10.1016/j.jpsychores.2010.02.009](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.02.009) Epub 2010 Mar 30.
  63. Duppils GS, Wikblad K. Acute confusional states in patients undergoing hip surgery. a prospective observation study. *Gerontology*. 2000;46(1):36–43. doi: [10.1159/000022131](https://doi.org/10.1159/000022131)
  64. Galyfos GC, Geropapas GE, Sianou A, Sigala F, Filis K. Risk factors for postoperative delirium in patients undergoing vascular surgery. *J Vasc Surg*. 2017;66(3):937–946. doi: [10.1016/j.jvs.2017.03.439](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.03.439) Epub 2017 Jun 2.
  65. Watt J, Tricco AC, Talbot-Hamon C, Pham B, Rios P, Grudniewicz A, Wong C, Sinclair D, Straus SE. Identifying Older Adults at Risk of Delirium Following Elective Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2018;33(4):500–509. doi: [10.1007/s11606-017-4204-x](https://doi.org/10.1007/s11606-017-4204-x) Epub 2018 Jan 26.
  66. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borzodina A, Cherubini A, Jones C, Kehlet H, MacLulich A, Radtke F, Riese F, Slooter AJ, Veyckemans F, Kramer S, Neuner B, Weiss B, Spies CD. European

- Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(4):192–214. doi: [10.1097/EJA.0000000000000594](https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000594)
67. Борисов КЮ, Шайбакова ВЛ, Черпаков РА, Левигов ДИ, Гребенчиков ОА, Лихванцев ВВ. Кардио- и нейропротекция ингаляционными анестетиками в кардиохирургии. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2014;18(3):5–11. Borisov KJu, Shajbakova VL, Cherpakov RA, Levikov DI, Grebenchikov OA, Lihvancev VV. Kardio- i nejroprotekcija ingaljacionnymi anestetikami v kardiohirurgiji. *Patologija krovoobrashhenija i kardiohirurgija.* 2014;18(3):5–11. (In Russ.).
  68. Shin JE, Kyeong S, Lee JS, Park JY, Lee WS, Kim JJ, Yang KH. A personality trait contributes to the occurrence of postoperative delirium: a prospective study. *BMC Psychiatry.* 2016;16(1):371. doi: [10.1186/s12888-016-1079-z](https://doi.org/10.1186/s12888-016-1079-z)
  69. Si Jiguo, Cui Min, Lei Weifu. Research on dexmedetomidine and propofol for the treatment of postoperative delirium. *Biomedical Research.* 2017;28(14). <https://www.biomedres.info/biomedical-research/research-on-dexmedetomidine-and-propofol-for-the-treatment-of-postoperative-delirium-7964.html> (ссылка действительна на 03.07.2023)
  70. Su X, Meng ZT, Wu XH, Cui F, Li HL, Wang DX, Zhu X, Zhu SN, Maze M, Ma D. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10054):1893–1902. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)30580-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30580-3) Epub 2016 Aug 16.
  71. Cockshott I.D. Propofol (“Diprivan”) pharmacokinetics and metabolism — an overview. *Postgrad Med J.* 1985;61(Suppl. 3):45–50. PMID: 3903719.
  72. Kondili E, Alexopoulou C, Xirouchaki N, Georgopoulos D. Effects of propofol on sleep quality in mechanically ventilated critically ill patients: a physiological study. *Intensive Care Med.* 2012;38(10):1640–1646. doi: [10.1007/s00134-012-2623-z](https://doi.org/10.1007/s00134-012-2623-z) Epub 2012 Jul 3.
  73. Зайцев ОС, Царенко СВ. Нейрореаниматология. Выход из комы (терапия посткоматозных состояний). 2-е изд., пер. и доп. М.: Литасс. 2014:160 с. Zaitsev OS, Tsarenko SV. Nejroreanimatologija. Vyhod iz komy (terapija postkomatoznych sostojanij). 2-e izd., per. i dop. Moscow: Litass. 2014:160 s. (In Russ.).
  74. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA Jr, Dittus R, Ely EW. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma.* 2008;65(1):34–41. doi: [10.1097/TA.0b013e31814b2c4d](https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31814b2c4d)
  75. Li Y, Ma J, Jin Y, Li N, Zheng R, Mu W, Wang J, Si JH, Chen J, Shang HC. Benzodiazepines for treatment of patients with delirium excluding those who are cared for in an intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2(2):CD012670. doi: [10.1002/14651858.CD012670.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012670.pub2)
  76. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(1):142–150. doi: [10.1111/jgs.13281](https://doi.org/10.1111/jgs.13281) Epub 2014 Dec 12.
  77. Gagnon B, Low G, Schreier G. Methylphenidate hydrochloride improves cognitive function in patients with advanced cancer and hypoactive delirium: a prospective clinical study. *J Psychiatry Neurosci.* 2005;30(2):100–107. PMID: 15798785.
  78. Smit L, Dijkstra-Kersten SMA, Zaal IJ, van der Jagt M, Slooter AJC. Haloperidol, clonidine and resolution of delirium in critically ill patients: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2021;47(3):316–324. doi: [10.1007/s00134-021-06355-9](https://doi.org/10.1007/s00134-021-06355-9) Epub 2021 Feb 16.
  79. McEvoy G.K. (ed.) AHFS drug information 2006. American Society of Health-System Pharmacists;2006:3776 p.
  80. Caeiro L, Ferro JM, Claro MI, Coelho J, Albuquerque R, Figueira ML. Delirium in acute stroke: a preliminary study of the role of anticholinergic medications. *Eur J Neurol.* 2004;11(10):699–704. doi: [10.1111/j.1468-1331.2004.00897.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00897.x)
  81. van der Vorst MJDL, Neefjes ECW, Boddaert MSA, Verdegaal BATT, Beeker A, Teunissen SCC, Beekman ATF, Wilschut JA, Berkhof J, Zuurmond WWA, Verheul HMW. Olanzapine Versus Haloperidol for Treatment of Delirium in Patients with Advanced Cancer: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Oncologist.* 2020;25(3):e570–e577. doi: [10.1634/theoncologist.2019-0470](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0470) Epub 2019 Dec 8.
  82. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med.* 2004;30(3):444–449. doi: [10.1007/s00134-003-2117-0](https://doi.org/10.1007/s00134-003-2117-0) Epub 2003 Dec 19.
  83. Kawano S, Ide K, Kodama K, Kikuchi Y, Sugihara H, Fujisawa D, Uchida H, Mimura M, Takeuchi H. Trazodone and Mianserin for Delirium: A Retrospective Chart Review. *J Clin Psychopharmacol.* 2022;42(6):560–564. doi: [10.1097/JCP.0000000000001619](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001619)
  84. Корячкин ВА. Послеоперационный делирий в ортопедо-травматологической практике: пособие для врачей. СПб.: РНИИТО, 2013:32 с. Korjachkin VA. Posleoperacionnyj delirij v ortopedo-travmatologicheskoj praktike: posobie dlja vrachej. SPb.: RNIITO, 2013:32 s. (In Russ.).
  85. Prakanrattana U, Prapaitrakoo IS. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care.* 2007;35(5):714–719. doi: [10.1177/0310057X0703500509](https://doi.org/10.1177/0310057X0703500509)
  86. Leung JM, Sands LP, Rico M, Petersen KL, Rowbotham MC, Dahl JB, Ames C, Chou D, Weinstein P. Pilot clinical trial of gabapentin to decrease postoperative delirium in older patients.

- Neurology*. 2006;67(7):1251–1253. doi: [10.1212/01.wnl.0000233831.87781.a9](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000233831.87781.a9)
87. Mossie A, Regasa T, Neme D, Awoke Z, Zemedkun A, Hailu S. Evidence-Based Guideline on Management of Postoperative Delirium in Older People for Low Resource Setting: Systematic Review Article. *Int J Gen Med*. 2022;15:4053–4065. doi: [10.2147/IJGM.S349232](https://doi.org/10.2147/IJGM.S349232)
88. Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah AB, Jacobsohn E, Vlisides PE, Pryor KO, Veselis RA, Grocott HP, Emmert DA, Rogers EM, Downey RJ, Yulico H, Noh GJ, Lee YH, Waszynski CM, Arya VK, Pagel PS, Hudez JA, Muench MR, Fritz BA, Waberski W, Inouye SK, Mashour GA; PODCAST Research Group. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet*. 2017;390(10091):267–275. doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)31467-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31467-8) Epub 2017 May 30.
89. Максакова ОА, Игнатъева НС, Зайцев ОС. О роли и принципах работы психолога в нейрохирургической клинике. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова*. 2016;7(4):37–44.
- Maksakova OA, Ignatyeva NS, Zaitsev OS. O roli i principah raboty psihologa v nejrokhirurgicheskoy klinike. *Rossiyskij nejrokhirurgicheskij zhurnal imeni professora A.L. Polenova*. 2016;7(4):37–44. (In Russ.).
90. Seo Y, Lee HJ, Ha EJ, Ha TS. 2021 KSCCM clinical practice guidelines for pain, agitation, delirium, immobility, and sleep disturbance in the intensive care unit. *Acute Crit Care*. 2022;37(1):1–25. doi: [10.4266/acc.2022.00094](https://doi.org/10.4266/acc.2022.00094)

#### Сведения об авторах

*Олег Семенович Зайцев*, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель группы, группа психиатрических исследований, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0767-879X>

[ozaitsev@nsi.ru](mailto:ozaitsev@nsi.ru)

*Натан Петрович Ильяев*, младший научный сотрудник, врач-психиатр, группа психиатрических исследований, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0002-27488766>

[nilyaev@nsi.ru](mailto:nilyaev@nsi.ru)

*Ольга Арсеньевна Максакова*, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, психотерапевт, группа психиатрических исследований, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4781-2765>

[omaksakova46@mail.ru](mailto:omaksakova46@mail.ru)

#### Information about the authors

*Oleg S. Zaitsev*, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Chief of Psychiatric Research Group, FSAI N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0767-879X>

[ozaitsev@nsi.ru](mailto:ozaitsev@nsi.ru)

*Natan P. Ilyayev*, Junior Researcher, Psychiatric Research Group, FSAI N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0002-27488766>

[nilyaev@nsi.ru](mailto:nilyaev@nsi.ru)

*Olga A. Maksakova*, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Psychiatric Research Group, FSAI N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4781-2765>

[omaksakova46@mail.ru](mailto:omaksakova46@mail.ru)

*Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.*

*There is no conflict of interests.*

Дата поступления 05.07.2023  
Received 05.07.2023

Дата рецензирования 29.08.2023  
Revised 29.08.2023

Дата принятия 25.09.2023  
Accepted for publication 25.09.2023

© Фёдорова Я.Б., 2023

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.899; 616.89-02-053; 616.894-053.8; 616.8-00-053.9(072)

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-76-96>

## Эволюция концепций дифференциальной диагностики лобно-височной деменции

Яна Борисовна Фёдорова

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Яна Борисовна Фёдорова, [yfedorova@yandex.ru](mailto:yfedorova@yandex.ru)

### Резюме

**Обоснование:** лобно-височная деменция (ЛВД) — группа нейродегенеративных заболеваний с началом обычно в пресенильном возрасте. На начальном этапе заболевания клиническая картина представлена поведенческими нарушениями и относительно сохраненными когнитивными функциями. Ранние стадии ЛВД необходимо дифференцировать от других деменций и иных психических заболеваний. **Цель обзора:** анализ научных публикаций по проблеме дифференциальной диагностики лобно-височной деменции. **Материал и методы:** по ключевым словам «лобно-височная деменция», «лобно-височная доле-вая дегенерация», «дифференциальная диагностика лобно-височных деменций», «поведенческий вариант лобно-височной деменции» отобраны и проанализированы публикации в научных базах сети интернет за последние два десятилетия. **Результаты:** единодушно признается, что диагностика ЛВД на начальном этапе заболевания представляет трудности. Поведенческий вариант ЛВД (П-ЛВД) является наиболее распространенной формой ЛВД и составляет половину всех случаев ЛВД с ранним началом. По мнению большинства исследователей, именно этот вариант ЛВД представляет наибольшие диагностические трудности. Для клинических симптомов П-ЛВД характерно значительное совпадение с симптомами нейродегенеративных заболеваний и таких психических болезней, как шизофрения, биполярное аффективное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, расстройства личности. **Заключение:** несмотря на прогресс нейронаук и медицинских технологий, доказательность прижизненной диагностики ЛВД, особенно на ранних этапах заболевания, ограничена вследствие недостаточной степени разрешения методов нейровизуализации и отсутствия специфических биомаркеров. Анализ научных публикаций демонстрирует значительное расширение спектра диагностических методов, однако их практическое применение по разным причинам остается проблематичным. В обзоре литературы освещены некоторые диагностические методы, которые можно применить при подозрении на ЛВД, представлены научно обоснованные дифференциально-диагностические рекомендации, повышающие точность ранней диагностики ЛВД. Утверждается, что чувствительность и специфичность почти всех диагностических методов возрастает по мере прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова:** лобно-височная деменция, лобно-височная доле-вая дегенерация, поведенческий вариант лобно-височной деменции, дифференциальная диагностика

**Для цитирования:** Фёдорова Я.Б. Эволюция концепций дифференциальной диагностики лобно-височной деменции. *Психиатрия*. 2023;21(7):76–96. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-76-96>

REVIEW

UDC 616.899; 616.89-02-053; 616.894-053.8; 616.8-00-053.9(072)

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-76-96>

## Evolution of Concepts of Differential Diagnostics in Frontotemporal Dementia

Yana B. Fedorova

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Yana B. Fedorova, [yfedorova@yandex.ru](mailto:yfedorova@yandex.ru)

### Summary

**Background:** fronto-temporal dementia (FTD) is a group of neurodegenerative diseases, with onset usually in presenile age, the clinical picture is manifested by behavioral disorders and relatively intact cognitive features in the initial disease. In the early stages of FTD, it is difficult to differentiate this type from other dementias or other mental diseases. The **aim was** to analyse recent scientific publications on the problem of differential diagnostics of frontotemporal dementia. **Material and methods:** using the keywords "frontotemporal dementia", "frontotemporal lobar degeneration", "differential diagnosis of frontotemporal dementia", "behavioral variant of frontotemporal dementia", selected and analyze publications for the last two decades. **Results:** the behavioral variant of FTD (bv-FTD) is the most common form of FTD, accounting for 50% of all cases of FTD, and especially

in cases with early onset. Predominantly, this variant of FTD presents diagnostic difficulties, due to the limited accuracy of neuroimaging examinations and the lack of specific biomarkers. The clinical symptoms of bv-FTD are characterized by considerable overlap with symptoms of neurodegenerative diseases and mental diseases, such as schizophrenia, bipolar affective disorder, obsessive-compulsive disorder, and personality disorders. **Conclusion:** the diagnosis of FTD at the initial stage of the disease is problematic and difficult, the sensitivity and specificity of almost all diagnostic methods increase as the disease progresses. This literature review highlights some of the diagnostic methods that can be used in suspected cases of FTD and informs about the differential diagnostics recommendations that have been developed to improve the accuracy of FTD diagnosis.

**Keywords:** frontotemporal dementia, frontotemporal lobar degeneration, behavioral variant of frontotemporal dementia, differential diagnostics

**For citation:** Fedorova Ya.B. Evolution of Concepts of Differential Diagnostics in Frontotemporal Dementia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(7):76–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-76-96>

## ВВЕДЕНИЕ

Пациентам с нейродегенеративными заболеваниями (НДЗ), особенно с ранним началом, нередко ошибочно устанавливают диагноз иного психического расстройства. Неправильная диагностика НДЗ обусловлена тем, что нейropsychиатрические симптомы не являются специфичными для какого-либо одного заболевания и могут наблюдаться при различных формах психической патологии. Длительность продромального периода НДЗ усугубляет диагностические трудности. Сложности диагностики возникают и при болезни Альцгеймера (БА), но значительно чаще несвоевременно устанавливают диагноз пациентам с поведенческим вариантом лобно-височной деменции (ЛВД).

Лобно-височная деменция представляет группу прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний с глубоким распадом личности и грубым нарушением социального функционирования в сочетании с расстройствами речи, обусловленными дегенерацией лобных и передних височных долей головного мозга. В настоящее время выделяют следующие основные клинические синдромы ЛВД: поведенческий вариант ЛВД (П-ЛВД) и три клинических варианта первично прогрессирующей афазии (ППА). В группу ППА включены семантический вариант ППА (С-ППА, семантическая деменция), ППА со снижением беглости речи илиagrammaticкий вариант ППА (А-ППА) и логопенический вариант (Л-ППА).

Поведенческий вариант ЛВД (П-ЛВД) является наиболее распространенной формой ЛВД и составляет около 50% всех случаев ЛВД с ранним началом [1]. Именно этот вариант ЛВД представляет наибольшие диагностические трудности, в особенности на начальных этапах заболевания. Клиническая картина П-ЛВД характеризуется разнообразной психопатологической симптоматикой, что делает необходимым проведение дифференциальной диагностики с другими психическими заболеваниями [2–4], а на этапе формирования деменции — с БА и другими НДЗ с выраженным когнитивным снижением [5, 6].

Понятие лобно-височной долевой дегенерации (ЛВДД) используется для определения гетерогенной группы заболеваний с нейродегенеративным поражением лобных и передних височных долей головного мозга. Отмечается, что эти заболевания совпадают частично или полностью как по клиническим

проявлениям, так и по гистологической картине [7]. Множество подтипов ЛВДД объясняется наличием специфических видов внутриклеточных белковых включений, ассоциированных с разной степенью атрофии, утраты нейронов и глиоза лобной и височных долей мозга [8]. Автором этой работы показано, что биохимическая структура патологических белков, таких как тау-протеин, ДНК-связывающий белок 43 транскриптивного ответа (TDP-43), принимающих участие в патогенетических механизмах ЛВДД, является общим патологическим субстратом и для ЛВД, что позволило объединить их в одну группу, но рассматривать каждое из них как отдельную клинико-патологическую единицу. Утверждается, что эти заболевания отличаются особенностями клинических проявлений и различиями в накоплении и распределении патологических белков и других морфологических включений [8].

Достижения молекулярной генетики, в частности открытие нескольких генетических мутаций, связанных с ЛВДД, и идентификация TDP-43 как патологического белка, позволили разработать в 2007 г. консенсусный документ, содержащий патоморфологические диагностические и нозологические критерии ЛВДД [9]. Несмотря на то что предложенная номенклатура не была бесспорной, международные эксперты приняли решение сохранить ее в качестве общей терминологии для обозначения патологических состояний, которые обычно ассоциируются с клиническими проявлениями ЛВД [8].

В настоящее время к заболеваниям, составляющим группу ЛВДД, помимо ЛВД, причисляют более 20 нейродегенеративных заболеваний с выраженными симптомами нарушения двигательных функций. В группу ЛВДД включены прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП), кортикобазальная дегенерация (КБД), болезнь аргиофильных гранул (БАГ), болезнь двигательного нейрона, спорадическая мультисистемная таупатия с глобулярными включениями (МТГВ), диффузная нейрофибрилярная клубочковая деменция с кальцификациями (ДДНК; DNTC, Diffuse Neurofibrillary Tangles with Calcification) и другие заболевания, патологическая картина которых определяется наличием тау-протеина [7, 10]. Эти заболевания достаточно точно диагностируют при первых неврологических симптомах заболевания. Необходимость дифференциальной диагностики возникает в случаях, когда инициальные

**Таблица 1.** Частота диагностических ошибок при нейродегенеративных заболеваниях (цит. по J.D. Woolley и соавт. [12])

**Table 1** Misdiagnosis rates in neurodegenerative diseases (cited from J.D. Woolley et al. [12])

Нейродегенеративное заболевание/Neurodegenerative disease	Количество пациентов в группах/Number of patients in groups (n = 252)	Предварительный психиатрический диагноз/Prior psychiatric diagnosis, %
Поведенческий вариант ЛВД/Behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD)	69	52,2
Болезнь Альцгеймера/Alzheimer's disease	65	23,1
Семантическая деменция/Semantic dementia (SemD)	41	24,4
ППА со снижением беглости речи/Progressive non-fluent aphasia (PNFA)	17	11,8
Кортикобазальная дегенерация/ Corticobasal degeneration	25	–
Прогрессирующий надъядерный паралич/Progressive supranuclear palsy	15	–
Боковой амиотрофический склероз/Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	20	–

этапы ЛВДД характеризуются психопатологическими расстройствами.

**Цель обзора:** провести анализ научных публикаций по проблеме дифференциальной диагностики ЛВД, прежде всего, поведенческого варианта, с опорой на данные генетических и нейровизуализационных исследований в отграничении от психических заболеваний и соматоневрологической патологии.

**Материал и методы:** по ключевым словам «лобно-височная деменция», «лобно-височная долевая дегенерация», «поведенческий вариант лобно-височной деменции», «дифференциальная диагностика лобно-височных деменций» и их англоязычных аналогов проведен поиск научных публикаций на сайтах MEDLINE/PubMed, PsycINFO, Cochrane, издательств Elsevier и Springer за последние два десятилетия. Помимо этого, использованы материалы монографий зарубежных авторов. Настоящая публикация посвящена изучению современных аспектов дифференциальной диагностики ЛВД. Отобраны источники, содержащие наиболее полную информацию по вопросу дифференциальной диагностики.

#### Клинические особенности П-ЛВД

В 2011 г. участники международного консорциума разработали новый набор клинических диагностических критериев поведенческого варианта ЛВД [11], отражающих поведенческие и аффективные симптомы, а также три степени точности прижизненной диагностики П-ЛВД (возможный, вероятный, определенный диагноз). Акцентирована диагностическая роль нейровизуализационных методов обследования и выявления патогенных мутаций при генетическом исследовании.

В работе J.D. Woolley и соавт. [12] показано, что средняя амлиция (отсрочка) установления правильного диагноза П-ЛВД составила 33,3 ( $\pm 3,4$ ) мес. Наибольшая длительность отсрочки составила 81 мес. у пациентки, у которой изначально была диагностирована шизофрения. При систематическом анализе 252 карт пациентов с диагнозом НДЗ авторы проанализировали частоту и факторы риска постановки иного психиатрического диагноза, нежели НДЗ. К ним отнесены ранний возраст начала заболевания, уровень образования,

наследственнаяотягощенность. При ретроспективном анализе установлено, что 28,2% пациентов с НДЗ ранее получали иной психиатрический диагноз, чаще всего депрессивное расстройство. У пациентов с П-ЛВД предварительный психиатрический диагноз устанавливался значительно чаще (52,2%), чем у больных деменцией при БА (23,1%), семантической деменцией (С-ППА) (24,4%) или ППА со снижением беглости речи (11,8%) (табл. 1). При П-ЛВД чаще, чем при других НДЗ, устанавливался диагноз шизофрении или биполярного аффективного расстройства.

Средний возраст пациентов с П-ЛВД, которым был изначально установлен психиатрический диагноз, был значительно меньше, чем у пациентов с другими НДЗ. Средний возраст начала заболевания у пациентов с П-ЛВД составил 50,8 года (10,2), при других НДЗ — 57,2 года (6,9). У больных с П-ЛВД был более высокий уровень образования, а женщины чаще, чем мужчины, получали предварительный психиатрический диагноз.

Таким образом, показано, что пациенты с П-ЛВД подвержены наибольшему риску неправильной первичной диагностики. Ошибочная диагностика в этих случаях может привести к потере времени на начальном этапе заболевания, необоснованному длительному применению высоких доз нейролептиков или антидепрессантов в условиях специализированных психиатрических отделений. Риск развития экстрапирамидных побочных реакций и выраженного ухудшения когнитивного функционирования усугубляет страдания пациента и лиц из его ближайшего окружения. Отмечая значительное симптоматическое совпадение ранних симптомов НДЗ и первичных психических расстройств, авторы обращают внимание клиницистов на то, что НДЗ могут начаться и на третьем десятилетии жизни, а ранние психопатологические симптомы могут быть на самом деле продромом НДЗ.

#### Нейровизуализационные аспекты диагностики ЛВД

По мнению экспертов международного консорциума, особенно важна роль нейровизуализационных методов в дифференциальной диагностике П-ЛВД [11]. Определены зоны и области головного мозга,

**Таблица 2.** Характеристики симптомов П-ЛВД в зависимости от анатомической локализации церебральных повреждений (цит. по W.W. Seeley [1])

**Table 2** Behavioral Variant Frontotemporal Dementia Symptom Characteristics (cited from W.W. Seeley [1])

Симптом/признак/Symptom/feature	Анатомическая локализация/Anatomy	Частота встречаемости/Frequency	Прогнозируемые варианты ЛВДД/ Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) predicted
Апатия/Apathetic symptoms	Медиальная лобная, передняя поясная кора/Medial frontal, anterior cingulate cortex	Высокая /High ~80%	Все варианты/All variants
Расторможенность/Disinhibition	Вентральная передняя часть островка, орбитофронтальная область/Ventral anterior insula, orbito-frontal area	Высокая/High ~80%	Все варианты/All variants
Обсессивно-компульсивное расстройство/Obsessive compulsive disorder	Вентральная часть полосатого тела и бледного шара/Ventral striatum and pallidum	Высокая/High ~80%	Все варианты/All variants
Изменения пищевого поведения/ Eating disorder	Передняя часть островка, вентральная часть полосатого тела, гипоталамус/Anterior insula, ventral striatum, hypothalamus	Средняя/Moderate ~50%	Все варианты/All variants
Преобладающий фронтальный (лобный) нейропсихологический дефицит/Dominant frontal neuropsychological deficit	Дорсолатеральная префронтальная область/Dorsolateral prefrontal area	Периодическая/ Episodic ~30%	Все варианты/All variants
Болезнь двигательных нейронов/ Motor neuron disease	Верхние и нижние двигательные нейроны/Upper and lower motor neurons	Периодическая/ Episodic ~30%	TDP-B, TDP, вне классификации/Outside of classification
Проблемы глазодвигательного контроля/Problems of oculomotor control	Дорсальный средний мозг, лобные глазные поля/Dorsal midbrain, frontal eye areas	Периодическая/ Episodic ~25%	Прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация/Progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration
Семантическое снижение распознавания лиц, эмоций и слов/ Emotion recognition impairment	Передняя височная область/ Anterior temporal region	Периодическая/ Episodic ~20%	TDP-C >> болезнь Пика, болезнь Паркинсона/ Peak's disease/Parkinson disease
Выраженная эпизодическая амнезия/ Severe episodic amnesia	Энторинально-гиппокампальная область/ Entorhinal-hippocampal region	Низкая/Lower < 10%	TDP-A или TDP-B с гиппокампальным склерозом/ TDP-A or TDP-B with hippocampal sclerosis
Динамическая афазия/Adynamic aphasia	Левая лобная покрывка, пре-дополнительная моторная область/передняя поясная извилина коры/Left operculum, premotor area, anterior cingulate cortex	Низкая/Lower < 10%	Кортикобазальная дегенерация, прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Пика или TDP-A/B/Corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy, Pick disease or TDP-A/B
Алексия, аграфия, акалькулия, оптико-пространственные нарушения/Alexia, agraphy, acalculia, opto-spatial disorder	Боковая теменная область/ Lateral parietal area	Низкая/Lower < 10%	TDP-A (GRN or C9orf72), TDP-B (C9orf72)
Ранний возраст начала заболевания, до 40 лет/Early onset, up to 40 years	Неопределенно/Indefinite	Низкая/Lower < 10%	aFTLD-U (FTLD-FUS) или унаследованная FTLD/aFTLD-U (FTLD-FUS) or FTD heritaded

*Примечание:* ЛВДД — лобно-височная долевая дегенерация; aFTLD-U — атипичный вариант ЛВДД с убиквитин-иммунореактивными включениями; FTLD-FUS — ЛВДД с иммунореактивными включениями саркомы; FUS (fused in sarcoma) — ДНК/РНК-связывающий белок саркомы; TDP-43 (transactive response DNA-binding protein 43 kDa) — транскрипционный ДНК-связывающий белок; TDP-A — ЛВДД с TDP-43-иммунореактивными включениями типа А; TDP-B — ЛВДД с TDP-43-иммунореактивными включениями типа В; TDP-C — ЛВДД с TDP-43-иммунореактивными включениями типа С; GRN (Progranulin) — програнулин.

*Notes:* aFTLD-U — atypical FTLD with ubiquitin-immunoreactive inclusions; FTLD — frontotemporal lobar degeneration; FTLD-FUS — frontotemporal lobar degeneration with fused in sarcoma-immunoreactive inclusions; NA — not applicable; TDP — frontotemporal lobar degeneration with transactive response DNA-binding protein 43 (TDP-43)-immunoreactive inclusions; TDP-A — frontotemporal lobar degeneration with TDP-43-immunoreactive inclusions Type A; TDP-B — frontotemporal lobar degeneration with TDP-43-immunoreactive inclusions Type B; TDP-C — frontotemporal lobar degeneration with TDP-43-immunoreactive inclusions Type C.

патологические изменения в которых связаны с возникновением различных поведенческих симптомов П-ЛВД.

W.W. Seeley [1] приводит обзор работ нескольких исследовательских групп, которые определили связь различных симптомов П-ЛВД с областью

нейродегенеративного поражения и предиктивную значимость этой ассоциации (табл. 2).

В представлении W.W. Seeley [1], салиентная сеть (salience network) головного мозга обеспечивает гомеостатическую взаимосвязь внутренних и внешних стимулов в соответствующих

висцерально-эмоционально-вегетативных, поведенческих и когнитивных реакциях. Автор предполагает, что внимание к этим дополнительным деталям может быть одним из ключевых моментов прижизненного уточнения прогноза развития основных симптомов заболевания.

#### **Молекулярно-генетические аспекты дифференциальной диагностики ЛВД**

Данные молекулярно-генетических исследований последних лет показали, что П-ЛВД может развиваться в результате любой из известных генетических мутаций, вызывающих ЛВДД, и соответствовать любому из ее гистопатологических подтипов. Указывается, что в результате мутаций не исключена вероятность развития болезни Альцгеймера и — крайне редко — других НДЗ [13].

Обнаружено, что от 15 до 20% случаев П-ЛВД возникают в результате мутаций в известных генетических вариациях (МАРТ, GRN и C9orf72), при этом каждый из этих основных генов ассоциирован с особенностями расстройств при различных вариантах П-ЛВД [13, 14].

Показано, что в случаях мутации в гене МАРТ (в настоящее время идентифицированы 44 патогенные мутации) заболевание начинается обычно в среднем возрасте и характеризуется выраженной семейной наследственной предрасположенностью. Проявления и темпы заболевания варьируются в зависимости от конкретной мутации МАРТ. J.L. Whitwell и соавт. обследовали в клинике Мэйо (Рочестер, Миннесота) пациентов с диагнозом ЛВД и положительным результатом мутации МАРТ [15]. Магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ ГМ) по стандартному протоколу с использованием воксельной морфометрии для оценки паттернов атрофии серого вещества мозга обнаружила изначальное поражение нейродегенеративным процессом таких структур, как миндалевидное тело, гиппокамп, энторинальная кора и височный полюс. При прогрессировании заболевания в патологический процесс оказались вовлечены передняя часть островка, орбитофронтальная кора и вентральная часть полосатого тела, чему соответствовали клинические симптомы выраженных нарушений памяти или семантических симптомов в сочетании с поведенческими расстройствами.

В исследовании, проведенном J. Weisk и соавт. в Великобритании среди пациентов с различными клиническими вариантами ЛВДД, показано, что возраст начала заболевания для пациентов с мутациями програнулина (GRN) варьируется от 35 до 83 лет. Иногда носители данной мутации могут прожить до 70–75 лет и избежать развития заболевания, умерев от других причин. Отмечено, что продолжительность заболевания у пациентов с мутациями GRN сокращается в среднем на пять лет по сравнению с носителями мутаций других генов, в частности МАРТ. Наличие генотипа АРОЕ-ε4 у исследованных пациентов с мутациями GRN задерживает возраст первых проявлений клинических симптомов заболевания на шесть лет. В клинической картине

заболевания в этих случаях преобладают такие симптомы, как апатия, расстройства пищевого поведения и социально неприемлемое поведение. Для анатомического поражения характерна более выраженная латерализация (правая или левая), и достаточно часто патологический процесс распространяется за пределы передних областей головного мозга, которые обычно поражаются при П-ЛВД. Нейродегенерация распространяется также на задние отделы головного мозга, включая заднюю поясную извилину, предклинье и латеральный теменной неокортекс. Авторы оставляют открытым вопрос о том, насколько часто эти анатомические повреждения в задних областях мозга оказываются следствием коморбидной БА и предполагают необходимость продолжить исследования на большем количестве пациентов с использованием высокочувствительных и дорогостоящих генетических и радиологических методик [16].

M. De Jesus-Hernandez и соавт. определили, что экспансии гексануклеотидных повторов в C9orf72 становятся наиболее частой генетической причиной П-ЛВД [17]. Поскольку мутации C9orf72 были идентифицированы у пациентов и без наследственной отягощенности, высказаны предположения, что это связано с переменной пенетрантностью и, возможно, с удлинением экспансии гексануклеотидных повторов, передающихся от одного поколения к другому в некоторых семейных случаях. В исследовании V.F. Voeve и соавт. показано, что при данной мутации поражены те же структуры, что при П-ЛВД, но в меньшей степени. По данным авторов, в патологический процесс максимально вовлекаются дорсолатеральная префронтальная кора и переднемедиальная поясная кора, в некоторых случаях наблюдаются аномалии теменной и/или височной коры, при этом степень атрофии была слабовыраженной, особенно на ранних этапах заболевания при относительно симметричном поражении коры ГМ [18]. При вовлечении в патологический процесс медиального таламуса, особенно пульвинарного (ядра подушки таламуса), степень атрофии возрастает [19–21]. Имеются сообщения о неоднородной атрофии мозжечка при П-ЛВД [21].

В большом когортном исследовании J.S. Snowden и соавт. выявили тесную связь мутаций гена C9orf72 с наличием в клинической картине психотических симптомов, таких как бред, галлюцинации, параноидные идеи и нарушенное мышление. Более чем у трети пациентов психотические нарушения (психоз) изначально расценивались психиатрами в рамках стандартных психиатрических диагнозов (бредовый психоз, монобредовый психоз или монотематический бред, соматоформный психоз, параноидная шизофрения). Часть пациентов обнаруживали параноидное и бредовое мышление в рамках поведенческого расстройства. У двух третей пациентов поведение было причудливым и нелогичным. Ни у одного из пациентов когорты не отмечалось наследственной отягощенности психическим заболеванием [22]. Другие авторы отмечают,

что в клинической картине заболевания у пациентов с мутациями C9orf72 выраженные психиатрические симптомы могут встречаться как в развернутой симптоматической [22], так и в доклинической стадии болезни [23]. Исследователи считают необходимым проведение более сложных проспективных нейровизуализационных исследований с определением мутации гена C9orf72, чтобы получить представление об анатомических коррелятах фенотипических различий. Тесная связь между мутациями C9orf72 и психозом позволяет исследователям предполагать, что мутации в гене C9orf72 могут играть решающую роль не только в развитии ЛВД, но и в развитии психозов позднего возраста [22].

### **Дифференциальный диагноз ЛВД и болезни Альцгеймера**

Большинство из типичных симптомов П-ЛВД могут встречаться при многих других психических заболеваниях, например при расстройствах шизофренического спектра, большом депрессивном расстройстве, биполярном аффективном расстройстве и др. Признается необходимым придерживаться нескольких общепринятых правил при распознавании П-ЛВД. Среди них особенно важны следующие: тщательный сбор анамнестических данных о жизни и развитии заболевания, наследственности; длительное консультативное наблюдение с участием специалистов разных медицинских специальностей; неврологическое обследование; лабораторные (в том числе молекулярно-генетические) исследования; нейровизуализационное обследование; проведение динамического мониторинга с применением нейропсихологического и психометрического тестирования.

Дифференциальный диагноз П-ЛВД рекомендуется проводить со следующими заболеваниями: нейродегенеративные, метаболические, травматические, двигательные, психические расстройства и многие другие.

В отличие от ЛВД для большинства случаев болезни Альцгеймера (БА) более характерны амнестические нарушения. Однако у части больных с ранним началом заболевания встречаются атипичные симптомы, включая ухудшение зрительного и вербального распознавания, нарушения исполнительных функций, поведенческие и двигательные расстройства. По мнению A.R. Giovagnoli и соавт. и J. Graff-Radford и соавт., диагностические трудности могут возникать при наличии у пациентов с БА таких симптомов, как расторможенность, переживание, ослабление эмпатии, апатия. Эти проявления обычно нехарактерны для БА, но возможны при атипичной БА, в частности при так называемом лобном варианте БА [24, 25]. Для разрешения диагностических проблем авторами предлагается проведение дополнительных обследований, прежде всего психометрического и нейропсихологического тестирования.

В работе И.В. Колыхалова проведен сравнительный анализ частоты некогнитивных психических расстройств при ЛВД и БА и показано, что бредовые расстройства, депрессивные симптомы и тревога более

характерны для пациентов с БА, тогда как при ЛВД чаще отмечаются расторможенность, апатия, эйфория и нарушения пищевого поведения [26].

M. Hornberger и соавт. сравнивали показатели нейропсихологического тестирования у пациентов с П-ЛВД и БА. При П-ЛВД оказалось более трудным выполнение тестов, требующих исполнительного контроля. Эти больные лучше выполняют тесты вербального и визуального распознавания, чем тесты на припоминание. У них в основном сохранена нормальная способность к счету, копированию рисунка и называнию предъявленных предметов и изображений. Авторы рекомендуют обращать внимание на ухудшение восприятия букв и содержания альтернативных задач. У некоторых пациентов с П-ЛВД нарушения памяти могут выявляться во время беседы с врачом, при этом оптико-пространственная деятельность достаточно часто остается сохранной [27]. Исследователи отмечают, что трудно отличить пациентов с БА от пациентов с прогрессирующей ЛВД только на основании нейропсихологической оценки памяти при первом посещении клиники, подчеркивая целесообразность длительного наблюдения и дополнительных обследований.

Разделяя эту точку зрения, G.D. Rabinović и соавт. сравнили диагностическую эффективность МРТ/ПЭТ с β-амилоидным лигандом (PiB-PET) и фтордезоксиглюкозы (FDG-PET) в определении различий между БА и ЛВД. У большинства пациентов с П-ЛВД выявлены выраженные признаки атрофии в орбитобазальной, фронтоинсулярной и/или передневисочных областях головного мозга при сохранности мозговых структур в теменной и затылочной доле [28].

Авторы показали, что с появлением возможности проведения МРТ/ПЭТ ГМ с использованием β-амилоидного лиганда, который является достоверным биомаркером для разделения БА от ЛВД [28], диагностическая оценка этих форм деменции значительно улучшилась. Ранее было обнаружено, что наличие сенильных бляшек при БА отчетливо коррелирует с низким уровнем Aβ42 в спинномозговой жидкости (СМЖ). В то же время исследователи признают, что для пациентов с атипичным течением БА с выраженными «лобными» симптомами применение этого подхода может быть недокказательным.

### **Диагностические отличия ЛВД от сосудистой деменции**

Сходство клинических проявлений ЛВД и СД особенно выражено, если поражение ГМ затрагивает лобно-височные области, что может создать проблемы в дифференциальной диагностике. Поведенческие расстройства могут встречаться в клинической картине сосудистой деменции (СД), хотя и с меньшей частотой, чем при П-ЛВД.

Сосудистая деменция (СД) формируется вследствие нарушения мозгового кровообращения, которое может быть обусловлено различными причинами. Многие факторы риска, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, артериальная

гипертензия, болезни сердца, высокий уровень холестерина), также способствуют развитию СД [29]. Современные методы нейровизуализации обнаруживают инфаркты ГМ, поражения белого вещества, а наличие выраженной неврологической симптоматики и когнитивных нарушений, применение международных диагностических критериев [30] значительно облегчает диагностику СД.

В исследовании D. Bathgate и соавт. [31] сравнивали профиль поведенческих расстройств у пациентов с П-ЛВД, БА и СД на одинаковых стадиях заболевания. Исследователями был составлен специальный полуструктурированный опросник, включавший поведенческие, аффективные, психотические расстройства и социальное функционирование. Оценивали ответы информантов, осуществляющих уход за пациентами. Поведенческие изменения, которые отличали ЛВД от СД, включали снижение эмоциональности, проницательности, эгоизм, расторможенность, пренебрежение, переедание и предпочтение сладкой пищи, блуждание, двигательные и вербальные стереотипии, потерю болевой чувствительности, эхолалию и мутизм. Такие симптомы, как раздражительность, гипосексуальность и гиперсомния, в равной степени встречались у пациентов с П-ЛВД и СД. Применение регрессивного анализа позволило авторам выделить три группы симптомов, которые лучше всего отграничивают П-ЛВД от СД: 1 — аффективные нарушения; 2 — пищевое поведение; 3 — стереотипное поведение. У пациентов с П-ЛВД снижение способности к проявлению эмоций отмечено уже на ранней стадии заболевания. Второй отмеченной особенностью была потеря адекватной реакции на болевые раздражители. По мнению исследователей, необходимо продолжать изучение механизмов, лежащих в основе изменения поведения пациентов, а также особой роли лобных и височных долей и лимбических структур ГМ.

#### **Диагностическая дифференциация различных вариантов ЛВД**

Клинические симптомы, характерные для П-ЛВД, могут наблюдаться при речевых вариантах заболевания, таких как аграмматический вариант ППА (А-ППА), семантический вариант ППА (С-ППА) или логопенический вариант ППА (Л-ППА).

В работе T. Edwards-Lee и соавт. [32] проведены нейropsychологические и нейровизуализационные исследования, а также оценивались поведенческие расстройства у пациентов с ЛВД в зависимости от преобладания правой или левой стороны нейродегенеративного поражения височной доли ГМ. Результаты показали, что депрессивные расстройства отмечались в обеих группах больных, но имели разные черты в зависимости от преобладающей стороны поражения. Для пациентов с преобладающей правосторонней дегенерацией ГМ более характерен отчужденный/вычурный аффект, в некоторых случаях атипичная депрессия отличалась отсутствием понимания и отрицания болезни. Преобладание левостороннего поражения чаще

сопровождалось большим депрессивным расстройством с ангедонией, чувством бесполезности и плаксивостью.

Авторы наблюдали психиатрические симптомы у всех больных ЛВД, но характер симптомов значительно различался в зависимости от преобладающей стороны поражения ГМ. При правостороннем поражении височной доли более характерными были такие симптомы, как социальная некомпетентность, возбуждение и крайние проявления раздражительности со словесными угрозами физической расправы. Пациенты с преобладающим левосторонним поражением мозга, напротив, были покладистыми и социально относительно адаптированными. Отмечено, что для левшей с преобладающим левосторонним поражением характерны такие же симптомы, как и для больных с преобладающим поражением правой височной области. Высказано предположение о том, что височная область ГМ неравномерно влияет на сложную взаимосвязь социальных функций при ЛВД и представляет полезный инструмент для исследования функций передней височной и базально-фронтальной долей ГМ.

В работе H.J. Rosen и соавт. [33] сравнивали поведенческие нарушения при речевых вариантах ППА и оценивали влияние длительности заболевания на выраженность поведенческих симптомов. Результаты исследования показали, что поведенческие симптомы наиболее часто встречались у пациентов с С-ППА, чем при других вариантах ППА, и характеризовались такими нарушениями, как расторможенность, аберрантное двигательное поведение и расстройство пищевого поведения. Такие поведенческие симптомы, как апатия и раздражительность, в обеих группах больных А-ППА и Л-ППА встречались значительно реже и не различались по степени выраженности. Авторы отметили, что поведенческие нарушения возникали при всех трех вариантах ППА после двух лет наблюдения и нарастали по мере длительности заболевания.

В последующем исследовании K.P. Rankin и соавт. [34] определили, что для пациентов с С-ППА изначально характерно дегенеративное поражение правой височной доли. На этой стадии речевые нарушения могут быть малозаметными или отсутствовать, поскольку чаще возникают при вовлечении в патологический процесс левой височной области. Результаты исследования показали, что именно группа пациентов с С-ППА демонстрирует наиболее драматические и выраженные изменения в поведении, чем пациенты других групп ППА (утрата эмпатии и ухудшение распознавания эмоций). Именно в этих случаях наиболее часты неправильная диагностика в учреждениях первичной медицинской помощи, длительные госпитализации в психиатрические учреждения, резистентность к проводимой терапии или жизнь «социального затворника».

Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) и кортикобазальная дегенерация (КБД) представляют собой нейродегенеративные таупатии с поражениями нейронов и глии, часто классифицируемые как

двигательные расстройства. Оба заболевания могут дебютировать с неспецифических проявлений лобного синдрома, а именно с апатии или депрессии с раздражительностью, а двигательные симптомы развиваются позже (через 1–5 лет после появления первых симптомов) [35].

Y. Yatabe и соавт. сравнили психиатрические и поведенческие симптомы у пациентов с ПНП и ЛВД с применением нейропсихиатрического опросника (Neuropsychiatric inventory, NPI; J.L. Cummings, 1994). По результатам этой оценки клиническая картина у пациентов обеих групп была достаточно схожей, при этом самый высокий балл по шкале NPI присвоено апатии, следующее место по этому показателю заняли аберрантное двигательное поведение и расторможенность. Распространенность антисоциального поведения у пациентов с ПНП (50%) была сопоставима с таковой в группе больных с ЛВД (46%) [36]. По мнению авторов, нейропсихиатрический профиль пациентов с ПНП очень схож с таковым у пациентов с ЛВД, особенно в начале заболевания, но наличие двигательных нарушений (аксиальной ригидности, супрануклеарного паралича и др.) должно помочь клиницистам сделать правильный диагностический выбор.

#### **Диагностические различия ЛВД и психических заболеваний**

Диагноз психического заболевания чаще всего ошибочно выставляется пациентам с П-ЛВД, вследствие чего нередко проводится несоответствующее лечение, иногда очень длительное. Диагностические ошибки возможны в обоих направлениях, т.е. в случаях с первичным психиатрическим заболеванием, когда неверно устанавливается диагноз П-ЛВД. В то же время встречаются пациенты с П-ЛВД, состояние которых изначально расценивается как психическое заболевание. В исследовании L.C. Salem и соавт. [37] было показано, что в условиях обычной клинической практики состояние только 70% пациентов в возрасте до 65 лет соответствует диагностическим критериям деменции. Авторами отмечено, что дополнительные диагностические обследования используются крайне редко. Между тем адекватная диагностическая оценка возможна, если пациентов консультируют специалисты по деменции.

Применение новых диагностических международных критериев П-ЛВД [11] значительно облегчает диагностику, но разнообразие поведенческих расстройств остается проблемой дифференциальной диагностики. По результатам обследования трех европейских центров исследователи обнаружили [38] сходство длительно существующих социопатий и личностного расстройства у пациентов с БА и П-ЛВД. Дополнительные трудности диагностики обусловлены малой осведомленностью информантов о жизни больного, неадекватной интерпретацией поведенческих нарушений или отсутствием даже предположений о болезненном характере видимых перемен в поведении своих близких. Определенные трудности возникают и при первичном

медицинском осмотре, поскольку не все пациенты с П-ЛВД демонстрируют значительные поведенческие изменения, особенно на ранней стадии болезни, а показатели тестирования когнитивных функций могут находиться в диапазоне возрастных норм и значений.

Различия в поведении пациентов с П-ЛВД и больных с психическими заболеваниями изучались многими исследователями. Одним из значимых считается трехлетнее исследование, проведенное K.P. Rankin и соавт. [39]. Авторы методично с использованием современных диагностических обследований изучали поведенческие симптомы пациентов нескольких диагностических категорий. Результаты исследования показали, что для пациентов с П-ЛВД обычно нехарактерны жалобы на печаль или отчаяние, беспокойство. В большинстве случаев такие больные ЛВД не замечают и не сожалеют о своем функциональном снижении, не высказывают раскаяния по поводу своего социально неприемлемого поведения, в то время как пациенты с психическими заболеваниями нередко демонстрируют ту или иную степень сохранности критического отношения к болезни. Авторы отметили, что спонтанное поведение пациентов с ЛВД значительно отличается от поведения пациентов с психическими заболеваниями. Пациенты с ЛВД значительно чаще, чем пациенты с психическими заболеваниями обнаруживают «необычное спокойствие и непринужденность» в общении с врачами, не соблюдают дистанцию, допускают бестактность. Для них характерно безразличное отношение к проведению когнитивного тестирования, независимо от наличия или отсутствия у них апатии или заторможенности. Демонстрируя низкую эмоциональную реактивность, пациенты с ЛВД не были склонны интересоваться правильностью своих ответов при проведении тестирования. Пациенты с психическими расстройствами, напротив, бывают беспокойны или самокритичны, прилагают определенные усилия, чтобы оставаться сосредоточенными при выполнении тестовых заданий, нуждаются в одобрении со стороны врача, т.е. придерживаются модели поведения, противоположной модели поведения пациентов с ЛВД [39]. Вербальное и физическое прерывание консультации чаще отмечено у пациентов с семантической деменцией (С-ППА), а отсутствие заинтересованности и индифферентность в ожидании медицинской помощи было общим симптомом для пациентов с ЛВД.

При рассмотрении проблемы дифференциальной диагностики ЛВД отдельное внимание уделяется носителям мутаций в гене C9orf72. Именно эти лица часто первоначально получают диагноз расстройства шизофренического спектра. Результаты нескольких исследований [40, 41] показали, что у носителей мутации C9orf72 психотические расстройства встречаются значительно чаще, чем у не носителей. Они проявляются такими симптомами, как бред, соматоформные галлюцинации, странное/иррациональное поведение, расторможенность, апатия, стереотипное поведение и навязчивости, снижение критических способностей

**Таблица 3.** Дифференциальная диагностика ЛВД и депрессивного расстройства/БАР (цит. по D. Galimberti. и соавт. [44])**Table 3** Differential Diagnosis between FTD and Depressive Disorder/BD (cited from D. Galimberti et al. [44])

Вероятное психическое расстройство (т.е. депрессивное/БАР)/Likely Psychiatric Disorder (i.e., Depressive ep) BD	Вероятная лобно-височная деменция/Likely Frontotemporal Dementia (FTD)
Раннее острое/подострое начало (в возрасте 15–30 лет)/Early acute/subacute onset (i.e., 15–30 years)	Более позднее, постепенное/Later, insidious onset (40–45 years)
Наследственная отягощенность аффективными расстройствами/Positive family history for mood disorders	Наследственная отягощенность по деменции (для семейных форм)/Positive family history for dementia (for familial forms)
В анамнезе множественные эпизоды смены настроения/History of multiple mood episodes	Прогрессирующее и непрерывное течение/Progressive and continuous course
Наличие сопутствующей патологии (тревожность и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ)/Presence of comorbidity (anxiety and substance use disorders)	Стойкие и прогрессирующие когнитивные нарушения/Enduring and progressive cognitive impairment
Суицидальные мысли и ранее совершенные суицидальные попытки/Suicidal ideation and previous suicide attempts	Данные генетических исследований и нейровизуализации/Genetics and neuroimaging evidence
Полное или частичное выздоровление между эпизодами/Inter-episodic complete or partial recovery	Слабый терапевтический ответ на лечение нейролептиками/Poor response to psychiatric treatment
Когнитивные нарушения в основном ограничиваются аффективными эпизодами/Cognitive impairment mostly limited to affective episodes	
Эпизодические нарушения цикла сон–бодрствование/Episodic wake-sleep cycle alterations	

*Примечание:* БАР — биполярное аффективное расстройство; ЛВД — лобно-височная деменция.

*Notes:* BD — bipolar disorder; FTD — frontotemporal dementia.

и др. Отмечено, что у таких больных наследственность психопатологически не отягощена. Лечение бредовых расстройств антипсихотическими препаратами у этих пациентов неэффективно [42]. Различия в более высокой частоте психозов у пациентов с мутацией C9orf72 и без мутации весьма значимы ( $\chi^2 = 47,6, p < 0,0001$ ), а анализ отношения рисков свидетельствует о том, что наличие психоза в 15 раз увеличивает вероятность обнаружения мутации гена C9orf72. Абсолютная точность прогноза признается труднодостижимой в силу фенотипической изменчивости клинических проявлений у пациентов с мутациями C9orf72. Тем не менее форма ЛВД, связанная с мутациями C9orf72, представляется исследователям качественно отличной от других форм. Предполагается, что это отдельный клинический фенотипический вариант, имеющий определенную этиологию.

В систематическом обзоре S. Shinagawa и соавт. [43] было продемонстрировано, что психоз в клинической картине ЛВД может наблюдаться на протяжении всего периода болезни с частотой 10–15%. Развитие психотических симптомов многие авторы анализированных в обзоре работ связывают с генетическими мутациями C9orf72 и GRN. Признается, что нейровизуализационные методы обследования неубедительны в дифференциации ЛВД и шизофрении, а традиционные методы терапии психоза при ЛВД неэффективны. Авторы обзора предполагают, что и при шизофрении, и при ЛВД имеется сходная патофизиологическая предрасположенность к развитию психоза, подлежащая детальному изучению.

Другим психиатрическим диагнозом, помимо шизофрении, который зачастую выставляется пациентам с ЛВД, является большое депрессивное расстройство (БДР, major depressive disorder, MDD). Наличие в клинической картине ЛВД таких симптомов, как отсутствие интереса, снижение мотивации, апатия, нарушения сна, снижение концентрации внимания, первоначально

приводит к постановке диагноза БДР. В целенаправленном исследовании утверждается возможность диагностического отграничения БДР от ЛВД на начальных этапах болезни при проведении более детального опроса пациента и его близких, в частности о переживании больным печали, отчаяния, чувства никчемности и суицидальной настроенности (табл. 3). Данные симптомы нетипичны для клинической картины пациентов с ЛВД, и их возникновение маловероятно [44].

Необходимость поиска новых клинических инструментов для улучшения дифференциальной диагностики П-ЛВД и БДР способствовала инициации нескольких целенаправленных исследований. I. Chiu и соавт. [45] изучали восприятие интенсивности эмоций у пациентов с П-ЛВД и БДР с применением теста «Выражение эмоций на лице: Стимулы и тесты» (Facial Expressions of emotion: Stimuli and tests, FEEST) [46]. Авторы обнаружили различные паттерны восприятия эмоций у больных с П-ЛВД и БДР. Так, у пациентов с П-ЛВД оказалось нарушенным не только восприятие интенсивности первичных эмоций, но различие первичных эмоций от других эмоций аналогичной валентности. В отличие от пациентов с П-ЛВД пациенты с БДР воспринимали первичные негативные эмоции более интенсивно и более адекватно. Пациенты сравниваемых групп существенно различались в восприятии интенсивности непервичных эмоций, измеряемой в баллах оценки неконгруэнтных эмоций. Полученные в результате конгруэнтные и неконгруэнтные композитные рейтинговые оценки значимо отличали П-ЛВД и БДР по такому показателю, как «площадь под кривой» (Area Under Curve, AUC), значение которого в данной работе было 93% и выше. Рассматривая способность отличать первичные эмоции от непервичных, исследователи сообщили о возможности почти полной дискриминации между П-ЛВД и БДР при значении AUC 99%. Авторы предполагают, что этот тест в сокращенной версии может быть применен для оценки восприятия эмоций

в клинической практике с диагностической целью и в динамике при последующих катамнестических осмотрах.

В работе J.D. Woolley и соавт. сообщается, что у некоторых пациентов с П-ЛВД заболевание сопровождается развитием таких симптомов, как расторможенность, возбудимость, отвлекаемость, склонность к неоправданному риску, неуместное социальное поведение, некритичность суждений, чрезмерное вовлечение в приятную деятельность с потенциально вредными последствиями (компульсивные покупки и азартные игры). Наличие данных симптомов в клинической картине может привести к ошибочному диагнозу маниакального эпизода БАР [47]. Пациенты с П-ЛВД могут демонстрировать признаки повышенного настроения и неуместно шутить. Больных с манией отличает отчетливо приподнятое и экспансивное настроение, сопровождающееся идеями переоценки, неуязвимости [48]. Пациенты с П-ЛВД редко сообщают о скачках мыслей, которые типичны для маний, однако отвлекаемость пациентов с П-ЛВД может показаться «полетом идей» (flight of ideas). По мере прогрессирования П-ЛВД обязательно возникает ухудшение когнитивного функционирования, тогда как при БАР когнитивное снижение является эпизодическим состоянием, не таким глубоким и непрогрессирующим в отличие от ЛВД [49].

Другим психиатрическим диагнозом, который может быть ошибочно установлен пациентам с ЛВД, считается обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), так как персеверативное, стереотипное, компульсивное, ритуалистическое поведение является общим признаком обоих расстройств. При ЛВД, в частности при П-ЛВД и С-ППА (38–78%) [50, 51], симптомы могут варьироваться от простых стереотипий, таких как растирание и постукивание, до более сложных и замысловатых, имитирующих компульсии, более типичных для ОКР [51]. Учитывая сходство компульсивного поведения при ЛВД и ОКР, предлагается обращать внимание на «качественный характер» навязчивых идей. Для пациентов с ОКР более характерными считаются повторяющиеся ритуалы для уменьшения вызванного навязчивостями дистресса.

В обзоре литературы D. Ames и соавт. [50] сообщают, что пациенты с П-ЛВД с проявлениями компульсивного поведения обычно не говорят о своей одержимости, однако ухаживающие лица могут описывать, например, фиксированность на каких-либо продуктах питания, просмотре одних и тех же определенных телепрограмм, стремление постоянно перекладывать предметы. Такое поведение может сопровождаться повторяющимися действиями, например навязчивым поиском пищи и др. Характерно, что пациенты с П-ЛВД не сообщают о наличии страданий от навязчивых мыслей или даже категорически отрицают такого рода переживания [50, 51]. По мере прогрессирования заболевания у пациентов с ППА могут возникать поведенческие нарушения, появление сложных ритуалов, а ослабление семантической памяти может сопровождаться неспособностью

к осмыслению или к появлению вербальных навязчивых идей [52].

Для пациентов с ЛВД характерен синдром Плюшкина, или патологическое накопительство (hoarding disorder), скопидомство; скряжничество. Он возникает уже на ранних этапах заболевания и усугубляется по мере прогрессирования деменции, внесен в DSM-5 [53]. S. Nakaaki и соавт. отметили, что орбитофронтально-субкортикальные патологические изменения ассоциированы как с ЛВД, так и с ОКР. При этом одним из различий между ЛВД и ОКР оказывается возраст начала заболевания. Для ЛВД более характерно начало заболевания в возрасте 45–65 лет, а средний возраст начала ОКР составляет от 20 до 25 лет. Считается, что ОКР редко возникает после 35 лет, поэтому позднее начало ОКР должно быть тщательно проанализировано в отношении подозрения на ЛВД [54]. Патологическое накопительство при ЛВД обычно появляется уже после начала когнитивного снижения и по сравнению с таким расстройством при ОКР связано с меньшим беспокойством больного из-за сохранности предметов и по поводу их выбрасывания. Предметы, собираемые пациентами с ОКР, как правило, имеют хотя бы некоторую смысловую значимость (газеты, одежда, документы), и пациенты с ОКР обычно обосновывают возможность их потенциального использования. Предметы, накапливаемые пациентами с ЛВД, чаще бессмысленные и антисанитарные (например, гнилая пища, моча). Некоторые авторы объясняют такое поведение как вторичное нарушение процесса принятия решений без соответствующего обоснования потенциальной необходимости в них [54].

Нередко пациентам с ЛВД выставляется диагноз атипичной шизофрении, поскольку существуют совпадения негативных симптомов шизофрении с апатией при П-ЛВД. Негативные симптомы при шизофрении описываются с помощью специальной терминологии, используемой в контексте психотических расстройств (абулия, алогия), но, по существу, они относятся к расстройству мотивации, инициативы и эмоциональной реактивности, этих основных черт апатии [55]. Апатия как отсутствие мотивации достаточно часто встречается у больных деменцией. При ЛВД апатия наблюдается в 90% случаев [56]. Исследования С.А. Marcziński и соавт. и S.J. Vanks и соавт. продемонстрировали, что для пациентов с П-ЛВД характерен более высокий уровень апатии, чем для пациентов с ППА [57, 58].

При шизофрении отмечается мягкий когнитивный дефицит внимания, снижение оперативной памяти, исполнительных функций, декларативной/вербальной памяти и скорости обработки данных, что может имитировать ранние проявления дефицитарных расстройств при П-ЛВД [59]. Когнитивные расстройства, в частности нарушения исполнительной деятельности, развиваются у больных шизофренией в позднем возрасте. F. Sanders и соавт., используя в качестве инструментов когнитивного скрининга «батарею лобной дисфункции» и шкалу MMSE, провели кросс-секционное

исследование, в котором сравнивали общее когнитивное функционирование и исполнительные функции у пациентов с ЛВД и пожилых пациентов с шизофренией. Результаты исследования показали, что нарушения как исполнительных функций, так и когнитивных были более выражены у пациентов с ЛВД, чем у больных шизофренией [60]. Отмечено, что снижение когнитивного и повседневного функционирования у них включает расстройства исполнительных функций, памяти, а также наличие фронтотемпоральной гипоперфузии [61].

Н.М. Chan и соавт. провели исследование с целью сравнения нейрокогнитивного профиля амбулаторных и стационарных больных шизофренией, пациентов с П-ЛВД и группой здоровых людей [62]. Всех участников обследовали единообразно по специально разработанной «батареи» тестов и шкал, оценивающих несколько когнитивных областей. Результаты не выявили статистически значимых различий когнитивного функционирования во всех исследованных когнитивных областях. Отмечено, что больные шизофренией хуже справлялись с тестами «называние имен» и «невербальное мышление», а пациенты с П-ЛВД демонстрировали более низкие оценки по тестам, определяющим беглость письма и оперативную память. Отсутствие статистической достоверности результатов данного исследования, скорее всего, связано с тем, что обследовались пациенты с тяжелой хронической формой шизофрении. Однако исследователи сочли полученные ими результаты «предварительным доказательством» того, что у пациентов с неблагоприятным исходом хронической шизофрении когнитивные нарушения могут быть столь же выраженными, как и у больных с П-ЛВД. Авторы считают результаты данной работы важными для клиницистов, работающих с пациентами, страдающими и шизофренией, и ЛВД, при обследовании которых необходима комплексная нейропсихологическая оценка с учетом длительности заболевания и результатов терапии.

D.M. Amodio и C.D. Frith отметили, что и при П-ЛВД, и при шизофрении наблюдаются похожие расстройства социального когнитивного функционирования, такие как неспособность определить намерения других людей («социальная агнозия»), а также ограниченность или отсутствие критики к своему состоянию. Эти нарушения социального познания связывают с активностью сети областей мозга, которая включает в себя медиальную фронтальную кору, височно-теменное соединение, верхнюю височную борозду и полюса височных долей [63].

Из-за выраженного совпадения негативных и когнитивных симптомов D. Velakoulis и соавт. предлагают клиническое разграничение ЛВД и шизофрении проводить с учетом наличия у пациентов позитивных психопатологических симптомов и получения подробных анамнестических сведений. Дифференциация П-ЛВД от шизофрении с поздним началом (после 40 лет) может оказаться достаточно сложной задачей [64].

Клинические симптомы ЛВД и психических расстройств могут пересекаться при формализованной оценке (PANSS [65], MADRS [66], SRI [67]), а в некоторых случаях могут иметь общую генетическую предрасположенность и нейропатологические механизмы, однако эта взаимосвязь до конца неясна или недооценена. Особое внимание уделяется поиску биомаркеров, дискриминирующих ЛВД и психические заболевания [68].

#### **Синдром ЛВД при нейроинфекционных и токсико-метаболических нарушениях**

Причиной лобного синдрома, по мнению В.Л. Miller, могут быть сифилитическое поражение головного мозга и болезнь Лайма, особенно при отсутствии лечения на протяжении длительного периода времени. Инфицирование вирусом *Herpes simplex* может привести к развитию у пациентов лобно-височного синдрома. Диагностические обследования, включающие проведение СМП и исследование ликвора, МРТ/ПЭТ ГМ, специфические генетические анализы и нейропсихологическое тестирование способствуют установлению точного диагноза [69].

Длительный прием некоторых лекарственных препаратов и алкогольных напитков может привести к развитию лобных симптомов деменции, которые могут редуцироваться после прекращения злоупотребления. Остаточные когнитивные нарушения у этих пациентов могут быть связаны с травмами ГМ, полученными во время алкоголизации. В случаях злоупотребления кокаином и амфетамином длительное сохранение лобного синдрома связывают с патологическим воздействием этих веществ на кровеносные сосуды головного мозга, приводящим к развитию церебральной вазоконстрикции [69]. Гипотиреозидизм может приводить к развитию апатии и депрессии, что может имитировать П-ЛВД. Единичный тяжелый эпизод гипогликемии или же повторяющиеся более легкие гипогликемические состояния могут травмировать фронтальные системы головного мозга [69]. С. Blundo и соавт. отмечают, что дефицит витамина В<sub>12</sub> или повышение гомоцистеина либо метималоновой кислоты могут вызывать повреждения белого вещества лобных долей ГМ, что впоследствии может вызвать развитие лобной симптоматики [70]. Интоксикация тяжелыми металлами, хотя и достаточно редко, может привести к развитию лобных симптомов, как при П-ЛВД.

С. Skomer и соавт. описали, как метакроматическая дистрофия, развивающаяся вследствие дефицита лизосомного фермента арилсульфатазы А (APCA; ARSA) или цереброзид-сульфатазы, может начинаться с возникновения лобных симптомов с последующим развитием двигательных и когнитивных нарушений и даже судорог. По мнению авторов, в диагностическом поиске помогают нейровизуализационные обследования: при КТ ГМ визуализируются расширенные желудочки и определяется пониженная плотность белого церебрального вещества, при МРТ ГМ обнаруживаются очаги демиелинизации, что и приводит к постановке соответствующего диагноза [71].

Обследуя пациентов с болезнью Тея–Сакса (Tau-Sachs disease) с поздним началом, O. Neudorfer и соавт., отметили преобладание в клинической картине психических нарушений с развитием лобных симптомов, психоза и даже симптомов бокового амиотрофического склероза (БАС). Нейровизуализационные исследования ГМ выявили выраженную атрофию мозжечка у всех обследованных пациентов, независимо от стадии заболевания. Исследователи предполагают, что наличие болезни Тея–Сакса на ранней стадии можно обнаружить у пациентов с речевыми нарушениями, нарушениями походки и равновесия, а также с психическими симптомами при отсутствии очаговой неврологической симптоматики, а молекулярно-генетическое обследование позволит уточнить генез лобных симптомов и избежать репродуктивных рисков [72].

#### **Диагностические различия ЛВД и структурных патологических повреждений головного мозга**

Опухоль мозга, субдуральная гематома, отставание в умственном развитии, травматические или сосудистые повреждения головного мозга также могут имитировать симптомы П-ЛВД, но обычно их легко распознать при проведении МРТ ГМ. Нормотензивная гидроцефалия проявляется нарушением походки, недержанием мочи и симптомами деменции, которые часто сопровождаются апатией и иногда расторможенностью, имитирующими симптомы П-ЛВД. В представлении M. Nonp и соавт. низкое внутричерепное давление (гипотензия) может привести к «провисанию» (или нисходящему смещению) лобно-височной области на ствол ГМ и вызывать при этом симптомы П-ЛВД с выраженной апатией. Исследователи считают необходимым проведение МРТ ГМ с тщательной проверкой на наличие признаков «провисания» лобной и височных долей, пахименингита и гиповолемии пациентам с симптомами ЛВД и постуральной головной болью [73].

#### **Синдром ЛВД при неврологических заболеваниях с двигательными расстройствами**

S. Gydesen и соавт. сообщили о большой датской семье с аутосомно-доминантным наследованием ЛВД и геном модифицирующего хроматин белка 2В (СНМР2В), расположенным на хромосоме 3p11.2 (FTD-3/СНМР2В). FTD-3 является редкой формой ЛВД (три патогенные мутации СНМР2В) с возрастом начала заболевания от 46 до 65 лет и продолжительностью от 5 до 21 года. На ранней стадии заболевания у пациентов обычно наблюдаются поведенческие и личностные изменения, иногда дискалькулия. На поздних этапах болезни возникают признаки паркинсонизма, такие как ригидность, гипокинезия, уменьшение размаха рук и орофациальная дискинезия. У некоторых пациентов на более поздней стадии заболевания могут появиться пирамидные признаки. Авторы предположили, что наличие орофациальных дискинезий и паркинсонизма может быть частично связано с нейролептическими препаратами, необходимыми для контроля поведенческих нарушений у этих пациентов, но отметили, что данные симптомы, как правило, сохраняются и даже

прогрессируют после прекращения приема нейролептических препаратов, что указывает на лежащий в основе дофаминергический дефицит [74].

S. Fujioka и Z.K. Wszolek в своем обзоре отметили, что у некоторых пациентов ЛВД с поведенческими и личностными изменениями могут наблюдаться двигательные расстройства, такие как паркинсонизм, характеризующийся ригидностью и брадикинезией с минимальным тремором в покое. Данные клинические особенности связаны с мутациями генов MAPT (имеет 44 различных патогенных мутации) и PGRN (68 идентифицированных патогенных мутаций), которые расположены на хромосоме 17q21. Аутосомно-доминантный способ наследования с патологическими характеристиками для MAPT ассоциирован с тау-позитивными нейрональными и глиальными включениями, PGRN — с тау-негативными, но убиквитин-позитивными нейрональными включениями, которые также являются TDP-43-позитивными. Терапия препаратами леводопы изначально может быть эффективной, однако недлительной. Авторы приводят данные о развитии двигательных расстройств при мутации гена FUS, расположенной на хромосоме 16p11.2, и другими ЛВДД с неизвестной генетической причиной, в клинической картине данных состояний сообщается о наличии паралича вертикального взгляда и хореоформных движениях верхних конечностей. Установить точный диагноз в клинических условиях возможно с помощью генетического тестирования и консультирования [75].

E.D. Roberson и соавт. [76] также отметили, что в клинической картине пациентов с ЛВД могут иногда выявляться симптомы паркинсонизма. Для более точной диагностической оценки авторы советуют обращать внимание на то, что для пациентов с болезнью Паркинсона более характерны такие симптомы, как тремор и ригидность, затрагивающие в основном конечности, тогда как при ЛВД более характерна аксиальная ригидность. Частые падения на начальных этапах заболевания, низкий терапевтический ответ на препараты леводопы, симметричность двигательных симптомов, их быстрое прогрессирование, отсутствие тремора и раннее появление дисфункций вегетативной нервной системы (дисавтономия) — это характерные признаки пациентов с супрануклеарным параличом (СНП) или кортикобазальной дегенерацией (КБД). Наличие СНП, КБД или БАС как коморбидной патологии значительно сокращает продолжительность жизни у пациентов с ЛВД.

У пациентов с мультисистемной атрофией (МСА) могут иметь место легкие трудности исполнительной деятельности, характерные и для пациентов с ЛВД, но выраженная вегетативная дисфункция и наличие быстрого движения глазных яблок во время сна обычно помогают отличить таких пациентов от П-ЛВД. Правильная регистрация движений глаз во сне может быть полезной и в разграничении БП и других заболеваний, протекающих с синдромом паркинсонизма, от ЛВД. Картина на МРТ/КТ у пациентов с БП не выявляет

каких-либо изменений и чаще всего соответствуют нормальным возрастным показателям, тогда как у пациентов с П-ЛВД обычно обнаруживаются атрофические повреждения лобных и передних височных долей ГМ. МРТ-исследование у пациентов с МСА может определить аномалии моста с так называемым признаком «горячей крестообразной булочки» (анг.) или симптом креста (рус.), представляющий избирательную дегенерацию поперечных понтоцереbellарных трактов и срединных ядер мостовидного шва. При ПЭТ ГМ у пациентов с БП, в отличие от ЛВД, определяется низкий уровень дофаминергической активности [69].

В работе С. Lomen-Hoerth и соавт. утверждается, что примерно у 15% больных ЛВД диагностируется БАС, при этом для большинства из них в начале заболевания характерны клинические признаки ЛВД, а соответствующие структурные изменения обнаруживаются и при постмортальном исследовании. Выраженные симптомы БАС появляются у таких пациентов и в ходе дальнейшего динамического наблюдения [77].

С. Lomen-Hoerth и соавт. приводят данные о том, что у 50% пациентов с БАС отмечается ухудшение исполнительной деятельности, а у 20% из них имеются явные признаки и симптомы П-ЛВД, вследствие чего такие пациенты могут испытывать сложности с пониманием необходимости получения медицинской помощи, они становятся ажитированными, что приводит к значимым трудностям в уходе. Речевые нарушения в виде нарастающей экспрессивной афазии, а также поведенческие расстройства у пациентов с БАС могут возникать задолго до первых неврологических признаков. Экстрапирамидные симптомы, обычно отмечающиеся в начале болезни, нарастают по мере прогрессирования заболевания. МРТ-исследование у пациентов с сочетанной ЛВД-БАС может не выявлять типичных признаков атрофии, характерной для пациентов с П-ЛВД. Авторы считают, что в данной ситуации в диагностическом поиске полезно проведение структурно-функциональной визуализации, в ходе которой отчетливо видна типичная картина фронтоинсулярной атрофии и дисфункции [78].

#### **Диагностическая дифференциация ЛВД и травматических поражений головного мозга**

А.С. McKee и соавт. в своем обзоре подробно изложили клинические, демографические и патологические особенности хронической травматической энцефалопатии (ХТЭ) — заболевания, известного с 1920-х гг. и ранее называемого «*dementia pugilistica*», или «боксерское слабоумие». В настоящее время термин ХТЭ используется для описания прогрессирующей дегенеративной таупатии, возникающей вследствие черепно-мозговых повреждений и клинически проявляющейся поведенческими и личностными изменениями, паркинсонизмом и деменцией. Синдром деменции чаще всего развивается у людей, профессионально занимавшихся спортом (бокс, футбол и т.п.), перенесших множественные травматические инсульты. Начальные проявления заболевания сильно варьируются

в зависимости от возраста пациента и времени после травмы. Психоневрологические симптомы, которые наблюдаются у пациентов с ХТЭ в начале заболевания, представлены снижением концентрации внимания и памяти, дезориентацией и спутанностью сознания, иногда могут сопровождаться головокружением и головными болями. Впоследствии при прогрессировании болезни возникают дополнительные симптомы, такие как отсутствие проницательности, неверность суждений, беспокойство, депрессии, нарушение сна, раздражительность или агрессия, сходные с проявлениями П-ЛВД [79].

В.Е. Gavett и соавт. отметили, что по мере прогрессирования заболевания у многих пациентов с ХТЭ развивается лобный или альцгеймеровский тип деменции [80]. В 2010 г. А.С. McKee и соавт., исследуя головной и спинной мозг у пациентов с ХТЭ, обнаружили TDP-43-позитивные короткие нитевидные и кольцевидные нейриты, нитевидные нейронные включения и кольцевидные глиальные включения в лобной и височной коре ГМ и островке. Были также исследованы срезы шейного, грудного и поясничного отделов спинного мозга у пациентов со спорадическим БАС. Иммунореактивность к TDP-43 присутствовала в каждом случае БАС и варьировалась от TDP-43-позитивных нитевидных и изогнутых невритов до обильных коротких, похожих на мотки включений или точечной цитоплазматической иммунореактивности нейронов в клетках переднего рога. Авторы предполагают, что травматическое повреждение аксонов может ускорить накопление, агрегацию и перемещение TDP-43 в цитоплазму и тем самым усилить его нейротоксичность, а присутствие в клинической картине пациентов с ХТЭ симптомов паркинсонизма повышает риск развития БАС [81]. А.С. McKee и соавт. предположили, что занятия контактными видами спорта, такими как бокс, футбол, хоккей, могут быть связаны с протеинопатией TDP-43, накопление которого в неокортексе, медиальных височных долях и глубоких структурах мозга способствует возникновению когнитивного дефицита и снижению памяти, поведенческих нарушений и паркинсонизма [81].

Диагностика ХТЭ во врачебной практике осложняется наличием клинических симптомов, характерных для НДЗ и, в частности, для П-ЛВД. О.У. Lesman-Segev и соавт. [82] обобщили клинические и генетические данные, сведения о биомаркерах, результаты нейровизуализационных обследований и терапевтические возможности при ХТЭ, БА и П-ЛВД. В своей работе авторы представили анализ клинических и диагностических аспектов, которые могут быть полезны для дифференциальной диагностики ХТЭ, БА и П-ЛВД (табл. 4). Согласно мнению исследователей, подробный сбор анамнестических сведений, нейрокогнитивное тестирование, структурная нейровизуализация ГМ и соматическое обследование могут помочь в выявлении отличительных клинических признаков ХТЭ и П-ЛВД, установлению правильного диагноза и назначению

**Таблица 4.** Клинические аспекты ХТЭ, БА и П-ЛВД (цит. по Lesman-Segev O.H. и соавт. [83])  
**Table 4** Clinical aspects of CTE vs. AD and FTD (cited from O.H. Lesman-Segev et al. [83])

Группа/Group	Параметр/Parameter	ХТЭ/СТЕ	БА/AD	ЛВД/П-ЛВД/FTD/bvFTD
Эпидемиология	Распространенность	Нет данных	Наиболее распространенное НДЗ 1 на 10 человек в возрасте старше 65 лет, с возрастом увеличивается	15 (диапазон: –31) на 100 тыс. П-ЛВД составляет 50% всех ЛВД
	Заблеваемость	Нет данных	~2/1000 в возрасте 65–74 лет ~37/1000 в возрасте 85 лет	3,3 (диапазон: 2,7–4,1) на 100 тыс. в возрасте < 70 лет
Травма ГМ как фактор риска		Постоянные травмы головы как причинно-следственная связь	Данные неоднозначны. Большинство исследователей предполагают, что предшествующая травма ГМ связана с умеренно повышенным риском	Некоторые данные свидетельствуют о том, что травма ГМ может быть фактором риска
Клинические синдромы	Когнитивные функции	Более распространенный фенотип у пожилых пациентов. Дисфункция исполнительной деятельности, нарушение концентрации, внимания, снижение памяти, речевые расстройства, дисграфия и оптико-пространственные трудности	Прогрессирующее снижение памяти как наиболее распространенное проявление с различной степенью нарушения исполнительных, речевых и оптико-пространственных функций. Неамнестические фенотипы характерны для пациентов с ранним началом заболевания	Дефицит исполнительной деятельности, включая низкий уровень суждения, невнимательность и отвлекаемость, потеря способности к планированию и дезорганизация. Относительная сохранность оптико-пространственных функций
	Поведение	Чаще встречается у пациентов в более молодом возрасте. Вспыльчивость, потеря контроля, импульсивность, агрессия, ярость, насильственные действия (физические или вербальные), расторможенность и социальная изоляция	Наиболее характерны легкая апатия, раздражительность и нарушения сна. Социальные и эмоциональные функции обычно сохраняются до поздних стадий	Изменения в поведении и личности, апатия, расторможенность, потеря сочувствия и сопереживания по отношению к другим, стереотипное поведение и гиперорализм на ранних этапах заболевания
	Настроение	Депрессия, безнадежность, тревожность, боязливость, раздражительность и усталость, потеря интереса, уплощение эмоций, перепады настроения и мания	Депрессия и тревога часто присутствуют на протяжении всего течения болезни и могут встречаться в продроме	Может быть ошибочно диагностировано как расстройство настроения (депрессия или БАР) из-за поведенческих проявлений, хотя истинная депрессия встречается редко, возможно, из-за ограниченной способности понимать ситуацию
	Двигательные функции	Атаксия, дизартрия, паркинсонизм, нарушения походки, тремор, мышечная слабость и спастичность	Обычно не нарушаются до поздних стадий заболевания	Паркинсонизм, глазодвигательные дисфункции, признаки поражения верхних и нижних двигательных нейронов встречаются в различных вариантах
	Возраст начала заболевания	Обычно в среднем возрасте (43 года), имеются сообщения о широком диапазоне: 17–82 лет	1–5% < 65 лет приходится на БА с ранним началом. 95% > 65 лет на БА с поздним началом	Средний возраст 57,5 года для П-ЛВД, но возможен и более широкий диапазон (20–90 лет)
	Суицидальность	В клинической практике характерна из-за сочетания депрессии, импульсивности и злоупотребления психоактивными веществами	Редко является проблемой в клинической практике	Редко является проблемой в клинической практике
	Наркотическая и алкогольная зависимость	Часто встречается	Редко	Редко может быть проявлением гипероральности
Гены		АРОЕ4 — неоднозначные доказательства. Другие генетические варианты риска, предполагаемые на основании обследования малых когорт	АРОЕ4 — самый распространенный генетический фактор риска: отношение шансов ~ 3 у гетерозигот и 8–12 у гомозигот. Существуют другие генетические факторы риска, но они редки или имеют незначительное влияние. Аутосомно-доминантные мутации в PSEN1, PSEN2 и APP встречаются редко (1% всех случаев)	40% семейные формы, 10–15% аутосомно-доминантный тип наследования, обусловленный мутациями в MAPT, C9orf72 или GRN

Окончание табл. 4

Группа/ Group	Параметр/ Parameter	ХТЭ/СТЕ	БА/AD	ЛВД/П-ЛВД/FTD/bvFTD
Нейровизуализация	MPT ГМ	Большой размер полой прозрачной перегородки. Подкорковая и корковая атрофия таламуса, миндалины, гиппокампа, поясной извилины	Для БА с ранним началом — гиппокампальная и медиальная височная атрофия. Для БА с поздним началом — атрофия задней части коры ГМ, включая заднюю поясную кору, предклинье и теменно-височную кору	Лобно-височная атрофия, преимущественно с вовлечением передней части островка, передняя поясная и орбито-фронтальная кора

Примечание: БА — болезнь Альцгеймера; П-ЛВД — поведенческий вариант ЛВД; ХТЭ — хроническая травматическая энцефалопатия; ЧМТ — черепно-мозговая травма.

Notes: AD — Alzheimer's disease; bvFTD — behavioral variant frontotemporal dementia; CTE — chronic traumatic encephalopathy; EOAD — early-onset Alzheimer's disease; FTD — frontotemporal dementia; LOAD — late-onset Alzheimer's disease; TBI — traumatic brain injury.

соответствующего лечения. Важное научное значение отводится биомаркерам, отражающим патофизиологические аспекты заболеваний, а биомаркеры  $\beta$ -амилоида (A $\beta$ ) и тау-протеина могут быть использованы для исключения БА.

#### Современный алгоритм диагностики П-ЛВД

Несмотря на растущее признание критериев диагностики П-ЛВД, ошибочный диагноз остается распространенным явлением. Для того чтобы предотвратить неправильную диагностическую оценку и при этом не пропустить излечимые или обратимые состояния, по мнению многих авторов, рекомендуется применять системный диагностический подход.

W.W. Seeley предложил для диагностической оценки использовать пошаговый подход, в котором выделил пять основных шагов [1]. Шаг 1 включает определение и уточнение синдрома. Шаг 2 предполагает необходимость исключения заболевания, отличающегося от НДЗ, только имитирующего поведенческий синдром. Шаг 3 диктует необходимость тщательного структурного анализа паттернов атрофии головного мозга. В ходе 4-го шага автором предлагается формирование диагноза с дифференциальным подходом, а 5-й шаг предполагает необходимость применения молекулярных биомаркеров для исключения БА.

В 2020 г. были опубликованы результаты многолетней работы Международного нейропсихиатрического консорциума по лобно-височной деменции. Эксперты провели разносторонний анализ, изучили различные диагностические подходы к выявлению П-ЛВД, оценили диагностическую ценность нейровизуализационных методов обследования, рассмотрели потенциал нейропсихологического и психометрического тестирования, молекулярно-генетических исследований и биомаркеров крови и спинномозговой жидкости. Специалисты предложили согласованные рекомендации по дифференциальной диагностике П-ЛВД [83].

Рекомендации по дифференциальной диагностике включают следующие элементы.

1. Тщательный сбор анамнестических сведений с установлением четкой временной очередности появления симптомов (нарушения поведения, речи, памяти, настроения), отношение к жизненным

событиям (межличностные конфликты, психосоциальные стрессоры) и прогрессирование с течением времени.

2. Психиатрическое обследование (обязательная консультация одного или нескольких психиатров, специализирующихся в области гериатрической психиатрии для оценки ключевых дифференцирующих клинических признаков; обязательное применение действующих диагностических критериев по МКБ-10, DSM-5).

3. Использование рутинных скрининговых тестов и шкал (краткая шкала оценки психического статуса, Монреальская шкала оценки когнитивных функций, тест рисования часов и др.).

4. Использование клинических шкал, чувствительных и специфичных для ЛВД (нейропсихиатрический опросник, опросник по стереопиям, шкала оценки депрессии Монгомери и Асберга, шкала оценки депрессии Гамильтона).

5. Нейропсихологическое обследование.

6. Проведение одного-двух структурированных тестов для определения социально-когнитивных способностей, например тест «Лица Экмана-60», нейропсихологическая батарея, тест социальной когнитивной и эмоциональной оценки.

7. Соматическое и неврологическое обследование (комплексное клиническое обследование, которое должно включать оценку основных показателей жизнедеятельности, обследование сердечно-сосудистой деятельности и базовое неврологическое обследование для выявления двигательных расстройств, таких как паркинсонизм, брадикинезия, ригидность, глазо-двигательные нарушения и т.п.; проведение электромиографии (ЭМГ)).

8. Нейровизуализационные исследования (MPT ГМ, воксель-базированная морфометрия, позитронно-эмиссионная томография).

9. Определение биомаркеров спинномозговой жидкости и биомаркеров крови (тау-протеин, фосфорилированный тау-протеин,  $\beta$ -амилоид (A $\beta$ 42), легкий полипептид нейрофиламента в сыворотке крови).

10. Генетическое тестирование (обязательное проведение генетического тестирования на определение мутаций C9orf72).

Авторы надеются, что предложенный ими алгоритм поможет врачам правильно диагностировать ЛВД, и оставляют за собой право вносить изменения в разработанные рекомендации по мере появления новых научных достижений и публикаций и клинического опыта с целью улучшения диагностического процесса путем систематизации подходов в разных областях и создания основы для исследовательской валидации новых инструментов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛВД — сложная мультидисциплинарная проблема, которая из-за частоты неврологической симптоматики в большей мере относится к сфере деятельности неврологов. В этой связи подавляющее число исследований публикуется именно неврологами. Однако некоторые варианты, в частности П-ЛВД, требуют несомненного внимания психиатров. Анализ современных публикаций показал, что научные исследования, посвященные психиатрическим аспектам ЛВД и, в частности, вопросам дифференциальной диагностики с другими заболеваниями (шизофрения, БА, СД и др.), немногочисленны в отличие от количества работ по сопоставлению БА и СД. В представленном обзоре большинство научных работ выполнено зарубежными исследователями, упомянута только единичная публикация российского ученого ввиду отсутствия иных по исследуемой тематике.

В обзоре представлены результаты исследований, проводившихся преимущественно неврологами. Работы, выполненные совместно неврологами и психиатрами, касаются рассмотрения диагностических ошибок при диагностике ЛВД. Специалисты в области гериатрической психиатрии привлекаются к диагностике и лечению больных деменцией либо на стадии тяжелой деменции, либо при возникновении выраженных психических расстройств, требующих госпитализации больных или проведения психиатрической экспертизы. Такое положение вещей связано еще и с тем, что пациенты и их родственники не обращаются к психиатрам, опасаясь негативных социальных последствий диагноза психического заболевания.

В случаях, когда заболевание начинается в достаточно молодом возрасте (до 65 лет), вероятность ошибочного диагноза возрастает, и значительно чаще неправильный диагноз устанавливают именно пациентам с П-ЛВД. Рассмотрение дифференциально-диагностических различий ЛВД с иными психиатрическими заболеваниями на основе современных диагностических методов является чрезвычайно актуальным в клинической практике.

Представленный обзор научных публикаций знакомит с проблемой дифференциальной диагностики и современными возможностями диагностической квалификации пациентов с ЛВД. В ряде случаев симптомы, характерные для больных ЛВД, требуют отграничения от иных психических заболеваний, таких как шизофрения, биполярное аффективное расстройство,

обсессивно-компульсивное расстройство, расстройства личности, а также могут быть симптомами токсико-метаболических, нейроинфекционных, травматических и других заболеваний. И наоборот, под маской психического заболевания могут скрываться ранние признаки ЛВД. П-ЛВД является наиболее распространенной формой ЛВД и представляет наибольшие диагностические трудности. Следует отметить, что существует лишь ограниченное число публикаций, посвященных проблеме ранней диагностики ЛВД. Поиск «идеального биомаркера» ЛВД, молекулярно-генетического или нейровизуализационного, ограничен из-за недостаточной специфичности и чувствительности установленных в настоящее время биомаркеров, а также из-за необходимости проведения инвазивных процедур для разграничения с деменциями другой нозологии или применения с этой целью высокотехнологичных и дорогостоящих диагностических методик.

Но, несмотря на сложность диагностики ЛВД, современные врачи-психиатры имеют возможность оценить состояние пациента, основываясь в том числе и на результатах МРТ/КТ и даже ПЭТ ГМ. Молекулярно-генетическое обследование не применяется в рутинной практике и не входит в стандарты диагностики когнитивных нарушений, однако генетические анализы в настоящее время могут быть доступными пациентам и их родственникам, если они могут провести их самостоятельно по желанию и по рекомендации врача.

Знакомство с новыми современными возможностями диагностики ЛВД, и в том числе ее вариантов с психиатрическими симптомами, позволит повысить уверенность в точности распознавания заболевания и избежать ошибочной диагностики и неадекватных подходов к ведению больных, а также поможет своевременно организовать социальную поддержку пациента и его семье.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Seeley WW. Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(1):76–100. doi: [10.1212/CON.0000000000000698](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000698) PMID: 30707188.
2. Lanata SC, Miller BL. The behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) syndrome in psychiatry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(5):501–511. doi: [10.1136/jnnp-2015-310697](https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310697) Epub 2015 Jul 27. PMID: 26216940; PMCID: PMC4755931.
3. Ducharme S, Price BH, Larvie M, Dougherty DD, Dickerson BC. Clinical Approach to the Differential Diagnosis Between Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Primary Psychiatric Disorders. *Am J Psychiatry*. 2015;172(9):827–837. doi: [10.1176/appi.ajp.2015.14101248](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14101248) PMID: 26324301.
4. Tondo G, De Marchi F, Terazzi E, Sacchetti M, Cantello R. Frontotemporal Dementia Presenting as Gambling Disorder: When a Psychiatric Condition Is the Clue to a Neurodegenerative Disease. *Cogn*

- Behav Neurol.* 2017;30(2):62–67. doi: [10.1097/WNN.000000000000122](https://doi.org/10.1097/WNN.000000000000122) PMID: 28632523.
5. Onyike CU. Psychiatric Aspects of Dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(2 Dementia):600–614. doi: [10.1212/CON.0000000000000302](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000302) PMID: 27042910; PMCID: PMC5390928.
  6. Galimberti D, Dell'Osso B, Altamura AC, Scarpini E. Psychiatric symptoms in frontotemporal dementia: epidemiology, phenotypes, and differential diagnosis. *Biol Psychiatry*. 2015;78(10):684–692. doi: [10.1016/j.biopsych.2015.03.028](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.028) Epub 2015 Apr 8. PMID: 25958088.
  7. Young JJ, Lavakumar M, Tampi D, Balachandran S, Tampi RR. Frontotemporal dementia: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8(1):33–48. doi: [10.1177/2045125317739818](https://doi.org/10.1177/2045125317739818) Epub 2017 Nov 10. PMID: 29344342; PMCID: PMC5761910.
  8. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kriegl J, Kovacs GG, Ghetti B, Halliday G, Holm IE, Ince PG, Kamphorst W, Revesz T, Rozemuller AJ, Kumar-Singh S, Akiyama H, Baborie A, Spina S, Dickson DW, Trojanowski JQ, Mann DM. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol*. 2009;117(1):15–18. doi: [10.1007/s00401-008-0460-5](https://doi.org/10.1007/s00401-008-0460-5) Epub 2008 Nov 18. PMID: 19015862; PMCID: PMC2710877.
  9. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, Neumann M, Lee VMY, Hatanpaa KJ, White CL, Schneider JA, Grinberg LT, Halliday G, Duyckaerts C, Lowe JS, Holm IE, Tolnay M, Okamoto K, Yokoo H, Murayama S, Wolfe J, Munoz DG, Dickson DW, Ince PG, Trojanowski JQ, Mann DMA. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol*. 2007;114:2–22. doi: [10.1007/s00401-007-0237-2](https://doi.org/10.1007/s00401-007-0237-2)
  10. Lashley T, Rohrer JD, Mead S, Revesz T. Review: an update on clinical, genetic and pathological aspects of frontotemporal lobar degenerations. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015;41(7):858–881. doi: [10.1111/nan.12250](https://doi.org/10.1111/nan.12250) Epub 2015 Jul 6. PMID: 26041104.
  11. Rascofsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EG, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin KP, Johnson JK, Gorno-Tempini ML, Rosen H, Prioleau-Latham CE, Lee A, Kipps CM, Lillo P, Piguet O, Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD, Fox NC, Galasko D, Salmon DP, Black SE, Mesulam M, Weintraub S, Dickerson BC, Diehl-Schmid J, Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F, Pijnenburg Y, Chow TW, Manes F, Grafman J, Cappa SF, Freedman M, Grossman M, Miller BL. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(Pt 9):2456–77. doi: [10.1093/brain/awr179](https://doi.org/10.1093/brain/awr179) Epub 2011 Aug 2. PMID: 21810890; PMCID: PMC3170532.
  12. Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(2):126–133. doi: [10.4088/JCP.10m06382oli](https://doi.org/10.4088/JCP.10m06382oli) PMID: 21382304; PMCID: PMC3076589.
  13. Coyle-Gilchrist IT, Dick KM, Patterson K, Vázquez Rodríguez P, Wehmann E, Wilcox A, Lansdall CJ, Dawson KE, Wiggins J, Mead S, Brayne C, Rowe JB. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*. 2016;86(18):1736–1743. doi: [10.1212/WNL.0000000000002638](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002638) Epub 2016 Apr 1. PMID: 27037234; PMCID: PMC4854589.
  14. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovcova J, Uphill J, Reiman D, Beck J, Isaacs AM, Authier A, Ferrari R, Fox NC, Mackenzie IR, Warren JD, de Silva R, Holton J, Revesz T, Hardy J, Mead S, Rossor MN. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2009;73(18):1451–1456. doi: [10.1212/WNL.0b013e3181bf997a](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bf997a) PMID: 19884572; PMCID: PMC2779007.
  15. Whitwell JL, Jack CR Jr, Boeve BF, Senjem ML, Baker M, Ivnik RJ, Knopman DS, Wszolek ZK, Petersen RC, Rademakers R, Josephs KA. Atrophy patterns in IVS10 + 16, IVS10 + 3, N279K, S305N, P301L, and V337M MAPT mutations. *Neurology*. 2009;73(13):1058–1065. doi: [10.1212/WNL.0b013e3181b9c8b9](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b9c8b9) PMID: 19786698; PMCID: PMC2754325.
  16. Beck J, Rohrer JD, Campbell T, Isaacs A, Morrison KE, Goodall EF, Warrington EK, Stevens J, Revesz T, Holton J, Al-Sarraj S, King A, Scahill R, Warren JD, Fox NC, Rossor MN, Collinge J, Mead S. A distinct clinical, neuropsychological and radiological phenotype is associated with progranulin gene mutations in a large UK series. *Brain*. 2008;131(Pt 3):706–720. doi: [10.1093/brain/awm320](https://doi.org/10.1093/brain/awm320) Epub 2008 Jan 29. PMID: 18234697; PMCID: PMC2577762.
  17. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, Nicholson AM, Finch NA, Flynn H, Adamson J, Kouri N, Wojtas A, Sengdy P, Hsiung GY, Karydas A, Seeley WW, Josephs KA, Coppola G, Geschwind DH, Wszolek ZK, Feldman H, Knopman DS, Petersen RC, Miller BL, Dickson DW, Boylan KB, Graff-Radford NR, Rademakers R. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011;72(2):245–256. doi: [10.1016/j.neuron.2011.09.011](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.011) Epub 2011 Sep 21. PMID: 21944778; PMCID: PMC3202986.
  18. Boeve BF, Boylan KB, Graff-Radford NR, DeJesus-Hernandez M, Knopman DS, Pedraza O, Vemuri P, Jones D, Lowe V, Murray ME, Dickson DW, Josephs KA, Rush BK, Machulda MM, Fields JA, Ferman TJ, Baker M, Rutherford NJ, Adamson J, Wszolek ZK, Adeli A, Savica R, Boot B, Kuntz KM, Gavrilova R, Reeves A, Whitwell J, Kantarci K, Jack CR Jr, Parisi JE, Lucas JA,

- Petersen RC, Rademakers R. Characterization of frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis associated with the GGGGCC repeat expansion in C9ORF72. *Brain*. 2012;135(Pt 3):765–783. doi: [10.1093/brain/aww004](https://doi.org/10.1093/brain/aww004) PMID: 22366793; PMCID: PMC3286335.
19. Sha SJ, Takada LT, Rankin KP, Yokoyama JS, Rutherford NJ, Fong JC, Khan B, Karydas A, Baker MC, DeJesus-Hernandez M, Pribadi M, Coppola G, Geschwind DH, Rademakers R, Lee SE, Seeley W, Miller BL, Boxer AL. Frontotemporal dementia due to C9ORF72 mutations: clinical and imaging features. *Neurology*. 2012;79(10):1002–1011. doi: [10.1212/WNL.0b013e318268452e](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318268452e) Epub 2012 Aug 8. PMID: 22875087; PMCID: PMC3430713.
  20. Lee SE, Khazenzon AM, Trujillo AJ, Guo CC, Yokoyama JS, Sha SJ, Takada LT, Karydas AM, Block NR, Coppola G, Pribadi M, Geschwind DH, Rademakers R, Fong JC, Weiner MW, Boxer AL, Kramer JH, Rosen HJ, Miller BL, Seeley WW. Altered network connectivity in frontotemporal dementia with C9orf72 hexanucleotide repeat expansion. *Brain*. 2014;137(Pt 11):3047–3060. doi: [10.1093/brain/awu248](https://doi.org/10.1093/brain/awu248) Epub 2014 Oct 1. PMID: 25273996; PMCID: PMC4208465.
  21. Mahoney CJ, Beck J, Rohrer JD, Lashley T, Mok K, Shakespeare T, Yeatman T, Warrington EK, Schott JM, Fox NC, Rossor MN, Hardy J, Collinge J, Revesz T, Mead S, Warren JD. Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features. *Brain*. 2012;135(Pt 3):736–750. doi: [10.1093/brain/awr361](https://doi.org/10.1093/brain/awr361) PMID: 22366791; PMCID: PMC3286330.
  22. Snowden JS, Rollinson S, Thompson JC, Harris JM, Stopford CL, Richardson AM, Jones M, Gerhard A, Davidson YS, Robinson A, Gibbons L, Hu Q, DuPlessis D, Neary D, Mann DM, Pickering-Brown SM. Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations. *Brain*. 2012;135(Pt 3):693–708. doi: [10.1093/brain/awr355](https://doi.org/10.1093/brain/awr355) Epub 2012 Feb 2. PMID: 22300873; PMCID: PMC3286329.
  23. Lee SE, Sias AC, Mandelli ML, Brown JA, Brown AB, Khazenzon AM, Vidovszky AA, Zanto TP, Karydas AM, Pribadi M, Dokuru D, Coppola G, Geschwind DH, Rademakers R, Gorno-Tempini ML, Rosen HJ, Miller BL, Seeley WW. Network degeneration and dysfunction in presymptomatic C9ORF72 expansion carriers. *Neuroimage Clin*. 2016;14:286–297. doi: [10.1016/j.nicl.2016.12.006](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.12.006) PMID: 28337409; PMCID: PMC5349617.
  24. Giovagnoli AR, Erbetta A, Reati F, Bugiani O. Differential neuropsychological patterns of frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease in a study of diagnostic concordance. *Neuropsychologia*. 2008;46(5):1495–1504. doi: [10.1016/j.neuropsychologia.2007.12.023](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.12.023) Epub 2008 Jan 5. PMID: 18262206.
  25. Graff-Radford J, Yong KXX, Apostolova LG, Bowman FH, Carrillo M, Dickerson BC, Rabinovici GD, Schott JM, Jones DT, Murray ME. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. *Lancet Neurol*. 2021;20(3):222–234. doi: [10.1016/S1474-4422\(20\)30440-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30440-3) PMID: 33609479; PMCID: PMC8056394.
  26. Кольхалов ИВ. Лобно-височная деменция в психиатрической практике: диагностические и терапевтические аспекты. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*, 2018;2:109–115. doi: [10.103163/2313-7053-2018-2-109-115](https://doi.org/10.103163/2313-7053-2018-2-109-115) Kolyhalov IV. Lobno-visochnaya demenciya v psichiatricheskoy praktike: diagnosticheskie i terapevtycheskie aspekty. *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva*, 2018;2:109–115. (In Russ.). doi: [10.103163/2313-7053-2018-2-109-115](https://doi.org/10.103163/2313-7053-2018-2-109-115)
  27. Hornberger M, Piguet O, Graham AJ, Nestor PJ, Hodges JR. How preserved is episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia? *Neurology*. 2010;74(6):472–479. doi: [10.1212/WNL.0b013e318181cef85d](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318181cef85d) PMID: 20142613; PMCID: PMC2872800.
  28. Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, Kornak J, Furst AJ, Agarwal N, Mormino EC, O'Neil JP, Janabi M, Karydas A, Growdon ME, Jang JY, Huang EJ, Dearmond SJ, Trojanowski JQ, Grinberg LT, Gorno-Tempini ML, Seeley WW, Miller BL, Jagust WJ. Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTL. *Neurology*. 2011;77(23):2034–2042. doi: [10.1212/WNL.0b013e31823b9c5e](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823b9c5e) Epub 2011 Nov 30. PMID: 22131541; PMCID: PMC3236517.
  29. Yang T, Sun Y, Lu Z, Leak RK, Zhang F. The impact of cerebrovascular aging on vascular cognitive impairment and dementia. *Ageing Res Rev*. 2017;34:15–29. doi: [10.1016/j.arr.2016.09.007](https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.09.007) Epub 2016 Sep 28. PMID: 27693240; PMCID: PMC5250548.
  30. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, Blacker D, Blazer DG, Chen C, Chui H, Ganguli M, Jellinger K, Jeste DV, Pasquier F, Paulsen J, Prins N, Rockwood K, Roman G, Scheltens P; International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(3):206–218. doi: [10.1097/WAD.000000000000034](https://doi.org/10.1097/WAD.000000000000034) PMID: 24632990; PMCID: PMC4139434.
  31. Bathgate D, Snowden JS, Varma A, Blackshaw A, Neary D. Behaviour in frontotemporal dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurol Scand*. 2001;103(6):367–378. doi: [10.1034/j.1600-0404.2001.2000236.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2001.2000236.x) PMID: 11421849.
  32. Edwards-Lee T, Miller BL, Benson DF, Cummings JL, Russell GL, Boone K, Mena I. The temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 1997;120(Pt 6):1027–1040. doi: [10.1093/brain/120.6.1027](https://doi.org/10.1093/brain/120.6.1027) PMID: 9217686.
  33. Rosen HJ, Allison SC, Ogar JM, Amici S, Rose K, Dronkers N, Miller BL, Gorno-Tempini ML. Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasia. *Neurology*. 2006;67(10):1752–1756.

- doi: [10.1212/01.wnl.0000247630.29222.34](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247630.29222.34) PMID: 17130406.
34. Rankin KP, Santos-Modesitt W, Kramer JH, Pavlic D, Beckman V, Miller BL. Spontaneous social behaviors discriminate behavioral dementias from psychiatric disorders and other dementias. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(1):60–73. doi: [10.4088/jcp.v69n0109](https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0109) PMID: 18312039; PMCID: PMC2735556.
  35. Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, Wilson SM, Seeley WW, DeArmond SJ, Huang EJ, Trojanowski JQ, Growdon ME, Jang JY, Sidhu M, See TM, Karydas AM, Gorno-Tempini ML, Boxer AL, Weiner MW, Geschwind MD, Rankin KP, Miller BL. Clinicopathological correlations in cortico-basal degeneration. *Ann Neurol*. 2011;70(2):327–340. doi: [10.1002/ana.22424](https://doi.org/10.1002/ana.22424) PMID: 21823158; PMCID: PMC3154081.
  36. Yatabe Y, Hashimoto M, Kaneda K, Honda K, Ogawa Y, Yuuki S, Matsuzaki S, Tuyuguchi A, Kashiwagi H, Ikeda M. Neuropsychiatric symptoms of progressive supranuclear palsy in a dementia clinic. *Psychogeriatrics*. 2011;11(1):54–59. doi: [10.1111/j.1479-8301.2010.00352.x](https://doi.org/10.1111/j.1479-8301.2010.00352.x) PMID: 21447110.
  37. Salem LC, Andersen BB, Nielsen TR, Stokholm J, Jørgensen MB, Waldemar G. Inadequate diagnostic evaluation in young patients registered with a diagnosis of dementia: a nationwide register-based study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2014;4(1):31–44. doi: [10.1159/000358050](https://doi.org/10.1159/000358050) PMID: 24711812; PMCID: PMC3977222.
  38. Konijnenberg E, Fereshtehnejad SM, Kate MT, Eriksson M, Scheltens P, Johannsen P, Waldemar G, Visser PJ. Early-Onset Dementia: Frequency, Diagnostic Procedures, and Quality Indicators in Three European Tertiary Referral Centers. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2017;31(2):146–151. doi: [10.1097/WAD.000000000000152](https://doi.org/10.1097/WAD.000000000000152) PMID: 27158877.
  39. Rankin KP, Santos-Modesitt W, Kramer JH, Pavlic D, Beckman V, Miller BL. Spontaneous social behaviors discriminate behavioral dementias from psychiatric disorders and other dementias. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(1):60–73. doi: [10.4088/jcp.v69n0109](https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0109) PMID: 18312039; PMCID: PMC2735556.
  40. Dobson-Stone C, Hallupp M, Bartley L, Shepherd CE, Halliday GM, Schofield PR, Hodges JR, Kwok JB. C9ORF72 repeat expansion in clinical and neuropathologic frontotemporal dementia cohorts. *Neurology*. 2012;79(10):995–1001. doi: [10.1212/WNL.0b013e3182684634](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182684634) Epub 2012 Aug 8. PMID: 22875086; PMCID: PMC3430710.
  41. Kertesz A, Ang LC, Jesso S, MacKinley J, Baker M, Brown P, Shoesmith C, Rademakers R, Finger EC. Psychosis and hallucinations in frontotemporal dementia with the C9ORF72 mutation: a detailed clinical cohort. *Cogn Behav Neurol*. 2013;26(3):146–154. doi: [10.1097/WNN.000000000000008](https://doi.org/10.1097/WNN.000000000000008) PMID: 24077574; PMCID: PMC4090685.
  42. Snowden JS, Rollinson S, Thompson JC, Harris JM, Stopford CL, Richardson AM, Jones M, Gerhard A, Davidson YS, Robinson A, Gibbons L, Hu Q, DuPlessis D, Neary D, Mann DM, Pickering-Brown SM. Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations. *Brain*. 2012;135(Pt 3):693–708. doi: [10.1093/brain/awr355](https://doi.org/10.1093/brain/awr355) Epub 2012 Feb 2. PMID: 22300873; PMCID: PMC3286329.
  43. Shinagawa S, Nakajima S, Plitman E, Graff-Guerreiro A, Mimura M, Nakayama K, Miller BL. Psychosis in frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis*. 2014;42(2):485–499. doi: [10.3233/JAD-140312](https://doi.org/10.3233/JAD-140312) PMID: 24898651.
  44. Galimberti D, Dell’Osso B, Altamura AC, Scarpini E. Psychiatric symptoms in frontotemporal dementia: epidemiology, phenotypes, and differential diagnosis. *Biol Psychiatry*. 2015;78(10):684–692. doi: [10.1016/j.biopsych.2015.03.028](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.028) Epub 2015 Apr 8. PMID: 25958088.
  45. Chiu I, Pigué O, Diehl-Schmid J, Riedl L, Beck J, Leyhe T, Holsboer-Trachsler E, Kressig RW, Berres M, Monsch AU, Sollberger M. Facial Emotion Recognition Performance Differentiates Between Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(1):16m11342. doi: [10.4088/JCP.16m11342](https://doi.org/10.4088/JCP.16m11342) PMID: 29360290.
  46. Young A, Perrett D, Calder A, Sprengelmeyer R, Ekman P. Facial Expressions of emotion: Stimuli and tests (FEEST). 1.0 ed. Bury St Edmunds, England: Thames Valley Test Company;2002. [https://www.academia.edu/33084043/Facial\\_expressions\\_of\\_emotion\\_Stimuli\\_and\\_tests\\_FEEST](https://www.academia.edu/33084043/Facial_expressions_of_emotion_Stimuli_and_tests_FEEST)
  47. Woolley JD, Wilson MR, Hung E, Gorno-Tempini ML, Miller BL, Shim J. Frontotemporal dementia and mania. *Am J Psychiatry*. 2007;164(12):1811–1816. doi: [10.1176/appi.ajp.2007.07061001](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07061001) PMID: 18056235.
  48. Perry RJ, Miller BL. Behavior and treatment in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2001;56(11 Suppl 4):S46–51. doi: [10.1212/wnl.56.suppl\\_4.s46](https://doi.org/10.1212/wnl.56.suppl_4.s46) PMID: 11402151.
  49. Mann-Wrobel MC, Carreno JT, Dickinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord*. 2011;13(4):334–342. doi: [10.1111/j.1399-5618.2011.00935.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00935.x) PMID: 21843273.
  50. Ames D, Cummings JL, Wirshing WC, Quinn B, Mahler M. Repetitive and compulsive behavior in frontal lobe degenerations. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994;6(2):100–113. doi: [10.1176/jnp.6.2.100](https://doi.org/10.1176/jnp.6.2.100) PMID: 8044031
  51. Mendez MF, Shapira JS, Miller BL. Stereotypical movements and frontotemporal dementia. *Mov Disord*. 2005;20(6):742–745. doi: [10.1002/mds.20465](https://doi.org/10.1002/mds.20465) PMID: 15786492.
  52. Modirrousta M, Price BH, Dickerson BC. Neuropsychiatric symptoms in primary progressive aphasia: phenomenology, pathophysiology, and approach to

- assessment and treatment. *Neurodegener Dis Manag*. 2013;3(2):133–146. doi: [10.2217/nmt.13.6](https://doi.org/10.2217/nmt.13.6) PMID: 23997827; PMCID: PMC3753029.
53. Mendez MF, Shapira JS, Woods RJ, Licht EA, Saul RE. Psychotic symptoms in frontotemporal dementia: prevalence and review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(3):206–211. doi: [10.1159/000113418](https://doi.org/10.1159/000113418) Epub 2008 Jan 17. PMID: 18204254.
  54. Nakaaki S, Murata Y, Shinagawa Y, Hongo J, Furukawa TA, Sato J, Tatsumi H. A case of late-onset obsessive compulsive disorder developing frontotemporal lobar degeneration. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19(4):487–488. doi: [10.1176/jnp.2007.19.4.487](https://doi.org/10.1176/jnp.2007.19.4.487) PMID: 18070871.
  55. Robert P, Onyike CU, Leentjens AF, Dujardin K, Aalten P, Starkstein S, Verhey FR, Yessavage J, Clement JP, Drapier D, Bayle F, Benoit M, Boyer P, Lorca PM, Thibaut F, Gauthier S, Grossberg G, Vellas B, Byrne J. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry*. 2009;24(2):98–104. doi: [10.1016/j.eurpsy.2008.09.001](https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.09.001) Epub 2009 Feb 7. PMID: 19201579.
  56. Mendez MF, Lauterbach EC, Sampson SM; ANPA Committee on Research. An evidence-based review of the psychopathology of frontotemporal dementia: a report of the ANPA Committee on Research. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008;20(2):130–149. doi: [10.1176/jnp.2008.20.2.130](https://doi.org/10.1176/jnp.2008.20.2.130) PMID: 18451185.
  57. Marczyński CA, Davidson W, Kertesz A. A longitudinal study of behavior in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Cogn Behav Neurol*. 2004;17(4):185–190. PMID: 15622012.
  58. Banks SJ, Weintraub S. Neuropsychiatric symptoms in behavioral variant frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2008;21(2):133–141. doi: [10.1177/0891988708316856](https://doi.org/10.1177/0891988708316856) PMID: 18474722; PMCID: PMC2892801.
  59. Lewandowski KE, Cohen BM, Ongur D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med*. 2011;41(2):225–241. doi: [10.1017/S0033291710001042](https://doi.org/10.1017/S0033291710001042) Epub 2010 May 19. PMID: 20836900.
  60. Sanders F, Smeets-Janssen MM, Meesters PD, van der Vlies AE, Kerssens CJ, Pijnenburg YA. Frontotemporale demetie en schizofrenie op oudere leeftijd: een verkenning van executief en globaal cognitief functioneren [Frontotemporal dementia and schizophrenia in later life: a comparison of executive and general cognitive functioning]. *Tijdschr Psychiatr*. 2012;54(5):409–417. (In Dutch). PMID: 22588955.
  61. de Vries PJ, Honer WG, Kemp PM, McKenna PJ. Dementia as a complication of schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(5):588–596. doi: [10.1136/jnnp.70.5.588](https://doi.org/10.1136/jnnp.70.5.588) PMID: 11309451; PMCID: PMC1737362.
  62. Chan HM, Stolwyk R, Neath J, Kelso W, Walterfang M, Mocellin R, Pantelis C, Velakoulis D. Neurocognitive similarities between severe chronic schizophrenia and behavioural variant frontotemporal dementia. *Psychiatry Res*. 2015;225(3):658–666. doi: [10.1016/j.psychres.2014.11.029](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.11.029) Epub 2014 Dec 2. PMID: 25510904.
  63. Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(4):268–277. doi: [10.1038/nrn1884](https://doi.org/10.1038/nrn1884) PMID: 16552413.
  64. Velakoulis D, Walterfang M, Mocellin R, Pantelis C, McLean C. Frontotemporal dementia presenting as schizophrenia-like psychosis in young people: clinicopathological series and review of cases. *Br J Psychiatry*. 2009;194(4):298–305. doi: [10.1192/bjp.bp.108.057034](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.057034) PMID: 19336778.
  65. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–276. doi: [10.1093/schbul/13.2.261](https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261) PMID: 3616518.
  66. Davidson J, Turnbull CD, Strickland R, Miller R, Graves K. The Montgomery-Asberg Depression Scale: reliability and validity. *Acta Psychiatr Scand*. 1986;73(5):544–548. doi: [10.1111/j.1600-0447.1986.tb02723.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1986.tb02723.x) PMID: 3751660.
  67. Shigenobu K, Ikeda M, Fukuhara R, Maki N, Hokoishi K, Nebu A, Yasuoka T, Komori K, Tanabe H. The Stereotypy Rating Inventory for frontotemporal lobar degeneration. *Psychiatry Res*. 2002;110(2):175–187. doi: [10.1016/s0165-1781\(02\)00094-x](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(02)00094-x) PMID: 12057829.
  68. Al Shweiki MR, Steinacker P, Oeckl P, Hengerer B, Danek A, Fassbender K, Diehl-Schmid J, Jahn H, Anderl-Straub S, Ludolph AC, Schönfeldt-Lecuona C, Otto M. Neurofilament light chain as a blood biomarker to differentiate psychiatric disorders from behavioural variant frontotemporal dementia. *J Psychiatr Res*. 2019;113:137–140. doi: [10.1016/j.jpsychires.2019.03.019](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.03.019) Epub 2019 Mar 24. PMID: 30953863
  69. Miller BL. Frontotemporal dementia. Oxford University Press. 2014.
  70. Blundo C, Marin D, Ricci M. Vitamin B12 deficiency associated with symptoms of frontotemporal dementia. *Neurol Sci*. 2011;32(1):101–105. doi: [10.1007/s10072-010-0419-x](https://doi.org/10.1007/s10072-010-0419-x) Epub 2010 Oct 7. PMID: 20927562.
  71. Skomer C, Stears J, Austin J. Metachromatic leukodystrophy (MLD). XV. Adult MLD with focal lesions by computed tomography. *Arch Neurol*. 1983;40(6):354–355. doi: [10.1001/archneur.1983.04050060054009](https://doi.org/10.1001/archneur.1983.04050060054009) PMID: 6847441.
  72. Neudorfer O, Pastores GM, Zeng BJ, Gianutsos J, Zaroff CM, Kolodny EH. Late-onset Tay-Sachs disease: phenotypic characterization and genotypic correlations in 21 affected patients. *Genet Med*. 2005;7(2):119–123. doi: [10.1097/01.gim.0000154300.84107.75](https://doi.org/10.1097/01.gim.0000154300.84107.75) PMID: 15714079.
  73. Hong M, Shah GV, Adams KM, Turner RS, Foster NL. Spontaneous intracranial hypotension causing

- reversible frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002;58(8):1285–1287. doi: [10.1212/wnl.58.8.1285](https://doi.org/10.1212/wnl.58.8.1285) PMID: 11971102.
74. Gydesen S, Brown JM, Brun A, Chakrabarti L, Gade A, Johannsen P, Rossor M, Thusgaard T, Grove A, Yancopoulos D, Spillantini MG, Fisher EM, Collinge J, Sorensen SA. Chromosome 3 linked frontotemporal dementia (FTD-3). *Neurology*. 2002;59(10):1585–1594. doi: [10.1212/01.wnl.0000034763.54161.1f](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000034763.54161.1f) PMID: 12451202.
75. Fujioka S, Wszolek ZK. Clinical aspects of familial forms of frontotemporal dementia associated with parkinsonism. *J Mol Neurosci*. 2011;45(3):359–365. doi: [10.1007/s12031-011-9568-5](https://doi.org/10.1007/s12031-011-9568-5) Epub 2011 Jun 8. PMID: 21656039; PMCID: PMC3909923.
76. Roberson ED, Hesse JH, Rose KD, Slama H, Johnson JK, Yaffe K, Forman MS, Miller CA, Trojanowski JQ, Kramer JH, Miller BL. Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease. *Neurology*. 2005;65(5):719–725. doi: [10.1212/01.wnl.0000173837.82820.9f](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000173837.82820.9f) PMID: 16157905.
77. Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002;59(7):1077–1079. doi: [10.1212/wnl.59.7.1077](https://doi.org/10.1212/wnl.59.7.1077) PMID: 12370467.
78. Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, Kramer JH, Olney RK, Miller B. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology*. 2003;60(7):1094–1097. doi: [10.1212/01.wnl.0000055861.95202.8d](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000055861.95202.8d) PMID: 12682312.
79. McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, Hedley-Whyte ET, Gavett BE, Budson AE, Santini VE, Lee HS, Kubilus CA, Stern RA. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009;68(7):709–735. doi: [10.1097/NEN.0b013e3181a9d503](https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181a9d503) PMID: 19535999; PMCID: PMC2945234.
80. Gavett BE, Cantu RC, Shenton M, Lin AP, Nowinski CJ, McKee AC, Stern RA. Clinical appraisal of chronic traumatic encephalopathy: current perspectives and future directions. *Curr Opin Neurol*. 2011;24(6):525–531. doi: [10.1097/WCO.0b013e32834cd477](https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32834cd477) PMID: 22045219.
81. McKee AC, Gavett BE, Stern RA, Nowinski CJ, Cantu RC, Kowall NW, Perl DP, Hedley-Whyte ET, Price B, Sullivan C, Morin P, Lee HS, Kubilus CA, Daneshvar DH, Wulff M, Budson AE. TDP-43 proteinopathy and motor neuron disease in chronic traumatic encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010;69(9):918–929. doi: [10.1097/NEN.0b013e3181ee7d85](https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181ee7d85) PMID: 20720505; PMCID: PMC2951281.
82. Lesman-Segev OH, Edwards L, Rabinovici GD. Chronic Traumatic Encephalopathy: A Comparison with Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. *Semin Neurol*. 2020;40(4):394–410. doi: [10.1055/s-0040-1715134](https://doi.org/10.1055/s-0040-1715134) Epub 2020 Aug 20. PMID: 32820492.
83. Ducharme S, Dols A, Laforce R, Devenney E, Kumfor F, van den Stock J, Dallaire-Théroux C, Seelaar H, Gossink F, Vijverberg E, Huey E, Vandenbulcke M, Masellis M, Trieu C, Onyike C, Caramelli P, de Souza LC, Santillo A, Waldö ML, Landin-Romero R, Piguet O, Kelson W, Eratne D, Velakoulis D, Ikeda M, Perry D, Pressman P, Boeve B, Vandenbergh R, Mendez M, Azuar C, Levy R, Le Ber I, Baez S, Lerner A, Ellajosyula R, Pasquier F, Galimberti D, Scarpini E, van Swieten J, Hornberger M, Rosen H, Hodges J, Diehl-Schmid J, Pijnenburg Y. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain*. 2020;143(6):1632–1650. doi: [10.1093/brain/awaa018](https://doi.org/10.1093/brain/awaa018) Erratum in: *Brain*. 2020 Jul 1;143(7):e62. PMID: 32129844; PMCID: PMC7849953.

**Сведения об авторе**

Яна Борисовна Фёдорова, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отдел гериатрической психиатрии, группа по изучению когнитивных расстройств и деменции, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3150-6229>; Scopus AuthorID: 23469258500  
yfedorova@yandex.ru

**Information about the author**

Yana B. Fedorova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Geriatric Psychiatry, Group of Cognitive Disorders and Dementia, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3150-6229>; Scopus AuthorID: 23469258500  
yfedorova@yandex.ru

Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

There is no conflict of interests.

Дата поступления 08.03.2023  
Received 08.03.2023

Дата рецензирования 14.08.2023  
Revised 14.08.2023

Дата принятия 25.09.2023  
Accepted for publication 25.09.2023

**Рецензия на монографию «Кататония: история и современность (мультидисциплинарное исследование)/ под ред. академика РАН А.Б. Смулевича**

М.: ООО «Издательство Медицинское информационное агентство», 2023. 296 с.: ил. ISBN 978-5-9986-0520-8

Николай Александрович Бохан

**Book Review: Catatonia: History and Modernity (a Multidisciplinary Study)/ edited by Academician of RAS A.B. Smulevich**

Moscow: Medical Informational Agency, 2023. 296 p.: il. ISBN 978-5-9986-0520-8

Nikolay A. Bokhan

Кататония — это недостаточно диагностируемый нейropsychиатрический синдром, встречающийся при соматических, неврологических и психических патологических состояниях.

Впервые кататония описана Карлом Кальбаумом в 1874 г. и позже была включена Эмилем Крепелиным в группу *dementia praecox*. После введения Эугеном Блейлером термина «шизофрения» для этой группы состояний кататония на протяжении практически всего XX в. считалась одним из подтипов шизофрении, за исключением случаев доказанной органической обусловленности симптоматики.

В историческом аспекте необходимо вспомнить яркие описания представителей классической психиатрии клинической картины кататонической шизофрении, в которой сочетались состояния кататонического возбуждения и ступора с негативизмом, мутизмом, стереотипиями, манерностью, эхолоалией, каталепсией и другими симптомами, причем наиболее свойственными этой форме шизофрении были тяжелые вегетативные и неврологические проявления, а также нарушения обмена веществ. Такие заболевания имели плохой прогноз, аналогичный прогнозу при гебефрении. Многие авторы разделяли кататонию на люцидную (злокачественную) и онейроидную (периодическую), при последней отмечалось даже формирование хороших ремиссий. В последние десятилетия в связи с фармакогенным патоморфозом онейроидные состояния в психиатрической практике стали встречаться все реже.

Смена категориальной парадигмы на дименсиональную и новые данные о мозговом субстрате кататонических расстройств привели к изменениям в классификации кататонии. В DSM-5 кататония теперь признается при всех психотических состояниях и тяжелых расстройствах настроения как синдром, обусловленный основным заболеванием, или как синдром, не уточненный иным образом. Это позволяет идентифицировать кататонию в контексте других психических расстройств, таких как аутизм или обсессивно-компульсивное расстройство. Таким образом, в DSM-5

и МКБ-11 кататония приобрела статус транснозологического образования. Соответственно, кататоническая форма шизофрении была исключена в данных систематиках из подтипов шизофрении, а подходы к терапии данного расстройства стали меняться в сторону ухода от антипсихотиков к психотропным препаратам других групп, в частности к бензодиазепинам и нелекарственным методам воздействия.

За последние годы количество публикаций, посвященных разработке психометрических инструментов, терапии, уточнению этиологии и патогенеза кататонии, значительно выросло. Хочется надеяться, что современная концепция кататонии будет побуждать к ее дальнейшему изучению как отдельного феномена в клинической практике и выделению генетических, эпигенетических, метаболомных и других маркеров.

Одной из таких перспективных работ стала представленная на рецензию книга, которая отражает как исторические вопросы изучения кататонии, так и современное состояние данной проблемы. В главе, посвященной историческим вопросам изучения кататонии, последовательно представлены клинические описания в донозологический этап исследований двигательных нарушений, далее отражены исследования, проводимые на нозологическом и транснозологическом этапах изучения. Заслуживает отдельного внимания глава, посвященная систематике кататонических расстройств, где приводится описание паракинетической и стереотипной кататонии, аффективно-кататонических синдромов.

Монография построена на междисциплинарном подходе, приведены данные о распространенности и патоморфозе кататонии, отражена современная дименсиональная парадигма психических расстройств, представлены психологические модели данного тяжелого расстройства, приведены инструменты для психометрической оценки. Отдельного внимания заслуживает блок фундаментальных исследований, посвященных патогенезу и экспериментальным моделям кататонии, генетическим, нейровизуализационным

и иммунологическим исследованиям в этой области, представлена клинико-биологическая модель данной патологии. Сформулирован клинико-биологический концепт: фенотипическая структура кататонических расстройств находится в зависимости от активности воспалительного процесса. В монографии большое внимание уделяется вопросам терапии данной тяжелой патологии с представлением дифференцированного подхода к лечению с учетом клинического полиморфизма кататонической симптоматики. Важным разделом выглядит глава, посвященная рассмотрению проблемы злокачественного нейролептического синдрома и фебрильной кататонии.

Книга написана классическим психиатрическим языком, материал воспринимается легко, цитируемые

источники литературы включают как исторические, так и современные данные о кататонии. Богатый иллюстративный материал включает многочисленные рисунки, схемы, таблицы, что визуализирует текст и помогает восприятию изложенной информации.

Таким образом, необходимо отметить несомненную актуальность и глубокую продуманность рецензируемой монографии, ее своевременность, которая будет содействовать продолжению изучения кататонии в клинической практике. Книга будет востребована исследователями в области психиатрии и психосоматики, практикующими психиатрами-наркологами, неврологами, клиническими психологами, социальными работниками, аспирантами, ординаторами и студентами.

#### **Сведения об авторе**

*Николай Александрович Бохан*, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН Научно-исследовательский институт психического здоровья»; заведующий кафедрой, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; кафедра психотерапии и психологического консультирования НИ ТГУ, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>  
mental@tnimc.ru

#### **Information about the author**

*Nikolay A. Bokhan*, Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; Head of the Department, Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Siberian State Medical University; Department of Psychotherapy and Psychological Counseling, Faculty of Psychology, NR Tomsk State University, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>  
mental@tnimc.ru

Дата поступления 28.11.2023  
Received 28.11.2023

Дата принятия 29.11.2023  
Accepted for publication 29.11.2023

**Издательство «Медицинское информационное агентство»  
представляет издание**



*Под редакцией  
академика РАН А.Б. Смулевича*

**Авторы:**

Борисова Полина Олеговна;  
Голимбет Вера Евгеньевна;  
Зозуля Светлана Александровна;  
Иванов Станислав Викторович;  
Изнак Андрей Федорович;  
Ильина Наталья Алексеевна;  
Клюшник Татьяна Павловна;  
Лебедева Ирина Сергеевна;  
Лобанова Вероника Маратовна;  
Пискарев Михаил Валерьевич;  
Романов Дмитрий Владимирович;  
Смулевич Анатолий Болеславович;  
Томышев Александр Сергеевич.

Монография представляет мультидисциплинарное исследование кататонических расстройств и их взаимосвязей с другими психопатологическими дименсиями, выступающими в клиническом пространстве шизофрении, расстройств шизофренического и шизоаффективного спектра.

В книге представлена эпидемиология кататонии, основанная на современной размерной парадигме психических расстройств, систематика и психопатологическая дифференциация двигательных симптомокомплексов. Рассматриваются психологические модели и клинические шкалы оценки кататонии. Специальный блок посвящен нейробиологическим (иммунологическим, генетическим, нейрофизиологическим и нейровизуализационным) исследованиям кататонии. Особое место занимает разработанный в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» конструкт клинико-биологической модели кататонии. Вопросы купирования кататонических расстройств рассматриваются в аспекте современных достижений психофармакотерапии (применение антипсихотиков последних поколений, производных бензодиазепина и др.) и электросудорожной терапии, приводятся дифференцированные показания к применению психотропных средств и электросудорожной терапии, основанные на типологической дифференциации моторных симптомокомплексов.

Книга рассчитана на психиатров и врачей других специальностей, психологов, специалистов в области нейробиологии.

Заказ книги на сайте [www.medkniga.ru](http://www.medkniga.ru)

