

# Психиатрия Psychiatry (Moscow)

научно-практический журнал

Scientific and Practical Journal

Psikhiatriya



*L.I. Abramova*

**Главный редактор**

**Ю.А. Чайка**, д.м.н., и.о. директора ФГБНУ «Научный Центр психического здоровья»  
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Москва, Россия  
E-mail: director@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. Голибмет**, проф., д. б. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)  
**И.В. Доровских**, проф., д. м. н., РНИМУ им Пирогова (Москва, Россия)  
**С.Н. Ениколопов**, 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 «НИИЦ 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 «НИИЦ 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. Копейко**, 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., заместитель генерального директора по научной работе Центра психического здоровья МЕДСИ (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., «НИИЦ 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., «НИИЦ 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. Смуглевич**, 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)  
**Иностранные члены редакционной коллегии**  
**Н.Н. Бутрос**, проф., Государственный университет Уэйна (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)  
**С.Г. Сукиасян**, проф., д. м. н., Центр психосоциальной реабилитации, Армянский государственный педагогический университет им. Х. Абовяна (Ереван, Армения)

**Editor-in-Chief**

**J.A. Chaika**, MD, PhD, Director of FSBSI Mental Health Research Centre of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russia  
E-mail: director@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 (Toms, 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)  
**I.V. Dorovskikh**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (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. Iznak**, 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.), Deputy Director General for Scientific Work of Mental Health Center Medsi (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)  
**A.A. Poltskaya**, 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. Smuglevich**, 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.N. Boutros**, Prof., Wayne State University (Detroit, USA)  
**P.J. Verhagen**, Dr. of Sci. (Med.), GGz Centraal Mental Institution (Harderwijk, The Netherlands)  
**A.Yu. Klinova**, Prof., Cand. of Sci. (Biol.), Delaware State University (Delaware, USA)  
**O.A. Skugarevsky**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)  
**S.G. Sukiasyan**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Center of Psychosocial Recovery, Armenian State Pedagogical University named after Kh. Abovyan (Yerevan, Armenia)

**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 № ФC77-50953 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 White list of scientific journals, Scopus, EBSCO.

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

**Address of Publisher House:**

108811, Moscow, Mosrentgen, Kievskoye highway,  
21st km, 3, bld. 1  
Phone: (499) 245-45-55  
Website: [www.medkniga.ru](http://www.medkniga.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, Kievskoye 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 включён в "Белый список" научных журналов, МНБД Scopus, EBSCO.

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

**Адрес издательства:**

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

Телефон: (499) 245-45-55

Сайт: [www.medkniga.ru](http://www.medkniga.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 13.11.2024

Формат 60×90/8

Бумага мелованная

ISSN 1683-8319

0 7 0 0 4 >



9 771683 831007

# contents

<b>About the award of the Psychiatry journal</b> .....	6
<b>Conference information</b> .....	7
<b>Psychopathology, Clinical and Biological Psychiatry</b>	
<b>Neurosciences. Their place in modern medicine</b> .....	8
Vartanyan M.E. ....	
<b>Cariprazine and Aripiprazole in inpatient schizophrenia therapy. Comparative analysis of the parameters of the effectiveness and safety of antipsychotics</b> .....	12
Ivanov M. V., Stanovaya V.V., Moritz A.A., Terebova P.S. ....	
<b>EEG Spatial Organization Features in Adolescent Patients with Different Subtypes of Borderline Personality Disorder</b> .....	22
Iznak A.F., Iznak E.V., Kuleshov A.A., Krylova E.S., Kaleda V.G. ....	
<b>Activity of Platelet and Erythrocyte Enzymes of Glutathione Metabolism in Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders with Periodic Catatonia</b> .....	29
Savushkina O.K., Boksha I.S., Prokhorova T.A., Tereshkina E.B., Vorobyeva E.A., Piskarev M.V., Burbaeva G.Sh. ....	
<b>Complement System Marker for Assessing the Effectiveness of Therapy in Patients with Autism Spectrum Disorder and Childhood Schizophrenia</b> .....	38
Cheremnykh E.G., Pozdnyakova A.N., Balakireva E.E., Nikitina S.G., Blinova T.E., Shalina N.S., Yakupova L.P., Kulikov A.V., Shushpanova O.V. ....	
<b>Phenotypic Characteristics of Peripheral Blood Lymphocytes in Patients with Alcohol Dependence in the Dynamics of the Post-Abstinence State</b> .....	49
Vetlugina T.P., Epimakhova E.V., Prokopieva V.D., Nikitina V.B., Mandel A.I., Bokhan N.A. ....	
<b>Impaired Impulse Control in Patients with Paranoid Schizophrenia in a State of Long-Term Drug Remission (Exploratory Research)</b> .....	59
Burminskiy D.S., Morozova M.A., Rupchev G.E., Nikonova E.Yu., Lepilkina T.A., Beniashvili A.G., Potanin S.S. ....	
<b>Polymorphous Affective Psychosis: Grounds for Diagnosis of Bipolar I Disorder, Schizophrenia, or Separate Nosological Form</b> .....	68
Barkhatova A.N., Churkina A.M., Shteinberg A.S. ....	
<b>Scientific Reviews</b>	
<b>Personalized Approach to Prediction and Prevention Clozapine-Induced QT Prolongation</b> .....	75
Nasyrova R.F., Kidyayeva A.V., Grechkina V.V., Petrova M.M., Shnayder N.A. ....	
<b>Pharmacotherapy of Stereotypes in Autism</b> .....	87
Attaeva L.Zh., Makarov I.V. ....	
<b>Creatine – Creatine Phosphate System in Healthy Persons and in Patients with Mental Disorders</b> .....	94
Burbaeva G.Sh., Boksha I.S., Savushkina O.K., Prokhorova T.A., Tereshkina E.B., Vorobyeva E.A. ....	
<b>The Evolution of Views on Childhood Schizophrenia</b> .....	107
Goryunov A.V. ....	
<b>To Help a Practical Doctor</b>	
<b>Dosage Forms of Drugs Used in Psychiatry</b> .....	117
Anokhina M.V., Goncharenko A.Yu., Kozlovskii V.L. ....	
<b>Research Paper</b>	
<b>The Role of seasonal triggers and intellectual disability in bipolar disorder: A Study of Jen Gotch's The Upside of Being Down</b> .....	125
Suresh G., Teena V. ....	
<b>Memorable Dates</b>	
<b>To the 100th Anniversary of the Birth of Viktor Stepanovich Guskov, Head of the Psychiatry Department of the Perm State Medical Institute</b> .....	132
Utochkin Y.A., Maltseva E.A., Molokanova A.V. ....	



# СОДЕРЖАНИЕ

<b>О награждении журнала «Психиатрия»</b> .....	6
<b>Информация о конференции</b> .....	7

## Психопатология, клиническая и биологическая психиатрия

<b>Нейронауки. Их место в современной медицине</b> Вартанян М.Е. ....	8
<b>Карипразин и арипипразол в госпитальной терапии больных шизофренией: сравнительный анализ показателей эффективности и безопасности</b> Иванов М.В., Становая В.В., Моритц А.А., Теребова П.С. ....	12
<b>Особенности пространственной организации ЭЭГ у больных юношеского возраста с разными подтипами пограничного расстройства личности</b> Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Кулешов А.А., Крылова Е.С., Каледа В.Г. ....	22
<b>Активность тромбоцитарных и эритроцитарных ферментов метаболизма глутатиона у больных с расстройствами шизофренического спектра с периодической кататонией</b> Савушкина О.К., Бокша И.С., Прохорова Т.А., Терешкина Е.Б., Воробьева Е.А., Пискарев М.В., Бурбаева Г.Ш. ....	29
<b>Маркер системы комплемента для оценки эффективности терапии расстройств аутистического спектра и детской шизофрении</b> Черемных Е.Г., Позднякова А.Н., Балакирева Е.Е., Никитина С.Г., Блинова Т.Е., Шалина Н.С., Якубова Л.П., Куликов А.В., Шушпанова О.В. ....	38
<b>Фенотипическая характеристика лимфоцитов периферической крови больных алкоголизмом в динамике постабстинентного состояния</b> Ветлугина Т.П., Епимахова Е.В., Прокопьева В.Д., Никитина В.Б., Мандель А.И., Бохан Н.А. ....	49
<b>Нарушение контроля импульса действия у больных параноидной шизофренией в состоянии длительной лекарственной ремиссии</b> Бурминский Д.С., Морозова М.А., Никонова Е.Ю., Рупчев Г.Е., Лепилкина Т.А., Бениашвили А.Г., Потанин С.С. ....	59
<b>Полиморфный аффективный психоз: основания для диагностики БАР I типа, шизофрении или отдельной нозологической формы</b> Бархатова А.Н., Чуркина А.М., Штейнберг А.С. ....	68

## Научные обзоры

<b>Персонализированный подход к прогнозированию и профилактике клозапин-индуцированного удлинения интервала QT</b> Насырова Р.Ф., Кидяева А.В., Гречкина В.В., Петрова М.М., Шнайдер Н.А. ....	75
<b>Фармакотерапия стереотипий при аутизме</b> Аттаева Л.Ж., Макаров И.В. ....	87
<b>Креатин-креатинфосфатная система в норме и при психических заболеваниях</b> Бурбаева Г.Ш., Бокша И.С., Савушкина О.К., Прохорова Т.А., Терешкина Е.Б., Воробьева Е.А. ....	94
<b>Эволюция взглядов на детскую шизофрению</b> Горюнов А.В. ....	107

## В помощь практическому врачу

<b>Лекарственные формы препаратов, применяемые в психиатрии</b> Анохина М.В., Гончаренко А.Ю., Козловский В.Л. ....	117
--	-----

## Расширенный реферат

<b>The Role of seasonal triggers and intellectual disability in bipolar disorder: A Study of Jen Gotch's The Upside of Being Down</b> Suresh G., Teena V. (Индия) .....	125
--	-----

## Памятные даты

<b>К 100-летию со дня рождения заведующего кафедрой психиатрии Пермского медицинского института Виктора Степановича Гуськова</b> Уточкин Ю.А., Мальцева Е.А., Молоканова А.В. ....	132
---	-----

**СРОЧНО В НОМЕР!**

Распоряжением Президента Российской Федерации Владимира Владимировича Путина от 29.10.2024 г. №349-рп объявлена благодарность Президента Российской Федерации коллективу ФГБНУ "Научный центр психического здоровья" за вклад в развитие медицинской науки и здравоохранения.

**О награждении журнала «Психиатрия»*****About the award of the Psychiatry journal***

6

В 2024 году Российское общество психиатров впервые провело Всероссийский конкурс научных рецензируемых журналов для специалистов в сфере охраны психического здоровья.

Конкурс был проведен по 4 номинациям:

- 1) Журнал года о современных научных трендах «Флагман науки»;
- 2) Журнал года по значимым для клинической практики вопросам «В помощь практике»;
- 3) Журнал года для молодых специалистов «Выбор молодых»;
- 4) Журнал года по наибольшей привлекательности для авторов публикаций «Мечта автора».

По результатам независимого онлайн-голосования журнал «Психиатрия» стал призером конкурса в трех номинациях: занял 5-е место в номинации «Флагман науки», 2-е место — в номинации «Мечта автора» и 3-е место — в номинации «В помощь практике».

Благодарим читателей, авторов, рецензентов, членов редколлегии журнала «Психиатрия» и сотрудников издательства «Медицинское информационное агентство», поздравляем с признанием психиатрической общественностью полезной активности издания и надеемся на продолжение плодотворного сотрудничества.

## **Информация о конференции**

### **Conference information**

#### **Информация**

12 декабря 2024 г. в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» по адресу: Москва, Каширское шоссе, 34 состоится Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Психическое здоровье молодежи в меняющемся мире», посвященная 100-летию со дня рождения основоположника отечественной юношеской психиатрии профессора Мэллы Яковлевны Цуцульковской.

#### **Information**

All-Russian scientific and practical conference with international participation “Mental health of youth in changing world” dedicated 100 birth anniversary of the founder of domestic Youth psychiatry rprofessor Mella Ya. Tsutsulkovskaya will take place on 12 December 2024 in FSBSI Mental Health Research Centre at the address Kashirskoe shosse 34, 115522, Moscow.

## Нейронауки. Их место в современной медицине<sup>1</sup>

Марат Енокович Вартанян

Научный центр психического здоровья, Российская академия медицинских наук, Москва, Россия

## Neurosciences. Their place in modern medicine

Marat E. Vartanyan

Mental Health Research Centre, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

В последние годы во многих странах мира отмечается большой интерес к изучению мозга. Как прямое следствие этого следует рассматривать объявление периода с 1990 по 2000 г. десятилетием изучения мозга.

В чем причина столь повышенного интереса к нейронаукам? Прежде всего в огромном теоретическом и практическом значении этой проблемы для понимания природы человека и его здоровья. Другим важным обстоятельством явился тот факт, что крупные теоретические разработки мультидисциплинарных исследований мозга привели к созданию принципиально новых подходов и технологий. Последние поставили нейронауки на качественно новый уровень развития, создав в ряде областей прорыв наших знаний о структуре и функциях мозга.

Одними из таких научных областей являются биотехнология и основанная на ней молекулярная генетика мозга. Поиск генов, контролирующих и регулирующих развитие и метаболизм мозга (нейрогенов), оказался в настоящее время магистральным направлением современной нейрогенетики.

Известно, что геном человека состоит из 3 млрд пар нуклеотидов. Зная протяженность гена, равную 3300 сантиморганид, и средний размер гена человека, составляющий около 1000 пар нуклеотидов, нетрудно вычислить число мРНК мозга — 30 000. Это означает, что в мозге существует и может функционировать около 30 000 дискретных продуктов (пептиды, белки и др.). Эта цифра в 5–6 раз больше, чем число мРНК в любом другом органе человека.

Такой большой размах генетической информации в мозге объясняет появление нервных и психических нарушений в клинической картине большинства наследственных болезней человека.

Традиционные, классические методы разделения и изучения белков и пептидов мозга (двухмерный электрофорез, хроматография и др.) позволяют исследовать около 700–800 различных структур. Применение

же методов молекулярной генетики с использованием соответствующих молекулярных зондов допускает изучение и картирование на хромосомах практически всех первичных структур ДНК и конкретных генов. В связи с этим появляется возможность описания их первичных продуктов и функций.

Параллельно с молекулярным (физическим) картированием генома нормального человека ведутся интенсивные поиски ДНК-фрагментов генов, создающих предрасположенность к различным болезням человека. Таким способом идентифицированы фрагменты, в пределах которых локализованы гены, предрасполагающие ко многим хроническим неинфекционным болезням. Среди них нервно-мышечная дистрофия, хорея Гентингтона, болезнь Альцгеймера и др.

Более того, при нервно-мышечной дистрофии определена структура (последовательность нуклеотидов) гена, предрасполагающего к развитию этого заболевания, ген картирован в хромосоме X (p21). В результате этого удалось получить первичный продукт этого гена (нейродистрофин) и подойти к пониманию патогенеза болезни. Ген, связанный с хореей Гентингтона, картирован в хромосоме 4 (p16). Поучительными являются попытки локализовать гены семейных форм болезни Альцгеймера. Первоначально, как известно, был локализован фрагмент на 21-й хромосоме в участке 21q21, что согласовывалось с повышенной ассоциацией частоты случаев болезни Альцгеймера и случаев болезни Дауна в семьях этих больных. Затем было показано, что этот ген контролирует содержание в мозговых бляшках предшественника амилоида, что характерно не только для лиц, страдающих болезнью Альцгеймера, но и вообще для пожилых людей. Правда, следует сразу оговориться и отметить, что в самое последнее время появились сообщения об обнаружении мутации в пределах этого гена, что может отличать амилоид мозга при нормальном старении от амилоида при болезни Альцгеймера. Дальнейшие поиски генетической природы этого заболевания привели к обнаружению сцепленного с ним другого гена, локализованного в 19-й хромосоме (участок q13). Кроме того, в самое

<sup>1</sup> Вартанян М.Е. Нейронауки. Их место в современной медицине. Вестник РАМН. Июль–август. 1993;(7):3–6.



последнее время обнаружен третий ген (14-я хромосома, участок 14q24), сцепленный с болезнью Альцгеймера семейного типа. Таким образом, возникает весьма сложная картина генетической структуры наследственной предрасположенности к болезни Альцгеймера. Дальнейшие исследования должны помочь разобраться в этом. Вопрос состоит в том, идет ли речь о высокой степени гетерогенности болезни, диагностируемой клиницистами как единое заболевание, или обнаружение нескольких генетических локусов, сцепленных с болезнью, свидетельствует о более сложных модусах ее наследования. Эти и многие другие примеры подтверждают большую перспективность методов молекулярной генетики в расшифровке наследственной природы большой группы хронических неинфекционных болезней. Кроме теоретического значения, эти исследования имеют большое будущее в практическом здравоохранении, ибо создают основу для доклинической диагностики заболеваний. Доклиническая диагностика, проводимая с помощью молекулярных зондов ДНК, позволяет создать научно обоснованную методологию первичной профилактики ряда заболеваний. Имеется в виду возможность диагностики на ранних этапах онтогенеза предрасположенности к болезням, возникающим во второй половине жизни (хорея Гентингтона и др.).

Другая область прорыва наших знаний в нейронауках связана с методами нейроинтраскопии, основанными на принципе распознавания образов. Среди этих методов наиболее широко используются: компьютерная томография (КТ); метод магнитного резонанса (МР); однофотонная эмиссионная томография (ОЭТ); позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). Весь этот комплекс методов позволяет проводить неинвазивное изучение структуры и функций мозга.

Обычная КТ и метод МР делают возможным изучение относительно тонких морфологических изменений структур мозга (их увеличение или уменьшение), его органические изменения (новообразования и др.). Например, при старческих деменциях и болезни Альцгеймера удается четко продемонстрировать изменения вентрикулоцеребрального коэффициента, отражающего соотношение тканей мозга и желудочковой жидкости. Разрабатывается ряд других характеристик, отражающих состояние тканей мозга.

Дополнительные возможности открываются при использовании для изучения мозга методов ОЭТ, позволяющей, в частности, оценить локальный мозговой кровоток. При ряде нервных и психических заболеваний, связанных с нарушением функции сосудов нервной системы, этот метод создает возможность оценки ее кровоснабжения. Еще больший потенциал для развития нейронаук содержит в себе метод ПЭТ. Его преимущество по сравнению с предыдущими состоит в том, что с его помощью можно исследовать особенности метаболизма мозговой ткани. Используя меченые лиганды (в том числе физиологически активные субстанции), с помощью этого метода можно изучить их

метаболизм в мозге и взаимодействие с соответствующими нейрональными рецепторами. Другими словами, ПЭТ позволяет визуализировать количество и функции различных рецепторов мозга. С помощью ПЭТ впервые на целостном мозге человека при жизни получены данные о том, что синтез белка, измеряемый по включению меченых аминокислот, возрастает при медленном сне, а в периоды быстрого сна топография тех же процессов в мозге существенно отличается. Интересные различия между разными структурами мозга выявлены при изучении утилизации глюкозы при различных функциональных состояниях ЦНС. Так, резкое усиление метаболизма глюкозы наблюдается в теменно-височных областях мозга при тревожных (анксиозных) расстройствах, страхе и др. Эти находки открывают чрезвычайно широкие перспективы в прижизненном изучении нейробиологических механизмов нервной деятельности в норме и при патологии. На этом пути возникают реальные возможности исследования патогенеза нервных и психических болезней.

В частности, большое практическое значение будет иметь изучение взаимодействия различных психотропных лекарственных средств (лигандов) с соответствующими нейрональными рецепторами, что существенно стимулирует поиск и создание новых лечебных препаратов. Однако этим не ограничивается практическое значение упомянутых выше методов нейроинтраскопии. Последние, существенно повышая разрешающую способность диагностических методов, значительно расширяют возможности клиницистов в объективизации их диагностических подходов.

Обогащаясь новыми теоретическими концепциями и принципиально новыми технологиями, нейронауки в свою очередь начинают оказывать все большее влияние на развитие других областей биомедицинской науки и здравоохранения.

В связи с этим нельзя не упомянуть о роли нейрорепсихофармакологии в развитии принципов лекарственной терапии в общей медицине.

Хорошо известно, что в последние годы психотропные лекарственные препараты чрезвычайно широко используются населением. По частоте употребления психотропные вещества занимают второе место после антибиотиков. Представляет интерес тот факт, что около 25% всех рецептов, выписываемых в мире, приходится на психотропные средства. Следует отметить, что 75% этих рецептов выписывается не неврологами и психиатрами, а врачами общей практики. Возникает вопрос, почему психотропные вещества оказываются эффективными при лечении соматических болезней.

Успехи нейронаук в определенной степени могут объяснить природу этого феномена. Известно, что 10–15 лет назад на поверхности нейронов мозга человека были обнаружены участки их связывания с различными психотропными соединениями, так называемые лекарственные рецепторы. Было продемонстрировано, что параллельно с классическими, давно известными нейротрансмиттерными рецепторами эти

места связывания участвуют в формировании лекарственного «сигнала», адресованного мозгу.

В последние годы выяснилось, что подобные лекарственные рецепторы обнаруживаются на клетках (в том числе и нервных) периферических соматических органов, таких как сердце, желудочно-кишечный тракт, легкие, почки и др. Обнаруженные сходства и различия «центральных» и «периферических» лекарственных рецепторов являются важным фактором терапевтических эффектов при соматических болезнях. Например, показано, что один из классов антидепрессантов (трициклические соединения — амитриптилин) достаточно эффективно применяется клиницистами при лечении ишемической болезни сердца, язвенной болезни желудка, диабетической нейропатии, энурезе у детей, паркинсонизме и др.

Число лекарственных веществ различных классов, к которым в организме человека обнаруживаются рецепторы, все больше увеличивается в последние годы. Многие из этих рецепторов хорошо описаны химически и фармакологически, например, бензодиазепиновые, имипраминные, галоперидоловые, фенилциклидиновые, нимодепиновые, аминазиновые и др. Более того, для некоторых из них (бензодиазепиновые, BZ1 и BZ2). Чрезвычайно заманчивой выглядит идея оценить клинические особенности действия психотропных веществ в зависимости от степени их аффинитета к соответствующим субклассам этих рецепторов.

Оценивая весь комплекс рецепторно-лигандных взаимоотношений психотропных средств, закономерно поставить вопрос о природе и эволюционном происхождении лекарственных рецепторов в мозге и других соматических органах человека. Понятно, что в историческом и эволюционном аспектах природа не могла предугадать возможность появления в середине XX в. нового класса психотропных соединений и создать соответствующие участки на поверхности клеток, способные специфически связывать различные лекарственные соединения. Более очевидной представляется гипотеза о том, что среди тысяч химических веществ фармакологи отобрали клинически наиболее эффективные на основе тропизма этих соединений к существующим в организме рецепторам. Такая гипотеза требует ответа на другой вопрос: какую физиологическую роль играют эти рецепторы в организме здорового и больного человека независимо от вводимых лекарств. Попытки ответить на этот вопрос привели к созданию в нейронауках нового направления исследований — поиска эндогенных, физиологически активных веществ, в том числе психотропного действия. Предполагается, что подобные вещества должны принимать участие в механизмах регуляции мозговых функций и поведения человека в норме и при патологии.

Подобная логика делает понятным столь широкое представительство лекарственных рецепторов не только в ЦНС, но и в других органах. Основываясь на этом

принципе, в настоящее время экспериментальная и клиническая фармакология вступает на качественно новый путь своего развития в создании новых лекарственных препаратов.

Говоря о роли нейронаук в развитии современной медицины, можно продолжить аналогии между нервной системой и другими системами организма, в частности иммунной.

В последние годы было экспериментально подтверждено существенное сходство между структурами и функциями нервной и иммунной систем. Дело не только в сходстве принципов, по которым функционируют обе системы (распознавание образов, хранение информации, извлечение ее из памяти и др.), но и в общности ряда лигандов и рецепторов. В частности, на иммунокомпетентных клетках установлено существование рецепторов к регуляторным пептидам (субстанция P, энкефалины, эндорфины, пролактин, АКДТ, соматостатин, ВИП и др.) и нейротрансмиттерам (норадреналин, ацетилхолин, дофамин, серотонин, гистамин и др.). В иммунокомпетентных клетках многократно продемонстрирован синтез нейропептидов: энкефалинов, эндорфинов, АКТГ, пролактина, вазопрессина, окситоцина и ряда других. С другой стороны, в клетках нейроэндокринной системы показана возможность синтеза лимфокинов и монокинов — интерлейкинов, тимозинов, интерферонов. Следовательно, нарушения в упомянутых системах мозга могут вызвать соответствующие сдвиги в иммунной системе и ее элементах. Другими словами, приведенные выше факты о сходстве двух систем могут являться основой взаимодействия нервной и иммунной систем и обеспечить нейрогенную регуляцию функций иммунитета и их нарушений. На основе этих исследований в последние годы интенсивно развивается новое направление в современной иммунологии — психонейроиммунология. В свою очередь большой размах этих исследований продемонстрировал возможность влияния иммунных процессов на функции ЦНС. Эти процессы, обозначаемые как нейроиммунотуляция, в настоящее время привлекаются для объяснения многих клинических феноменов и возвращают нас к идеям нервизма в медицине, сформулированным классиками отечественной физиологии И.М. Сеченовым и И.П. Павловым.

Факты, приведенные в настоящей статье и описанные в литературе, свидетельствуют о большом вкладе нейронаук в развитие теоретических представлений в области медико-биологических концепций современной медицины.

Однако значение нейронаук не ограничивается их большим теоретическим вкладом в развитие медицины. Дальнейшие успехи нейронаук приведут к решению многих практических проблем современного здравоохранения и прежде всего вопросов этиологии и патогенеза болезней человека. Особенно это касается нервных и психических заболеваний. Широкая распространенность, хроническая инвалидизация и большая социально-экономическая значимость ставят эти

болезни в ряд наиболее важных проблем здравоохранения. В стране в настоящее время имеется около 4 млн хронических инвалидов по этим заболеваниям. Стоимость лечения и ухода за ними (включая прямые и не прямые расходы) составляет 35 млрд руб. (в ценах 1991 г.).

Распространенность основных нервно-психических болезней и расстройств (умственная отсталость, шизофрения, пограничные состояния, сосудистые нарушения, включая начальные формы, инсульты, черепно-мозговая травма, нейроинфекции и др.) в стране составляет около 26 млн человек. По данным конгресса США, всеми заболеваниями, так или иначе связанными с патологией мозга, в Америке страдает около 50 млн человек.

Решение этих сложнейших проблем здравоохранения требует огромных усилий не только национальных,

но и крупных международных коллективов нейробиологов и клиницистов. Назрела необходимость создания крупной государственной программы по нейронаукам. Общее собрание Российской академии медицинских наук на своей сессии приняло решение о создании такой программы. Ее структура состоит из 6 основных блоков: 1) развитие и инволюция мозга; 2) важнейшие болезни мозга; 3) адаптация, компенсаторно-восстановительные процессы; 4) распространенность и структура нервных и психических заболеваний; 5) фармакология болезней мозга; 6) нейробиология; проблемы физиологии и общей патологии нервной системы.

Выполнение этой программы обеспечит значительный прогресс нейронаук в нашей стране и явится достойным вкладом в международные усилия по развитию исследований в рамках объявленного в мире «Десятилетия изучения мозга» (1990–2000-е гг.).

© Иванов М.В. и др., 2024

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89; 616.895.8; 616.89-02-085

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-12-21>

## Карипразин и арипипразол в госпитальной терапии больных шизофренией: сравнительный анализ показателей эффективности и безопасности

Михаил Владимирович Иванов, Виктория Владимировна Становая, Арслан Ахмедович Моритц, Полина Сергеевна Теребова

ФГБНУ «Научный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия

Автор для корреспонденции: Михаил Владимирович Иванов, profmikhailivanov@gmail.com

### Резюме

**Обоснование:** лекарственные средства карипразин и арипипразол из группы антипсихотиков третьего поколения рекомендованы для стационарной и амбулаторной терапии пациентов с шизофренией, в частности для коррекции расстройств негативного и позитивного полюса (на основе оценочных критериев шкалы PANSS) и минимизации риска развития эндокринных и метаболических побочных эффектов, индуцированных приемом препаратов двух предшествующих поколений. Актуальность работы объясняется отсутствием исследований, в том числе проведенных на материале отечественной психиатрической практики, задачами которых являлся непосредственный сравнительный анализ профилей эффективности и безопасности карипразина и арипипразола при терапии шизофрении. Устранение этого информационного изъяна несомненно будет способствовать оптимизации терапевтического процесса на основе персонализированного выбора антипсихотического средства.

**Цель исследования:** сравнительное изучение показателей терапевтической эффективности и безопасности карипразина и арипипразола при стационарной терапии шизофрении. **Пациенты и методы:** на базе Национального исследовательского медицинского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева было проведено восьминедельное обсервационное исследование, в котором приняли участие 38 стационарных больных (мужчин — 20 человек и женщин — 18 человек, возраст от 18 до 68 лет) с диагнозом «параноидная шизофрения» (F20.0) и положительным ответом на проведенные курсы терапии (не менее 30% редукции суммарной оценки по шкале PANSS). Сформированы две группы больных, получавших монотерапию одним из атипичных антипсихотиков третьего поколения: I группа — монотерапия карипразином (20 больных: 11 мужчин, 9 женщин) и II группа — монотерапия арипипразолом (18 больных: 9 мужчин, 9 женщин). Использованы клинико-психопатологический, психометрический (шкала PANSS, шкала UKU), антропометрический, лабораторный и статистический методы.

**Результаты:** анализ психометрических показателей в динамике показал, что в обеих группах отмечалась значимая редукция симптоматики по общему баллу PANSS на 14,0 (95% ДИ (2,2–25,8),  $p = 0,026$ ) и 12,0 (95% ДИ (3,4–20,6),  $p = 0,013$ ) в I и во II группе соответственно. При этом у пациентов, принимавших карипразин, редукция негативной симптоматики по подшкале PANSS была статистически значима и составила –4,3 балла (95% ДИ (–9,3 — –0,3),  $p = 0,039$ ). На фоне 8 недель терапии арипипразолом не наблюдалось значимого изменения метаболических показателей. В свою очередь, в группе пациентов, принимавших карипразин, обнаружено снижение массы тела на 1,8 кг (95% ДИ (1,3–2,3),  $p < 0,001$ ), уменьшение процента общего жира –2,3 (95% ДИ (–3,3 — –1,3),  $p < 0,001$ ). **Заключение:** результаты проведенного исследования показывают, что монотерапия карипразином оказалась эффективнее терапии арипипразолом в отношении негативных расстройств. Оба изученных антипсихотика продемонстрировали хорошую переносимость и малый спектр побочных эффектов.

**Ключевые слова:** шизофрения, психофармакотерапия, карипразин, арипипразол, метаболические нарушения, антипсихотик-индуцированные эндокринные расстройства, персонализированная фармакотерапия

**Для цитирования:** Иванов М.В., Становая В.В., Моритц А.А., Теребова П.С. Карипразин и арипипразол в госпитальной терапии больных шизофренией: сравнительный анализ показателей эффективности и безопасности. *Психиатрия*. 2024;22(5):12–21. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-12-21>

RESEARCH

UDC 616.89; 616.895.8; 616.89-02-085

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-12-21>

## Cariprazine and Aripiprazole in In-Patients Schizophrenia Therapy. Comparative Analysis of the Parameters of the Effectiveness and Safety of Antipsychotics

Mikhail V. Ivanov, Victoria V. Stanovaya, Arslan A. Moritz, Polina S. Terebova

Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Author for correspondence: Mikhail Vladimirovich Ivanov, profmikhailivanov@gmail.com

## Summary

**Background:** the drugs cariprazine and aripiprazole, from the group of third-generation antipsychotics, are recommended for both inpatient and outpatient treatment of schizophrenia, primarily to correct negative symptoms and minimize the risk of endocrine side effects caused by previous generations of drugs. The relevance of this study is due to the lack of research, including data from domestic psychiatric practice. The objectives of this research are to conduct a direct comparison of the efficacy and safety profiles of cariprazine and aripiprazole for the treatment of schizophrenia. Eliminating this information gap will undoubtedly contribute to optimizing the therapeutic process by personalizing the choice of antipsychotic medication. **The aim of this study** is to compare the therapeutic efficacy and safety of cariprazine versus aripiprazole during inpatient treatment for schizophrenia. **Patients and Methods:** an eight-week observational study was conducted at the V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology. Thirty-eight inpatient patients participated in the study, including 20 men and 18 women, aged 18 to 68 years, with a diagnosis of paranoid schizophrenia (F20.0) who had a positive response to therapy (at least a 30% reduction in total score on the Positive and Negative Syndrome Scale [PANSS]). Two groups of patients were formed based on monotherapy with atypical antipsychotics of the third generation: group I received cariprazine, and group II received Aripiprazole. Clinical and psychopathological assessments, psychometric measurements (PANSS and UKU scales), anthropometric measurements, and laboratory tests were conducted. Statistical analysis was also performed. **Results:** the analysis of psychometric indicators in dynamics showed that in both groups, there was a significant reduction in symptoms, as measured by the total PANSS score, by 14.0 (95% CI (2.2–25.8),  $p = 0.026$ ) and 12.0 (95% CI (3.4–20.6),  $p = 0.013$ ), in the first and second groups respectively. At the same time, among patients taking cariprazine, the decrease in negative symptoms on the PANSS subscale was statistically significant, amounting to –4.3 points (95% CI (–9.3 — –0.3),  $p = 0.039$ ). During 8 weeks of aripiprazole therapy, no significant changes in metabolic parameters were observed. In contrast, in the group of patients receiving cariprazine, a reduction in body weight of 1.8 kg (95% CI (1.3–2.3),  $p < 0.001$ ) and a decrease in total fat percentage of –2.3% (95% CI (–3.3 — 1.3),  $p < 0.001$ ) were observed. **Conclusions:** the results of this study suggest that cariprazine monotherapy may be more effective than aripiprazole for treating negative symptoms. Both, cariprazine and aripiprazole, have shown good tolerability and a low risk of side effects.

**Keywords:** schizophrenia, psychopharmacotherapy, cariprazine, aripiprazole, metabolic disorders, antipsychotic-induced endocrine disorders, personalized pharmacotherapy

**For citation:** Ivanov M.V., Stanovaya V.V., Moritz A.A., Terebova P.S. Analysis of the parameters related to the effectiveness and tolerability of third-generation antipsychotic drugs in the treatment of inpatients with schizophrenia, using cariprazine and aripiprazole as examples. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(5):12–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-12-21>

## ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения — полиморфное психическое расстройство или группа психических расстройств с распадом процессов мышления и эмоциональных реакций. Дофаминовая теория шизофрении, выдвинутая в начале 60-х гг. XX в., остается в основе современного понимания патогенеза этого заболевания [1, 2]. Показано, что повышение содержания дофамина в мезолимбическом дофаминергическом пути при шизофрении способствует появлению позитивной симптоматики (бред, галлюцинаций), а снижение его содержания в мезокортикальном пути ассоциировано с негативной симптоматикой (апатией, ангедонией, социальной отгороженностью, обеднением мыслительной деятельности) и когнитивными нарушениями [3]. Поэтому основными медикаментами, применяемыми в терапии данного заболевания, являются блокаторы дофаминовых рецепторов лимбической системы — антипсихотики [2–4]. По мнению известного клинициста-психофармаколога J.A. Lieberman (2004) [4], в лечении шизофрении было сделано два основных прорыва: создание типичных антипсихотиков (первое поколение антипсихотических средств), а затем антипсихотиков второго поколения — атипичных антипсихотиков. Атипичные антипсихотики так же, как и традиционные антипсихотики, являются антагонистами D2-рецепторов. Однако они обнаруживают, кроме того, высокое сродство к 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторам, что, как предполагается, и отражает различия препаратов этих двух классов. Антагонистическая активность в отношении 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов приводит

к ингибированию выброса серотонина, способствуя увеличению трансмиссии дофамина [5]. Указывается, что гипотеза, основанная на вовлечении только этих двух нейромедиаторов, не является исчерпывающей, и весьма вероятно, что действие атипичных антипсихотиков связано также с другими нейромедиаторными системами и механизмами [6].

Внедрение в психиатрическую практику антипсихотиков этого поколения положило начало более эффективному лечению негативных и когнитивных нарушений, а не только воздействию на продуктивные симптомы шизофрении [7]. Однако более высокая эффективность атипичных антипсихотиков в отношении названных двух первых групп симптомов шизофрении, их лучший профиль безопасности касательно экстрапирамидных симптомов по сравнению с антипсихотиками первого поколения сочетаются с частым возникновением эндокринных и метаболических нарушений, включая гипергликемию, дислипидемию, увеличение массы тела, сахарный диабет, резистентность к инсулину, которые могут вызывать кардиологические осложнения, приводящие к сокращению продолжительности жизни больного [8]. Вместе с тем ряд данных, полученных к настоящему времени, указывает, что само наличие шизофренического процесса вне связи с лекарственной нагрузкой может являться фактором риска формирования изменений метаболизма в организме больного, а наличие антипсихотических воздействий приводит к их усилению. Так, согласно результатам исследований, у пациентов с первым эпизодом шизофрении, ранее не принимавших антипсихотическую



терапию, изначально наблюдались повышенный уровень инсулина в плазме, глюкозы [9] и изменения липидного обмена [10]. Кроме того, процентная доля внутрибрюшного жира в этих случаях была более чем в 3 раза больше, чем в популяции людей того же возраста, не страдающих психическими заболеваниями [11]. Тем самым проведение терапии шизофрении с назначением антипсихотиков первой и второй генераций более часто, чем в общей популяции, сопровождается развитием избыточного веса (индекс массы тела  $IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$ ) и ожирения ( $IMT > 30 \text{ кг/м}^2$ ) [11]. Другим возможным механизмом увеличения веса является антагонистический эффект при воздействии этих лекарственных средств на гистаминовые рецепторы [12].

Поэтому с большой долей вероятности можно предположить, что именно с попытками решения проблемы переносимости антипсихотической терапии во многом связано создание парциальных (частичных) агонистов дофамина, сформировавших третье поколение препаратов из класса антипсихотиков. Эти лекарственные формы не вызывают характерной для полных антагонистов блокады дофаминергической активности в nigrostriарной и tuberoinfundibuлярной областях, способствующей развитию экстрапирамидной симптоматики и гиперпролактинемии [3]. Также предполагается, что частичные агонисты «стабилизируют» дофаминергическую трансмиссию на определенном уровне. При переизбытке дофамина в мезолимбической системе за счет блокады D2-рецепторов частичные агонисты дофамина понижают дофаминергическую трансмиссию, ослабляя симптомы психоза. При дефиците дофамина (в префронтальных корковых зонах) эти вещества стимулируют молекулы за счет «внутренней» дофаминергической активности, что может приводить к ослаблению апато-абулической симптоматики и улучшению в когнитивной сфере. Ввиду ограниченного спектра рецепторной активности этих средств для них характерен низкий риск неврологических и эндокринных побочных эффектов. Из числа лекарственных средств этой генерации, зарегистрированных для практического применения в России [13], основное внимание согласно цели и дизайну исследования будет уделено сравнению профиля терапевтической активности и безопасности карипразина и арипипразола при назначении больным шизофренией в условиях психиатрического стационара.

Карипразин обладает частичным агонизмом к D2- и D3-рецепторам с преимущественным воздействием именно на эти рецепторы. Высокое сродство к D3-рецепторам (в десять раз выше, чем у атипичных антипсихотиков второго поколения), в значительной степени превосходящее влияние на D2-рецепторы, делает профиль рецепторной активности карипразина уникальным [2, 6, 14]. Уникальность рецепторного профиля карипразина состоит также в том, что он является единственным препаратом, который ингибирует D3-рецепторы не только *in vitro*, но и *in vivo* у пациентов

с шизофренией [14]. Вероятно, этим механизмом действия объясняется его терапевтический эффект не только при коррекции продуктивных симптомов шизофрении, но и прокогнитивное влияние, включая улучшение внимания, рабочей памяти и исполнительных функций [15]. Кроме того, карипразин — частичный агонист серотониновых 5HT1A-рецепторов, антагонист 5HT2B- и 5HT2A-рецепторов и гистаминовых H1-рецепторов. Этими свойствами, по мнению авторов, объясняется установленная как в клинических исследованиях, так и по результатам исследования в условиях реальной клинической практики эффективность препарата в терапии негативных симптомов [2]. Что немаловажно, карипразин продемонстрировал достоверно большую эффективность по сравнению с другими антипсихотиками в терапии именно первичных негативных симптомов [13]. Кроме того, в работе F. Corponi и соавт. (2019) был установлен противорезистентный эффект этого антипсихотика, проявившийся его положительным влиянием на негативные симптомы у пациентов, для которых прежняя терапия, включавшая в том числе применение арипипразола, оказалась недостаточно эффективной [16].

Согласно данным, полученным к настоящему времени, карипразин относится к хорошо переносимым и безопасным препаратам. Незначительное влияние карипразина на дофаминергические нейроны nigrostriарного пути обуславливает низкий риск появления экстрапирамидных симптомов. Невысокий риск гиперпролактинемии и сексуальной дисфункции связан со слабым влиянием препарата на рецепторы tuberoinfundibuлярного пути [5]. Ввиду одновременного агонистического действия в отношении 5-HT1A-рецепторов и антагонистического на 5-HT2B-, 5-HT2A- и 5-HT2C-рецепторы [6] снижается вероятность экстрапирамидных симптомов, гиперпролактинемии, нейролептических депрессий, вторичных негативных расстройств и когнитивных нарушений, возникающих при назначении других антипсихотиков [5].

Карипразин является безопасным антипсихотическим препаратом с низким риском развития метаболических нарушений. Результаты рандомизированного клинического исследования, включающего 1065 пациентов (плацебо = 442; карипразин 3–6 мг/сут = 263; карипразин 9–12 мг/сут = 360), показали большее повышение уровня глюкозы натощак при приеме карипразина (3–6 мг/сут = 6,6 мг/дл; 9–12 мг/сут = 7,2 мг/дл), чем при приеме плацебо (1,7 мг/дл). Среднее повышение массы тела составило 0,54 кг и 0,17 кг для карипразина и плацебо соответственно [17]. Более того, по данным некоторых работ, прием карипразина приводил к уменьшению уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов от исходных показателей. Так, в 48-недельном исследовании с участием 679 пациентов с шизофренией, получающих карипразин, наблюдалось снижение уровня общего холестерина (–5,3 мг/дл), липопротеидов низкой плотности (–3,5 мг/дл) и липопротеидов высокой

плотности ( $-0,8$  мг/дл). Среднее изменение массы тела составило  $1,58$  кг, при этом у 27% пациентов наблюдалось увеличение массы тела, а у 11% — потеря веса на 7% и более. При этом для метаболических параметров зависимости «доза–эффект» не наблюдалось [18].

В свою очередь, рецепторный профиль действия арипипразола характеризуется так же, как и карипразина, частичным агонизмом дофаминовых рецепторов, но только не третьего, а второго типа (D2-рецепторы). Кроме того, механизм действия арипипразола обладает высоким сродством к серотониновым рецепторам 5HT1A, 5HT2A, 5HT2B и 5HT7, умеренным — к 5HT1D, 5HT2C при низком к 5HT1B, 5HT3 и 5HT6. Авторами исследований высказано предположение, что этот антипсихотик за счет частичного агонизма в отношении дофаминовых D2-рецепторов оказывает влияние как на продуктивные, так и на негативные симптомы шизофрении [13]. В свою очередь, наличие в профиле действия арипипразола частичного агонизма к серотониновым 5-HT1A-рецепторам и антагонизма к серотониновым 5-HT2A-рецепторам обуславливает его положительные эффекты в отношении тревоги, депрессии и когнитивных нарушений у больных шизофренией [5, 19].

Арипипразол считается безопасным препаратом в отношении риска развития метаболических нарушений по сравнению с антипсихотиками второго поколения. В работе R. Kerwin и соавт. приведены данные масштабного (суммарно 555 больных шизофренией) 26-недельного рандомизированного натуралистического открытого исследования, касавшиеся сравнительной оценки безопасности монотерапии арипипразолом (первая группа) и атипичных антипсихотиков второго поколения: оланзапина, кветиапина и рисперидона (вторая группа) [20]. Согласно полученным результатам в группе арипипразола, по сравнению со второй группой, повышение уровня холестерина было обнаружено у 52,9% больных, тогда как во второй группе суммарно — у 70,2%. Повышение ЛПНП обнаружено в первой группе у 39,1% больных и в 60,0% случаев второй группы; повышение уровня триглицеридов — у 47,8 и 59,7% больных той и другой групп соответственно. Вместе с тем значимых различий в показателях уровня холестерина и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) между группами сравнения не наблюдалось.

Таким образом, данные исследований, полученные к настоящему времени, демонстрируют определенную близость показателей эффективности и безопасности карипразина и арипипразола при терапии шизофрении. Однако результаты этих работ были получены главным образом при использовании либо режима монотерапии одним из препаратов, либо при оценке их терапевтического эффекта и безопасности в сравнении с данными, полученными по итогам применения антипсихотиков предшествующих поколений. Наряду с этим, согласно выполненному обзору литературы с использованием ключевых слов *schizophrenia*, *the effectiveness*

of third-generation antipsychotics, the safety of third-generation antipsychotics, в базе данных PubMed не было обнаружено публикаций, которые содержат данные о сравнительном изучении результатов применения этих антипсихотиков у больных шизофренией. Не вызывает сомнений, что отсутствие таких работ в целом и, что принципиально важно, в опубликованных материалах российских исследований крайне затрудняет разработку персонализированных вариантов лечения с использованием одного или другого из числа этих антипсихотиков для терапии шизофрении в отечественной психиатрической практике.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Принимая во внимание исключительную важность решения вопроса о выборе антипсихотика при его назначении больному шизофренией было проведено сравнительное исследование оценки эффективности и безопасности карипразина и арипипразола при стационарной терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Национального исследовательского медицинского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева было проведено натуралистическое открытое исследование. В исследовании приняли участие больные, проходившие стационарное лечение в отделении биологической терапии психически больных. Для его проведения был отобран 41 больной (мужчин — 22 человека и женщин — 19 человек, средний возраст  $30,7 \pm 10,2$  лет). Все исследованные случаи соответствовали категориям расстройства шизофренического спектра длительностью более 2 лет. Критерии включения больных в исследование: 1) установленный диагноз параноидной шизофрении (F20.0) согласно критериям МКБ 10-го пересмотра; 2) возраст от 18 до 50; 3) согласие пациента на участие в исследовании; 4) отсутствие острой психотической симптоматики в психическом статусе. Критерии не включения: 1) недееспособность; 2) наличие сопутствующего тяжелого острого или хронического соматического и/или эндокринного заболевания; 3) наличие эндокринных расстройств вследствие психотропной терапии, непосредственно предшествовавшей исследованию; 4) высокий риск суицидального и/или агрессивного поведения; 5) беременность и период лактации; 6) алкогольная и/или наркотическая зависимость. Критерии исключения из исследования: 1) экзacerbация психотической симптоматики, определяющая поведение пациента; 2) появление высокого риска суицидального и агрессивного поведения; 3) отказ от участия на любом этапе исследования. Согласно последнему из этих критериев трое пациентов были исключены из исследования на раннем его этапе ввиду отзыва ими согласия на участие в нем. Причиной отзыва во всех случаях была недостаточная

эффективность антипсихотика на раннем этапе его применения.

В исследовании применялись клинический, психометрический и антропометрические методы обследования пациентов. Оценка выраженности психопатологической симптоматики проводилась по шкале позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS). Негативная симптоматика оценивалась по негативной субшкале PANSS (N). С помощью шкалы оценки побочного действия UKU (UKU Side-Effect Rating Scale) проводилась оценка безопасности и переносимости назначенной терапии. Определение антропометрических показателей включало измерение окружности талии (сантиметровая лента); неинвазивную биоимпедансометрию (медицинский прибор Omron BF508, Япония) для определения массы тела, ИМТ, процента общего жира и доли висцерального жира.

Все испытуемые были переведены с предшествующей терапии на терапию карипразином или арипипразолом. Пациенты получали антипсихотик перорально один раз в день. Пациенты первой группы принимали карипразин в начальной дозировке 1,5 мг/сут, которая в последующем достигала в группе среднего значения 3 мг/сут (1,8 мг/сут). Во второй группе больные получали терапию арипипразолом в начальной дозировке 10 мг/сут, которая в среднем достигла уровня 15 (8,2) мг/сут. Для коррекции экстрапирамидных симптомов (ЭПС), наблюдавшихся в единичных случаях в обеих группах (3 и 2 больных соответственно), использовали тригексифенидил в дозе 4 (1,9) мг/сут. Обследование пациентов с использованием батарей PANSS, UKU и биоимпедансометрия проводились дважды: на момент включения в исследование и спустя 8 недель терапии.

Статистический анализ проводился с использованием программы Jamovi 2.5.6. Количественные переменные представлены в виде среднего значения (стандартное отклонение) или медианы (межквартильный размах), а категориальные — в виде числа и процента. Для анализа категориальных переменных использовался точный критерий Фишера. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Сравнение двух групп по количественным переменным проводилось с помощью *t*-критерия Стьюдента (при нормальном распределении) и *U*-критерия Манна–Уитни (при распределении, отличном от нормального). Сравнение психометрических и антропометрических показателей в каждой группе после 8 недель терапии проводилось с применением парного *t*-критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона. Изменения переменных на фоне терапии выражалось в виде разницы средних и 95% доверительного интервала. Проверка гипотез проводилась на уровне значимости  $\alpha = 0,05$ .

#### 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 НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (протокол № 4 от 20.06.2024).

#### Ethical aspects

All participants in the study signed a voluntary informed consent to participate in the program. The study was conducted in accordance with the provisions of the Helsinki Declaration of 1964, revised in 1975–2013, and approved by the Local Ethics Committee of the V.M. Bekhterev Scientific Medical Research Center of Psychiatry and Neurology (Protocol # 4 from 20/06/2024).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование завершили 38 пациентов, которые соответствовали группе монотерапии карипразином (20 больных: 11 мужчин, 9 женщин) и группе монотерапии арипипразолом (18 больных: 9 мужчин, 9 женщин). Клиническая картина состояния пациентов, вошедших в исследование, была представлена галлюцинаторно-параноидной симптоматикой на стадии становления ремиссии. Средняя длительность заболевания составила 10,8 (6,7) лет в группе больных на лечении карипразином и 16,4 (11,0) лет у пациентов, принимавших арипипразол. Группы были сопоставимы по полу, возрасту начала и длительности заболевания ( $p > 0,05$ ). Однако были обнаружены статистически значимые различия по возрасту больных на момент включения в исследование, который в среднем составил 24,6 (5,6) и 36,8 (10,2) в группах карипразина и арипипразола соответственно ( $p = 0,006$ ). Анализ социально-трудового статуса показал, что на момент исследования 34 (89%) пациента (по 17 в каждой группе) не работали и не учились. Группы значимо не отличались по уровню образования ( $p = 0,48$ ), при этом почти половина больных в каждой группе имела высшее образование. Подробные результаты психометрического обследования батареями PANSS и UKU представлены в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что исследуемые группы больных значимо не различались по всем оцениваемым параметрам до и после лечения карипразином или арипипразолом. Оценки, полученные для субшкал PANSS, свидетельствуют о том, что в обеих группах негативная симптоматика преобладала над позитивной и составила по выраженности 17,7 (7,3) и 16,1 (3,2) баллов в I и во II группе соответственно. Анализ психометрических показателей в динамике показал, что в обеих группах отмечалась значимая редукция симптоматики по общему баллу PANSS на 14,0 (95% ДИ (2,2–25,8),  $p = 0,026$ ) и 12,0 (95% ДИ (3,4–20,6),  $p = 0,013$ ) в первой и во второй группе соответственно. Вместе с тем только у пациентов, принимавших карипразин, редукция негативной симптоматики по подшкале негативных симптомов PANSS была статистически значима по сравнению с исходным уровнем: разница средних

**Таблица 1.** Динамика психометрических показателей в исследованных группах больных  
**Table 1** Dynamics of psychometric indicators in the studied groups of patients

Показатели шкал/Indicators of the scales	Группа I (карипразин)/Group I (cariprazine)	Группа II (арипипразол)/Group II (aripiprazole)	p-value
При включении в исследование/Baseline			
PANNS Общий балл/PANNS Total score	65,2 (16,2)	65,1 (11,2)	> 0,05
PANSS Позитивная подшкала/PANNS Positive subscale	13,6 (4,6)	13,7 (4,7)	> 0,05
PANSS Негативная подшкала/PANSS Negative subscale	17,7 (7,3)	16,1 (3,2)	> 0,05
PANSS подшкала Общая психопатология/PANSS General psychopathology	34,0 (7,6)	35,3 (5,7)	> 0,05
UKU Общий балл/UKU Total score	10,0 (5,2)	11,1 (5,1)	> 0,05
UKU Психические побочные эффекты/UKU Psychic side effects	5,6 (4,5)	5,9 (3,0)	> 0,05
UKU Неврологические побочные эффекты/UKU Neurological side effects	0,9 (1,5)	1,2 (1,0)	> 0,05
UKU Вегетативные побочные эффекты/UKU Vegetative side effects	1,7 (1,3)	1,4 (0,9)	> 0,05
UKU Другие побочные эффекты/UKU Other Side Effects	1,9 (1,8)	2,6 (3,1)	> 0,05
При окончании исследования/End of the study			
PANSS Общий балл/PANSS Total score	51,2 (10,2)	53,1 (6,8)	> 0,05
PANSS Позитивная подшкала/PANSS Positive subscale	10,7 (3,2)	11,0 (3,0)	> 0,05
PANSS Негативная подшкала/PANSS Negative subscale	13,3 (4,8)	13,6 (2,4)	> 0,05
PANSS Общая психопатология/PANSS General Psychopathology	27,2 (4,2)	28,6 (3,1)	> 0,05
UKU Общий балл/UKU Total score	7,5 (3,8)	7,4 (3,2)	> 0,05
UKU Психические побочные эффекты/UKU Psychic side effects	4,1 (3,5)	4,0 (2,5)	> 0,05
UKU Неврологические побочные эффекты/UKU Neurological side effects	0,6 (0,7)	0,6 (0,5)	> 0,05
UKU Вегетативные побочные эффекты/UKU Vegetative side effects	1,4 (1,3)	1,2 (0,8)	> 0,05
UKU Другие побочные эффекты/UKU Other side effects	1,4 (0,7)	1,7 (1,4)	> 0,05

**Таблица 2.** Динамика антропометрических и метаболических показателей в исследованных группах больных  
**Table 2** Dynamics of anthropometric and metabolic parameters in the studied groups of patients

Показатели/Parameters	Группа I (карипразин)/Group I (cariprazine)	Группа II (арипипразол)/Group II (aripiprazole)	p-value
При включении в исследование/Baseline			
Вес, кг/Weight, kg	72,0 (15,7)	80,2 (15,3)	> 0,05
ИМТ, кг/м²/BMI, kg/m²	25,4 (4,4)	26,8 (4,3)	> 0,05
ОТ, см /WC, cm	85,0 (13,2)	92,7 (13,4)	> 0,05
Уровень общего жира, %/Body fat, %	33,7 (10,6)	30,5 (10,7)	> 0,05
Висцеральный жир, %/Visceral fat, %	5,9 (2,4)	4,9 (3,2)	> 0,05
При окончании исследования/End of the study			
Вес, кг /Weight, kg	70,2 (15,3)	80,6 (14,8)	> 0,05
ИМТ, кг/м²/BMI, kg/m²	24,7 (4,3)	26,9 (4,0)	> 0,05
ОТ, см/WC, cm	81,8 (10,6)	92,9 (12,5)	> 0,05
Уровень общего жира, %/Body fat, %	31,4 (10,7)	30,7 (10,2)	> 0,05
Висцеральный жир, %/Visceral fat, %	8,1 (2,5)	7,9 (3,0)	> 0,05

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии. Notes: BMI — bodymass index, WC — waist circumference.

в I группе — -4,3 (95% ДИ (-9,3 — -0,3),  $p = 0,039$ ); во II группе — -2,6 (95% ДИ (-6,3 — -1,2),  $p > 0,05$ ).

При оценке безопасности проведенных курсов монотерапии, как следует из табл. 1, в обеих группах к окончанию исследования произошло общее снижение уровня побочных эффектов по шкале UKU: на 2,4 (95% ДИ (1,0–4,0),  $p = 0,005$ ) и 3,7 (95% ДИ (2,0–5,4),  $p = 0,001$ ) в I и во II группе соответственно, что может

свидетельствовать о хорошей переносимости обоих препаратов.

В табл. 2 обозначены изменения антропометрических и метаболических параметров у пациентов. При первом и повторном обследовании пациенты обеих групп значимо не различались между собой по данным показателям ( $p > 0,05$ ). Однако при анализе показателей в динамике обнаружено, что в группе



пациентов, принимавших карипразин, отмечались статистически значимые изменения по метаболическим показателям. Так, вес и ИМТ больных в данной группе уменьшился на 1,8 кг (95% ДИ (1,3–2,3),  $p < 0,001$ ) и 0,6 кг (95% ДИ (0,5–0,8),  $p < 0,001$ ) соответственно. В то время как за 8 недель терапии арипипразолом не наблюдалось значимого изменения метаболических показателей: разница среднего веса пациентов составила 0,3 кг (95% ДИ (–0,4–1,1),  $p > 0,05$ ); разница средних по ИМТ — 0,1 (95% ДИ (–0,2–0,3),  $p > 0,05$ ); разница средних по уровню общего жира 0,2 (95% ДИ (–0,7–1,1),  $p > 0,05$ ). Также, в отличие от II группы, в I группе отмечалось уменьшение уровня общего жира –2,3 (95% ДИ (–3,3 — –1,3),  $p < 0,001$ ), висцерального жира –0,9 (95% ДИ (–1,2 — –0,6),  $p < 0,001$ ) и окружности талии 3,2 (95% ДИ (–6,0 — –0,5),  $p = 0,027$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные предварительные данные свидетельствуют о том, что терапия шизофрении как карипразин, так и арипипразолом может быть весьма эффективной и безопасной. При этом улучшение состояния при терапии карипразином наблюдалось за счет редукции в спектре негативных расстройств, в то время как прием арипипразола приводил к улучшению в позитивном домене расстройств. Считается, что антипсихотические препараты второго поколения обладают умеренной эффективностью при терапии вторичных негативных симптомов, снижение выраженности которых наступает, вероятно, за счет редукции позитивных, депрессивных или экстрапирамидных симптомов [21]. Поэтому в настоящем исследовании была предпринята попытка минимизации влияния данных факторов на выраженность негативных расстройств с целью оценки эффективности препаратов в отношении условно первичных негативных симптомов. В частности, в исследование не включались пациенты с выраженной позитивной симптоматикой и хроническими соматическими заболеваниями. Кроме того, согласно зарегистрированным данным, в психопатологическом пространстве шизофрении у обследованных пациентов негативные расстройства преобладали над позитивными. Существенные данные проведенного сравнения получены также в отношении безопасности применения двух исследованных препаратов в процессе терапии. Как карипразин, так и арипипразол продемонстрировали хорошую переносимость, при этом прием карипразина приводил к снижению массы тела, а арипипразол оказывал метаболически нейтральное действие. Однако, по данным научных публикаций, арипипразол, наравне с карипразином, обладает низким риском метаболических нарушений [18] и может приводить к снижению массы тела [22, 23].

Результаты настоящей работы, касающиеся аспекта безопасности применения изучавшихся антипсихотиков, в определенной мере имеют точки пересечения с данными, приведенными в систематическом обзоре

100 рандомизированных контролируемых исследований ( $n = 25\,952$  больных), в которых оценивалось влияние антипсихотиков на метаболические показатели [4]. В этом обзоре приведены заметные различия в характере обнаруженных метаболических побочных эффектов антипсихотиков. В частности, прием карипразина сопровождался снижением массы тела, уровня холестерина и ЛПНП. В то время как арипипразол был единственным препаратом, у которого по всем параметрам не обнаруживались признаки изменения показателей метаболизма по сравнению с плацебо. Как известно, в общей популяции увеличение массы тела на 1 килограмм приводит к увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний на 3,1%, в связи с чем назначение обоих исследованных антипсихотиков из числа частичных дофаминовых блокаторов может рассматриваться в качестве безопасного варианта, в первую очередь для больных шизофренией, имеющих повышенный риск метаболических осложнений [4, 24].

Способность уменьшать выраженность негативных расстройств и хороший метаболический профиль карипразина позволяет применять этот препарат в комбинации с клозапином, который может вызывать негативные метаболические изменения. Вероятно, поэтому добавление именно карипразина к клозапину дает возможность снизить дозировку клозапина [25].

Таким образом, согласно результатам проведенной работы, были обнаружены особенности действия антипсихотиков третьего поколения, которые позволяют проводить персонализированную терапию, принимая во внимание метаболические и клинические особенности пациентов. Заслуживает также внимания то обстоятельство, что в сравнительном исследовании профиль эффективности и безопасности исследованных антипсихотиков был получен на российской популяции. Наряду с этим применяемый в исследовании метод неинвазивной биоимпедансометрии при помощи весов Omron BF508 дал возможность детального анализа изменения метаболических показателей. Использование этого аппарата или его аналога объективизирует проведение врачебной диагностики и расширяет возможности пациентов самим контролировать антропометрические показатели в целях профилактики формирования эндокринных и метаболических нарушений.

Вместе с тем необходимо отметить, что данное исследование обладает рядом существенных ограничений. В первую очередь это малый объем выборки, что обусловлено критериями отбора больных и лонгитудным дизайном. Восьминедельная длительность исследования могла оказаться недостаточной для обнаружения клинически значимых изменений в домене негативных расстройств. Отдельным недостатком является и отсутствие методов оценки социального функционирования больных, которые помогают проанализировать клинически значимые изменения в спектре негативных расстройств не только статистическим методом.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что монотерапия карипразином демонстрирует большую эффективность по сравнению с терапией арипипразолом в отношении негативной симптоматики у больных шизофренией в процессе стационарной терапии. Эти результаты свидетельствуют о том, что карипразин имеет клиническое преимущество для пациентов, находящихся в стадии ремиссии позитивных симптомов, но при этом сохраняющих в психическом статусе негативные расстройства, которые могут приводить к инвалидизации и значительно ухудшать качество жизни. Оба препарата продемонстрировали хорошую переносимость и относительно неширокий спектр побочных эффектов, что позволяет рекомендовать их для безопасного применения в клинической практике. При этом обнаруженные нами предварительные данные о снижении веса при приеме карипразина нуждаются в дальнейшем подтверждении в более масштабных исследованиях. Полученные данные представляются крайне полезными при последующей разработке индивидуализированных подходов антипсихотической терапии шизофрении.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2010;123(2–3):225–233. doi: 10.1016/j.schres.2010.07.012
2. Simon V, van Winkel R, De Hert M. Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:1041–1050. doi: 10.4088/jcp.08r04392
3. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Bäckers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J, Salanti G, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019 Sep 14;394(10202):939–951. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3. Epub 2019 Jul 11. Erratum in: *Lancet*. 2019 Sep 14;394(10202):918. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31677-0. PMID: 31303314; PMCID: PMC6891890.
4. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(1):64–77. doi: 10.1016/S2215-3666(19)30416-X
5. Caccia S, Invernizzi RW, Nobili A, Pasina L. A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia. *Ther Clin Risk Manag*. 2013;9:319–328. doi: 10.2147/TCRM.S35137
6. Gyertyán I, Kiss B, Sághy K, Lasz J, Szabó G, Szabados T, Gémesi LI, Pásztor G, Zájer-Balázs M, Kapás M, Csongor EÁ, Domány G, Tihanyi K, Szombathelyi Z. Cariprazine (RGH-188), a potent D3/D2 dopamine receptor partial agonist, binds to dopamine D3 receptors in vivo and shows antipsychotic-like and procognitive effects in rodents. *Neurochem Int*. 2011 Nov;59(6):925–935. doi: 10.1016/j.neuint.2011.07.002. Epub 2011 Jul 13. PMID: 21767587.
7. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M, Stubbs B, Monaco F, Vieta E, Seeman MV, Correll CU, Carvalho AF. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag*. 2017 Jun 29;13:757–777. doi: 10.2147/TCRM.S117321. PMID: 28721057; PMCID: PMC5499790.
8. Sapra M., Lawson D., Iranmanesh A. Fat Distribution in Schizophrenia Patients: A Pilot Study Comparing First-and Second-Generation Antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol*. 2018;38:68–71. doi: 10.1097/JCP.0000000000000810
9. Sowel M, Mukhopadhyay N, Cavazzoni P, Carlson C, Mudaliar S, Chinnapongse S. Evaluation of insulin sensitivity in healthy volunteers treated with olanzapine, risperidone, or placebo: A prospective, randomized study using the two-step hyperinsulinemic, euglycemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5875–5880. doi: 10.1210/jc.2002-021884
10. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, Revicki DA, Buchanan RW. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ*. 2002 Aug 3;325(7358):243. doi: 10.1136/bmj.325.7358.243. PMID: 12153919; PMCID: PMC117636.
11. Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznick R. Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:137–141. doi: 10.1038/sj.ijo.0801840
12. Kim SF, Huang AS, Snowman AM, Teuscher C, Snyder SH. From the cover: antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(9):3456–3459. doi: 10.1073/pnas.0611417104
13. Петрова НН, Софронов АГ. Антипсихотики: от первого к третьему поколению. *Формулы Фармации*. 2020;2(4):82–89. doi: 10.17816/phf55260  
Petrova NN, Sofronov AG. Antipsychotics: from first to third generation. *Pharmacy Formulas*. 2020;2(4):82–89. (In Russ.). doi: 10.17816/phf55260

14. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382:951–962. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3
15. Heidbreder CA, Newman AH. Current perspectives on selective dopamine D(3) receptor antagonists as pharmacotherapeutics for addictions and related disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1187:4–34. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05149.x
16. Corponi F, Fabbri C, Bitter I, Montgomery S, Vieta E, Kasper S, Pallanti S, Serretti A. Novel antipsychotics specificity profile: A clinically oriented review of lurasidone, brexpiprazole, cariprazine and lumateperone. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2019;29:971–985. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.06.008
17. Durgam S, Greenberg WM, Li D, Lu K, Laszlovszky I, Nemeth G, Migliore R, Volk S. Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: results from a 48-week, single-arm, open-label extension study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(2):199–209. doi: 10.1007/s00213-016-4450-3
18. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(1):64–77. doi: 10.1016/S2215-3666(19)30416-X
19. Олейчик ИВ, Баранов ПА, Шишковская ТИ. Применение атипичного антипсихотика третьего поколения арипипразола (Зилакса®) в лечении депрессивных состояний, развившихся в рамках шизофрении: исследование эффективности и безопасности. *Психиатрия*. 2023;21(3):6–19. doi: 10.30629/2618-6667-2023-21-3-6-19  
Oleychik IV, Baranov PA, Shishkovskaya TI. The use of the atypical third-generation antipsychotic aripiprazole (Zilaxera®) in the treatment of depressive conditions developed within the framework of schizophrenia: a study of efficacy and safety. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(3):6–19. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2023-21-3-6-19
20. Kerwin R, Millet B, Herman E. A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community-treated schizophrenic patients Schizophrenia Trial of Aripiprazole: (STAR) study. *Eur Psychiatry*. 2007;22(7):433–443. doi: 10.1016/j.eurpsy.2007.03.002
21. Veerman SRT, Schulte PFJ, de Haan L. Treatment for Negative Symptoms in Schizophrenia: A Comprehensive Review. *Drugs*. Springer International Publishing. 2017;77:1423–1459. doi: 10.1007/s40265-017-0789-y
22. Bak M, Drukker M, Cortenraad S, Vandenberk E, Gulkosz S. Antipsychotics result in more weight gain in antipsychotic naive patients than in patients after antipsychotic switch and weight gain is irrespective of psychiatric diagnosis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Feb 17;16(2):e0244944. doi: 10.1371/journal.pone.0244944. PMID: 33596211; PMCID: PMC7888647.
23. Newcomer JW, Campos JA, Marcus RN, Breder C, Berman RM, Kerselaers W, L'italien GJ, Nys M, Carson WH, McQuade RD. A multicenter, randomized, double-blind study of the effects of aripiprazole in overweight subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from olanzapine. *J Clin Psychiatry*. 2008 Jul;69(7):1046–1056. doi: 10.4088/jcp.v69n0702. PMID: 18605811.
24. Мазо ГЭ, Яковлева ЯВ. Методы коррекции индуцированной антипсихотиками гиперпролактинемии: актуальное состояние проблемы и перспективы развития. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2024;58(2):107–115. doi: 10.31363/2313-7053-2024-2-972  
Mazo GE, Yakovleva YaV. Methods of correction of hyperprolactinemia induced by antipsychotics: current state of the problem and development prospects. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024;58(2):107–115. (In Russ.). doi: 10.31363/2313-7053-2024-2-972
25. Vasiliu O. Third-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and non-responsivity or intolerance to clozapine regimen: What is the evidence? *Front Psychiatry*. 2022;13:1069432. doi: 10.3389/fpsy.2022.1069432

**Сведения об авторах**

*Михаил Владимирович Иванов*, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель отделения биологической терапии психически больных, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-7829-2486>

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

*Виктория Владимировна Становая*, младший научный сотрудник, отделение биологической терапии психически больных, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-5851-0626>

[vika06.95@mail.ru](mailto:vika06.95@mail.ru)

*Арслан Ахмедович Моритц*, клинический ординатор, отделение биологической терапии психически больных, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-5786-5078>

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

*Полина Сергеевна Теребова*, клинический ординатор, отделение биологической терапии психически больных, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0009-0006-7097-6449>

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

**Information about the authors**

*Mikhail V. Ivanov*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief scientific officer, Head of Department, Department of Biological Therapy for Mentally Patients, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

<https://orcid.org/0000-0001-7829-2486>

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

*Victoria V. Stanovaya*, Junior researcher, Department of Biological Therapy for Mentally Patients, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

<https://orcid.org/0000-0001-5851-0626>

[vika06.95@mail.ru](mailto:vika06.95@mail.ru)

*Arslan A. Moritz*, Resident, Department of Biological Therapy for Mentally Patients, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-5786-5078>

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

*Polina S. Terebova*, Resident, Department of Biological Therapy for Mentally Patients, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

<https://orcid.org/0009-0006-7097-6449>

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

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare about no conflict of interests.*

Дата поступления 10.09.2024 Received 10.09.2024	Дата рецензирования 16.09.2024 Revised 16.09.2024	Дата принятия 24.09.2024 Accepted for publication 24.09.2024
--	--	---

© Изнак А.Ф. и др., 2024

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89-008.48 + 612.822.3

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-22-28>

## Особенности пространственной организации ЭЭГ у больных юношеского возраста с разными подтипами пограничного расстройства личности

А.Ф. Изнак, Е.В. Изнак, А.А. Кулешов, Е.С. Крылова, В.Г. Каледа  
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

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

### Резюме

**Обоснование:** несмотря на наличие мультидисциплинарных исследований, нейробиологические механизмы пограничного расстройства личности (ПРЛ) в юношеском возрасте исследованы недостаточно, что, возможно, связано с гетерогенностью этой частой патологии. Методами МРТ у пациентов с ПРЛ выявлены некоторые структурно-функциональные изменения во фронто-лимбической системе, связанной с социальной коммуникацией и регуляцией эмоций. Характерная для ПРЛ повышенная импульсивность предполагает снижение тормозного контроля эмоций и поведения со стороны префронтальной коры во фронто-лимбической системе. **Цель исследования:** оценка особенностей пространственной организации активности головного мозга пациентов с разными клиническими подтипами пограничного расстройства личности (ПРЛ). **Пациенты и методы:** в исследование были включены 52 больных 16–25 лет (средний возраст  $20,4 \pm 3,2$  лет) с диагнозом ПРЛ (F60.31 по МКБ-10). На основе клинико-психопатологических характеристик выделены три группы больных с разными подтипами ПРЛ. **Методы:** клинико-психопатологический, психометрический, нейрофизиологический, статистический. У всех больных до начала курса терапии регистрировали многоканальную фоновую ЭЭГ с измерением когерентности ЭЭГ в узких частотных поддиапазонах. Межгрупповые различия клинических и нейрофизиологических параметров выявляли с использованием критериев непараметрической статистики. **Результаты:** различия между группами пациентов установлены по показателям пространственной организации ЭЭГ — по числу «высококогерентных» функциональных связей (с коэффициентами когерентности выше 0.9). Высокие значения числа таких связей по альфа2 поддиапазону ЭЭГ в лобно-центрально-височных областях отражает относительно сохранное функциональное состояние префронтальной коры. **Заключение:** отмеченные особенности пространственной функциональной организации активности головного мозга в группах больных с разными подтипами ПРЛ могут лежать в основе различий их клинической картины, контроля эмоций и поведения.

**Ключевые слова:** пограничное расстройство личности, подтипы, юношеский возраст, количественная ЭЭГ, когерентность ЭЭГ

**Для цитирования:** Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Кулешов А.А., Крылова Е.С., Каледа В.Г. Особенности пространственной организации ЭЭГ у больных юношеского возраста с разными подтипами пограничного расстройства личности. *Психиатрия*. 2024;22(5):22–28. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-22-28>

RESEARCH

UDC 616.89-008.48 + 612.822.3

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-22-28>

## EEG Spatial Organization Features in Adolescent Patients with Different Subtypes of Borderline Personality Disorder

A.F. Iznak, E.V. Iznak, A.A. Kuleshov, E.S. Krylova, V.G. Kaleda  
FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

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

### Summary

**Background:** despite the presence of multidisciplinary researches the neurobiological pathways of borderline personality disorders (BPD) in youth are studied insufficiently. Neuroimaging methods found some structural and functional changes in fronto-limbic system associated with social communication and emotions regulation. The increased impulsivity characteristic of BPD suggests the decreasing of inhibiting control of emotions and behavior due to state of prefrontal cortex. The **aim of the study:** to assess the features of the spatial organization of brain activity in patients with different clinical subtypes of borderline personality disorder (BPD). **Patients and Methods:** the study included 52 patients aged 16–25 years (mean age  $20.4 \pm 3.2$  years) with BPD (F60.31, according to ICD-10). Methods: clinical-psychopathological, psychometric, neurophysiological, statistical. Based on clinical and psychopathological characteristics, three groups of patients with different subtypes of BPD were identified. In all



patients, a pre-treatment multichannel resting EEG was recorded with measurements of EEG coherence in narrow frequency sub-bands. Between-group differences in clinical and neurophysiological parameters were identified using nonparametric statistics criteria. **Results:** differences between the groups of patients were revealed in terms of the spatial organization of the EEG — in the number of “highly coherent” functional connections (with coherence coefficients above 0.9). High values of the number of such connections in the alpha2 sub-band of the EEG in the fronto-central-temporal regions reflect a relatively better functional state of the prefrontal cortex. **Conclusion:** the noted features of the spatial functional organization of brain activity in groups of patients with different subtypes of BPD may underlie differences in their clinical conditions, control of emotions and behavior.

**Keywords:** borderline personality disorder, sub-types, adolescence, quantitative EEG, EEG coherence

**For citation:** Iznak A.F., Iznak E.V., Kuleshov A.A., Krylova E.S., Kaleda V.G. EEG Spatial Organization Features in Adolescent Patients with Different Subtypes of Borderline Personality Disorder. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(5):22–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-22-28>

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность изучения клинко-нейробиологических характеристик пограничного расстройства личности (ПРЛ) в юношеском возрасте обусловлена высокой распространенностью заболевания [1, 2]. В этом возрасте она варьируется от 1–3% в общей популяции до почти 50% среди пациентов, госпитализированных в психиатрическую клинику [1], и достигает 78% среди подростков-суицидентов [2].

ПРЛ характеризуется тяжелыми клиническими проявлениями, включая асоциальное и гетероагрессивное поведение, несуицидальные самоповреждения [3] и высокий суицидальный риск [2], что вызывает серьезные нарушения социальной, учебной и трудовой адаптации пациентов.

Нейробиологические механизмы ПРЛ исследованы недостаточно, несмотря на наличие мультидисциплинарных исследований [4, 5], что, возможно, связано с гетерогенностью ПРЛ [4, 6–8]. Тем не менее методами МРТ у пациентов с ПРЛ выявлены некоторые структурно-функциональные изменения в отделах головного мозга, связанных с социальной коммуникацией и регуляцией эмоций, в том числе во фронто-лимбической системе [9–12]. Характерным симптомом ПРЛ является повышенная импульсивность [13, 14], что предполагает снижение тормозного контроля эмоций и поведения со стороны префронтальной коры [9, 15, 16].

Исследования особенностей функциональной организации деятельности головного мозга при ПРЛ методами количественной ЭЭГ дали неоднозначные результаты. Так, с одной стороны, обнаружены различия разных по психологическим характеристикам контроля поведения групп лиц с ПРЛ по значениям спектральной мощности альфа и дельта частотных компонентов ЭЭГ [17]. С другой стороны, показано, что частотная структура ЭЭГ пациентов с ПРЛ не отличается от нормы [18, 19], однако у них снижена когерентность ЭЭГ по низкочастотным тета и дельта диапазонам [18].

Значения когерентности ЭЭГ [20], наряду со спектральными параметрами ЭЭГ, считаются информативными показателями функционального состояния головного мозга, в том числе взаимосвязей (connectivity) между разными зонами коры, в норме и при психических расстройствах, когда нарушение этих взаимосвязей препятствует нормальной интегративной деятельности мозга [21]. При этом высокая когерентность

по альфа диапазону ЭЭГ соответствует лучшему функциональному состоянию взаимосвязанных отделов коры [21, 22].

**Целью** исследования была оценка особенностей пространственной организации активности головного мозга у пациентов с разными клиническими подтипами пограничного расстройства личности.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Клинко-нейрофизиологическое исследование имело открытый дизайн и было выполнено на базе отдела юношеской психиатрии и лаборатории нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (ФГБНУ НЦПЗ).

В исследовании использовались клинко-психопатологический, психометрический, нейрофизиологический и статистический методы.

### Пациенты

В исследование включались больные, находившиеся на стационарном лечении в отделе юношеской психиатрии клиники ФГБНУ НЦПЗ. Критерии включения: юношеский возраст (16–25 лет), диагноз ПРЛ (F60.31 по МКБ-10). Критерии не включения: наличие в анамнезе психотических приступов, отвечавших критериям шизофрении (F20 по МКБ-10), а также признаки соматической, неврологической или психической патологии в стадии декомпенсации, затрудняющие обследование.

В соответствии с этими критериями в исследование были включены 52 больных (средний возраст  $20,5 \pm 2,9$  лет), отвечавших критериям рубрики F60.31 по МКБ-10.

### 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. (с пересмотрами 1975–2013 гг.) и было одобрено Локальным Этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол №605 от 27.12.2019).

### 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 of Mental Health Research Centre (protocol No. 605 from



27.12.2019). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

На основании ранее разработанной клинко-психопатологической типологии ПРЛ [23, 24] пациенты были распределены на три группы. В 1-ю группу вошли 18 больных с явлениями «аффективного шторма» (средний возраст  $20,6 \pm 2,6$  лет), во 2-ю группу — 11 больных с доминированием расстройств влечения по типу «аддиктивной адренолиномии» (средний возраст  $20,1 \pm 3,1$  лет), в 3-ю группу — 23 больных с преобладанием «когнитивной диссоциации» и нарушениями самоидентификации (средний возраст  $20,6 \pm 3,1$  лет). По среднему возрасту группы статистически не различались ( $p > 0,05$ , по критерию Манна–Уитни).

Клиническое состояние пациентов количественно оценивалось по шкалам Гамильтона для депрессии (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS-21) и тревоги (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS). Среднее число баллов шкалы HDRS-21 составило: в 1-й группе  $19,2 \pm 3,6$ , во 2-й группе  $15,4 \pm 4,4$  и в 3-й группе  $19,5 \pm 4,2$ . По этому параметру группа 2 статистически отличалась от группы 1 ( $p < 0,01$ ) и от группы 3 ( $p < 0,02$ ). По числу баллов шкалы HARS группы статистически не различались ( $p > 0,05$ ).

#### Регистрация и анализ ЭЭГ

Для оценки особенностей пространственной организации биоэлектрической активности головного мозга у всех больных до начала курса терапии регистрировалась многоканальная (16 каналов) фоновая ЭЭГ в монополярных отведениях: F7, F3, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1 и O2 (по Международной системе 10–20) в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами. Использовался аппаратно-программный комплекс «Нейро-КМ» («Статокин», Россия) с программным обеспечением «BrainSys» («Нейрометрикс», Россия) [25]. Анализ когерентности ЭЭГ проводился в узких частотных поддиапазонах: дельта (2–4 Гц), тета1 (4–6 Гц), тета2 (6–8 Гц), альфа1 (8–9 Гц), альфа2 (9–11 Гц), альфа3 (11–13 Гц), бета1 (13–20 Гц) и бета2 (20–30 Гц). Результаты когерентного анализа ЭЭГ выводились в виде усредненных по группам пациентов топографических карт «высококогерентных» функциональных связей (с коэффициентами когерентности между парами ЭЭГ-отведений выше 0,9). Показано, что такой метод оценки когерентности позволяет выявить более тонкие различия между группами сходных по клиническим показателям пациентов [26].

#### 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 параметров ЭЭГ между группами пациентов определяли при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни для независимых выборок.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ когерентности ЭЭГ выявил межгрупповые различия по показателям пространственной организации среднечастотного компонента (9–11 Гц) альфа-ритма ЭЭГ (рис. 1). В остальных проанализированных поддиапазонах ЭЭГ «высококогерентных» функциональных связей (с коэффициентами когерентности выше 0,9) отмечено не было.

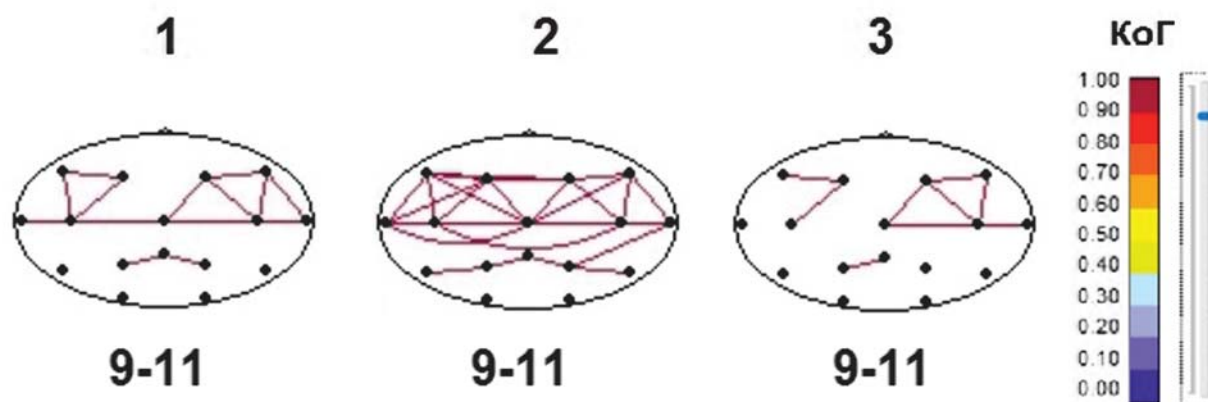
Наибольшее число «высококогерентных» функциональных связей между парами ЭЭГ отведений отмечено в группе 2 (рис. 1 и 2). Они включали внутриполушарные лобно-центральные (F3–C3 и F4–C4), лобно-передневисочные (F3–F7 и F4–F8), лобно-средневисочные (F3–T3 и F4–T4), центрально-передневисочные (C3–F7 и C4–F8), центрально-средневисочные (C3–T3 и C4–T4), передне-средневисочные (F7–T3 и F8–T4) и теменно-затевисочные (P3–T5 и P4–T6) связи. Межполушарные связи отмечены между правым и левым лобными (F3–F4) и центральными (C3–C4) отведениями, а также между теменными областями, опосредованные через сагитально-теменное отведение (P3–Pz–P4).

В группе 1 (рис. 1.1) число «высококогерентных» функциональных связей существенно меньше, чем в группе 2. В обоих полушариях представлены внутриполушарные связи, образующие передневисочно-лобно-центральные «треугольники» (F7–F3–C3 и F8–F4–C4), а также центрально-средневисочные связи (C3–T3 и C4–T4). Передне-средневисочные связи есть только в правом полушарии (F8–T4). Из межполушарных связей представлены только связи между правым и левым центральными отведениями, опосредованные через область вертекс (C3–Cz–C4). Межполушарные лобные связи (F3–F4) отсутствуют. Однако отмеченные различия когерентности между 1-й и 2-й группами не достигли уровня статистической достоверности ( $p > 0,05$ ).

В группе 3 «высококогерентные» внутриполушарные лобно-центрально-височные функциональные связи представлены еще слабее, особенно в левом полушарии, где отсутствовали центрально-передневисочные (C3–F7), центрально-средневисочные (C3–T3) и передне-средневисочные (F7–T3) связи. Не было также межполушарных связей между лобными (F3–F4), а также центральными (C3–C4) отведениями (рис. 1.3). Эти различия когерентности между 2-й и 3-й группами оказались статистически достоверными ( $p < 0,05$ ).

Отмеченные особенности пространственной организации ЭЭГ в группах больных с разными подтипами ПРЛ согласуются с некоторыми клиническими данными.

В группе 2 наиболее широко представлены «высококогерентные» межполушарные и внутриполушарные связи по альфа2 поддиапазону в лобно-центрально-передне- и средневисочных областях. Когерентность ЭЭГ отражает степень функциональных



**Рис. 1.** Топографические карты «высококогерентных» функциональных связей в альфа2 частотном поддиапазоне ЭЭГ (9–11 Гц), усредненные по трем группам больных с разными подтипами пограничного расстройства личности. *Примечания:* 1 — группа 1, 2 — группа 2, 3 — группа 3. Под каждой картой указан поддиапазон частот ЭЭГ (в Гц). На картах представлены связи с коэффициентами когерентности ЭЭГ (КоГ) выше 0.9.

**Fig. 1** Topographic maps of “highly coherent” functional connections in the alpha2 frequency sub-band of the EEG (9–11 Hz), averaged over three groups of patients with different subtypes of borderline personality disorder

*Notes:* 1 — group 1, 2 — group 2, 3 — group 3. Under each map the frequency sub-band of the EEG is indicated (in Hz). The maps show connections with EEG coherence coefficients (Coh) above 0.9.

связей в виде синхронизации активности крупных нейронных ансамблей коры головного мозга [20–22, 26]. В свою очередь, эта синхронизация преимущественно обеспечивается нейрофизиологическими механизмами торможения [27], а основным источником нисходящего тормозного контроля является префронтальная кора [9, 15, 16]. Таким образом, высокая когерентность ЭЭГ в альфа-диапазоне в лобно-центрально-височных отведениях у больных 2-й группы отражает относительно сохранное функциональное состояние префронтальной коры по сравнению с группами 1 и 3. В то же время, судя по клиническим проявлениям, у больных этого подтипа ПРЛ тормозных влияний со стороны префронтальной коры недостаточно для адекватного контроля поведения.

Большее число «высококогерентных» связей во 2-й группе также согласуется с достоверно меньшей выраженностью в этой группе (по сравнению с группами 1 и 3) депрессивных симптомов (по шкале HDRS-21), так как показано [21, 22], что депрессивное состояние ассоциируется с меньшими значениями межполушарной когерентности ЭЭГ в лобных и префронтальных отведениях.

В группе 1 отсутствие «высококогерентных» межполушарных связей лобных областей левого и правого полушарий, тесно вовлеченных в регуляцию положительных и отрицательных эмоций [28], отражает нарушения взаимодействия этих отделов коры и может быть связано с признаками эмоциональной лабильности — «аффективного шторма», свойственными пациентам этого подтипа ПРЛ.

В группе 3 отмечается «функциональное разобщение» передних отделов правого и левого полушарий в виде отсутствия «высококогерентных» межполушарных связей в альфа диапазоне между лобными

и центральными областями коры. Кроме того, минимальное число внутриполушарных связей в лобно-центрально-височных областях левого полушария отражает дисфункцию префронтальных отделов коры этого полушария. В совокупности такие особенности пространственной организации ЭЭГ согласуются с проявлениями у больных 3-й группы «когнитивной диссоциации».

Таким образом, особенности пространственной организации ЭЭГ-активности (в виде различий числа «высококогерентных» связей) оказались информативными в отношении различий функционального состояния головного мозга между группами больных с разными подтипами ПРЛ, особенно выраженными между 2-й и 3-й группами.

Ограничения данной работы определяются относительно небольшим объемом выборок больных с разными подтипами ПРЛ, что требует в перспективе увеличения числа пациентов с целью уточнения ЭЭГ-коррелятов этих подтипов. Кроме того, в дальнейших исследованиях предполагается уточнить информативность оценки функционального состояния головного мозга по числу «высококогерентных» функциональных связей с произвольно устанавливаемым порогом коэффициента когерентности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные ЭЭГ данные подтверждают правомерность выделения нескольких клинических подтипов ПРЛ. Отмеченные особенности пространственной функциональной организации активности головного мозга в группах больных с разными подтипами пограничного расстройства личности могут лежать в основе различий их клинической картины, контроля эмоций и поведения.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Sharp C, Fonagy P. Practitioner Review: Borderline personality disorder in adolescence — recent conceptualization, intervention, and implications for clinical practice. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015 Dec;56(12):1266–1288. doi: 10.1111/jcpp.12449. Epub 2015 Aug 6. PMID: 26251037.
2. Guilé JM, Boissel L, Alaux-Cantin S, de La Rivière SG. Borderline personality disorder in adolescents: prevalence, diagnosis, and treatment strategies. *Adolesc Health Med Ther*. 2018 Nov 23;9:199–210. doi: 10.2147/AHMT.S156565. PMID: 30538595; PMCID: PMC6257363.
3. Reichl C, Kaess M. Self-harm in the context of borderline personality disorder. *Curr Opin Psychol*. 2021 Feb;37:139–144. doi: 10.1016/j.copsyc.2020.12.007. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33548678.
4. Paris J. The nature of borderline personality disorder: multiple dimensions, multiple symptoms, but one category. *J Pers Disord*. 2007 Oct;21(5):457–473. doi: 10.1521/pedi.2007.21.5.457. PMID: 17953501.
5. Winsper C, Lereya ST, Marwaha S, Thompson A, Eyden J, Singh SP. The aetiological and psychopathological validity of borderline personality disorder in youth: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2016 Mar;44:13–24. doi: 10.1016/j.cpr.2015.12.001. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26709502. doi: 10.1016/j.cpr.2015.12.001
6. Kopala-Sibley DC, Zuroff DC, Russell JJ, Moskowitz DS, Paris J. Understanding heterogeneity in borderline personality disorder: differences in affective reactivity explained by the traits of dependency and self-criticism. *J Abnorm Psychol*. 2012 Aug;121(3):680–691. doi: 10.1037/a0028513. Epub 2012 Jun 11. PMID: 22686873.
7. Sleuwaegen E, Claes L, Luyckx K, Berens A, Vogels C, Sabbe B. Subtypes in borderline patients based on reactive and regulative temperament. *Personality and Individual Differences*. 2017;108(1):14–19. doi: 10.1016/j.paid.2016.11.065
8. Cavelti M, Lerch S, Ghinea D, Fischer-Waldschmidt G, Resch F, Koenig J, Kaess M. Heterogeneity of borderline personality disorder symptoms in help-seeking adolescents. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul*. 2021 Feb 26;8(1):9. doi: 10.1186/s40479-021-00147-9. PMID: 33722308; PMCID: PMC7958409.
9. Silbersweig D, Clarkin JF, Goldstein M, Kernberg OF, Tuescher O, Levy KN, Brendel G, Pan H, Beutel M, Pavony MT, Epstein J, Lenzenweger MF, Thomas KM, Posner MI, Stern E. Failure of frontolimbic inhibitory function in the context of negative emotion in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*. 2007 Dec;164(12):1832–1841. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.06010126. PMID: 18056238.
10. Schulze L, Domes G, Krüger A, Berger C, Fleischer M, Pohn K, Schmahl C, Grossmann A, Hauenstein K, Herpertz SC. Neuronal correlates of cognitive reappraisal in borderline patients with affective instability. *Biol Psychiatry*. 2011 Mar 15;69(6):564–573. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.10.025. Epub 2010 Dec 31. PMID: 21195392.
11. Krause-Utz A, Winter D, Niedtfeld I, Schmahl C. The latest neuroimaging findings in borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2014 Mar;16(3):438. doi: 10.1007/s11920-014-0438-z. PMID: 24492919.
12. Beeney JE, Hallquist MN, Ellison WD, Levy KN. Self-other disturbance in borderline personality disorder: Neural, self-report, and performance-based evidence. *Personal Disord*. 2016 Jan;7(1):28–39. doi: 10.1037/per0000127. Epub 2015 May 25. PMID: 26011577; PMCID: PMC4659768.
13. Paris J. The development of impulsivity and suicidality in borderline personality disorder. *Dev Psychopathol*. 2005 Fall;17(4):1091–1094. doi: 10.1017/s0954579405050510. PMID: 16613432.
14. Fossati A, Gratz KL, Maffei C, Borroni S. Impulsivity dimensions, emotion dysregulation, and borderline personality disorder features among Italian nonclinical adolescents. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul*. 2014 May 12;1:5. doi: 10.1186/2051-6673-1-5. PMID: 26401289; PMCID: PMC4574387.
15. Хомская ЕД, Батова НЯ. Мозг и эмоции. М.: Изд-во РПА; 1998:268 с.  
Khomskeya ED, Batova NYa. Brain and emotions. M.: RPA Publishers; 1998:268 p. (In Russ.).
16. Лурия АР. Высшие психические функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. 3-е изд. М.: Академический проект, 2000:512 с.  
Luria AR. Human higher mental functions and their disorders in local brain lesions. 3<sup>rd</sup> ed. M.: Academic Project Publishers, 2000:512 p. (In Russ.).
17. Knyazev GG. EEG correlates of personality types. *NEJP*. 2006;62:78–87. doi: 10.1007/BF03061054
18. Pop-Jordanova N, Markovska-Simoska S, Milovanovic M, Lecic-Tosevski D. Analysis of EEG Characteristics and Coherence in Patients Diagnosed as Borderline Personality. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2019 Dec 1;40(3):57–68. PMID: 32109211. doi: 10.2478/prilozi-2020-0005
19. Iznak AF, Iznak EV, Danyanovich EV, Krylova ES, Kuleshov AA and Kaleda VG. EEG Features in Adolescent Patients with Borderline and Narcissistic Personality Disorder. *European Psychiatry*. 2022;5(1):30–37. doi: 10.1192/j.eurpsy.2022.946
20. Srinivasan R, Winter WR, Ding J, Nunez PL. EEG and MEG coherence: measures of functional connectivity at distinct spatial scales of neocortical dynamics. *J Neurosci Methods*. 2007;166(1):41–52. doi: 10.1016/j.jneumeth.2007.06.026
21. Изнак АФ, Изнак ЕВ, Мельникова ТС. Параметры когерентности ЭЭГ как отражение нейропластичности мозга при психической патологии (обзор литературы). *Психиатрия*. 2018;16(2):127–137. doi: 10.30629/2618-6667-2018-78-127-137

- Iznak AF, Iznak EV, Mel'nikova TS. Parameters of EEG coherence as reflection of brain neuroplasticity in mental pathology (review of literature). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2018;(78):127–137. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2018-78-127-137
22. Варламов АА, Стрелец ВБ. Анализ когерентности ЭЭГ при депрессивных расстройствах: современное состояние проблемы и перспективы клинического применения. *Журнал высшей нервной деятельности имени И.П. Павлова*. 2013;63(6):613–624. doi: 10.7868/S004446771306018X  
Varlamov AA, Strelets VB. [EEG coherence analysis in depressive disorders and its possible use in clinical practice: a literature review]. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2013 Nov-Dec; 63(6):613–624. Russian. PMID: 25464753. doi: 10.7868/S004446771306018X
  23. Кулешов АА. Клинико-психопатологические особенности пограничного расстройства личности в юношеском возрасте. *Психиатрия*. 2022;20(2):32–41. doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-2-32-41  
Kuleshov AA. Clinical and Psychopathological Features of Borderline Personality Disorder in Adolescence. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(2):32–41. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-2-32-41
  24. Каледа ВГ, Кулешов АА, Крылова ЕС. Пограничное расстройство личности в юношеском возрасте: особенности психопатологии и закономерности течения. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2023;57(4):46–52. doi: 10.17116/jnevro202312304191  
Kaleda VG, Kuleshov AA, Krylova ES. Borderline personality disorder in young adults: features of psychopathology and patterns of course. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(4):91–97. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202312304191
  25. Митрофанов АА. Компьютерная система анализа и топографического картирования электрической активности мозга с нейрометрическим банком ЭЭГ-данных (описание и применение). М., 2005:63 с.  
Mitrofanov A.A. Computer system for analysis and topographic mapping of the brain electrical activity with a neurometric EEG data bank (description and application). М., 2005:63 p. (In Russ.).
  26. Lazarev VV, Pontes A, Mitrofanov AA, deAzevedo LC. Interhemispheric asymmetry in EEG photic driving coherence in childhood autism. *Clin Neurophysiol*. 2010 Feb;121(2):145–152. doi: 10.1016/j.clinph.2009.10.010. Epub 2009 Dec 1. PMID: 19951847.
  27. Lopes da Silva F. Chapter 4. Dynamics of EEGs as Signals of Neuronal Populations: Models and Theoretical Considerations. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F, eds. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 5<sup>th</sup> ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; Baltimore; New York; 2004.1309 pp. 95–96. ISBN 0-7817-5126-8
  28. Davidson RJ. Affective Style and Affective Disorders: Perspectives from Affective Neuroscience. *Cognition and Emotion*. 1998; 12(3):307–330. doi: 10.1080/026999398379628

### Сведения об авторах

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

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

**Алексей Андреевич Кулешов**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отдел юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2288-202X>

kuleshovalexei.ncpz@gmail.com

**Елена Сергеевна Крылова**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отдел юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1341-1709>

krylovaes@gmail.com

**Василий Глебович Каледа**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом, отдел юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

kaleda-vg@yandex.ru



**Information about the authors**

*Andrey F. Iznak*, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Researcher, Head of Laboratory, Neurophysiology Laboratory, 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. Sci. (Biol.), Leading researcher, Neurophysiology Laboratory, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1445-863X>  
[iznakekaterina@gmail.com](mailto:iznakekaterina@gmail.com)

*Alexey A. Kuleshov*, Cand. Sci. (Med.), Senior researcher, Department of youth psychiatry, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2288-202X>  
[kuleshovalexei.ncpz@gmail.com](mailto:kuleshovalexei.ncpz@gmail.com)

*Elena S. Krylova*, Cand. Sci. (Med.), Leading researcher, Department of youth psychiatry, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1341-1709>  
[krylovaes@gmail.com](mailto:krylovaes@gmail.com)

*Vasiliy G. Kaleda*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Department of youth psychiatry, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>  
[kaleda-vg@yandex.ru](mailto:kaleda-vg@yandex.ru)

*Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.*

*The authors declare no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.*

Дата поступления 07.05.2024 Received 07.05.2024	Дата рецензирования 25.08.2024 Revised 25.08.2024	Дата принятия 28.08.2024 Accepted for publication 28.08.2024
--	--	---



## Активность тромбоцитарных и эритроцитарных ферментов метаболизма глутатиона у больных с расстройствами шизофренического спектра с периодической кататонией

О.К. Савушкина, И.С. Бокша, Т.А. Прохорова, Е.Б. Терешкина, Е.А. Воробьева, М.В. Пискарёв, Г.Ш. Бурбаева  
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Ольга Константиновна Савушкина, osavushkina1@yandex.ru

### Резюме

**Обоснование:** окислительный стресс и глутатионовая антиоксидантная система — это патогенетические звенья, задействованные как в патогенезе шизофрении и расстройств шизофренического спектра (РШС), так и в развитии кататонии, часто встречающейся при шизофрении и РШС. **Цель:** стратификация пациентов с приступами периодической кататонии, формирующимися в клиническом пространстве шизофрении и РШС, на основании активности тромбоцитарных и эритроцитарных ферментов глутатионовой системы и сравнительный анализ активности этих ферментов у пациентов с разными формами приступов. **Пациенты и методы:** в исследование включены пациенты с шизофренией и РШС с гипо-, пара- и мультикинетической формами приступов периодической кататонии (соответственно  $n = 13, 11$  и  $15$ ) и контрольная группа здоровых лиц ( $n = 21$ ). В экстрактах тромбоцитов и эритроцитов крови пациентов и контрольной группы определены активности глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы спектрофотометрическими кинетическими методами. **Результаты:** при кластеризации пациентов по четырем биохимическим признакам получены два кластера с активностью ферментов, значительно отличающейся от уровней в контрольной группе, и значимо неравномерным распределением пациентов с разными формами приступов кататонии: для больных с гипо- и паракинетической кататонией  $\chi^2 = 20,3, p < 0,0001$  (с поправкой Йетса); для больных с пара- и мультикинетической кататонией  $\chi^2 = 16,9, p < 0,0001$  (с поправкой Йетса). **Выводы:** для пациентов с разными формами приступов кататонии характерны различные паттерны изменений уровней активности изученных ферментов относительно контрольных диапазонов. Определение активности глутатионовых ферментов в крови пациентов с РШС информативно для углубленной стратификации таких пациентов, в том числе в дифференцировании форм кататонии при РШС, и эти биохимические параметры могут служить дополнением к клиническим характеристикам для уточнения формы приступа кататонии.

**Ключевые слова:** расстройства шизофренического спектра, шизофрения, периодическая кататония, глутатионредуктаза, глутатион-S-трансфераза, тромбоциты, эритроциты

**Для цитирования:** Савушкина О.К., Бокша И.С., Прохорова Т.А., Терешкина Е.Б., Воробьева Е.А., Пискарёв М.В., Бурбаева Г.Ш. Активность тромбоцитарных и эритроцитарных ферментов метаболизма глутатиона у больных с расстройствами шизофренического спектра с периодической кататонией. *Психиатрия*. 2024;22(5):29–37. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-29-37>

### RESEARCH

UDC 616.89-008.431; 619-092

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-29-37>

## Activity of Platelet and Erythrocyte Enzymes of Glutathione Metabolism in Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders with Periodic Catatonia

O.K. Savushkina, I.S. Boksha, T.A. Prokhorova, E.B. Tereshkina, E.A. Vorobyeva, M.V. Piskarev, G.Sh. Burbaeva  
FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author: Olga K. Savushkina, osavushkina1@yandex.ru

### Summary

**Background:** oxidative stress and glutathione antioxidant system are pathogenetic chains involved both in the pathogenesis of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders (SSD), and in the development of catatonia, which is often found in schizophrenia and SSD. **The aim:** is to stratify patients with periodic catatonia in schizophrenia and SSD, based on the activity of platelet and erythrocyte enzymes of glutathione system and to comparatively analyze the activity of the enzymes in patients with different forms of catatonia. **Patients and Methods:** patients with schizophrenia and SSD with hypo-, para- and multi-kinetic forms of periodic catatonia ( $n = 13, 11$  and  $15$ , respectively) and mentally healthy persons of control group ( $n = 21$ ) were included into the study. Activities of glutathione reductase and glutathione-S-transferase were determined by spectrophotometric kinetic methods in extracts of platelets and erythrocytes from the blood of patients and the control group. **Results:** when clustering

patients by these four biochemical characteristics, two clusters were obtained with the enzymatic activities significantly differed from the levels in the control group, and significantly uneven distribution of patients with different forms of catatonia was observed between the clusters:  $\chi^2 = 20.3$ ,  $p < 0.0001$  (with Yates' correction) for patients with hypo- and para-kinetic catatonia;  $\chi^2 = 16.9$ ,  $p < 0.0001$  (with Yates' correction) for patients with para- and multi-kinetic catatonia. **Conclusions:** patients with different forms of catatonia are characterized by different patterns of changes in the activity levels of the studied enzymes relatively to the control ranges. Determining the activity of glutathione enzymes in the blood of patients with SSD is informative for in-depth stratification of such patients, including in differentiating the forms of catatonia in SSD, and these biochemical parameters can serve as an addition to clinical characteristics to clarify the form of periodic catatonia.

**Keywords:** schizophrenia spectrum disorders, schizophrenia, periodic catatonia, glutathione reductase, glutathione S-transferase, platelets, red blood cells

**For citation:** Savushkina O.K., Boksha I.S., Prokhorova T.A., Tereshkina E.B., Vorobyeva, E.A., Piskarev M.V., Burbaeva G.Sh. Activity of Platelet and Erythrocyte Enzymes of Glutathione Metabolism in Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders with Periodic Catatonia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(5):29–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-29-37>

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на многочисленные исследования расстройств шизофренического спектра (РШС), в их этиологии и патогенезе многое остается неясным. Известно, что в патогенезе этих расстройств задействовано нарушение функционирования нейромедиаторных систем, также зарегистрированы изменения со стороны иммунной системы и функционирования нейротрофических факторов. Все большее число исследователей подчеркивает роль окислительного стресса (ОС) в патофизиологии РШС [1].

Кататония часто встречается при различных психических заболеваниях, в том числе при шизофрении и других РШС [2]. У пациентов с психическими расстройствами распространенность кататонии оценивается от 7,6 до 38% [3].

С приходом новой клинической парадигмы (МКБ-11; DSM-5), в соответствии с которой происходит расширение границ кататонии за счет включения фазно протекающих моторных расстройств и двигательных симптомокомплексов непсихотического регистра, изучение периодической кататонии приобретает особую актуальность. На основании клинических исследований, проведенных в отделе по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ НЦПЗ (руководитель отдела академик А.Б. Смулевич), разработана клиническая систематика приступов периодической кататонии при шизофрении и РШС [4, 5].

Хотя существуют фармакологические подходы, позволяющие купировать кататонические приступы, еще предстоит определить патофизиологические причины, общие клеточные и молекулярные пути развития кататонии и кататонических симптомов при психических расстройствах [2]. Недостаточность исследований патогенеза кататонии — одна из причин того, что современные терапевтические подходы остаются неспецифичными и не имеют доказательных критериев [6]. Вероятные механизмы, лежащие в основе возникновения кататонического синдрома, включают различные аспекты, в том числе дисбаланс торможения/возбуждения, нейровоспаление и ОС [6–8]. Для совершенствования терапевтических подходов

и прогнозирования течения и исхода важно раскрыть механизмы кататонии и обнаружить биохимические маркеры, позволяющие дифференцировать ее различные формы, на что и направлена настоящая работа.

Ранее в лаборатории нейрохимии НЦПЗ проводились сравнительные исследования уровня активности глутатион-зависимых ферментов антиоксидантной защиты — глутатионредуктазы (ГР) и глутатион-S-трансферазы (ГСТ) в крови больных шизофренией и РШС и в контрольных группах здоровых лиц [9–11]. Однако никогда не были в фокусе внимания пациенты с разными формами кататонии, проявляющейся в рамках упомянутых нозологических категорий.

В настоящей работе внимание сосредоточено на ОС как патогенетическом звене, о котором известно, что оно задействовано в патогенезе и шизофрении, и РШС [1], а также в развитии синдрома кататонии [7].

**Цель** настоящего исследования — стратификация пациентов с приступами периодической кататонии, формирующимися в клиническом пространстве шизофрении и РШС, на основании активности тромбоцитарных и эритроцитарных ферментов глутатионовой системы антиоксидантной защиты и сравнительный анализ активности этих ферментов у пациентов с разными типами приступов периодической кататонии (гипо-, пара- и мультикинетическим).

В качестве биохимических признаков, отражающих активность системы антиоксидантной глутатионовой защиты, выбрана активность ферментов глутатионного метаболизма — ГР и ГСТ в тромбоцитах и эритроцитах.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Сравнительное клинко-биологическое исследование проведено совместно отделом по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств и лабораторией нейрохимии ФГБНУ НЦПЗ.

В исследование включены 39 пациентов 16–57 лет, медиана 21 [19, 27] год (16 мужчин и 23 женщины) с периодической кататонией, соответствующей по клинической картине гипокINETической, паракINETической и мультикинетической ее формам [4, 5]. В основу классификации положена психопатологическая структура

кататонических расстройств, ассоциированная со степенью тяжести двигательных симптомокомплексов.

Критерии включения: соответствие диагноза РШС рубрикам F20, F25 или F21 по МКБ-10; приступообразное течение эндогенного заболевания; наличие в структуре текущего эпизода симптомов кататонии, которые оценивались при помощи шкалы Буша–Фрэнсиса для оценки тяжести кататонии (Bush–Francis Catatonia Rating Scale, BFCRS).

Критерии не включения: проявления тяжелого органического поражения ЦНС; психические нарушения вследствие употребления алкоголя или других психоактивных веществ; наличие тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации, а также выраженных экстрапирамидных нарушений на момент поступления в стационар на фоне приема антипсихотических препаратов.

Среди всех 39 обследованных больных у 22 (56%) было диагностировано шизотипическое расстройство (F21), у 6 (15%) — шизоаффективное расстройство (F25), у 11 (28%) — шизофрения (F20). Оценка выраженности кататонических расстройств и тяжести состояния по PANSS и BFCRS проводилась перед началом курса фармакотерапии, одновременно с забором образцов крови на анализы.

В контрольную группу, соответствующую по возрасту и полу группе пациентов, вошли 9 мужчин и 12 женщин 19–53 лет (медиана 25) без психических расстройств, соматических и инфекционных заболеваний в стадии обострения.

#### Этические аспекты

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (Протокол № 8 от 26.02.2019) и выполнено с соблюдением современных этических норм и правил биомедицинских исследований, утвержденных Хельсинкским соглашением Всемирной медицинской ассоциации (в редакциях 1975/2000 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Ethical aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in the study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of Mental Health Research Centre (protocol No. 8 from 26.02.2019). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

#### Выделение клеток крови и определение активности ферментов

Эритроциты и тромбоциты получали из образцов венозной крови, взятой в вакутейнеры с 3,2% цитратом натрия. Приготовление экстрактов из них проводили, как описано ранее [12].

Активность ферментов измеряли спектрофотометрическими кинетическими методами с использованием планшетного спектрофотометра xMark (Bio-Rad, США).

Активность ГР определяли по окислению НАДФ-Н (по убыли поглощения, регистрируемого при 340 нм)

в реакции восстановления окисленного глутатиона [11], а активность ГСТ — по скорости образования хромогенных конъюгатов глутатиона с 1-хлоро-2,4-динитробензолом (нарастанию скорости поглощения, регистрируемого при 340 нм) [11]. После определения концентрации белка по методу Лоури (Bio-Rad, США) рассчитывали удельную активность всех ферментов.

Все первичные показатели биохимических исследований, клинические оценки и демографические характеристики вносили в базу данных. Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение Statistica 10.0 (Statsoft), непараметрический модуль (U-критерий Манна–Уитни, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Хи-квадрат, многомерный разведочный анализ (кластерный анализ методом к-средних) с предварительной стандартизацией данных). Различия, неравномерность распределения считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### 1. Распределение пациентов по клиническим проявлениям кататонии

#### 1.1. Клинические характеристики выделенных групп пациентов

В соответствии с клиническими особенностями проявления симптомов периодической кататонии выделены три группы пациентов с разными формами приступов кататонии: гипокинетической ( $n = 13$ ), паракинетической ( $n = 11$ ) и мультикинетической ( $n = 15$ ).

Гипокинетическая форма приступа характеризуется двигательными расстройствами, манифестирующими в структуре затяжных депрессий с преобладанием тревожных и обсессивно-компульсивных дименсий, реализующихся в клиническом пространстве шизотипического расстройства. Спектр двигательных расстройств представлен простыми гиперкинезами, аффилированными с ограниченным тремором дистальных отделов конечностей, тикоподобными стереотипиями. С развитием приступа функциональная активность кататонических расстройств нарастает, на высоте тревожного аффекта развивается ступор.

Моторные феномены паракинетической кататонии манифестируют в клинической картине психогенно спровоцированных затяжных истероаффективных психозов, дебютирующих в рамках течения шизоаффективного расстройства или приступообразной шизофрении. Моторные расстройства носят характер преформированных истерических стигм: истерические пароксизмы трансформируются в эпизоды неконтролируемого психомоторного возбуждения с агрессией и аутоагрессией; манерность мимических реакций сменяется гримасничанием и т.п. На высоте приступа паракинетические симптомокомплексы обнаруживают аффилиацию с позитивными расстройствами круга кинестетического автоматизма (синдром Кандинского–Клерамбо) и сопровождаются ощущением утраты произвольности и подконтрольности моторных актов.

**Таблица 1.** Демографические и клинические данные обследованных больных при включении в исследование  
**Table 1** Demographic and clinical data of the examined patients at baseline

Показатель/Parameter	Форма приступа кататонии/Form of catatonic attack			Межгрупповые различия, метод Краскела–Уоллиса/Intergroup difference. Method Kruskal–Wallis
	гипокинетическая/hypokinetic (n = 13)	паракинетическая/parakinetic (n = 11)	мультикинетическая/multikinetic (n = 15)	
Возраст, лет/Age, years	21 [20; 33]	21 [18; 22]	25 [20; 33]	H = 4,29, p = 0,117
Длительность инициального периода, лет/Initial period duration, yrs	12 [10; 14]	5 [4; 8]	11 [6; 17]	<b>H = 9,54, p = 0,009</b>
Возраст начала заболевания, лет/Onset age, years	16 [15; 25]	13 [7; 17]	16 [13; 23]	<b>H = 6,04, p = 0,049</b>
Длительность эпизода, месяцы/Episode duration, months	5 [4; 8]	9 [4; 13]	6 [4; 19]	H = 1,30, p = 0,521
PANSS-pos	9 [7; 10]	15 [12; 16]	27 [25; 31]	<b>H = 32,91, p &lt; 0,001</b>
PANSS-neg	15 [13; 16]	18 [14; 20]	25 [20; 30]	<b>H = 25,49, p &lt; 0,001</b>
PANSS-psy	41 [38; 43]	45 [38; 48]	59 [57; 64]	<b>H = 27,61, p &lt; 0,001</b>
PANSS-tot	66 [62; 67]	76 [65; 83]	109 [105; 122]	<b>H = 29,49, p &lt; 0,001</b>
BFCRS	14 [14; 16]	15 [13; 16]	27 [23; 33]	<b>H = 26,77, p &lt; 0,001</b>

Примечание: в таблице приведены медианы и [25%, 75%-квартили]. Жирным шрифтом выделены значимые различия.  
Note: The table shows medians and [25%, 75%-Quartiles]. Significant differences are given in bold.

Моторные расстройства круга *мультикинетической* кататонии манифестируют в структуре кататонно-параноидных и кататонно-онейроидных приступов в рамках течения шизофрении. Двигательные расстройства реализуются чередованием гипо- и гиперкинетических расстройств, достигающих уровня *catatonia gravis* с симптомами восковой гибкости, состояниями полной двигательной иммобилизации, грубыми формами психомоторного возбуждения. Феномены мультикинетической кататонии обнаруживают аффинитет к позитивным расстройствам наиболее тяжелых регистров, таких как бред воздействия, явления «большого автоматизма», вербальный/зрительный псевдогаллюциноз.

При анализе методом Краскела–Уоллиса демографических и клинических характеристик групп пациентов с разными формами приступов не обнаружено значимых различий по возрасту, но оказались значимыми различия по возрасту начала заболевания и длительности инициального периода (табл. 1). В группе с паракинетической кататонией оказалось наибольшее число представителей с самым ранним началом заболевания и коротким инициальным периодом.

Как видно из табл. 1, на момент включения в исследование и взятия крови на анализы, т.е. до терапевтического вмешательства, обследованные группы значимо различались в суммах баллов по PANSS и BFCRS, причем максимальные значения наблюдались в группе с мультикинетической кататонией.

### 1.2. Биохимические характеристики выделенных групп пациентов (активность ферментов глутатионового метаболизма)

Активность тромбоцитарных и эритроцитарных ГР и ГСТ у больных с разными формами кататонических приступов и в контрольной группе представлена на рис. 1.

Как показало сравнение методом Краскела–Уоллиса, группы с гипо-, пара- и мультикинетической

формами кататонии по активности ГР и ГСТ между собой не различались.

При парном сравнении активности исследуемых ферментов в группах пациентов с различными формами кататонии с контрольной группой методом Манна–Уитни было выявлено значимое снижение активности тромбоцитарной ГР у пациентов с гипокинетической формой ( $p < 0,05$ ) и тромбоцитарной ГСТ у пациентов с гипо- и мультикинетической формами ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Активность эритроцитарных ГР и ГСТ у выделенных групп пациентов с разными формами кататонии не отличалась от уровня активности в контрольной группе.

### 2. Кластерный анализ биохимических показателей у пациентов

Анализ каждого из четырех биохимических признаков в общей выборке больных показал значительную вариабельность значений (рис. 1). Для дальнейшей классификации данных был использован кластерный анализ. Пациенты были кластеризованы по четырем признакам (значениям активности ГР и ГСТ в тромбоцитах и эритроцитах) с заданным числом кластеров, равным 2. Численность пациентов в полученных кластерах K1 и K2 составила 14 и 25 соответственно.

По сравнению с K2 в кластере K1 наблюдались статистически значимо более высокие уровни активности ферментов глутатионового обмена как в тромбоцитах ( $p < 0,0001$ ), так и в эритроцитах ( $p < 0,003$ ).

При сравнении биохимических признаков в кластерах пациентов со значениями в контрольной группе было обнаружено, что активность ГР и ГСТ в эритроцитах в K1 повышена ( $p = 0,006$  и  $p = 0,016$  соответственно), а в тромбоцитах активность ГР и ГСТ не отличается от контроля. В K2 активность эритроцитарных ГР и ГСТ не отличается от контроля, а активность тромбоцитарных ГР и ГСТ оказалась ниже значений, полученных у лиц контрольной группы ( $p < 0,0001$  и  $p < 0,0001$ ).



**Таблица 2.** Распределение пациентов с разными формами приступов кататонии по кластерам  
**Table 2** Distribution of patients with various catatonia forms by clusters

Кластеры/Clusters	Форма кататонии (число пациентов, доля %)/Form of catatonia (number of patients, %)		
	гипокинетическая/ hypokinetic (n = 13)	паракинетическая/ parakinetic (n = 11)	мультикинетическая/ multikinetic (n = 15)
Кластер 1 (n = 14)/Cluster 1 (n = 14)	3 (21%)	7 (50%)	4 (29%)
Кластер 2 (n = 25)/Cluster 2 (n = 25)	10 (40%)	4 (16%)	11 (44%)

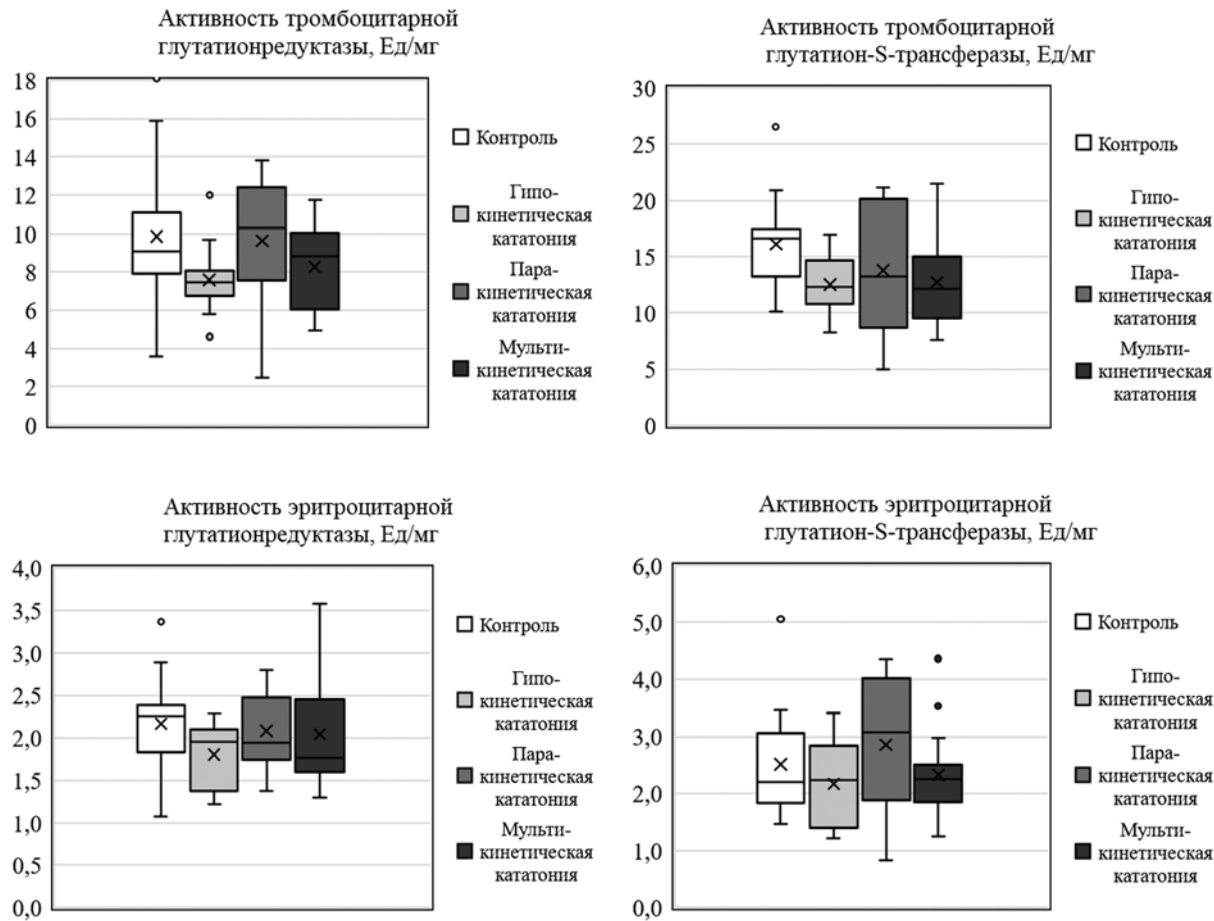
Таким образом, пациенты в полученных кластерах характеризовались разной направленностью изменений уровней активности ферментов глутатионного метаболизма в тромбоцитах и эритроцитах относительно контрольной группы. В К1 наблюдался повышенный уровень активности ГР и ГСТ в эритроцитах, а в К2 — пониженный уровень их показателей активности ГР и ГСТ в тромбоцитах.

Анализ распределения пациентов по выделенным кластерам показал, что доли пациентов с разными формами приступов периодической кататонии в кластерах различаются (табл. 2).

В К1 попали преимущественно пациенты с паракинетической формой приступа кататонии, а в К2 — преимущественно пациенты с гипо- и мультикинетической

формами кататонии. В каждом кластере число пациентов с разными формами кататонии и их доля, выраженная в процентах от численности группы, оказались значимо различными. Проведенный анализ с использованием критерия  $\chi^2$  показал высокую статистическую значимость неравномерности распределения пациентов: для больных с гипо- и паракинетической кататонией значение  $\chi^2 = 20,3, p < 0,0001$  (с поправкой Йетса); для больных с пара- и мультикинетической кататонией  $\chi^2 = 6,9, p < 0,0001$  (с поправкой Йетса).

Таким образом, в каждой клинически выделенной группе встречаются пациенты с разнонаправленными изменениями активности глутатионзависимых ферментов в эритроцитах и тромбоцитах в сравнении с контрольной группой. Тем не менее следует отметить, что



**Рис. 1.** Активность тромбоцитарных и эритроцитарных глутатионредуктазы и глутатион S-трансферазы у больных с разными формами кататонических приступов и в контрольной группе  
**Fig. 1** Activity of platelet and erythrocyte glutathione reductase and glutathione S-transferase in patients with various catatonia forms and in the control group



прослеживается связь между уровнями активности глутатионовых ферментов и формой приступов периодической кататонии (гипо-, пара- и мультикинетической). Так, для большинства пациентов с гипо- и мультикинетической кататонией характерно снижение активности ГР и ГСТ в тромбоцитах, а для большинства пациентов с паракинетической кататонией — повышение активности исследуемых ферментов в эритроцитах.

Наблюдаемые изменения уровней активности ферментов глутатионового метаболизма указывают на различающийся характер биохимических изменений, возможно, связанных с кататонической симптоматикой и различным состоянием больных с тремя разными формами приступов.

Выделение трех различных форм приступов периодической кататонии имеет существенное значение при выборе клинического подхода к лечению. Действительно, периодическая кататония при шизофрении остается сложным диагнозом с точки зрения разработки терапевтических подходов, причем универсальных руководств по длительной терапии еще не выработано [13].

Поскольку различные формы кататонических приступов реализуются в клиническом пространстве разных нозологических категорий, то выбор стратегии и тактики лечения в значительной степени определяется формой приступов периодической кататонии. Отсюда следует важность выявления связей между биохимическими параметрами крови больных и формой приступов. Это в дальнейшем поможет как можно раньше, на этапе поступления больного с кататонией в стационар или отделение неотложной психиатрической помощи, дифференцировать формы приступа по клиническим и биохимическим признакам и выбрать подходящий вид терапии.

Действительно, кластеры пациентов были выделены лишь на основании их начальных (базовых) биохимических признаков. Отметим, что пациенты с гипо- и мультикинетической формами объединились в одном кластере (K2). Это может свидетельствовать о некотором сходстве биохимических основ этих двух форм кататонии, причем характерной особенностью K2 является снижение активности тромбоцитарных ГР и ГСТ относительно контроля, что указывает на изменение окислительно-восстановительного баланса в тромбоцитах пациентов. Поскольку тромбоциты являются как мишенями активных форм кислорода (АФК)/свободных радикалов, образование которых усиливается при ОС, так и источниками АФК, например, при активации тромбоцитов [14], выявленное изменение указывает на участие ОС в развитии симптоматики у этих больных [6]. Ранее мы получили данные о снижении активности тромбоцитарных ГР и ГСТ при шизофрении и первом психотическом приступе по сравнению с контрольной группой [9]. В то же время отметим, что тогда мы не изучали активность глутатионовых ферментов у больных с наличием кататонического синдрома при РШС, поэтому сведения об активности

ферментов глутатионового обмена в форменных элементах крови пациентов с разными формами кататонии получены нами впервые, и в литературе нет данных о подобных исследованиях. Вместе с тем мы признаем, что небольшая по численности группа обследованных нами больных является ограничением нашего пилотного исследования.

В K1, половину которого составили пациенты с паракинетической формой приступов кататонии, значимо чаще распределявшиеся именно в этот кластер, наблюдалось статистически значимое превышение над контролем активности эритроцитарных ГР и ГСТ, что также указывает на изменение состояния антиоксидантной системы глутатиона и окислительно-восстановительного равновесия в эритроцитах.

Опубликованные в литературе результаты сравнения уровня активности ГР и ГСТ у больных РШС с контрольными группами противоречивы. Авторы работ либо не наблюдали различий, либо отмечали лишь небольшое повышение или снижение активности этих ферментов у больных в сравнении с группой здоровых [9, 11, 15–18]. Варьирование и несогласованность результатов исследований (отсутствие статистически значимых различий или противоречивые данные о повышении либо снижении активности ГР и ГСТ в крови пациентов с РШС относительно контрольных уровней) могут объясняться различиями между обследованными группами пациентов (преобладающей симптоматикой, стадиями и тяжестью заболевания) [19] и отсутствием стратификации пациентов перед исследованием.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накоплено множество свидетельств нарушений функционирования глутатионовой антиоксидантной системы как в мозге, так и в крови пациентов с шизофренией и РШС. Результаты настоящего исследования показали, что данные об уровне активности глутатионовых ферментов в крови пациентов информативны, если их применить для углубленной стратификации таких пациентов, в том числе для дифференцирования форм приступов кататонии при шизофрении и РШС. Эти биохимические параметры могут послужить дополнением к клиническим характеристикам, позволяя учитывать форму приступа кататонии и подобрать персонализированную терапию.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Ermakov EA, Dmitrieva EM, Parshukova DA, Kazantseva DV, Vasilieva AR, Smirnova LP. Oxidative Stress-Related Mechanisms in Schizophrenia Pathogenesis and New Treatment Perspectives. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;1–37. doi: 10.1155/2021/8881770
2. Heckers S, Walther S. Catatonia. *N Engl J Med*. 2023 Nov 9;389(19):1797–1802. doi: 10.1056/NEJMr2116304. PMID: 37937779.

3. Solmi M, Pigato GG, Roiter B, Guaglianone A, Martini L, Fornaro M, Monaco F, Carvalho AF, Stubbs B, Veronese N, Correll CU. Prevalence of Catatonia and Its Moderators in Clinical Samples: Results from a Meta-analysis and Meta-regression Analysis. *Schizophr Bull.* 2018;44(5):1133–1150. doi: 10.1093/schbul/sbx157
4. Пискарев МВ, Лобанова ВМ, Румянцева ЕБ. Кататония в структуре аффективных и шизоаффективных расстройств послеродового периода. *Психиатрия.* 2023;21(3):54–63.  
Piskarev MV, Lobanova VM, Remyantseva EB. Catatonia in the Structure of Affective and Schizoaffective Disorders of the Postpartum Period. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2023;21(3):54–63. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2023-21-3-54-63
5. Пискарев МВ, Лобанова ВМ, Ильина НА. Периодическая кататония при расстройствах шизофренического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(8):98–106.  
Piskarev MV, Lobanova VM, Ilyina NA. Periodic catatonia in schizophrenia spectrum disorders S.S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023; 123(8):98–106. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2023123081986. (In Russ.)
6. Walther S, Stegmayer K, Wilson JE, Heckers S. Structure and neural mechanisms of catatonia. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(7):610–619. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30474-7
7. Ariza-Salamanca DF, Corrales-Hernández MG, Pachón-Londoño MJ, Hernández-Duarte I. Molecular and cellular mechanisms leading to catatonia: an integrative approach from clinical and preclinical evidence. *Front Mol Neurosci.* 2022;15:993671. doi: 10.3389/fnmol.2022.993671
8. Gupta A, Kumar A, Kulkarni SK. Targeting oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neuroinflammatory signaling by selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors mitigates MPTP-induced neurotoxicity in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(4):974–981. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.01.017
9. Савушкина ОК, Бокша ИС, Прохорова ТА, Терешкина ЕБ, Бурминский ДС, Морозова МА, Воробьева ЕА, Бурбаева ГШ. Активность эритроцитарных и тромбоцитарных глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы при параноидной шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(11):77–81.  
Savushkina OK, Boksha IS, Prokhorova TA, Tereshkina EB, Burminskii DS, Morozova MA, Vorobeve EA, Burbaeva GSh. The activity of erythrocyte and platelet glutathione reductase and glutathione-S-transferase in paranoid schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(11):77–81. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20181181177
10. Терешкина ЕБ, Савушкина ОК, Бокша ИС, Прохорова ТА, Воробьева ЕА, Омельченко МА, Помяткин АН, Каледа ВГ, Бурбаева ГШ. Глутатионредуктаза и глутатион-S-трансфераза в форменных элементах крови при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(2):61–65.  
Tereshkina EB, Savushkina OK, Boksha IS, Prokhorova TA, Vorobeve EA, Omel'chenko MA, Pomytkin AN, Kaleda VG, Burbaeva GSh. Glutathione reductase and glutathione-S-transferase in blood cells in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019; 119(2):61–65. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201911902161
11. Прохорова ТА, Терешкина ЕБ, Савушкина ОК, Бокша ИС, Воробьева ЕА, Омельченко МА, Помяткин АН, Каледа ВГ, Бурбаева ГШ. Активность ферментов глутатионового обмена в форменных элементах крови у пациентов с высоким риском манифестации эндогенных психозов и больных с первым психотическим приступом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019; 119(4):47–54.  
Prokhorova TA, Tereshkina EB, Savushkina OK, Boksha IS, Vorobeve EA, Omel'chenko MA, Pomytkin AN, Kaleda VG, Burbaeva GSh. The activity of enzymes of glutathione metabolism in blood cells of patients with a high risk of manifestation of endogenous psychoses and patients with the first psychotic episode. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(4):47–54. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201911904147
12. Савушкина ОК, Бокша ИС, Омельченко МА, Терешкина ЕБ, Прохорова ТА, Воробьева ЕА, Бурбаева ГШ. Активность ферментов глутаматного, энергетического и глутатионового обмена при первых юношеских депрессиях с аттенуированными симптомами шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(8):136–144.  
Savushkina OK, Boksha IS, Omelchenko MA, Tereshkina EB, Prokhorova TA, Vorobyeva EA, Burbaeva GSh. Activity of enzymes of glutamate, energy and glutathione metabolism in the first juvenile depression with attenuated symptoms of schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022; 122(8):136–144. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2022122081136
13. Chen R-A, Huang T-L. Periodic catatonia with long-term treatment: a case report. *BMC Psychiatry.* 2017;17(1):337. doi: 10.1186/s12888-017-1497-6
14. Masselli E, Pozzi G, Vaccarezza M, Mirandola P, Galli D, Vitale M, Carubbi C, Gobbi G. ROS in Platelet Biology: Functional Aspects and Methodological Insights. *Int J Mol Sci.* 202021(14):4866. doi: 10.3390/ijms21144866
15. Langbein K, Hesse J, Gussew A, Milleit B, Lavoie S, Amminger GP, Gaser C, Wagner G, Reichenbach JR, Hipler UC, Winter D, Smesny S. Disturbed glutathione antioxidative defense is associated with structural

brain changes in neuroleptic-naïve first-episode psychosis patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018;136:103–110. doi: 10.1016/j.plefa.2017.10.005

16. Viinamäki H, Marin E, Kuha S. Activities of Glutathione Reductase, S-Transferase, and Peroxidase in Schizophrenic Patients. *Nordic Journal of Psychiatry*. 1994;48(4):247–250. doi:10.3109/08039489409078144
17. Щигорева ЮГ, Смирнова ЛП. Влияние типичных и атипичных нейролептиков на активности антиоксидантной системы у больных шизофренией. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии. Приложение: Актуальные вопросы психиатрии и наркологии*. 2011;15:167–169. Shhigoreva JuG, Smirnova LP. Vliyanie tipichnyh i atipichnyh nejroleptikov na aktivnosti antioksidantnoj sistemy u bol'nyh shizofreniej. *Siberian*

*Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. Supplement: Actual problems of psychiatry and narcology*. 2011;15:167–169. (In Russ.)

18. Miljević Č, Nikolić-Kokić A, Saičić ZS, Milosavljević M, Blagojević D, Toševski DL, Jones D R, Spasić MB. Correlation analysis confirms differences in antioxidant defense in the blood of types I and II schizophrenic male patients treated with anti-psychotic medication. *Psychiatry Res*. 2010;178(1):68–72. doi: 10.1016/j.psychres.2008.10.038
19. Tsugawa S, Noda Y, Tarumi R, Mimura Y, Yoshida K, Iwata Y, Elsalhy M, Kuromiya M, Kurose S, Masuda F, Morita S, Ogyu K, Plitman E, Wada M, Miyazaki T, Graff-Guerrero A, Mimura M, Nakajima S. Glutathione levels and activities of glutathione metabolism enzymes in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2019;33(10):1199–1214. doi: 10.1177/0269881119845820

#### Сведения об авторах

Ольга Константиновна Савушкина, кандидат биологических наук, исполняющий обязанности заведующего лабораторией, ведущий научный сотрудник, лаборатория нейробиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-5996-6606>  
osavushkina1@yandex.ru

Ирина Сергеевна Бокша, доктор биологических наук, главный научный сотрудник, лаборатория нейробиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-1369-8658>  
boksha\_irina@mail.ru

Татьяна Андреевна Прохорова, научный сотрудник, лаборатория нейробиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-3574-2165>  
gnidra@mail.ru

Елена Борисовна Терешкина, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория нейробиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-4784-8995>  
tereshkina.el@yandex.ru

Елена Анатольевна Воробьева, научный сотрудник, кандидат биологических наук, лаборатория нейробиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-5766-0910>  
vaa-vea-@yandex.ru

Михаил Валерьевич Пискарев, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник, отдел по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8109-5977> piskarev-mv@mail.ru

Гульнур Шингожиевна Бурбаева, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, лаборатория нейробиологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-7744-533X>  
gburb@mail.ru

#### Information about the authors

Olga K. Savushkina, Cand. Sci. (Biol.), Acting Head of Laboratory, Neurochemistry Laboratory, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-5996-6606>  
osavushkina1@yandex.ru

Irina S. Boksha, Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher, Neurochemistry Laboratory, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-1369-8658>  
boksha\_irina@mail.ru

*Tatyana A. Prokhorova*, Researcher, Neurochemistry Laboratory, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-3574-2165>  
[gnidra@mail.ru](mailto:gnidra@mail.ru)  
*Elena B. Tereshkina*, Cand. Sci. (Biol.), Senior researcher, Neurochemistry Laboratory, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-4784-8995>  
[tereshkina.el@yandex.ru](mailto:tereshkina.el@yandex.ru)  
*Elena A. Vorobyeva*, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Neurochemistry Laboratory, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-5766-0910>  
[vaa-vea-@yandex.ru](mailto:vaa-vea-@yandex.ru)  
*Mikhail V. Piskarev*, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher, Department for Studying of Borderline Mental Pathology and Psychosomatic Disorders, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8109-5977>  
[piskarev-mv@mail.ru](mailto:piskarev-mv@mail.ru)  
*Gulnur Sh. Burbaeva*, Professor, Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher, Neurochemistry Laboratory, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-7744-533X>  
[gburb@mail.ru](mailto:gburb@mail.ru)  
*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*  
*There is no conflict of interests.*

Дата поступления 26.04.2024 Received 26.04.2024	Дата рецензирования 28.05.2024 Revised 28.05.2024	Дата принятия 28.08.2024 Accepted for publication 28.08.2024
--	--	---

© Черемных Е.Г. и др., 2024

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89; 616-035; 616-036.12; 57.024; 571.27

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-38-48>

## Маркер системы комплемента для оценки эффективности терапии пациентов с расстройством аутистического спектра и детской шизофренией

Е.Г. Черемных, А.Н. Позднякова, Е.Е. Балакирева, С.Г. Никитина, Т.Е. Блинова, Н.С. Шалина, Л.П. Якупова, А.В. Куликов, О.В. Шушпанова

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Елена Григорьевна Черемных, [elcher10@yandex.ru](mailto:elcher10@yandex.ru)

### Резюме

**Обоснование:** оценка эффективности антипсихотической терапии, как правило, основана на знаниях, опыте психиатра и психометрических шкалах. Однако все изменения в психическом состоянии человека могут быть и следствием, и причиной изменения в биохимических процессах, одним из которых является система комплемента (complement system, CS). Кроме того, что CS — важнейший фактор врожденного иммунитета, ее белки, особенно C3, вездесущи и непосредственно участвуют в организменном и клеточном гомеостазе. К CS относится ее связь с коагуляцией, компенсирующей недостаточность потенциала активации каскадной протеолитической системы комплемента как первого звена иммунитета. Недостаточность связана с излишним расходом белков CS в патологически измененных процессах, определяющих, в том числе и психическую патологию. Изменение силы этой связи позволяет определить изменения в гомеостазе, например, в результате лечения. Новый маркер для оценки уровня связи коагуляции и комплемента, равный разности функциональной активности CS в плазме и сыворотке (d), может повысить надежность оценки эффективности терапии. **Цель исследования:** обоснование применения нового маркера системы комплемента в комплексе с оценкой психического состояния по психометрическим шкалам и результатами электроэнцефалографии для анализа эффективности терапии пациентов с аутизмом и шизофренией. **Пациенты и методы:** в исследование включены 7 пациентов в возрасте от 8 до 14 лет ( $10 \pm 2,2$ ) с диагнозом «Детский аутизм, F84.0» и 11 пациентов в возрасте от 11 до 14 лет ( $13 \pm 1,4$ ) с диагнозом «Шизофрения, F20». Оценка состояния до и после лечения проводилась по шкалам: для пациентов с аутизмом применялись CARS (шкала оценки детского аутизма), BFCRS (шкала оценки кататонии Буша–Фрэнсиса), CGI-Severity (шкала общей клинической тяжести заболевания); для пациентов с шизофренией — PANSS (шкала позитивных и негативных синдромов) и CGI-Severity.

Нейрофизиологическое исследование всех пациентов проведено со спектральным анализом и топографическим картированием с помощью компьютерной системы NeuroKM (Россия). В качестве биологического маркера CS использовали вычисляемый параметр, равный разности (d) функциональной активности системы комплемента (faCS) в плазме и сыворотке крови. FaCS оценивали с помощью метода на инфузориях *Tetrahymena pyriformis* и прибора Биолат. **Результаты:** у 14 из 18 пациентов наблюдалось улучшение психического состояния, чему соответствовали положительные изменения маркера d, оценок по шкалам и результатов ЭЭГ. У троих пациентов отмечались резистентность к психофармакотерапии и минимальная положительная динамика состояния, маркер системы комплемента у этих пациентов снижался к моменту выписки незначительно, у одного пациента оценки биологического маркера и шкал были противоречивы. **Заключение:** у большинства пациентов (14 из 18 человек) выбранная терапия была эффективна, а новый кандидатный маркер d системы комплемента изменялся однонаправленно (отмечалась нормализация его показателя) с клинической симптоматикой и нейрофизиологическими параметрами. Результаты исследования позволяют предположить, что кандидатный маркер d отражает изменения состояний больных в результате лечения.

**Ключевые слова:** детский аутизм, шизофрения, функциональная активность системы комплемента, *Tetrahymena pyriformis*, психометрическая оценка, электроэнцефалография

**Для цитирования:** Черемных Е.Г., Позднякова А.Н., Балакирева Е.Е., Никитина С.Г., Блинова Т.Е., Шалина Н.С., Якупова Л.П., Куликов А.В., Шушпанова О.В. Маркер системы комплемента для оценки эффективности терапии пациентов с расстройством аутистического спектра и детской шизофренией. *Психиатрия*. 2024;22(5):38–48. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-38-48>



## Complement System Marker for Assessing the Effectiveness of Therapy in Patients with Autism Spectrum Disorder and Childhood Schizophrenia

E.G. Cheremnykh, A.N. Pozdnyakova, E.E. Balakireva, S.G. Nikitina, T.E. Blinova, N.S. Shalina, L.P. Yakupova, A.V. Kulikov, O.V. Shushpanova

FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author: Elena G. Cheremnykh, [elcher10@yandex.ru](mailto:elcher10@yandex.ru)

### Summary

**Background:** assessment of the effectiveness of antipsychotic therapy is generally based on the knowledge, experience of the psychiatrist, and psychometric scales. However, all changes in a person's mental state can be both a consequence and a cause of changes in biochemical processes, one of which is the complement system (CS). In addition to the fact that CS is the most important factor in innate immunity, its proteins, especially C3, are ubiquitous and directly involved in organismal and cellular homeostasis. CS includes its connection with coagulation, which compensates for the lack of activation potential of the cascade proteolytic complement system, as the first link of immunity. The deficiency is associated with excessive consumption of CS proteins in pathologically altered processes, which also determine mental pathologies. A change in the level of this connection allows one to determine changes in the overall level of homeostasis, for example, as a result of treatment. A new marker for assessing the level of coagulation-complement coupling, equal to the difference in the functional activity of CS in plasma and serum (d), may increase the reliability of assessing the effectiveness of therapy. **Objective:** justification for the use of this marker of the complement system in combination with mental state assessments on psychometric scales and electroencephalography results to analyze the effectiveness of therapy for patients with autism and schizophrenia aged 8–14 years. **Patients and Methods:** the study included 7 patients aged 8 to 14 years ( $10 \pm 2.2$ ) with a diagnosis "Childhood autism, F84.0 (ICD-10)" and 11 patients aged 11 to 14 years ( $13 \pm 1.4$ ) with a diagnosis "Schizophrenia, F20 (ICD-10)". The assessment of the condition before and after treatment was carried out using the following scales: for patients with autism — CARS (Childhood Autism Rating Scale), BFCRS (Bush–Francis Catatonia Rating Scale), CGI-S (General Clinical Severity Scale); for patients with schizophrenia — PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) and CGI-S. A neurophysiological study of all patients was carried out with spectral analysis and topographic mapping using the NeuroKM computer system (Russia). A calculated parameter equal to the difference (d) of the functional activity of the complement system (faCS) in plasma and serum was used as a biological marker of CS. faCS was assessed using the method on the ciliates *Tetrahymena pyriformis* and the Biolat device. **Results:** in 14 out of 18 patients, positive changes in mental state were observed, which corresponded to positive changes in marker d, as well as positive changes in ratings on scales and EEG results, in accordance with all assessments, 14 out of 18 patients from both groups showed positive changes in their condition, in 3 patients resistance to psychopharmacotherapy and minimal positive dynamics of the condition were noted; the marker of the complement system in these patients decreased slightly upon discharge; in one patient assessments of the biological marker and scales were contradictory. **Conclusion:** in most patients (14 out of 18 people), the selected therapy was effective, and the new candidate marker d of the complement system changed in the same direction (its normalization was noted) with clinical symptoms and neurophysiological parameters. The results of the study suggest that the candidate marker d reflects changes in the patients' conditions as a result of treatment.

**Keywords:** childhood autism, schizophrenia, functional activity of the complement system, *Tetrahymena pyriformis*, psychometric assessment, electroencephalography

**For citation:** Cheremnykh E.G., Pozdnyakova A.N., Balakireva E.E., Nikitina S.G., Blinova T.E., Shalina N.S., Yakupova L.P., Kulikov A.V., Shushpanova O.V. Complement System Marker for Assessing the Effectiveness of Therapy in Patients with Autism Spectrum Disorder and Childhood Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(5):38–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-38-48>

### ВВЕДЕНИЕ

Оценка эффективности антипсихотической терапии, как правило, основана на знаниях, опыте психиатра и психометрических шкалах. Сложности привлечения биологических маркеров для объективизации оценки состоят в том, что практически все они являются неспецифическими показателями состояния организма. Соматические заболевания наряду с психическими нарушениями также затрудняют получение достоверных результатов.

Какие существуют решения этой проблемы? Например, выявление особенностей изменения отдельного маркера или некоторой их совокупности на очень

большой выборке пациентов и сравнение с группой здоровых. Очень большие группы — это тысячи и десятки тысяч объектов. Это решение требует огромных материальных ресурсов и времени. В настоящих условиях в России для большинства научных учреждений такое решение недоступно, а затраты времени на сбор данных больше, чем продолжительность профессиональной деятельности специалиста.

Но возможны ли иные решения? Одним из вариантов такого решения может быть алгоритм, состоящий из следующих шагов:

1. Выбор наиболее адекватных маркеров, исходя из собственного опыта, данных научных публикаций и интуиции исследователя.

2. Создание многокомпонентной модели, представляющей собой систему уравнений, каждое из которых характеризует конкретную группу пациентов и их состояние при поступлении или выписке [1]. В этих уравнениях независимыми переменными являются биохимические маркеры, биологические параметры и экспертные оценки. В результате решения таких уравнений с параметрами конкретного пациента оценивается вероятность его принадлежности к группе, характеризующей определенную патологию, или вероятность изменения состояния после лечения, и одним из актуальных маркеров для включения в такую систему может стать оценка системы комплемента.

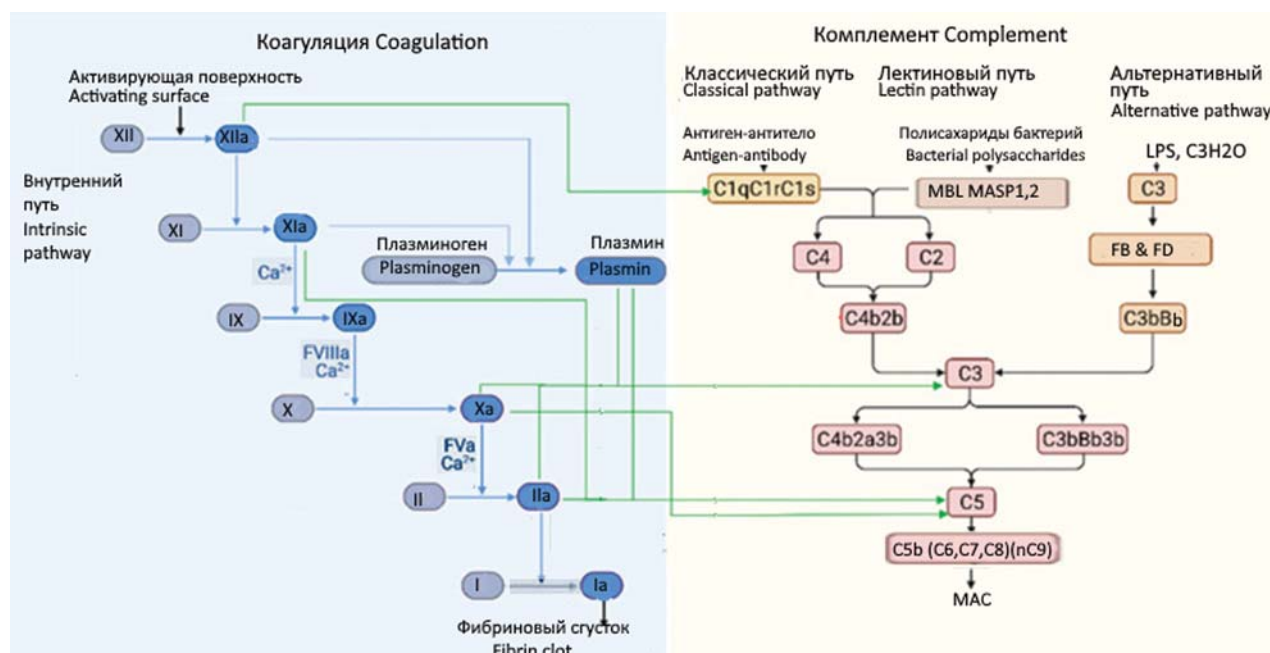
В сложноорганизованной системе организма человека все процессы связаны и направлены на поддержание гомеостаза, а изменения состояния любого органа отражаются в биохимических параметрах крови, поскольку кровь является связующим фактором отдельных органов в единое целое.

Кровеносную систему можно представить распределенным биореактором, в котором активные процессы протекают как локально, так и согласованно во всем объеме. Для обеспечения согласованности необходим центральный регулятор, своего рода «дирижер биохимического оркестра». Предполагаем, что на эту роль претендует комплекс двух каскадных протеолитических подсистем — комплемента и коагуляции

(рис. 1), которые, действуя «рука об руку», обеспечивают мгновенную защиту от чужеродных захватчиков.

Система комплемента (CS) играет центральную роль во врожденном иммунитете [2], в формировании адаптивного иммунитета [3], обеспечивает эффективный фагоцитоз инфекционных агентов [4]. Однако основная роль CS — регулирующая, так как все клетки крови, эндотелиальные клетки и тромбоциты имеют рецепторы к ее белкам и их фрагментам [5]. Особое значение в регуляторной функции придается главному белку CS, а именно C3, его концентрация в крови — 0,9–1,7 г/л [6], что сопоставимо с концентрацией транспортных белков и доказывает его большое значение в гомеостазе. В каскадном процессе CS молекула C3 занимает центральное место — все три пути активации сходятся в узле расщепления C3 на C3b и C3a и одна молекула C3 обеспечивает ниже по каскаду формирование одного мембраноатакующего комплекса (Membrane attack complex, MAC), состоящего из C5b, C6, C7, C8 и 12 молекул C9. Концентрация C5 в крови — 0,026–0,2 г/л, и оказывается, что доля C3, обеспечивающая каскад реакций для образования MAC, составляет в среднем лишь 20% от всего количества этого белка в крови, а остальные молекулы C3 являются средством глобального регулирования.

Какова же роль коагуляции? Обе эти системы — комплемент и коагуляция, родственные связи которых



**Рис. 1.** Упрощенная схема комплекса «Комплемент и коагуляция»: проферменты — факторы коагуляции обозначены римскими цифрами; активные факторы — римскими цифрами с добавлением «а», зеленым цветом выделены связи, направленные от факторов коагуляции к комплементу; связи от комплемента к коагуляции не указаны, так как они в настоящем контексте не рассматриваются; C1qC1rC1s, MBLMASP1,2, C3 — стартовые факторы трех путей активации комплемента, MAC — мембраноатакующий комплекс. Схема выполнена на основе [9] с изменениями

**Fig. 1** A simplified diagram of the “Complement and Coagulation” complex: pro-enzymes — coagulation factors are indicated by Roman numerals; active factors — in Roman numerals with the addition of “a”; connections directed from coagulation factors to complement are highlighted in green; connections from complement to coagulation are not indicated, because they are not considered in the present context; C1qC1rC1s, MBLMASP1,2, C3 — starting factors of 3 pathways of complement activation, MAC — membrane attack complex. The schema is based on [9] with modifications

насчитывают миллионы лет, — весьма плотно взаимодействуют между собой и представляют собой единый комплекс мгновенного реагирования на внешнее вторжение [7]. Кроме того, за счет связи коагуляция может обеспечивать дополнительную поддержку (компенсацию) комплемента, если его уровень недостаточен для выполнения функции непосредственного уничтожения агрессоров [8]. При этом связи (рис. 1), направленные от коагуляции к комплемента, необходимы для оперативного биохимического регулирования с целью поддержания гомеостаза, а интегральная оценка таких связей может выявить изменения при внешнем воздействии, как, например, в настоящем исследовании, при лечении антипсихотиками.

Связи, направленные от комплемента к коагуляции, актуальны для оценки тяжести состояния при неконтролируемой коагуляции и системном воспалении, например, при сепсисе или ДВС-синдроме. В контексте настоящей работы эти связи не рассматриваются.

**Целью** настоящей работы является обоснование применения маркера d системы комплемента в комплексе с оценкой психического состояния по психометрическим шкалам и результатами электроэнцефалографии для анализа эффективности терапии пациентов с аутизмом и шизофренией.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в детском отделении клиники и в лаборатории биохимии ФГБНУ НЦПЗ. Были обследованы 18 пациентов в возрасте от 8 до 14 лет с верифицированными диагнозами по МКБ-10: детский аутизм (F84.0) и шизофрения (F20).

#### Этические аспекты

Во всех случаях получено информированное согласие родителей на участие детей в обследовании. Проведение исследования получило одобрение Локального Этического комитета ФГБНУ НЦПЗ «Научный центр психического здоровья» (протокол №194 от 23.03.2014) и осуществлялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг.

#### Ethic approval

The parents of all examined children signed the informed consent to take part in a study. This study was approved by the Ethical Committee of Mental Health Research Centre (protocol No. 194 from 23.03.2014). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

В группу пациентов с диагнозом «Детский аутизм» вошли 7 пациентов в возрасте от 8 до 14 лет ( $10 \pm 2,51$  лет), из них девочек — 3, мальчиков — 4. Пациентам с диагнозом «Детский аутизм» было проведено обследование по трем шкалам: рейтинговой шкале оценки детского аутизма (Childhood Autism Rating Scale, CARS) [10], шкале выявления кататонии

Буша–Фрэнсиса (Bush–Francis Catatonia Rating Scale, BFCRS) [11], шкале общего клинического впечатления о тяжести расстройства (Clinical Global Impressions–Severity Scale, CGI-S) [12], которая предназначена для оценки функционирования пациента до и после начала приема лекарств.

В группу пациентов с диагнозом «Шизофрения. F20» вошли 11 пациентов в возрасте от 11 до 14 лет, из них девочек — 3, мальчиков — 8. Исследование проводилось по двум шкалам: позитивной и негативной симптоматики (The Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) [13], оценивающим различные векторы психопатологической симптоматики шизофрении, определяющей клинический профиль пациента и CGI-S, прослеживающей динамику состояния в процессе терапии.

Для пациентов с аутизмом и шизофренией применялись фармпрепараты одних и тех же групп, но в разных дозах, исходя из ведущих симптомов в клинической картине заболевания пациента. Лекарственные средства включали нейролептики первой линии фенотиазинового ряда (хлорпромазин, левомепромазин, перициазин, этаперазин) и тиоксантены (хлорпро-тиксен), бутирофеноны (галоперидол), нейролептики второй линии и атипичные нейролептики (зуклопентиксол, клозапин, оланзапин, кветиапин, арипипразол), нормотимики (вальпроевая кислота, карбамазепин), трициклические антидепрессанты (ТЦА). Препараты этой группы блокируют обратный захват серотонина и норадреналина в пресинаптических окончаниях, что приводит к увеличению концентрации соответствующих медиаторов в синаптической щели. Они также действуют как конкурентные антагонисты постсинаптических альфа-холинергических (альфа-1 и альфа-2 холинергических), а также мускариновых и гистаминовых рецепторов, и как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые блокируют обратный захват серотонина выделяющими его нейронами, что приводит к увеличению количества серотонина в пресинаптической щели. Эти препараты, а именно амитриптилин, кломипрамин, имипрамин, флувоксамин, эсциталопрам, сертралин, пароксетин назначаются в средних терапевтических дозировках в соответствии с клиническими показаниями и протоколами лечения. При необходимости использования по жизненным показаниям препаратов off-label, т.е. назначения препаратов «вне инструкции», например, применения в более раннем возрасте, чем рекомендовано в инструкции по использованию препарата, проводился врачебный консилиум в составе руководителя отдела детской психиатрии, заведующего отделением и лечащего врача. При положительном решении консилиума законные представители пациентов, а также пациенты, достигшие 15-летнего возраста, подписывали информированное согласие на использование в схеме лечения препаратов off-label.

Нейрофизиологическое исследование всех пациентов проведено со спектральным анализом,

топографическим картированием и сравнением ЭЭГ пациентов с нормативными группами сходного возраста. Запись ЭЭГ осуществляли с помощью компьютерной системы NeuroKM (Россия).

Функциональную активность системы комплемента (faCS) оценивали с помощью метода на инфузиях *Tetrahymena pyriformis* и прибора Биолат [14]. Компоненты мембран этих простейших активируют комплемент, что приводит к образованию мультимерных комплексов, представляющих сквозные поры на мембранах клеток. Время гибели половины от первоначального количества клеток ( $T_{50}$ ) соответствует уровню активности комплемента, которая вычисляется по формуле:  $faCS = 100 \cdot (1/T_{50})$ . Уровень воздействия коагуляции на комплемент оценивали по разности faCS в плазме и сыворотке крови ( $d = faCS_{sp} - faCS_s$ ), нормальные значения faCS<sub>sp</sub>, faCS<sub>s</sub> и d были выявлены ранее.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки функциональной активности комплемента в плазме и сыворотке крови и разности этих оценок представлены в виде диаграмм на рис. 2–4.

Биологический смысл действия коагуляции на комплемент предполагает компенсаторный фактор, который обеспечивает необходимый уровень функциональной активности комплемента как жизненно важного элемента гомеостаза. Каскадный процесс CS не более чем в 20% из возможного потенциала, определяемого количеством основного белка C3, заканчивается MAC, остальной потенциал в виде продуктов расщепления (C3b, C3i и C3g), а также C3a расходуется для поддержания тлеющего воспалительного процесса. Увеличение расходования этих белков в качестве регуляторов сопровождается уменьшением доли участия C3b в продолжении каскада для образования MAC, что является жизненно необходимой функцией обеспечения безопасности организма. Поэтому коагуляция компенсирует этот недостаток CS в условиях тлеющего воспалительного процесса. Таким образом, оценивая уровень этой компенсации (d), определяем излишек вклада CS в регулирование биохимических взаимодействий клеток крови и иных компонентов, а этот излишек, скорее всего, определяет уровень воспаления.

Оба каскада, как ключевые компоненты воспаления, играют центральную роль в развитии психической патологии [15], а уровень их взаимодействия может служить надежным маркером для оценки активации иммунной системы, которая осуществляется методом определения функциональной активности CS [16–18], а также способами его аппаратной и программной реализации [19], разработанными нами ранее.

Маркеры активности СК в сыворотке (faCS<sub>s</sub>) и плазме (faCS<sub>sp</sub>) у большинства пациентов в обеих группах близки к норме как при поступлении, так и при выписке, поэтому на таких малых выборках трудно оценить эффективность проведенного лечения. При этом

маркер d при выписке у 12 пациентов из общей группы изменяется до нормы, у трех маркер d снижается, но остается высоким, у двух — не изменяется и только у одного пациента повышается при выписке. В соответствии с этими результатами можно заключить, что маркер d адекватно отражает эффект лечения.

Сравнительные результаты оценки при поступлении и выписке по психометрическим шкалам и маркеру CS (d) представлены в табл. 1 и 2.

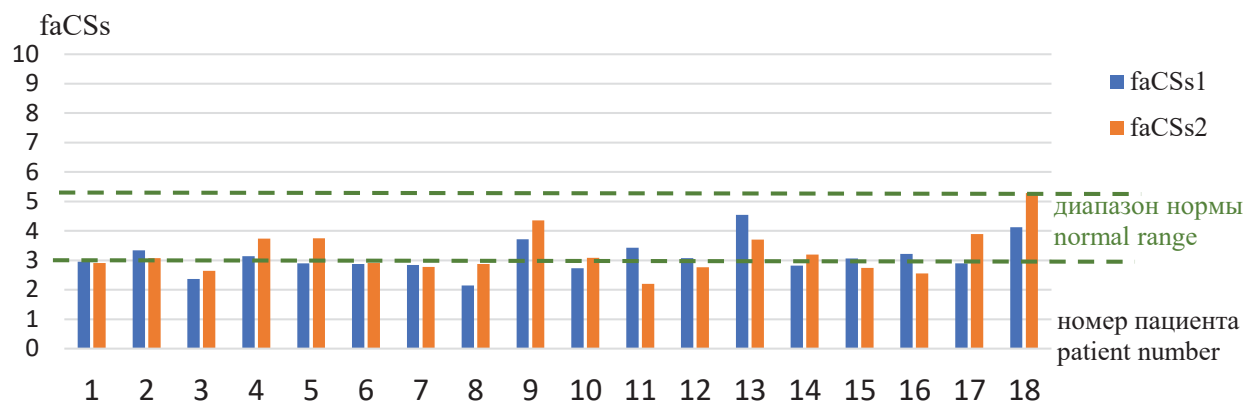
При поступлении у 6 пациентов с аутизмом значения маркера d демонстрировали отчетливые отклонения от нормы, при этом оценки по шкалам характеризовали их как пациентов с тяжелым аутизмом. У этих пациентов были выраженными кататонические симптомы в виде возбуждения, импульсивности, полевого поведения, обилия стереотипных действий и атетозоподобных движений в пальцах рук.

У всех пациентов отмечались нарушения эмоционального ответа, гипомимия, моторные и когнитивные нарушения, нарушения игровой деятельности — преимущественно отсутствие интереса к игрушкам, однообразные стереотипные игры, в том числе с предметами не игрового предназначения. Были значительно выражены трудности в выстраивании контакта, как зрительного, так и вербального, вплоть до отсутствия речи. Отмечались короткие эпизоды «замираний», «уходов в себя». В наиболее тяжелых случаях поведение было полевым: пациенты бесцельно бегали, ходили на высоких «мысках», совершали обилие стереотипных действий; гримасничали, рвали листы бумаги на мелкие клочки, сидя раскачивались, бились головой об окружающие предметы. Пациенты негативно реагировали на смену обстановки, отказывались заходить в новые помещения, сложно к ним привыкали. При попытке ввести их в новое помещение у них усиливалось психомоторное возбуждение, нарастали стереотипии, ауто- и гетероагрессия.

Психопатоподобная симптоматика проявлялась в демонстративности, нарушениях поведения (протестность, агрессия к окружающим), патологии влечений (мастурбация, недержание одежды). В аффективной сфере отмечались выраженные колебания настроения от сниженного с плаксивостью, сопровождающейся «истериками», до повышенного с беспричинным смехом, дурашливостью, т.е. эпизодами гипомании без продуктивности.

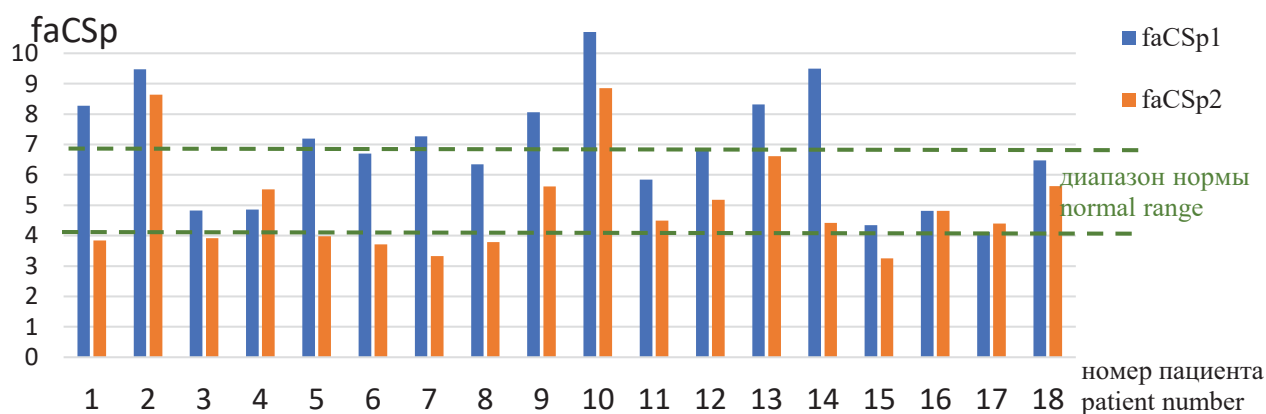
В клинической картине пациентов на первый план выходили нарушения поведения в виде агрессии, отсутствия реакции на замечания, своевольности, неадекватности в поступках, игнорирования норм и правил поведения, настойчивости в своих желаниях. К целенаправленной деятельности пациенты привлекались с трудом, на короткое время, они быстро истощались и теряли интерес к целенаправленной деятельности. У пациентов выявлялся психический инфантилизм. При этом коммуникативные функции речи были сохранены, пациенты владели развернутой фразовой речью, полностью понимали обращенную речь, стремились





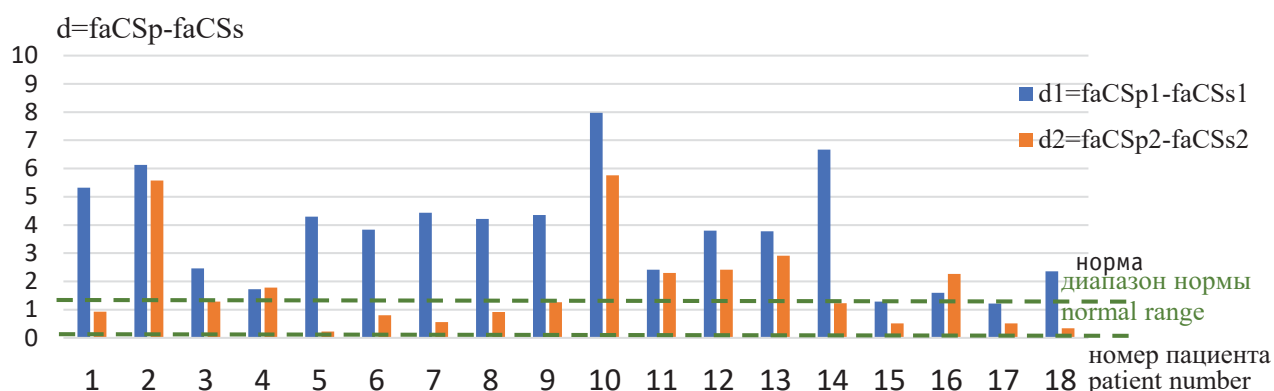
**Рис. 2.** Изменение функциональной активности комплемента в сыворотке крови (faCSs) у исследуемой группы пациентов: faCSs1 — при поступлении, faCSs2 — при выписке; номера пациентов с аутизмом — 1–7, номера пациентов с шизофренией — 8–18

**Fig. 2** Changes in the functional activity of complement in the blood serum (faCSs) in the study group of patients: faCSs1 — upon admission, faCSs2 — upon discharge; numbers of patients with autism — 1–7, numbers of patients with schizophrenia — 8–18



**Рис. 3.** Изменение функциональной активности комплемента в плазме крови (faCSp) у исследуемой группы пациентов: faCSp1 — при поступлении, faCSp2 — при выписке; номера пациентов с аутизмом — 1–7, номера пациентов с шизофренией — 8–18

**Fig. 3** Changes in the functional activity of complement in blood plasma (faCSp) in the study group of patients: faCSp1 — upon admission, faCSp2 — upon discharge; numbers of patients with autism — 1–7, numbers of patients with schizophrenia — 8–18



**Рис. 4.** Разность функциональной активности комплемента ( $d = \text{faCSp} - \text{faCSs}$ ) при поступлении ( $d1$ ) и выписке ( $d2$ ): номера пациентов с аутизмом — 1–7, номера пациентов с шизофренией — 8–18

**Fig. 4** Difference in functional activity of complement ( $d = \text{faCSp} - \text{faCSs}$ ) upon admission ( $d1$ ) and discharge ( $d2$ ): numbers of patients with autism — 1–7, numbers of patients with schizophrenia — 8–18



**Таблица 1.** Результаты сравнительных исследований пациентов с аутизмом**Table 1** Results of comparative studies of patients with autism

№/No.	Возраст, лет/Age, years	d = faCSp-faCSs		CARS		BFCR		CGI-S	
		1	2	1	2	1	2	1	2
1	8	5,32	0,93	49	47	37	3	6	5
2	11	6,13	5,57	36	33	15	17	4	4
3	10	2,46	1,28	53,5	50	38	31	6	6
4	13	1,72	1,78	52,5	49	37	32	7	6
5	12	4,29	0,23	50,5	48	31	25	5	5
6	8	3,83	0,8	40,5	40	37	34	6	6
7	8	4,43	0,56	32,5	30	34	30	6	5
Медиана/Median		4,29 ± 0,65	0,93 ± 0,55	49 ± 0,12	47 ± 0,12	37 ± 0,17	31 ± 0,17	6 ± 1,1	5 ± 1,3
Изменение медиан, %/Change in median, %		NA	76	NA	3	NA	14	NA	17

Примечание: столбец с заголовком «№» содержит порядковые номера пациентов. Столбцы с подзаголовком «1» содержат параметры при поступлении, «2» — при выписке.

Note: column with heading No. contains patient's serial numbers. Columns with the subheading "1" contain parameters upon admission, "2" — upon discharge.

к общению с детьми и нахождению в коллективе, но в нем не удерживались.

В данной выборке у пациента № 2 отмечался «аутизм умеренно выраженный», балл по CARS — 36. По шкале BFCRS результат составил 15 баллов, что можно расценивать как легкую степень выраженности кататонических расстройств. У данного пациента обращало на себя внимание отсутствие двигательного возбуждения с обилием стереотипных действий, не отмечалось импульсивности в поведении и поступках, но имели место трудности общения, однообразие деятельности. Кататонические расстройства были представлены в примерно одинаковой степени выраженности (в соответствии с оценкой по BFCRS) кататонией гиперкинетического полюса, «малой кататонией» и гипокинетической кататонией с ее незначительным преобладанием. Обращала на себя внимание эмоциональная невыразительность, слабость зрительного контакта. Пациент не контактировал в отделении с сибсом (сестрой), одновременно проходившей лечение в этом же отделении. В целом пациент был бездеятельным, пассивным, не инициативным, при этом значения маркера d имели высокое значение при поступлении и почти не изменялись и к выписке.

У пациента № 7 выраженность аутизма соответствовала «легкой степени» по CARS — 32,5 баллов. Кататонические расстройства имели разную степень выраженности, легкую (15 баллов по BFCRS) и умеренную степень (34 балла по BFCRS), преобладали симптомы гиперкинетического полюса кататонии, относительно выраженными были проявления «малой кататонии» (grimасы, персеверации, манерность), при этом при поступлении значение маркера d было высоким, а при выписке снизилось до нормы.

Все пациенты и с тяжелым, и с легким аутизмом получали оценку 5–6 баллов по CGI-S за счет длительности заболевания и нарастания учебной и социальной дезадаптации.

На фоне психофармакотерапии у пациентов в данной группе отмечалась положительная динамика состояния. При смягчении или купировании кататонической симптоматики у обследуемых пациентов сохранялись двигательные расстройства, но уже в меньшей степени выраженности. По шкале BFCRS улучшение симптомов отмечалось преимущественно за счет смягчения негативизма, улучшения контакта и готовности к взаимодействию, уменьшения расстройств гиперкинетического полюса кататонии и «симптомов малой кататонии». Уменьшалась аффективная симптоматика, преобладал ровный фон настроения, колебаний практически не отмечалось. Вместе с этим улучшились познавательная активность и коммуникативные функции. Пациенты начинали обращать внимание на других детей и окружающую обстановку, их стало легче привлечь к целенаправленной длительной деятельности. При этом изменения медианных значений маркера СК в группе пациентов с аутизмом были значительно выше (76%), чем таковые по психометрическим шкалам: CARS — 3%, BFCR — 14%, CGI-S — 17%. Этот эффект можно объяснить тем, что все психические проявления изменяются с некоторым запаздыванием при изменении биохимических параметров, а время между поступлением и выпиской было коротким: в среднем составляло 28 дней. Но улучшение биохимических параметров является необходимым фактором для достижения успешности лечения и может служить критерием эффективности терапии.

В клинической картине группы пациентов с шизофренией отмечались полиморфные расстройства, представленные как продуктивной, так и негативной симптоматикой. У пациентов выявлялись галлюцинаторно-бредовые расстройства в виде слуховых и зрительных обманов восприятия, идей отношения, преследования, деперсонализационно-дереализационная симптоматика. В аффективной сфере преобладал депрессивный полюс аффекта, выраженной немотивированной тревогой, также отмечались

**Таблица 2.** Результаты сравнительных исследований пациентов с шизофренией  
**Table 2** Results of comparative studies of patients with schizophrenia

№/No.	Возраст, лет/Age, years	d = faCSp-faCSs		CGI-S		PANSS	
		1	2	1	2	1	2
8	11	4,21	0,92	6	4	114	98
9	14	4,35	1,26	4	3	76	70
10	10	7,97	5,76	4	4	78	71
11	11	2,41	2,3	6	5	122	105
12	12	3,8	2,41	4	3	69	53
13	11	3,78	2,91	4	3	77	69
14	14	6,67	1,23	5	5	86	79
15	13	1,29	0,51	5	4	98	81
16	14	1,6	2,27	5	4	86	77
17	12	1,22	0,51	6	5	112	109
18	11	2,36	0,34	4	3	76	69
Медиана/Median		3,78 ± 0,38	1,26 ± 0,75	5 ± 0,17	4 ± 0,2	86 ± 0,21	77 ± 0,22
Изменение медиан, %/Change in median, %		NA	67	NA	20	NA	10

*Примечание:* столбец с заголовком «№» содержит порядковые номера пациентов. Столбцы с подзаголовком «1» содержат параметры при поступлении, «2» — при выписке.

*Note:* column with heading No. contains patient's serial numbers. Columns with the subheading "1" contain parameters upon admission, "2" — upon discharge.

тревожно-фобические нарушения, в том числе панические состояния. Психопатоподобная симптоматика проявлялась эпизодами возбуждения с разрушительными действиями, агрессией к окружающим. Также обращала на себя внимание эмоциональная уплощенность пациентов, особенно у пациентов с преобладанием в клинической картине психопатоподобных нарушений. Негативная симптоматика проявлялась мотивационно-волевыми нарушениями, снижением энергетического потенциала, пациенты быстро истощались, теряли интерес к занятиям, которые ранее им нравились. У пациентов данной группы отмечался психический инфантилизм, нарушения мышления, когнитивный дефицит в той или иной степени выраженности от мягкой или пограничной с нормой до выраженных проявлений наблюдался у всех пациентов выборки.

В результате психофармакотерапии у большинства пациентов отмечалось улучшение с редукцией галлюцинаторно-бредовой и деперсонализационно-дереализационной симптоматики, снижался уровень тревоги и депрессии до субклинического, нивелировалась агрессия, психопатоподобные проявления. Купировались нарушения сна, тикозные расстройства. Значительно уменьшилась выраженность обсессивно-компульсивных проявлений. На первый план в клинической картине выступали сформировавшиеся в результате болезни дефицитарные состояния, резидуальная негативная симптоматика в виде умеренных апато-абулических проявлений, когнитивного дефицита. В целом пациенты демонстрировали достаточное адаптированное функционирование с восстановлением учебного процесса и социальных взаимодействий, улучшался эмоциональный отклик в отношениях с близкими. У некоторых пациентов (№№ 10, 12, 13)

отмечались злокачественное течение заболевания, резистентность к психофармакотерапии и минимальная положительная динамика состояния с незначительным ослаблением симптомов возбуждения и агрессии, сохранением апато-абулического и когнитивного дефектов. Маркер системы комплемента d у этих пациентов снижался ко времени выписки незначительно. Эффективность терапевтических мероприятий отражена в изменении медиан маркера d и баллов рейтинговых клинических шкал.

При нейрофизиологическом исследовании у пациентов с детским аутизмом во всей выборке было обнаружено формирование сенсомоторного ритма в рамках сохраняющегося альфа-ритма и нарастания бета-активности, при шизофрении наблюдалась редукция альфа ритма с нарастанием медленноволновой активности. При положительной клинической динамике, на фоне фармакотерапии, в ЭЭГ выявлялись изменения в соотношении основных ритмов индивидуально, в зависимости от первичной картины. Чаще всего положительный клинический эффект сопровождался в ЭЭГ восстановлением баланса процессов «возбуждения–торможения» в коре головного мозга, что отражалось в появлении устойчивого альфа-ритма. Если в ЭЭГ была значительно усилена бета-активность, то она уменьшалась и даже возвращалась к нормативным значениям. ЭЭГ показателем эффективности терапии признавалось появление сенсомоторного ритма, что могло быть связано с уменьшением мышечного напряжения. Еще одним ЭЭГ коррелятом восстановления соотношения корковых ритмов при терапии становилось уменьшение медленно-волновой активности. ЭЭГ может быть показательной для уточнения терапии с целью необходимости замены при возникновении нежелательных

побочных действий, которые не всегда проявляются клинически, но уже определяются в ЭЭГ, а также для уменьшения доз препаратов. При нежелательных эффектах терапии, в отдельных случаях, отмечалось изменение соотношения ритмов в сторону появления ЭЭГ-паттернов, характерных для сонливого состояния.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У большинства пациентов (14 из 18 человек) выбранная терапия была эффективна, а новый кандидатный маркер d системы комплемента изменялся однонаправленно (отмечалась его нормализация) с клинической симптоматикой и нейрофизиологическими параметрами. Результаты исследования позволяют предположить, что кандидатный маркер d отражает изменения состояний больных в результате лечения.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Черемных ЕГ, Савушкина ОК, Прохорова ТА, Зозуля СА, Отман ИН, Позднякова АН, Карпова НС, Шилов ЮЕ, Ключник ТП. Многофакторная модель оценки состояния больных шизофренией на основе системы биомаркеров. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(1):85–93. doi: 10.20538/1682-0363-2024-1-85-93
2. Cheremnykh EG, Savushkina OK, Prokhorova TA, Zozulya SA, Otman IN, Pozdnyakova AN, Karpova NS, Shilov YuE, Klyushnik TP. Multifactorial, biomarker-based model for assessing the state of patients with schizophrenia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(1):85–93. (In Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2024-1-85-932
3. Trouw LA, Daha MR. Role of complement in innate immunity and host defense. *Immunol Lett*. 2011;138(1):35–37. doi: 10.1016/j.imlet.2011.02.014. Epub 2011 Feb 17. PMID: 21333684.
4. Killick J, Morisse G, Sieger D, Astier AL. Complement as a regulator of adaptive immunity. *Semin Immunopathol*. 2018 Jan;40(1):37–48. doi: 10.1007/s00281-017-0644-y. Epub 2017 Aug 25. PMID: 28842749; PMCID: PMC5794818.
5. Boero E, Gorham RD Jr, Francis EA, Brand J, Teng LH, Doorduijn DJ, Ruyken M, Muts RM, Lehmann C, Verschoor A, van Kessel KPM, Heinrich V, Rooijackers SHM. Purified complement C3b triggers phagocytosis and activation of human neutrophils via complement receptor 1. *Sci Rep*. 2023 Jan 6;13(1):274. doi: 10.1038/s41598-022-27279-4. PMID: 36609665; PMCID: PMC9822988.
6. Vandendriessche S, Cambier S, Proost P, Marques PE. Complement Receptors and Their Role in Leukocyte Recruitment and Phagocytosis. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Feb 11;9:624025. doi: 10.3389/fcell.2021.624025. PMID: 33644062; PMCID: PMC7905230.
7. The Human Protein Atlas. www.proteinatlas.org
7. Kenawy HI, Boral I, Bevington A. Complement-Coagulation Cross-Talk: A Potential Mediator of the Physiological Activation of Complement by Low pH. *Front Immunol*. 2015 May 6;6:215. doi: 10.3389/fimmu.2015.00215. PMID: 25999953; PMCID: PMC4422095.
8. Amara U, Flierl MA, Rittirsch D, Klos A, Chen H, Acker B, Brückner UB, Nilsson B, Gebhard F, Lambris JD, Huber-Lang M. Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems. *J Immunol*. 2010 Nov 1;185(9):5628–5636. doi: 10.4049/jimmunol.0903678. Epub 2010 Sep 24. PMID: 20870944; PMCID: PMC3123139.
9. Berkowitz S, Chapman J, Dori A, Gofrit SG, Maggio N, Shavit-Stein E. Complement and Coagulation System Crosstalk in Synaptic and Neural Conduction in the Central and Peripheral Nervous Systems. *Biomedicines*. 2021 Dec 20;9(12):1950. doi: 10.3390/biomedicines9121950. PMID: 34944766; PMCID: PMC8698364.
10. Chlebowski C, Green JA, Barton ML, Fein D. Using the childhood autism rating scale to diagnose autism spectrum disorders. *Autism Dev Disord*. 2010;40(7):787–799. doi: 10.1007/s10803-009-0926-x
11. Wortzel JR, Maeng DD, Francis A, Oldham MA. Evaluating the Effectiveness of an Educational Module for the Bush–Francis Catatonia Rating Scale. *Acad Psychiatry*. 2022;46(2):185–193. doi: 10.1007/s40596-021-01582-0
12. Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007;4(7):28–37. PMCID: PMC2880930. PMID: 20526405.
13. Opler MGA, Yavorsky C, Daniel DG. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Training Innov Clin Neurosci*. 2017;14(11–12):77–81. PMCID: PMC5788255. PMID: 29410941
14. Черемных ЕГ, Иванов ПА, Фактор МИ, Чикина ЕЮ, Никитина СГ, Симашкова НВ, Брусов ОС. Система комплемента как маркер иммунной дисфункции при расстройствах аутистического спектра у детей. *Медицинская иммунология*. 2019;21(4):773–780. doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-773-780
15. Cheremnykh EG, Ivanov PA, Factor MI, Chikina EYu, Nikitina SG, Simashkova NV, Brusov OS. Complement system as a marker of immune dysfunction in children autism spectrum disorders. *Medical Immunology (Russia)*. 2019;21(4):773–780. (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-773-780
16. Heurich M, Föcking M, Mongan D, Cagney D, Cotter D.R. Dysregulation of complement and coagulation pathways: emerging mechanisms in the development of psychosis. *Mol Psychiatry*. 2022;27:127–140. doi: 10.1038/s41380-021-01197-9
17. Черемных ЕГ, Иванов ПА, Фактор МИ, Карпова НС, Васильева ЕФ, Гусев КВ, Брусов ОС. Новый метод оценки функциональной активности системы комплемента. *Медицинская иммунология*. 2015;17(5):479–488. doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-479-488

- Cheremnykh EG, Ivanov PA, Factor MI, Karpova NS, Vasiljeva EF, Gusev KV, Brusov OS. A New Method to Assess Functional Activity of Serum Complement System. *Medical Immunology (Russia)*. 2015;17(5):479–488. (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-479-488
17. Cheremnykh EG, Ivanov PA, Sokolov OY, Prokhorova TA, Tereshkina EB, Baymeeva NV, Miroshnichenko II, Kost NV. Haloperidol Reduces the Activity of Complement and Induces the Anti-Inflammatory Transformation of Peritoneal Macrophages in Rats. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2019 Sep;14(3):369–374. doi: 10.1007/s11481-019-09860-3. Epub 2019 Jul 6. PMID: 31280407.
18. Черемных ЕГ, Иванов ПА, Фактор МИ, Позднякова АН, Шилов ЮЕ, Брусов ОС. Роль системы комплемента в патогенезе вирусной инфекции SARS-CoV-2 при психических заболеваниях. *Психиатрия*. 2021;19(4):76–89. doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-4-76-89
- Cheremnykh EG, Ivanov PA, Factor MI, Pozdnyasova AN, Shilov YE, Brusov OS. The Role of the Complement System in the Pathogenesis of SARS-CoV-2 Viral Infection in Mental Illness. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(4):76–89. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-4-76-89
19. Черемных ЕГ, Савин МВ, Растрига СН, Иванов ПА, Ермаков АЕ, Яшин ЕЮ, Левин АС. Прибор для биологических исследований. Патент РФ №2673745 02.04.2018. бюл. № 34.
- Cheremnykh EG, Savin MV, Rastriga SN, Ivanov PA, Ermakov AE, Yashin EYu, Levin AS. Pribor dlya biologicheskikh issledovaniy. Patent Ru № 2673745 02.04.2018. byul. № 34. (In Russ.).

#### Сведения об авторах

Елена Григорьевна Черемных, кандидат технических наук, старший научный сотрудник, лаборатория биохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-5166-4462>

[elcher10@yandex.ru](mailto:elcher10@yandex.ru)

Анастасия Николаевна Позднякова, младший научный сотрудник, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9137-0167>

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

Елена Евгеньевна Балакирева, кандидат медицинских наук, заведующая отделом, ведущий научный сотрудник, отдел детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3919-7045>

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

Светлана Геннадьевна Никитина, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отдел детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7775-1692>

[nikitina.svt@mail.ru](mailto:nikitina.svt@mail.ru)

Татьяна Евгеньевна Блинова, научный сотрудник, отдел детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8750-8824>

[blinova.tania2015@yandex.ru](mailto:blinova.tania2015@yandex.ru)

Наталья Сергеевна Шалина, младший научный сотрудник, отдел детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2332-5591>

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

Любовь Петровна Якупова, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория нейрофизиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-7750-1354>

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

Антон Владиславович Куликов, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отдел детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9980-9226>

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

Ольга Владимировна Шушпанова, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, отдел детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3484-3447>

sertraline@list.ru

#### Information about the authors

Elena G. Cheremnykh, Cand. Sci. (Techn.), Senior Researcher, Laboratory of Biochemistry, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-5166-4462>

elcher10@yandex.ru

Anastasia N. Pozdnyakova, Junior Researcher, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9137-0167>

fanianastya@gmail.com

Elena E. Balakireva, Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Leading Researcher, Department of Child Psychiatry, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3919-7045>

balakirevalena@yandex.ru

Svetlana G. Nikitina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Child Psychiatry, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7775-1692>

nikitina.svt@mail.ru

Tatyana E. Blinova, Researcher, Department of Child Psychiatry, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8750-8824>

blinova.tania2015@yandex.ru

Natalya S. Shalina, Junior Researcher, Department of Child Psychiatry, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2332-5591>

shalinans@yandex.ru

Liubov P. Yakupova, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Neurophysiology, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-7750-1354>

yakupoval@mail.ru

Anton V. Kulikov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Child Psychiatry, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9980-9226>

tstakul@mail.ru

Olga V. Shushpanova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Child Psychiatry, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3484-3447>

sertraline@list.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Дата поступления 11.04.2024  
Received 11.04.2024

Дата рецензирования 23.07.2024  
Revised 23.07.2024

Дата принятия 28.08.2024  
Accepted for publication 28.08.2024



## Фенотипическая характеристика лимфоцитов периферической крови больных алкогольной зависимостью в динамике постабстинентного состояния

Т.П. Ветлугина<sup>1</sup>, Е.В. Епимахова<sup>1</sup>, В.Д. Прокопьева<sup>1</sup>, В.Б. Никитина<sup>1</sup>, А.И. Мандель<sup>1</sup>, Н.А. Бохан<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ психического здоровья Томского НИМЦ), Томск, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

Автор для корреспонденции: Тамара Парфеновна Ветлугина, [vetluga21@mail.ru](mailto:vetluga21@mail.ru)

### Резюме

**Обоснование:** повреждающее действие этанола на клетки, системы и органы определяет актуальность изучения роли иммунной системы в патогенезе алкогольной зависимости (алкоголизма). В литературе приводятся противоречивые данные о влиянии алкоголя на клеточный иммунитет, что обусловлено разными методиками исследования, подходами к формированию групп, этапами заболевания. **Цель:** определение фенотипов лимфоцитов периферической крови больных алкогольной зависимостью в динамике постабстинентного состояния. **Пациенты:** обследованы 52 мужчины в возрасте 30–60 лет с диагнозом по МКБ-10: психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя (синдром зависимости — F10.21 и синдром отмены — F10.30), с длительностью заболевания  $15,0 \pm 9,5$  лет, в том числе 12 пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП). Исследования проведены в динамике постабстинентного состояния: после алкогольной детоксикации (1-я точка) и через 14–17 дней лечения (2-я точка). Контроль — 25 условно здоровых мужчин, группа сравнения — 20 мужчин с невротическими расстройствами. **Методы:** популяции/субпопуляции лимфоцитов определяли на цитометре BD FACS Calibur (Becton Dickinson, USA), применяли наборы реагентов этой фирмы. Выявляли Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>), В-лимфоциты (CD19<sup>+</sup>), Т-хелперы/Т-индукторы (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), НК-клетки — естественные киллеры (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) в процентах к популяции лимфоцитов и в абсолютных величинах. **Результаты:** у пациентов в 1-й точке исследования по отношению к контролю и к группе сравнения повышен процент Т-лимфоцитов и Т-хелперов-индукторов, снижено число НК-клеток. Через 14–17 дней терапии остаются повышенными CD3<sup>+</sup> лимфоциты, снижаются В-лимфоциты, остаются сниженными НК-клетки в группе пациентов с АБП. **Заключение:** иммунофенотип больных алкогольной зависимостью на раннем этапе постабстинентного состояния характеризуется повышением CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, снижением НК-клеток. В процессе терапии некоторые популяции нормализуются, кроме Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, а также НК-клеток в группе с АБП. Иммунный дисбаланс свидетельствует о неустойчивости постабстинентного состояния, необходимости дополнительного лечения.

**Ключевые слова:** алкоголизм, алкогольная зависимость, лимфоциты, CD-маркеры, Т-В-лимфоциты, НК-клетки

**Источник финансирования.** Исследование выполнено за счет бюджетного финансирования ГЗ № 075-00712-24-00, тема НИР № 122020200053-1.

**Для цитирования:** Ветлугина Т.П., Епимахова Е.В., Прокопьева В.Д., Никитина В.Б., Мандель А.И., Бохан Н.А. Фенотипическая характеристика лимфоцитов периферической крови больных алкогольной зависимостью в динамике постабстинентного состояния. *Психиатрия*. 2024;22(5):49–58. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-49-58>

### RESEARCH

UDC 616-092.6: 616.89: 612.017.1

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-49-58>

## Phenotypic Characteristics of Peripheral Blood Lymphocytes in Patients with Alcohol Dependence in the Dynamics of the Post-Abstinence State

T.P. Vetlugin<sup>1</sup>, E.V. Epimakhova<sup>1</sup>, V.D. Prokopieva<sup>1</sup>, V.B. Nikitina<sup>1</sup>, A.I. Mandel<sup>1</sup>, N.A. Bokhan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

<sup>2</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Corresponding author: Tamara P. Vetlugin, [vetluga21@mail.ru](mailto:vetluga21@mail.ru)

### Summary

**Background:** the damaging effect of ethanol on cells, systems and organs determines the relevance of studying the role of the immune system in the pathogenesis of alcohol dependence (alcoholism). The literature reported contradictory data on the effects of alcohol on the cellular immunity that is conditioned by various research techniques, approaches to the formation of the groups, disease stages. **Objective:** to determine the phenotypes of lymphocytes of the peripheral blood from patients with alcohol dependence in the time course of the post withdrawal state. **Patients:** 52 male patients aged 30–60 years were examined

who were diagnosed according to ICD-10 with Mental and Behavioral Disorders due to the Use of Alcohol (dependence syndrome — F10.21 and withdrawal syndrome — F10.30), their disease duration was  $15.0 \pm 9.5$  years, including 12 patients with alcoholic liver disease (ALD). The investigations were conducted in the time course of the post-withdrawal state: after alcohol detoxification (1 point) and by days 14–17 of the treatment (2 point). 25 conditionally healthy men served as controls, comparison group included 20 men with neurotic disorders. **Methods:** populations/subpopulations of lymphocytes were determined on the cytometer BD FACS Calibur (Becton Dickinson, USA); the reagent kits of the same firm were used. T-lymphocytes (CD3<sup>+</sup>), B-lymphocytes (CD19<sup>+</sup>), T-helpers/T-inducers (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>), cytotoxic T-lymphocytes (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), NK cells (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) were revealed in percent to the population of lymphocytes and in absolute values. **Results:** in point 1 of the study, patients, in relation to controls and the comparison group, had an elevated percent of T-lymphocytes and T-helpers-inducers, a reduced number of NK cells. After 14–17 days of therapy, CD3<sup>+</sup> lymphocytes remain elevated, B-lymphocytes decrease; in the group of patients with alcoholic liver disease (ALD) NK cells remain reduced. **Conclusion:** the immune phenotype of alcohol-dependent patients at an early stage of the post-withdrawal state was characterized by the elevation of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, reduction of NK cells. During therapy, some populations are normalized, except for T-lymphocytes, B-lymphocytes as well as NK cells in the group with ALD. Immune imbalance indicates instability of the post-withdrawal state and the need for additional treatment.

**Keywords:** alcoholism, alcohol dependence, lymphocytes, CD-markers, T-, B-lymphocytes, NK cells

**Funding.** The study was carried out at the expense of budget financing of the State Budget No. 075-00712-24-00, research topic No. 122020200053-1.

**For citation:** Vetlugina T.P., Epimakhova E.V., Prokopieva V.D., Nikitina V.B., Mandel A.I., Bokhan N.A. Phenotypic Characteristics of Peripheral Blood Lymphocytes in Patients with Alcohol Dependence in the Dynamics of the Post-Abstinence State. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(5):49–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-49-58>

## ВВЕДЕНИЕ

Алкогольная зависимость (АЗ) остается глобальной медико-социальной проблемой, несмотря на достигнутые успехи в изучении патогенеза заболевания и существующие методы лечения. Это обусловлено сложностью патофизиологии расстройства, связанного с употреблением алкоголя, поскольку кроме базовых реакций ЦНС на действие алкоголя [1, 2] в токсических эффектах этанола и продуктов его метаболизма на клетки, органы и системы организма задействованы многие молекулярные механизмы и метаболические пути. Длительное потребление алкоголя сопровождается формированием окислительного стресса, дисрегуляцией врожденного и адаптивного иммунитета, нарушением нейроиммунного взаимодействия, опосредующим поведенческие реакции и алкогольную зависимость [3–6]. Кроме того, нарушения метаболических процессов и иммунной защиты способствуют формированию сопутствующей соматической патологии как вторичного последствия алкоголизма.

Данные многолетних исследований влияния хронического употребления алкоголя на функции врожденного и адаптивного иммунитета обобщены в ряде обзоров [7–9]. В большинстве исследований приводятся сведения об иммуносупрессирующем действии этанола на клеточный иммунитет и активирующем воздействии — на гуморальный. У больных алкоголизмом отмечается снижение количества периферических Т-лимфоцитов, Т-хелперов CD4<sup>+</sup>, соотношения количества иммунорегуляторных клеток CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> и нарушение их функциональной активности, снижение В-лимфоцитов [10–12]. В раннем исследовании у больных алкоголизмом после госпитализации установлено повышение количества Т-лимфоцитов, активированных Т-клеток CD8<sup>+</sup> и снижение В-лимфоцитов по сравнению с контрольной группой [13]. На культуре лимфоцитов крови здоровых лиц показано, что этанол обладает тропностью к CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитам, что проявляется

усилением экспрессии активационных молекул на этих клетках [14]. В экспериментальной модели, исследующей реакцию Т-клеток на *Listeria monocytogenes*, не обнаружено влияния приема этанола на количество антигенспецифических клеток CD4<sup>+</sup>, при этом значительно снижаются антигенспецифические CD8<sup>+</sup>-лимфоциты [15].

Определенные противоречия имеются и по результатам исследования NK-клеток (Natural killer cells, натуральных киллеров). Так, показано, что в периферической крови больных алкоголизмом с длительностью заболевания 6–10 лет количество NK-клеток увеличено [11]. Напротив, F. Zhang и соавт. [16] установили, что хроническое употребление алкоголя снижает количество периферических NK-клеток и их цитолитическую активность, ингибируя развитие и созревание NK-клеток в более зрелую популяцию с высокой цитолитической функцией. При сравнении популяций лимфоцитов у пациентов с алкогольной болезнью печени и с алкоголизмом без патологии печени были получены аналогичные результаты — в обеих группах, наряду с лимфопенией, снижением Т-лимфоцитов CD3<sup>+</sup> и их субпопуляций, В-лимфоцитов CD19<sup>+</sup>, количество NK-клеток не отличалось от нормы [12]. Анализ публикаций по данной проблеме [17] показал, что клинические и экспериментальные исследования воздействия алкоголя на NK-клетки сообщают либо об отсутствии изменений их количества и процентного соотношения в крови и лимфоидных органах, либо об уменьшении их содержания. По мнению авторов, расхождения между этими результатами, вероятно, зависят от продолжительности употребления алкоголя и времени его воздействия до включения участников в исследование.

В целом в литературе приводятся разные данные о влиянии алкоголя на компоненты клеточного иммунитета, что может быть обусловлено разными методиками исследования и использованием CD-маркеров, выявляющих различные популяции и субпопуляции

лимфоцитов, подходами к формированию групп обследования, этапами заболевания, на которых проводятся исследования.

**Цель исследования:** определение фенотипов лимфоцитов периферической крови больных алкогольной зависимостью в динамике постабстинентного состояния.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Пациенты

Обследованы 52 больных алкогольной зависимостью (АЗ) мужчин в возрасте 30–60 лет ( $45,0 \pm 8,9$ ), поступивших на лечение в клинику НИИ психического здоровья с диагнозом по МКБ-10: Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя (синдром зависимости F10.21 и синдром отмены F10.30), с длительностью заболевания  $15,0 \pm 9,5$  лет.

Критерии не включения: наличие эндогенного заболевания, эпилепсии; заболеваний, передающихся половым путем; отказ больного от участия в исследовании.

Пациенты поступали в стационар в состоянии алкогольного абстинентного синдрома с различной степенью выраженности нейровегетативных, аффективных, диссомнических, астенических расстройств. Пациенты получали стандартное лечение, которое включало дезинтоксикационную терапию (алкогольную детоксикацию), направленную на удаление из организма токсических веществ и редукцию синдрома отмены алкоголя; последующее дифференцированное назначение основных групп препаратов для коррекции психопатологической симптоматики и симптомов зависимости от алкоголя [18].

Контрольную группу при биологических исследованиях составили 25 условно здоровых мужчин в возрасте 28–50 лет ( $32,0 \pm 6,0$ ), которые не состояли на диспансерном учете, на момент обследования не имели хронических соматических заболеваний в стадии обострения и признаков перенесенных острых инфекционных заболеваний. В группу сравнения включены 20 мужчин (средний возраст  $44,0 \pm 8,3$  года) с невротическими, связанными со стрессом расстройствами (F41.3; 43.2).

### Этические аспекты

Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Исследование проведено с соблюдением этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинской декларацией ВМА 1964 г., пересмотренных в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным Этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 147 от 22 ноября 2021 г., дело № 147/5.2021).

### 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 of Mental

Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (protocol No 147 from 22.11.2021). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

### Методы

Иммунологические исследования у пациентов были проведены в динамике постабстинентного состояния: 1-я точка на 3–5-й день поступления пациента в стационар после проведения алкогольной детоксикации — ранний период постабстинентного состояния; 2-я точка на 14–17-й день стандартной антиалкогольной терапии — отдаленный период постабстинентного состояния.

Забор крови для исследований проводили из локтевой вены утром натощак с использованием стерильной системы однократного применения Vacutainer (Becton Dickinson, США) с антикоагулянтom EDTA.

Фенотипирование лимфоцитов с поверхностными рецепторами к основным кластерам дифференцировки (CD) осуществляли в периферической крови на проточном цитометре BD FACS Calibur (Becton Dickinson, США), оборудованном соответствующими техническими средствами и программным обеспечением. Использовали реагенты этой фирмы BD Multitest IMK Kit, содержащие моноклональные антитела (МКАТ) с флуорохромными метками (FITC, PE, PerCP, APC). Для детекции популяций лимфоцитов применяли комплекс МКАТ: CD3 FITC/CD8 PE/CD45 PerCP/CD4 APC и комплекс МКАТ: CD3 FITC/CD16+CD56 PE/CD45 PerCP/CD19 APC. Цитометрию проводили согласно инструкции к цитометру и набору реагентов. Выявляли Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>), В-лимфоциты (CD19<sup>+</sup>), Т-хелперы/индукторы (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>), Т-супрессоры/Т-киллеры (цитотоксические Т-лимфоциты) (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), NK-клетки (естественные киллеры) (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>). Подсчет отдельных фенотипов в виде процентной доли положительных клеток в общей популяции лимфоцитов производился автоматически с использованием программного обеспечения BD Cell Quest. Количество отдельных фенотипов в абсолютных величинах ( $10^9/\text{л}$ ) подсчитывали по отношению к абсолютному содержанию лимфоцитов в идентичных образцах крови, проанализированных на гематологическом анализаторе Micros 60 (HORIBA Medical, Франция).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS, версия 23.0. Описательная статистика представлена медианой (Me) и межквартильным интервалом (QL–QU). Возраст участников исследования и длительность заболевания представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). Нормальность распределения считали по значениям переменных с использованием критерия Шапиро–Уилка, в для межгруппового сравнения — критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

**Таблица 1.** Содержание основных фенотипов лимфоцитов в периферической крови больных алкогольной зависимостью в 1-й точке исследования**Table 1** Content of the main phenotypes of lymphocytes in the peripheral blood from patients with alcohol dependence in point 1 of the study

Показатели/Parameters	Me (LQ–UQ)		p между группами/p between groups
	пациенты/patients (n = 52)	контроль/control (n = 25)	
Лимфоциты, %/Lymphocytes, %	36,5 (30,00–43,00)	36,00 (30,00–41,50)	0,901
Лимфоциты, абс./Lymphocytes, abs.	2,18 (1,9–3,1)	2,37 (2,14–3,23)	0,016
Т-лимфоциты CD3 <sup>+</sup> , %/T-lymphocytes CD3 <sup>+</sup> , %	78,00 (72,00–81,00)	72,00 (68,00–77,00)	0,004
Т-лимфоциты CD3 <sup>+</sup> , абс./T-lymphocytes CD3 <sup>+</sup> , abs.	1,71 (1,45–2,27)	1,86 (1,68–2,17)	0,282
Т-хелперы/индукторы CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %/T-helper/inducer CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	49,50 (45,00–54,50)	46,00 (40,00–50,00)	0,040
Т-хелперы/индукторы CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , абс./T-helper/inducer CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , abs.	1,12 (0,89–1,42)	1,12 (0,99–1,56)	0,161
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %/Cytotoxic T-lymphocytes CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	27,00 (22,00–32,00)	23,00 (21,00–31,00)	0,352
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , абс./Cytotoxic T-lymphocytes CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , abs.	0,62 (0,48–0,84)	0,67 (0,53–0,73)	0,807
В-лимфоциты CD19 <sup>+</sup> , %/B-lymphocytes CD19 <sup>+</sup> , %	10,00 (7,00–14,00)	10,00 (7,00–5,00)	0,961
В-лимфоциты CD19 <sup>+</sup> , абс./B-lymphocytes CD19 <sup>+</sup> , abs.	0,22 (0,15–0,35)	0,25 (0,20–0,43)	0,121
NK-клетки CD3 <sup>–</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , %/NK-cells CD3 <sup>–</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , %	10,00 (6,50–15,00)	15,00 (12,00–19,00)	0,001
NK-клетки CD3 <sup>–</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , абс./NK-cells CD3 <sup>–</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , abs.	0,23 (0,14–0,36)	0,41 (0,35–0,55)	< 0,001

Примечание к табл. 1–5: курсивом обозначены статистически значимые различия ( $p = 0,001$  и  $p < 0,001$ ).Note in tables 1–5: italics is used for statistical significance ( $p = 0.001$  и  $p < 0.001$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первая точка иммунологического исследования у пациентов проведена после алкогольной детоксикации в раннем периоде постабстинентного состояния. Клиническое состояние пациентов на этом этапе характеризовалось уменьшением степени тяжести симптомов абстиненции, снижением выраженности вегетосоматической и алгической симптоматики, субъективно удовлетворительным самочувствием при сохранении психопатологических и диссомнических расстройств, свойственных постабстинентному периоду.

Результаты цитометрического анализа представлены в табл. 1.

У пациентов в 1-й точке исследования процент лимфоцитов соответствовал группе контроля при статистически значимом снижении их абсолютного числа ( $p = 0,016$ ). Изучение адаптивного клеточного иммунитета установило повышение относительного количества общего пула периферических Т-лимфоцитов CD3<sup>+</sup> фенотипа ( $p = 0,004$ ) и Т-хелперов-индукторов ( $p = 0,040$ ). Характерным для раннего постабстинентного периода является снижение относительного и абсолютного числа естественных киллеров (NK-клеток) — компонентов врожденного иммунитета ( $p = 0,001$  и  $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Через 14–17 дней курса терапии в отдаленном периоде постабстинентного состояния проведено повторное фенотипирование лимфоцитов периферической крови больных алкоголизмом (табл. 2). К концу этого периода у пациентов отмечалась полная редукция алкогольного абстинентного синдрома,

исчезновение вегетосоматической, алгической симптоматики, диссомнических расстройств, дезактуализация патологического влечения к алкоголю с последующей нормализацией аффективных, идеаторных, поведенческих нарушений, улучшение психоэмоционального состояния и удовлетворительное самочувствие, что можно охарактеризовать как начало формирования терапевтической ремиссии.

Во 2-й точке обследования значение медианы общей популяции Т-лимфоцитов несколько снижается, но превышает уровень контроля ( $p = 0,049$ ), уменьшается абсолютное содержание В-лимфоцитов ( $p = 0,014$ ), количество остальных компонентов клеточного иммунитета у пациентов в процессе терапии нормализуется. В литературе рассматриваются две основные субпопуляции В-лимфоцитов, связанные с дозой и длительностью потребления алкоголя: В1-клетки, реагирующие на полисахаридные антигены с продукцией IgM-антител, и В2-клетки, продуцирующие высокоаффинные IgG-антитела [7]. По мнению авторов, снижение периферических В-клеток при хроническом употреблении алкоголя в первую очередь опосредовано снижением В2-субпопуляции, что может нарушать адекватное реагирование пациентов на различные антигены и повышать восприимчивость к инфекциям.

Отметим, что мужчины группы контроля были моложе мужчин основной группы. Распределение исследуемых фенотипов лимфоцитов, полученное нами в группе контроля, было в пределах репрезентативных нормальных диапазонов, приведенных в инструкции для BD Multitest IMK Kit. Также количество популяций/субпопуляций лимфоцитов у лиц контрольной группы



**Таблица 2.** Содержание основных фенотипов лимфоцитов в периферической крови больных алкогольной зависимостью во второй точке исследования  
**Table 2** Content of the main phenotypes of lymphocytes in the peripheral blood from patients with alcohol dependence in point 2 of the study

Показатели/Parameter	Me (LQ–UQ)		p между группами/p between groups
	пациенты/patients (n = 4)	контроль/control (n = 25)	
Лимфоциты, %/Lymphocytes, %	35,00 (28,00–41,00)	36,00 (30,00–41,50)	0,621
Лимфоциты, абс./Lymphocytes, abs.	2,63 (2,14–2,98)	2,37 (2,14–3,23)	0,446
Т-лимфоциты CD3 <sup>+</sup> , %/T-lymphocytes CD3 <sup>+</sup> , %	76,00 (70,50–82,00)	72,00 (68,00–77,00)	0,049
Т-лимфоциты CD3 <sup>+</sup> , абс./T-lymphocytes CD3 <sup>+</sup> , abs.	1,89 (1,62–2,27)	1,86 (1,68–2,17)	0,994
Т-хелперы/индукторы CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %/T-helper/inducer CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	47,00 (42,00–51,00)	46,00 (40,00–50,00)	0,604
Т-хелперы/индукторы CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , абс./T-helper/inducer CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , abs.	1,22 (0,92–1,48)	1,12 (0,99–1,56)	0,543
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %/Cytotoxic T-lymphocytes CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	26,0 (22,00–32,00)	23,00 (21,00–31,00)	0,247
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , абс./Cytotoxic T-lymphocytes CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , abs.	0,70 (0,50–0,94)	0,67 (0,53–0,73)	0,516
В-лимфоциты CD19 <sup>+</sup> , %/B-lymphocytes CD19 <sup>+</sup> , %	8,00 (6,00–11,00)	10,00 (7,00–15,00)	0,108
В-лимфоциты CD19 <sup>+</sup> , абс./B-lymphocytes CD19 <sup>+</sup> , abs.	0,19 (0,16–0,30)	0,25 (0,20–0,43)	0,014
NK-клетки CD3 <sup>–</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , %/NK-cells CD3 <sup>–</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , %	14,0 (9,00–19,50)	15,00 (12,00–19,00)	0,260
NK-клетки CD3 <sup>–</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , абс./NK-cells CD3 <sup>–</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , abs.	0,36 (0,22–0,54)	0,41 (0,35–0,55)	0,152

было сопоставимо с нормативными показателями скринингового исследования 356 взрослых условно здоровых доноров [19]. В обзоре, посвященном старению и хроническому воспалению, описаны фенотипические различия периферического компартмента Т-клеток у пожилых людей по сравнению с молодыми, причем к пожилым относят лиц в возрасте 65 лет и старше [20]. В наше исследование включены больные АЗ до 60 лет, и не было установлено значимых различий между количеством исследуемых фенотипов лимфоцитов в группах пациентов до 50 лет [40 (36,5–49,0)] и старше 50 лет [56 (49–56,5)]. Учитывая это, мы полагали возможным использование показателей клеточного иммунитета у здоровых мужчин в качестве контрольных значений применительно к нашему исследованию.

Кроме того, был проведен сравнительный анализ результатов цитометрии периферической крови больных АЗ в 1-й точке и пациентов с невротическими, связанными со стрессом, расстройствами (группа сравнения). Возраст пациентов группы сравнения был сопоставим с группой больных АЗ (44,0 ± 8,3 года). Взятие крови у лиц группы сравнения осуществляли при поступлении в стационар до начала комплексного лечения, иммунофенотипирование проведено на том же проточном цитометре BD Facs Calibur с использованием реагентов BD Multitest IMK Kit. Результаты представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, в группе сравнения не обнаружено статистически значимых различий по содержанию лимфоцитов и всех компонентов адаптивного иммунитета по отношению к контролю. При этом у больных АЗ относительное количество общей популяции Т-лимфоцитов и Т-хелперов/индукторов превышает показатели у лиц группы сравнения ( $p = 0,050$  и  $0,041$

соответственно), также как и в контрольной группе. Полученные данные по процентным долям характеризуют нарушение соотношения основных популяций лимфоцитов (Т, В, NK) в сторону повышения Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD3-рецептор (а также их субпопуляции хелперов/индукторов) у больных АЗ в раннем периоде постабстинентного состояния. Возможно, обнаруженное повышение процентной доли Т-лимфоцитов CD3<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-фенотипов связано с постоянной активацией Т-клеток неоантигенами из белковых аддуктов, которые образуются с ацетальдегидом и/или с альдегидными продуктами перекисного окисления липидов [21]. Активация Т-клеток индуцируется также поступающими в кровотоки (в результате нарушения кишечного барьера алкоголем и его метаболитами) патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (ПАМП/РАМП), которые через Толл-подобные рецепторы инициируют сигнальный каскад с высвобождением провоспалительных цитокинов, развитием воспалительного процесса и опосредованного алкоголем поражением органов [21].

Что касается естественных киллеров (NK-клеток), то их количество снижено как в группе сравнения, так и у больных АЗ. Это снижение клеток врожденной иммунной защиты обусловлено состоянием стресса — при невротических расстройствах в ответ на психотравмирующую ситуацию, при алкоголизме в ответ на действие алкоголя и его отмену, рассматриваемую исследователями как стрессовая реакция [22]. При этом снижение естественных киллеров у больных алкоголизмом было более выражено. Так, содержание NK-клеток ниже 6% обнаружено у 25% больных АЗ, т.е. у каждого четвертого, и только у одного пациента с невротическими расстройствами, что связано



**Таблица 3.** Содержание основных фенотипов лимфоцитов в периферической крови больных алкогольной зависимостью и невротическими расстройствами (группа сравнения)  
**Table 3** Content of the main phenotypes of lymphocytes in the peripheral blood patients with alcohol dependence and patients with neurotic disorders (comparison group)

Параметры/Parameters	Me (LQ–UQ)		p между группами/p between groups
	больные АЗ (1-я точка)/patients with alcoholism (1 point) (n = 52)	пациенты с невротическими расстройствами (группа сравнения)/patients with neurotic disorders (comparison group) (n = 20)	
Лимфоциты, %/Lymphocytes, %	36,5 (30,00–43,00)	37,0 (30,00–41,00)	0,511
Лимфоциты, абс./Lymphocytes, abs.	2,18 (1,9–3,1) pk = 0,016	2,47 (1,94–2,74)	0,840
Т-лимфоциты CD3 <sup>+</sup> , %/T-lymphocytes CD3 <sup>+</sup> , %	78,00 (72,0–81,00) pk = 0,004	72,00 (70,00–78,00)	0,050
Т-лимфоциты CD3 <sup>+</sup> , абс./T-lymphocytes CD3 <sup>+</sup> , abs.	1,71 (1,45–2,27)	1,85 (1,49–2,09)	0,835
Т-хелперы/индукторы CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %/T-helper/inducer CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	49,50 (45,00–54,50) pk = 0,040	45,00 (41,00–51,00)	0,041
Т-хелперы/индукторы CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , абс./T-helper/inducer CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , abs.	1,12 (0,89–1,42)	1,05 (0,82–1,32)	0,576
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %/Cytotoxic T- lymphocytes CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	27,00 (22,00–32,00)	27,50 (25,50–33,00)	0,354
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , абс./Cytotoxic T- lymphocytes CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , abs.	0,62 (0,48–0,84)	0,69 (0,63–0,77)	0,340
В-лимфоциты CD19 <sup>+</sup> , %/B-lymphocytes CD19 <sup>+</sup> , %	10,00 (7,00–14,00)	12,50 (9,0–15,50)	0,107
В-лимфоциты CD19 <sup>+</sup> , абс./B-lymphocytes CD19 <sup>+</sup> , abs.	0,22 (0,15–0,35)	0,25 (0,18–0,41)	0,214
НК-клетки CD3 <sup>–</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , %/NK-cells CD3 <sup>–</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , %	10,00 (6,50–15,00) pk = 0,001	12,50 (10,00–15,50) pk = 0,042	0,181
НК-клетки CD3 <sup>–</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , абс./NK-cells CD3 <sup>–</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , abs.	0,23 (0,14–0,36) pk < 0,001	0,29 (0,19–0,37) pk = 0,003	0,447

Примечание: pk — уровень статистической значимости различий по отношению к контролю (здоровые мужчины).  
Note: pk — statistically significant differences with control (healthy men).

**Таблица 4.** Содержание НК-клеток в периферической крови больных с алкогольной болезнью печени  
**Table 4** Content of NK-cells in the peripheral blood from patients with alcoholic liver disease

Показатели/Parameters	Me (LQ–UQ)		p между группами/p between groups
	пациенты с АБП/ patients with ALD (n = 12)	контроль/control (n = 25)	
1-я точка исследования/point 1 of the study			
NK-клетки CD3 <sup>–</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , %/NK-cells CD3 <sup>–</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , %	11,00 (7,5–14,00)	15,00 (12,00–19,00)	0,011
NK- клетки CD3 <sup>–</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , абс./NK-cells CD3 <sup>–</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , abs.	0,20 (0,12–0,37)	0,41 (0,35–0,55)	0,003
2-я точка исследования/point 2 of the study			
NK-клетки CD3 <sup>–</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , %/NK-cells CD3 <sup>–</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , %	11,00 (8,0–14,00)	15,00 (12,00–19,00)	0,046
NK-клетки CD3 <sup>–</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , абс./NK-cells CD3 <sup>–</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , abs.	0,29 (0,20–0,38)	0,41 (0,35–0,55)	0,039

с дополнительным негативным действием на НК-клетки продуктов окисления этанола, в первую очередь ацетальдегида, обладающего выраженной гепатотоксичностью [23]. Провоспалительные цитокины, индуцируемые РАМР, снижение защитной роли НК-клеток наносят наибольший ущерб функции печени, поскольку печень является основным органом метаболизма этанола.

Далее было проведено фенотипирование лимфоцитов периферической крови 12 больных с алкогольной болезнью печени (АБП), диагностированной

по биохимическим показателям, общему анализу крови и подтвержденной результатами УЗИ органов брюшной полости [24]. Спектр фенотипов клеточного адаптивного иммунитета в группе с АБП в 1-й точке обследования и в динамике терапии был сопоставим с данными, полученными в общей группе больных АЗ (см.: табл. 1, 2). В табл. 4 приведены результаты цитометрии крови больных с АБП по содержанию НК-клеток.

У больных с АБП в 1-й точке исследования значительно снижено относительное и абсолютное содержание естественных киллеров, которое остается сниженным

после терапии в отдаленном периоде постабстинентного состояния.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании методом проточной цитометрии с применением моноклональных антител BD Multitest IMK Kit проведено фенотипирование лимфоцитов периферической крови больных алкогольной зависимостью мужчин после алкогольной детоксикации в динамике постабстинентного состояния. Иммунофенотип больных АЗ в ранний период постабстинентного состояния характеризуется нарушением соотношения основных популяций лимфоцитов в сторону повышения общего пула Т-лимфоцитов CD3<sup>+</sup> фенотипа, а также их субпопуляции хелперов/индукторов CD4<sup>+</sup>, и снижения NK-клеток CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> фенотипа. В отдаленный период постабстинентного состояния процентная доля Т-лимфоцитов CD3<sup>+</sup> остается высокой, нормализуются остальные компоненты Т-клеточного иммунитета, снижается абсолютное количество В-лимфоцитов CD19<sup>+</sup>. Характерным для пациентов с АБП, кроме указанных нарушений, является снижение популяции естественных киллеров, относительное и абсолютное число которых не восстанавливается в процессе терапии постабстинентного состояния до конца срока наблюдения. Активация экспрессирующих CD3-рецептор Т-клеток с усилением синтеза провоспалительных цитокинов, развитием воспалительного процесса, снижение В-лимфоцитов, обеспечивающих адекватный гуморальный иммунный ответ на различные антигены, нарушение защитной роли NK-клеток снижают эффективность терапии и являются факторами риска формирования у больных АЗ сопутствующей соматической патологии. Иммунный дисбаланс свидетельствует о неустойчивости постабстинентного состояния, требующего продолжения лечения, несмотря на определенную положительную клиническую динамику.

Для понимания более тонких механизмов участия клеточного иммунитета на разных этапах течения алкогольной зависимости требуется расширенное фенотипирование лимфоцитов с выявлением отдельных клонов, таких как наивные (CD45RA) Т-клетки и Т-клетки памяти (CD45RO), Tbet-экспрессирующие провоспалительные (Th1 CD4<sup>+</sup>) и FOXP3-экспрессирующие (Treg CD4<sup>+</sup>) Т-клетки. Дисбаланс этих субпопуляций может привести к снижению продукции противовоспалительных цитокинов, способствуя развитию воспалительного процесса и опосредованного алкоголем поражения органов, прежде всего печени [7, 25–27].

Полученные в настоящем исследовании результаты позволили выявить дисбаланс экспрессии поверхностных CD-рецепторов на лимфоцитах периферической крови больных АЗ в динамике постабстинентного состояния. Эти данные обосновывают целесообразность дополнительного включения в комплекс терапии

алкоголизма препаратов, действие которых направлено на оптимизацию функций врожденного и адаптивного иммунитета, снижение процессов воспаления.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Анохина И.П. Основные биологические механизмы болезней зависимости от психоактивных веществ. *Вопросы наркологии*. 2017;2–3:15–41. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30103919>  
Anokhina IP. The basic biological mechanisms of substance use disorders *Journal of addiction problems*. 2017;2-3:15–41. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30103919>
2. Nutt D, Hayes A, Fonville L, Zafar R, Palmer EOC, Paterson L, Lingford-Hughes A. Alcohol and the Brain. *Nutrients*. 2021;13(11):3938. doi: 10.3390/nu13113938. PMID: 34836193.
3. Coleman LGJr, Crews FT. Innate Immune Signaling and Alcohol Use Disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2018;248:369–396. doi: 10.1007/164\_2018\_92. PMID: 29500721.
4. Erickson EK, Grantham EK, Warden AS, Harris RA. Neuroimmune signaling in alcohol use disorder. *Pharmacol Biochem Behav*. 2019;177:34–60. doi: 10.1016/j.pbb.2018.12.007. PMID: 30590091.
5. Прокопьева ВД, Ветлугина ТП. Особенности окислительного стресса при алкоголизме (обзор). *Биомедицинская химия*. 2023;69(2):83–96. doi: 10.18097/PBMC20236902083  
Prokopieva VD, Vetlugina TP. Features of oxidative stress in alcoholism (Review) *Biomedical Chemistry*. 2023;69(2):83–96. doi: 10.18097/PBMC20236902083
6. Crews FT, Coleman LGJr, Macht VA, Vetreno RP. *Pharmacol Rev*. 2023;75(2):380–396. doi: 10.1124/pharmrev.122.000710. PMID: 36781218.
7. Pasala S, Barr T, Messaoudi I. Impact of Alcohol Abuse on the Adaptive Immune System. *Alcohol Res*. 2015;37(2):185–197. PMID: 26695744.
8. Газатова НД, Юрова КА, Гаврилов ДВ, Литвинова ЛС. Алкоголь и иммунитет. *Гены и клетки*. 2018;13(1):47–55. doi: 10.23868/201805005  
Gazatova ND, Yurova KA, Gavrilov DV, Litvinova LS. Alcohol and immunity. *Genes & Cells*. 2018;13(1):47–55. (In Russ.). doi: 10.23868/201805005
9. Гамалея НБ, Ульянова ЛИ, Берзина АГ, Климова ТА. Нарушения иммунитета при интоксикации алкоголем и наркотиками. *Вопросы наркологии*. 2018;2(162):128–154. <https://elibrary.ru/item.asp?id=32647314>  
Gamaleya NB, Ulyanova LI, Berzina AG, Klimova TA. Narusheniya immuniteta pri intoksikatsii alkogolem i narkotikami. *Journal of addiction problems*. 2018.;2(162):128–154. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=32647314>
10. Цыган ВН, Акперов ЭК, Востриков ВВ, Шабанов ПД. Иммунные дисфункции у наркозависимых и способы

- их коррекции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2007;5(4):2–81. <https://elibrary.ru/item.asp?id=11452630>
- Tsygan VN, Akperov EK, Vostrikov VV, Shabanov PD. Immunnye disfunktsii u narkozavisimyykh I sposoby ikh korrektsii. *Review on Clinical Pharmacology and Drug Therap*. 2007;5(4):2–81. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=11452630>
11. Ульянова ЛИ, Гамалея НБ, Ульянова МА. Функциональная характеристика клеток иммунной системы при алкогольном абстинентном синдроме средней степени тяжести в ранней постинтоксикационной фазе. *Вопросы наркологии*. 2010;4:44–55. <https://elibrary.ru/item.asp?id=15588905>
  - Ulyanova LI, Gamaley NB, Ulyanova MA. Funktsional'naya kharakteristika kletok immunnoi sistemy pri alkogol'nom abstinentsnom sindrome srednei stepeni tiazhesti v rannei postintoksikatsionnoi faze. *Journal of addiction problems*. 2010;4:44–55. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=15588905>
  12. Matos LC, Batista P, Monteiro N, Ribeiro J, Cipriano MA, Henriques P, Girão F, Carvalho A. Lymphocyte subsets in alcoholic liver disease. *World J Hepatol*. 2013 Feb 27;5(2):46–55. doi: 10.4254/wjh.v5.i2.46. PMID: 23646229; PMCID: PMC3642723.
  13. Cook RT, Garvey MJ, Booth BM, Goeken JA, Stewart B, Noel M. Activated CD-8 cells and HLA DR expression in alcoholics without overt liver disease. *J Clin Immunol*. 1991;11(5):246–253. doi: 10.1007/BF00918182. PMID: 1839029.
  14. Нужный ВП, Рожанец ВВ, Ефремов АП. Лекарственные растения и фитокомпозиции в наркологии. М.: URSS; КомКнига. 2006. 512 с. ISBN 5-484-00690-2. Nuzhnyi VP, Rozhanets VV, Efremov AP. Lekarsvennye rasteniia i fitokompozitsii v narkologii. M.: URSS; KomKniga. 2006. 512 s. ISBN 5-484-00690-2. (In Russ.).
  15. Gurung P, Young BM, Coleman RA, Wiechert S, Turner LE, Ray NB, Waldschmidt TJ, Legge KL, Cook RT. Chronic ethanol induces inhibition of antigen-specific CD8 + but not CD4 + immunodominant T cell responses following *Listeria monocytogenes* inoculation. *J Leukoc. Biol*. 2009;85(1):34–43. doi: 10.1189/jlb.0208101. PMID: 18820175.
  16. Zhang F, Little A, Zhang H. Chronic alcohol consumption inhibits peripheral NK cell development and maturation by decreasing the availability of IL-15. *J Leukoc Biol*. 2017;101(4):1015–1027. doi: 10.1189/jlb.1A0716-298RR. PMID: 27837016.
  17. Boule LA, Kovacs EJ. Alcohol, aging, and innate immunity *J Leukoc Biol*. 2017;102(1):41–55. doi: 10.1189/jlb.4RU1016-450R. PMID: 28522597.
  18. Сиволап ЮП. Лечение алкогольной зависимости: рациональные и спорные подходы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2014;114(5–2):53–56.
  - Sivolap IuP. Treatment of alcohol dependence: rational and arguable approaches. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(5–2):53–56. (In Russ.)
  19. Хайдуков СВ, Зурочка АВ. Проточная цитометрия как современный метод анализа в биологии и медицине. Вопросы современной проточной цитометрии. Клиническое применение / под ред. С.В. Хайдукова, А.В. Зурочки. Челябинск, 2008. 195 с. Гл. 1:6–16.
  - Khaydukov SV, Zurochka AV. Protochnaya tsitometriya kak sovremennyy metod analiza v biologii i meditsine. *Voprosy sovremennoy protochnoy tsitometrii. Klinicheskoye primeneniye* / pod red. S.V. Khaydukova, A.V. Zurochki. Chelyabinsk, 2008. 195 s. Gl.1:6–16. (In Russ.).
  20. Saavedra D, Añé-Kourí AL, Barzilai N, Caruso C, Cho KH, Fontana L, Franceschi C, Frasca D, Ledón N, Niedernhofer LJ, Pereira K, Robbins PD, Silva A, Suarez GM, Berghe WV, von Zglinicki T, Pawelec G, Lage A. Aging and chronic inflammation: highlights from a multidisciplinary workshop. *Immun Ageing*. 2023;20(1):25. doi: 10.1186/s12979-023-00352-w. PMID: 37291596.
  21. Gao B, Ahmad MF, Nagy LE, Tsukamoto H. Inflammatory pathways in alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2019;70(2):249–259. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.023. PMID: 30658726.
  22. Wemm SE, Sinha R. Drug-induced stress responses and addiction risk and relapse. *Neurobiol Stress*. 2019;10:100148. doi: 10.1016/j.ynstr.2019.100148. PMID: 30937354.
  23. Osna NA, Rasineni K, Ganesan M, Donohue TM Jr, Kharbanda KK. Pathogenesis of Alcohol-Associated Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2022; 12(6):1492–1513. doi: 10.1016/j.jceh.2022.05.004. PMID: 36340300.
  24. Кисель НИ, Бедарев РИ, Мандель АИ, Шушпанова ТВ, Мазурова ЛВ, Новожеева ТП, Солонский АВ, Гарганеева НП, Бурдовицина ТГ, Гончикова ИА, Попова ТА. Алгоритм персонализированной терапии больных алкоголизмом с коморбидными нарушениями детоксицирующей функции печени и когнитивными расстройствами. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2022;4(117):33–43. doi: 10.26617/1810-3111-2022-4(117)-33-43
  - Kisel NI, Bedarev RI, Mandel AI, Shushpanova TV, Mazurova LV, Novozheeva TP, Solonsky AV, Garganeva NP, Burdovitsina TG, Gonchikova IA, Popova TA. Algorithm for personalized therapy of patients with alcoholism with comorbid disorders of the detoxifying function of the liver and cognitive disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2022;4(117):33–43. (In Russ.). doi: 10.26617/1810-3111-2022-4(117)-33-43.
  25. Li S, Tan HY, Wang N, Feng Y, Wang X, Feng Y. Recent Insights into the Role of Immune Cells in Alcoholic Liver Disease. *Front Immunol*. 2019; 10:1328. doi: 10.3389/fimmu.2019.01328. PMID: 31244862.
  26. McTernan PM, Levitt DE, Welsh DA, Simon L, Siggins RW, Molina PE. Alcohol Impairs Immunometabolism and Promotes Naïve T Cell Differentiation to

Pro-Inflammatory Th1 CD4<sup>+</sup> T Cells. *Front Immunol.* 2022; 13:839390. doi: 10.3389/fimmu.2022.839390. PMID: 35634279.

27. Mackowiak B, Fu Y, Maccioni L, Gao B. Alcohol-associated liver disease. *J Clin Invest.* 2024; 134(3):e176345. doi: 10.1172/JCI176345. PMID: 38299591.

### Сведения об авторах

*Тамара Парфеновна Ветлугина*, профессор, доктор биологических наук, главный научный сотрудник, лаборатория клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук (Томский НИМЦ), Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2068-0931>

[vetluga21@mail.ru](mailto:vetluga21@mail.ru)

*Елена Викторовна Епимахова*, кандидат биологических наук, научный сотрудник, отделение аддитивных состояний, НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук (Томский НИМЦ), Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9304-4496>

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

*Валентина Даниловна Прокопьева*, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук (Томский НИМЦ), Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4811-984X>

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

*Валентина Борисовна Никитина*, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией, лаборатория клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук (Томский НИМЦ), Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-1644-770X>

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

*Анна Исаевна Мандель*, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение аддитивных состояний, НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук (Томский НИМЦ), Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-6020-6604>

[anna-mandel@mail.ru](mailto:anna-mandel@mail.ru)

*Николай Александрович Бохан*, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения аддитивных состояний, директор НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук (Томский НИМЦ), заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом медицинской психологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

[bn909@gmail.com](mailto:bn909@gmail.com)

### Information about the authors

*Tamara P. Vetlugina*, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2068-0931>

[vetluga21@mail.ru](mailto:vetluga21@mail.ru)

*Elena V. Epimakhova*, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Department of Addictive States, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9304-4496>

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

*Valentina D. Prokopyeva*, Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4811-984X>

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

*Valentina B. Nikitina*, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-1644-770X>

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

*Anna I. Mandel*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading researcher, Department of Addictive States, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-6020-6604>.

[anna-mandel@mail.ru](mailto:anna-mandel@mail.ru)

*Nikolay A. Bokhan*, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Psychiatry, Psychotherapy and Narcology with Course of Medical Psychology Department, Siberian State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Professor of Psychotherapy and Psychological Counseling, Psychology Department, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

[bn909@gmail.com](mailto:bn909@gmail.com)

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

Дата поступления 19.04.2024

Received 19.04.2024

Дата рецензирования 22.05.2024

Revised 22.05.2024

Дата принятия 28.08.2024

Accepted for publication 28.08.2024



## Нарушение контроля импульса действия у больных параноидной шизофренией в состоянии длительной лекарственной ремиссии (поисковое исследование)

Д.С. Бурминский<sup>1</sup>, М.А. Морозова<sup>1</sup>, Е.Ю. Никонова<sup>2</sup>, Г.Е. Рупчев<sup>1</sup>, Т.А. Лепилкина<sup>1</sup>, А.Г. Бениашвили<sup>1</sup>, С.С. Потанин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Маргарита Алексеевна Морозова, [margmorozova@gmail.com](mailto:margmorozova@gmail.com)

### Резюме

**Обоснование:** в настоящее время многие исследователи высказывают предположение, что у больных шизофренией импульсивность чаще проявляется в виде нарушения контроля импульса действия. Для исследования этого нарушения наиболее широко использовали различные варианты теста Go/No-Go. Есть данные о том, что показатель теста указывает не только на повышенную импульсивность, но и на повышение аутодеструктивности. В этой связи исследование аспекта импульсивности у больных шизофренией представляется актуальным. **Цель исследования:** оценить выраженность нарушений контроля импульса действия у больных, страдающих эпизодической формой шизофрении, и наличие их связи с остаточными психопатологическими проявлениями в состоянии длительной лекарственной ремиссии. **Пациенты и методы:** исследуемая группа — 16 пациентов (14 мужчин и 2 женщины), средний возраст  $48,2 \pm 8,8$  лет, длительность заболевания  $25 \pm 10,6$  лет, возраст манифестации  $20,7 \pm 4$  лет. Длительность стабильного состояния составила в среднем  $7,0 \pm 5,0$  лет, лекарственная схема оставалась неизменной в течение  $5,6 \pm 3,2$  года, суммарный балл по шкале PANSS составил  $64 \pm 17$ . Контрольная группа — здоровые испытуемые, не обращавшиеся к психиатру (средний возраст  $44,5 \pm 10,5$  года). Психометрическая и когнитивная оценка состояния больных проводилась с использованием шкалы PANSS, шкалы Баррата, теста Go/No-Go. Состояние ремиссии подтверждалось клинически и значением суммарного балла по шкале PANSS. **Результаты:** среднее время реакции в тесте Go/No-Go было больше в группе больных, больные реже давали правильные ответы, особенно в отношении релевантных стимулов, в то время как показатели правильных ответов на нерелевантный стимул между группами не различались, однако время реакции и здесь было больше. Данный результат указывал на то, что любой тип сигнала представляет большую сложность для больных по сравнению со здоровыми испытуемыми. Показатель моторного компонента шкалы Баррата был взаимосвязан со средним общим временем реакции ( $R = 0,58$ ) и средним временем реакции на релевантный стимул ( $R = 0,59$ ). Связей каких-либо показателей теста Go/No-Go и психометрических показателей по шкале PANSS обнаружено не было. **Заключение:** гипотеза о нарушении контроля импульса действия и связи моторной импульсивности с резидуальными психическими нарушениями в данном исследовании подтвердилась лишь частично: нарушения были обнаружены, но они не были связаны с остаточными психопатологическими проявлениями. Значительно большее взаимовлияние обнаружилось при исследовании самооценки импульсивности больных, результатов когнитивного теста и психометрических показателей психопатологических нарушений.

**Ключевые слова:** шизофрения, импульсивность, шкала Баррата, тест Go/No-Go, нарушение контроля импульса, исполнительные функции

**Для цитирования:** Бурминский Д.С., Морозова М.А., Никонова Е.Ю., Рупчев Г.Е., Лепилкина Т.А., Бениашвили А.Г., Потанин С.С. Нарушение контроля импульса действия у больных параноидной шизофренией в состоянии длительной лекарственной ремиссии. *Психиатрия*. 2024;22(5):59–67. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-59-67>

### RESEARCH

UDC 616.895.1

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-59-67>

## Impaired Impulse Control in Patients with Paranoid Schizophrenia in a State of Long-Term Drug Remission (Exploratory Research)

D.S. Burminskiy<sup>1</sup>, M.A. Morozova<sup>1</sup>, E.Yu. Nikonova<sup>2</sup>, G.E. Rupchev<sup>1</sup>, T.A. Lepilkina<sup>1</sup>, A.G. Beniashevili<sup>1</sup>, S.S. Potanin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Автор для корреспонденции: Маргарита Алексеевна Морозова, [margmorozova@gmail.com](mailto:margmorozova@gmail.com)

**Summary**

**Background:** Currently, many researchers suggest that for patients with schizophrenia, impulsivity more often manifests in the form of impairment of the control of the impulse of action. The most widely used instrument for research of this disorder is the Go/No-Go test. There is evidence that the indicator of this test in patients with schizophrenia shows not only increased impulsivity, but also increased auto- and heteroaggression. In this regard, the study of this aspect of impulsivity seems relevant in patients with schizophrenia. **The aim of the study:** to assess the severity of violations of impulse control of action in patients suffering from an episodic form of schizophrenia in a state of prolonged drug remission and their association with residual psychopathological manifestations. **Patients and Methods:** the study group made up 16 patients (14 men and 2 women), average age  $48.2 \pm 8.8$  years, mean duration of disease  $25 \pm 10.6$  years, age of manifestation  $20.7 \pm 4.0$  years, duration of stable condition averaged  $7.0 \pm 5.0$  years, duration of stable therapeutic regimen  $5.6 \pm 3.2$  years, total score according to the PANSS scale was  $64 \pm 17$ . The control group consisted of healthy subjects (average age  $44.5 \pm 10.5$  years) who did not consult a psychiatrist. The assessment of the patients' condition was carried out using PANSS, the Barratt scale and the Go/No-Go test. **Results:** patients were less likely to give correct answers in the Go/No-Go test, especially in relation to relevant stimuli, while the indicators of correct responses to an irrelevant stimulus did not differ between the groups, though the reaction time was longer in patient's group. The overall average reaction time was longer in the group of patients. This result may show the complexity of any type of signal for patients and a greater amount of resource for processing all types of stimuli relative to a healthy group. The indicator of the motor component of the Barratt scale was correlated with the average reaction time ( $R = 0.58$ ) and the average reaction time to the relevant stimulus ( $R = 0.59$ ). There were no links between any indicators of the Go/No-Go test and psychometric indicators on the PANSS scale. **Conclusion:** the hypothesis of a violation of the control of the impulse of action and its connection between motor impulsivity and residual mental disorders in this study was only partially confirmed: violations were detected, but they were not associated with residual psychopathological manifestations. Significantly greater mutual influence was found in the study of patients' self-assessment of impulsivity, cognitive test scores and psychometric indicators of psychopathological disorders.

**Keywords:** schizophrenia, impulsivity, Barratt scale, Go/No-Go task, impairment of impulse control, executive functions

**For citation:** Burminskiy D.S., Morozova M.A., Rupchev G.E., Nikonova E.Yu., Lepilkina T.A., Beniashvili A.G., Potanin S.S. Impaired Impulse Control in Patients with Paranoid Schizophrenia in a State of Long-Term Drug Remission (Exploratory Research). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(5):59–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-59-67>

**ВВЕДЕНИЕ**

В последние десятилетия клинко-психопатологические исследования шизофрении убедительно показали, что клиническая картина заболевания не исчерпывается психотическими и дефицитарными симптомами, но включает в себя нарушения, которые раньше не привлекали к себе внимания, но, как оказалось, во многом определяли течение, прогноз, терапевтический ответ и социальную адаптацию больных. Например, в настоящее время важное место в качестве значимых элементов картины шизофрении заняли когнитивные нарушения. Исследователи публикуют все больше данных о том, что есть и другие аспекты клинической картины этого заболевания, которые могут оказаться ориентирами в формировании терапевтической стратегии и оценки перспектив социальной адаптации конкретного больного. К таким особенностям можно отнести импульсивность, в частности нарушение контроля импульса действия.

В прошлом импульсивность при шизофрении рассматривалась наиболее часто в рамках кататонического синдрома [1, 2]. В настоящее время больше внимания уделяется такому аспекту импульсивности как агрессивность: в виде аутоагрессии (акты самоповреждения, суицидальные поступки и поведение, связанное с повышенным риском для жизни или здоровья) или гетероагрессии (физическое или моральное насилие над другими). Результаты метааналитического исследования выявили достаточно высокую распространенность этих проявлений. Авторы сделали вывод о необходимости разработки особого подхода к фармакотерапии и реабилитации пациентов [3]. Сходные

данные были получены и в другом, ретроспективном, исследовании [4].

Психопатологический контекст таких поведенческих паттернов может быть различным, а признаки импульсивного поведения могут быть как самостоятельным феноменом, так и вторичными расстройствами по отношению к психозу, дезорганизации, когнитивным нарушениям, личностным особенностям пациента, а также проявлением соматических, включая неврологические, нарушений или побочных эффектов терапии [5, 6]. Отмечено, что большинство агрессивных актов пациентов, госпитализированных в связи с обострением шизофрении, были обусловлены собственно импульсивностью, а не вторичными по отношению к психозу нарушениями [7].

Был проведен ряд исследований, направленных на прояснение вопроса, является ли импульсивность вторичным признаком по отношению не только к психозу, но и к другим нарушениям. А.О. Ahmed и соавт. показали, что импульсивность в виде повышенной агрессивности ассоциирована у больных шизофренией с когнитивным дефицитом [8]. Результаты когнитивных тестов у них были существенно хуже по сравнению с неагрессивными больными. Различия обнаруживались в тестах на рабочую память, эффективность решения проблемных ситуаций и вербальное обучение.

Другие исследователи обратили внимание на то, что у больных шизофренией импульсивность чаще проявляет себя в виде нарушения контроля импульса действия. Для исследования этого нарушения наиболее широко использовались различные варианты теста Go/No-Go [9]. Тестирование Go/No-Go (парадигма Go/No-Go) — методика, применяемая во многих

психологических, в частности нейропсихологических и психофизиологических, исследованиях. В задачах в парадигме Go/No-Go испытуемый должен реагировать на один стимул, подавляя ответ на другой. Данная методика позволяет исследовать функцию когнитивного контроля, в том числе контроля подавления ответа.

U. Ettinger и соавт. показали, что у больных шизофренией по сравнению как со здоровыми испытуемыми, так и с родственниками первой степени родства снижена эффективность контроля подавления реакции на нерелевантные стимулы, увеличено время реакции и количество ошибок в тесте Go/No-Go [10]. При сравнении больных шизофренией и биполярным расстройством больные шизофренией показали худшие, чем биполярные пациенты, результаты в тесте Go/No-Go [11]. Кроме того, в этом исследовании была обнаружена связь между этим нарушением и таким аспектом когнитивной дисфункции как нарушение исполнительных функций.

В эксперименте Go/No-Go с дополнительным исследованием способности к ассоциативному обучению больных шизофренией было показано, что пациенты имеют значительно более длительное время реакции на Go (конгруэнтный стимул) по сравнению со здоровыми испытуемыми, при этом ассоциативное обучение не отличалось между группами [12].

M.I. Krakowski и соавт. в эмоциональном варианте теста Go/No-Go получили следующие данные: больные шизофренией с повышенным уровнем агрессивности быстрее реагируют на стимулы с негативными эмоциями и делают больше ошибок, что говорит о нарушении подавления ответа именно на эти нерелевантные стимулы [13].

В работе M.B. Славуцкой и соавт. было показано, что у больных с высоким риском шизофрении выявляется нарушение процессов направленного внимания на этапах инициации движения и торможения ответа по сравнению с нормой [14].

В исследовании T.G. van Erp и соавт. импульсивность, в частности нарушение контроля импульса действия у больных шизофренией, рассматривалась как важный фактор риска суицидального поведения и других форм поведения, связанного с риском для жизни. В этом же исследовании было изучено влияние нового антипсихотика брекспипразола на функциональное состояние мозга, однако в тесте Go/No-Go результаты оказались противоречивыми [15].

**Гипотеза:** у больных с эпизодической формой параноидной шизофрении в состоянии длительной лекарственной ремиссии с резидуальными психотическими симптомами может выявляться нарушение контроля импульса действия, что, вероятно, связано с остаточными психопатологическими расстройствами.

**Цель исследования:** оценить выраженность нарушений контроля импульса действия у больных, страдающих эпизодической формой шизофрении, в состоянии длительной лекарственной ремиссии и наличие их связи с резидуальными симптомами.

## Статистический анализ

Средние значения и стандартные отклонения были рассчитаны для непрерывных переменных, а частоты были измерены для категориальных переменных. Средние значения представлены как средние значения и стандартное отклонение. Категориальные переменные сравнивали с использованием критерия  $\chi^2$ . Рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости был установлен на уровне 0,05. Статистический анализ выполнен в программе Statistica 6.0.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Набор пациентов проводился в лаборатории психофармакологии ФГБНУ НЦПЗ в течение 2022–2023 гг. Основными критериями включения в исследование были следующие: диагноз параноидной шизофрении, эпизодическая форма течения; состояние лекарственной ремиссии с резидуальными психотическими расстройствами (F20.04 в соответствии с МКБ-10), возраст от 18 до 65 лет. Длительность стабильной ремиссии должна была быть не менее двух лет. На протяжении последнего года терапия должна была оставаться стабильной. Основным критерием исключения было отсутствие достоверной информации о стабильности ремиссии и проводимой терапии.

В группу сравнения вошли психически здоровые испытуемые, не обращавшиеся к психиатру (средний возраст  $44,5 \pm 10,5$  года, от 27 до 63 лет). Испытуемые контрольной группы набирались из числа сотрудников ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова.

### Этические аспекты

Исследование выполнено согласно положениям Хельсинкской декларации о проведении биомедицинских исследований, объектом которых является человек, все испытуемые подписали добровольное информированное согласие. Проведение исследования было одобрено Локальным Этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 914 от 21.11.2022).

### 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 of Mental Health Research Centre (protocol # 914 from 21.11.2022). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

### Экспериментально-психологические методики

Психометрическая оценка проводилась при помощи шкалы PANSS [16]. Для оценки результатов использовалась пятифакторная модель Мардера PANSS [17].

Для оценки импульсивности были применены следующие инструменты.

Шкала импульсивности Баррата — шкала импульсивности, применяемая в современных исследованиях для субъективной оценки симптомов импульсивности как в начале терапии, так и в динамике [18, 19].

**Таблица 1.** Показатели факторов Мардера и шкалы Баррата  
**Table 1** Indicators of Marder factors and Barratt scales

	Факторы/Factors	Средний балл/ Mean score	Стандартное отклонение/ Standard deviation
	<b>Факторы Мардера/Marder factors</b>		
1	Позитивный/Positive	18,1	6,9
2	Негативный/Negative	15,6	4,4
3	Дезорганизация/Disorganization	14,4	4,9
4	Импульсивность/агрессивность/Impulsiveness/aggressiveness	6,9	3,0
5	<b>Тревога/депрессия/Anxiety/depression</b>	9,3	3,7
	<b>Факторы шкалы Баррата/Barratt scale factors</b>		
<b>I</b>	<b>Отвлекаемость/Distractibility</b>	18,8	2,7
I.1	Внимательность/Attentiveness	12,2	2
I.2	Когнитивная неустойчивость/Cognitive instability	6,6	1,3
<b>II</b>	<b>Моторная импульсивность/Motor impulsivity</b>	23,6	4,3
II.1	Моторный компонент/Motor component	15	4
II.2	Настойчивость/Perseverance	8,5	2,7
<b>III</b>	<b>Способность планировать/Ability to plan</b>	26,7	4,7
III.1	Самоконтроль/Self-control	14	3,7
III.2	Когнитивная сложность/Cognitive complexity	12,6	2
	<b>Общий балл по шкале Баррата/Overall Barratt score</b>	69	8,5

Тест Go/No-Go — компьютеризированный метод объективной оценки симптомов импульсивности у здоровых и больных [20–22]. В процессе исследования испытуемому последовательно предоставляется несколько типов стимулов, на одни из которых надо реагировать нажатием кнопки, на другие ответ давать не надо.

Методика оценивает способность испытуемого к когнитивному контролю и латеральному торможению — выбору подавить или нет свой ответ на нерелевантный No-Go-сигнал, что различает импульсивных и не импульсивных субъектов в норме и патологии [21, 22].

В исследовании использовали версию Go/No-Go, написанную в программе PsychoPy (версия 2023.2.3). Испытуемый должен был нажимать пробел на появление зеленого квадрата (релевантный стимул) в центре экрана (80 предъявлений) и не нажимать кнопку при появлении оранжевого квадрата (нерелевантный стимул) (20 предъявлений). Стимулы предъявляли в квазислучайном порядке (модификатор «квази» используется для более четкого обозначения того, что значения последовательности с низким расхождением не являются ни случайными, ни псевдослучайными, но такие последовательности обладают некоторыми свойствами случайных величин). Время экспозиции стимулов составило 500 мс.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Предварительно для отбора участников были рассмотрены 48 пациентов, из которых в исследование

включены 16, полностью отвечающих критериям включения в исследование, не имеющих критериев исключения и согласившихся на все процедуры исследования.

Таким образом, в окончательно сформированную группу вошли 16 пациентов (14 мужчин и 2 женщины), средний возраст  $48,2 \pm 8,8$  лет (от 35 до 69 лет). Длительность заболевания составила  $25,0 \pm 10,6$  лет, возраст манифестации —  $20,7 \pm 4,0$  лет. Средняя длительность стабильного состояния равнялась  $7,0 \pm 5,0$  лет. Резидуальные психотические симптомы были представлены в виде рудиментарных идей отношений, ипохондрических идей и симптомов астенического круга, не влияющих на поведение и общее функционирование больных. Признаков агрессивного или самоповреждающего поведения у больных не было.

Все пациенты получали антипсихотическую терапию в стабильной дозе. Выраженность экстрапирамидных побочных эффектов была клинически незначимой. В терапевтическую схему у половины пациентов (8 из 16) входили препараты с предполагаемой антиимпульсивной активностью (нормотимики и клозапин в дозе 100 мг и выше).

Длительность стабильной терапевтической схемы была равной  $5,6 \pm 3,2$  года. Суммарный балл по шкале PANSS составил  $64 \pm 17$ . Для более подробного психометрического анализа состояния больных была использована оценка факторов Мардера (табл. 1).

Более 70 баллов по шкале Баррата было выявлено у 9 человек (54%).

Больные медленнее реагировали на любые, релевантные и нерелевантные, сигналы. Они реже, чем здоровые испытуемые, давали правильные ответы



**Таблица 2.** Показатели теста Go/No-Go  
**Table 2** Go/No-Go test indicators

	Экспериментальная группа/Experimental group (n = 16)	Группа сравнения/Group comparisons (n = 18)	p уровень/ p level
Возраст/Age	48,2 ± 8,8	44,5 ± 10,5	0,1
Общее количество правильных ответов/Total number of correct answers	78,4 ± 18,8	87,1 ± 8,97	<b>0,04</b>
Среднее время реакции, мс/Average reaction time, ms	0,389 ± 9	0,325 ± 3	<b>0,003</b>
Количество ошибок в ответ на релевантный стимул/Number of errors per relevant stimulus	18,4 ± 19,4	9,7 ± 8,2	<b>0,047</b>
Количество ошибок в ответ на нерелевантный стимул/Number of errors per irrelevant stimulus	3,2 ± 2,8	3,2 ± 2,9	0,5
Средняя скорость реакции на релевантный стимул, мс/Average reaction speed to a relevant stimulus, ms	0,391 ± 8	0,328 ± 3	<b>0,003</b>
Средняя скорость реакции на нерелевантный стимул, мс/Average reaction speed to an irrelevant stimulus, ms	0,307 ± 6	0,216 ± 10	<b>0,003</b>

на релевантные стимулы. При этом показатель ошибочных ответов на нерелевантный стимул между группами не различался, хотя и здесь время реакции было больше в экспериментальной группе.

При исследовании связей показателей теста Go/No-Go с остаточными психопатологическими проявлениями, которые оценивались психометрически с помощью шкалы PANSS, корреляций не обнаружилось. Были исследованы взаимосвязи данных теста Go/No-Go с другими показателями.

**Связь показателей Go/No-Go с возрастом**

В группе здоровых испытуемых возраст значимо коррелировал со следующими показателями: «общее количество правильных ответов» ( $R = -0,44$ ); «среднее время реакции» ( $R = 0,53$ ); «количество ошибок на релевантный стимул» ( $R = 0,53$ ). В группе больных возраст коррелировал только с временными показателями — «среднее время реакции» ( $R = 0,54$ ) и «средняя скорость реакции на релевантный стимул» ( $R = 0,53$ ). Таким образом, возраст был связан с ухудшением продуктивности и скорости реакции в группе нормы, а у больных — только со скоростью реакции.

**Связь показателей Go/No-Go с показателями шкалы Баррата**

Обнаружены следующие взаимосвязи между показателями шкалы Баррата и оценками, полученными в пробе Go/No-Go. Моторный компонент шкалы Баррата был взаимосвязан со средним временем реакции ( $R = 0,58$ ) и средним временем реакции на релевантный стимул ( $R = 0,59$ ). Других связей показателей шкалы Баррата с показателями теста Go/No-Go не обнаружено.

Отдельно была проанализирована связь показателей шкалы Баррата с остаточными психопатологическими проявлениями, которые оценивались по шкале PANSS.

**Связь оценок по шкале Баррата с показателями шкалы PANSS (факторами Мардера)**

Общий балл шкалы Баррата был взаимосвязан со следующими показателями факторов Мардера шкалы

PANSS: уровень корреляции общего балла шкалы Баррата и фактора Мардера «Дезорганизация» достигал 0,68, а с фактором «Импульсивность и агрессия» — 0,63. Оценка «Внимательность» по шкале Баррата коррелировала с фактором «Дезорганизация» ( $R = 0,57$ ). Показатель «Когнитивная сложность» шкалы Баррата был взаимосвязан с двумя факторами Мардера — «Дезорганизация» и «Тревога». Показатель «Планирование» шкалы Баррата коррелировал с фактором Мардера «Дезорганизация» ( $R = 0,69$ ). Какой-либо связи показателей Go/No-Go с показателями шкалы PANSS не обнаружено.

Не выявлено связи между показателями импульсивности по шкале Баррата, показателями теста Go/No-Go и наличием в терапевтической схеме препаратов с предполагаемым противоимпульсивным действием.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Целью исследования было определить наличие нарушений импульсивности действия и, в случае их обнаружения, изучить их связь с остаточными психопатологическими расстройствами у больных с эпизодической формой шизофрений, которые длительное время находились в состоянии лекарственной ремиссии. Больные достигли состояния ремиссии после тщательного подбора индивидуальной терапевтической схемы. Несмотря на это в клинической картине выявлялись признаки остаточных психопатологических нарушений, в частности резидуальных психотических расстройств, однако их клиническая выраженность, также как и влияние на повседневную жизнь, не менялись в течение длительного времени. Больные хорошо переносили лечение, клинически значимых побочных эффектов не обнаруживалось. В этой связи можно было предположить, что побочные эффекты, связанные с психофармакотерапией, будут иметь минимальное влияние на результат когнитивного теста и в большей степени будут отражать особенности психического функционирования.



Для проверки выдвинутой гипотезы был проведен анализ результатов теста Go/No-Go у больных по сравнению со здоровыми испытуемыми. Выбор этого теста был обусловлен его высокой информативностью. Ранее было показано, что результаты теста могут быть предикторами суицидальных попыток в течение последующих 90 дней у лиц с высоким суицидальным риском [23].

Группа исследователей обнаружила, что результаты теста позволяют оценить качество общего нейрофизиологического функционирования больных шизофренией, а способность не реагировать на нерелевантные стимулы может быть показателем их функционального нейронального ресурса [24].

В работе А. Sumich и соавт., изучавших вызванные стимулами Go/No-Go потенциалы, показано, что нарушение процесса отставленности реакции на нерелевантные стимулы имеет связь с дефицитом исполнительных функций у больных и может служить показателем возможной наследственной отягощенности шизофренией [25].

А. Fortier и соавт. установили связь между выполнением теста Go/No-Go при предъявлении эмоционально значимых стимулов и повышенной агрессивностью у больных шизофренией [26].

В настоящем исследовании были выбраны эмоционально нейтральные стимулы, так как исследовали именно контроль импульса действия. Мы не обнаружили признаков импульсивности в исследуемой группе при проведении тестирования Go/No-Go. Напротив, время реакции на стимул у пациентов было значительно больше, чем у здоровых испытуемых. Различия проявились и в количестве ошибок — их было существенно больше при необходимости реализовывать действие (релевантный стимул), здесь же была и значительно больше длительность времени реакции на сигнал. В то время как в отношении ошибок действия при сигнале нерелевантного стимула отличий не было, хотя время реакции у больных и здесь было больше. Данный результат может показывать сложность любого типа сигнала для больных и меньший ресурс для обработки всех типов стимулов по сравнению со здоровыми испытуемыми.

Эти данные не вполне совпадают с результатами исследования J. Gigaux и соавт., где не оказалось отличий в обобщенном результате этого теста у больных шизофренией в состоянии становления ремиссии и у здоровых испытуемых [27]. Возможно, эти расхождения связаны с особенностью ремиссии у наших пациентов, представленной длительно стабильным состоянием с резидуальными психотическими симптомами, а также с влиянием терапии.

Тест Go/No-Go обнаружил нарушения контроля импульсов действия у больных по сравнению со здоровыми испытуемыми. Больные чаще ошибались при реакции на релевантный стимул, реагировали на любой стимул более медленно. Связи между показателями теста Go/No-Go и остаточными психопатологическими

проявлениями, в частности резидуальными психотическими расстройствами, обнаружить не удалось. Таким образом, выдвинутая нами гипотеза получила лишь частичное подтверждение.

В этом исследовании средний суммарный балл по шкале Баррата по группе не означал повышения импульсивности у больных, что согласуется с данными исследования М.А. Омельченко и соавт. [28] и, возможно, отражает эффективность терапии. Однако при оценке отдельных случаев импульсивность была обнаружена у половины больных. При этом психометрический инструмент, оценивающий отдельно импульсивность (пункт «Ослабление контроля импульсов» шкалы PANSS, но не фактор Мардера «Импульсивность и агрессия»), не показывал этого нарушения ни у одного больного. Оказалось, что именно самооценочная шкала Баррата имеет относительно большое число связей с психопатологическими расстройствами. Наибольшее число связей обнаружил когнитивный показатель импульсивности — когнитивная сложность (способность и/или желание испытуемого решать в уме задачи, не связанные с практической пользой). Этот показатель имел взаимосвязи с факторами дезорганизации, враждебности, а также с эмоциональными нарушениями. Эти данные согласуются с результатами, которые получили другие исследователи — у больных шизофренией между импульсивностью, когнитивной и эмоциональной дисфункцией существует тесная взаимосвязь, что дает основания предположить наличие синдрома, выделяющего отдельную подгруппу пациентов [10].

Оказалось, что, не имея связей с психопатологической картиной, один из наиболее важных показателей теста Go/No-Go обнаруживал взаимосвязь с родственным аспектом импульсивности по шкале Баррата, а именно: показатель «среднее время реакции» в тесте Go/No-Go оказался взаимосвязанным с показателем подшкалы шкалы Баррата «Моторная импульсивность». Связь была сильной, но парадоксальной: чем более импульсивными в этом аспекте считали себя больные, тем медленнее они реагировали на сигналы.

## ВЫВОДЫ

Обобщая, можно заметить, что импульсивность у больных шизофренией с эпизодической формой течения в состоянии длительной ремиссии представляет сложный психолого-психопатологический конструкт. Этот феномен может не проявляться клинически, однако часто (в половине случаев в данном исследовании) обнаруживается в самооценке больных и имеет связь с компонентами психопатологической картины. Показатели когнитивного эксперимента указывают на нарушение контроля импульса действия в сторону замедления реакции и увеличения количества ошибок, однако не обнаруживают связи с какими-либо психопатологическими нарушениями. Возможно, стабильная психофармакотерапия этой группы пациентов,

позволяющая удерживать длительное время состояние ремиссии и не вызывающая выраженных побочных эффектов, не способствует реализации тенденции к нарушению контроля импульсов в поведении. Гипотеза о нарушении контроля импульса действия и связи моторной импульсивности с резидуальными психическими нарушениями в данном исследовании подтвердилась лишь частично: нарушения были обнаружены, но они не были связаны с остаточными психопатологическими симптомами. Значительно большее взаимовлияние обнаружено при исследовании самооценки импульсивности больных, в соотношении с показателями когнитивного теста и психометрическими оценками психопатологических нарушений. В целом, несмотря на неоднозначность полученных данных, результаты работы дают основание предполагать, что исследования в этом направлении перспективны, а их результаты могут помочь в формировании индивидуализированных подходов к терапии больных.

## ОГРАНИЧЕНИЯ

Настоящая работа является поисковой, она выполнена на небольшой выборке больных и здоровых испытуемых с использованием ограниченного набора инструментов. Обобщение и выводы, которые сделаны на основании полученных результатов, носят предварительный характер и требуют дальнейшего подтверждения в рамках более объемных исследований.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Блейлер Е. Руководство по психиатрии. Берлин, Изд-во Т-ва «Врач», 1920.  
Blejler E. Rukovodstvo po psichiatrii. Berlin, Izd-vo T-va «Vrach», 1920
- Руководство по психиатрии в 2 томах под редакцией академика РАМН А. С. Тиганова, том 1, часть 2, глава 1. Москва «Медицина»1999.  
Rukovodstvo po psichiatrii v 2 tomax pod redakciej akademika RAMN A.S. Tiganova, tom 1, chast2, glava 1. Moskva "Medicina"19407–554.
- Li W, Yang Y, Hong L, An FR, Ungvari GS, Ng CH, Xiang YT. Prevalence of aggression in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Asian J Psychiatry*. 2020;47:101846. doi: 10.1016/j.ajp.2019.101846. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31715468.
- Wu Y, Kang R, Yan Y, Gao K, Li Z, Jiang J, Chi X, Xia L. Epidemiology of schizophrenia and risk factors of schizophrenia-associated aggression from 2011 to 2015. *J Int Med Res*. 2018;46(10):4039–4049. doi: 10.1177/0300060518786634
- Stahl SM. Deconstructing violence as a medical syndrome: mapping psychotic, impulsive, and predatory subtypes to malfunctioning brain circuits. *CNS Spectr*. 2014;19(5):357–365. doi: 10.1017/S109285291400052
- Hoptman MJ. Impulsivity and aggression in schizophrenia: a neural circuitry perspective with implications for treatment. *CNS Spectr*. 2015 Jun;20(3):280–286. doi: 10.1017/S1092852915000206. Epub 2015 Apr 22. PMID: 25900066; PMCID: PMC4441843.
- McDermott BE, Holoyda BJ. Assessment of aggression in inpatient settings. *CNS Spectr*. 2014 Oct;19(5):425–431. doi: 10.1017/S1092852914000224. PMID: 25296966.
- Ahmed AO, Richardson J, Buckner A, Romanoff S, Feder M, Oragunye N, Ilnicki A, Bhat I, Hoptman MJ, Lindenmayer JP. Do cognitive deficits predict negative emotionality and aggression in schizophrenia? *Psychiatry Res*. 2018; 259:350–357. doi: 10.1016/j.psychres.2017.11.003. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29120842.
- Gomez P, Ratcliff R, Perea M. A model of the go/no-go task. *J Exp Psychol Gen*. 2007;136(3):389–413. doi: 10.1037/0096-3445.136.3.389. PMID: 17696690; PMCID: PMC2701630.
- Ettinger U, Aichert DS, Wöstmann N, Dehning S, Riedel M, Kumari V. Response inhibition and interference control: Effects of schizophrenia, genetic risk, and schizotypy. *J Neuropsychol*. 2018;12(3):484–510. doi: 10.1111/jnp.12126. Epub 2017 May 8. PMID: 28485076.
- Strauss GP, Thaler NS, Matveeva TM, Vogel SJ, Sutton GP, Lee BG, Allen DN. Predicting psychosis across diagnostic boundaries: Behavioral and computational modeling evidence for impaired reinforcement learning in schizophrenia and bipolar disorder with a history of psychosis. *J Abnorm Psychol*. 2015;124(3):697–708. doi: 10.1037/abn0000039. PMID: 25894442
- Woolard AA, Kose S, Woodward ND, Verbruggen F, Logan GD, Heckers S. Intact associative learning in patients with schizophrenia: evidence from a Go/NoGo paradigm. *Schizophr Res*. 2010;122(1–3):131–135. doi: 10.1016/j.schres.2010.02.1057. Epub 2010 Mar 11. PMID: 20226631; PMCID: PMC2902634.
- Krakowski MI, De Sanctis P, Foxe JJ, Hoptman MJ, Nolan K, Kamiel S, Czobor P. Disturbances in Response Inhibition and Emotional Processing as Potential Pathways to Violence in Schizophrenia: A High-Density Event-Related Potential Study. *Schizophr Bull*. 2016;42(4):963–974. doi: 10.1093/schbul/sbw005. Epub 2016 Feb 19. PMID: 26895845; PMCID: PMC4903062.
- Славуцкая МВ, Лебедева ИС, Карелин СА, Омельченко МА. Нейробиологические маркеры нарушения когнитивного контроля у больных с ультравысоким риском развития шизофрении. *Медицинская психология в России*. 2020;12(3):4. doi: 10.24412/2219-8245-2020-3-42020.  
Slavutskaya MV, Lebedeva IS, Karelin SA, Omelchenko MA. Neurobiological markers of cognitive control impairment in patients with ultra-high risk of schizophrenia. *Meditinskaja psikhologija v Rossii*. 2020;12(3):4. doi: 10.24412/2219-8245-2020-3-42020.

- Rossii. 2020;12(3):4. doi: 10.24412/2219-8245-2020-3-4 [in Russian, abstract in English]
15. van Erp TG, Baker RA, Cox K, Okame T, Kojima Y, Eramo A, Potkin SG. Effect of brexpiprazole on control of impulsivity in schizophrenia: A randomized functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2020 Jul 30;301:111085. doi: 10.1016/j.pscychresns.2020.111085. Epub 2020 May 5. PMID: 32450497.
  16. 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. PMID: 3616518.
  17. Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry*. 1997 Dec;58(12):538–546. doi: 10.4088/jcp.v58n1205. Erratum in: *J Clin Psychiatry* 1998 Apr;59(4):200. PMID: 9448657.
  18. Ениколопов СН, Медведева ТИ. Апробация русскоязычной версии методики «шкала импульсивности Барратта» (BIS-11). [Электронный ресурс]. *Психология и право*. 2015;5(3):75–89. doi: 10.17759/psylaw.2015050307
  - Enikolopov SN, Medvedeva TI. Approbation of the Russian-language version of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) [Elektronnyi resurs]. *Psikhologiya i pravo* [Psychology and Law]. 2015;5(3):75–89. (In Russ.)
  19. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*. 1995;51(6):768–774. doi: 10.1002/1097-4679(199511)51:6<768::AIDJCLP2270510607>3.0.CO;2
  20. Lejuez CW, Read JP, Kahler CW, Richards JB, Ramsey SE, Stuart GL, Strong DR, Brown RA. Evaluation of a behavioral measure of risk taking: the Balloon Analogue Risk Task (BART). *J Exp Psychol Appl*. 2002;8(2):75–84. doi: 10.1037//1076-898x.8.2.75. PMID: 12075692.
  21. Морозова МА, Потанин СС, Бурминский ДС, Бениашвили АГ, Рупчев ГЕ, Лепилкина ТА, Сорокин МЮ, Касьянов ЕД, Мазо ГЭ, Тарумов ДА, Труфанов АГ, Маркин КВ, Бейбалаева ТЗ, Каток АА, Цапко ДС. Низкие дозы кветиапина (Сероквеля) в качестве корректора импульсивности у пациентов с биполярным аффективным расстройством в ремиссии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(8):120–127.
  - Morozova MA, Potanin SS, Burminsky DS, Beniashvili AG, Rupchev GE, Lepilkina TA, Sorokin MYu, Kasyanov ED, Mazo GE, Tarumov DA, Trufanov AG, Markin KV, Beybalaeva TZ, Katok AA, Tsapko DS. Low doses of quetiapine (Seroquel) as an impulsivity corrector in patients with bipolar affective disorder in remission. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(8):120–127. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2022122081120
  22. Sánchez-Kuhn A, León JJ, Góngora K, Pérez-Fernández C, Sánchez-Santed F, Moreno M, Flores P. Go/No-Go task performance predicts differences in compulsivity but not in impulsivity personality traits. *Psychiatry Res*. 2017;257:270–275. doi: 10.1016/j.pscychres.2017.07.064. Epub 2017 Jul 31. PMID: 28783574.
  23. Myers CE, Dave CV, Callahan M, Chesin MS, Keilp JG, Beck KD, Brenner LA, Goodman MS, Hazlett EA, Niculescu AB, St. Hill L, Kline A, Stanley BH, Interian A. Improving the prospective prediction of a near-term suicide attempt in veterans at risk for suicide, using a go/no-go task. *Psychol Med*. 2023;53(9):4245–4254. doi: 10.1017/S0033291722001003
  24. Araki T, Kirihaara K, Koshiyama D, Nagai T, Tada M, Fukuda M, Kasai K. Intact neural activity during a Go/No-go task is associated with high global functioning in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2016; 70(7):278–285. doi: 10.1111/pcn.12389. Epub 2016 May 2. PMID: 26991316.
  25. Sumich A, Kumari V, Dodd P, Ettinger U, Hughes C, Zachariah E, Sharma T. N100 and P300 amplitude to Go and No-Go variants of the auditory oddball in siblings discordant for schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008;98(1–3):265–277. doi: 10.1016/j.schres.2007.09.018. Epub 2007 Nov 19. PMID: 18022352.
  26. Fortier A, Dumais A, Athanassiou M, Tikász A, Potvin S. Dysconnectivity between the anterior insula and the dorsal anterior cingulate cortex during an emotion go/no go paradigm is associated with aggressive behaviors in male schizophrenia patients. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2023; 328:111579. doi: 10.1016/j.pscychresns.2022.111579. Epub 2022 Nov 30. PMID: 36469978.
  27. Gigaux J, Le Gall D, Jollant F, Lhuillier JP, Richard-Devantoy S. Cognitive inhibition and quality of life in schizophrenia: A pilot study. *Schizophr Res*. 2013;143(2–3):297–300. doi: 10.1016/j.schres.2012.11.019
  28. Омельченко МА, Зинькевич АС, Варес АЮ. Импульсивность и агрессия у больных из группы риска развития шизофрении на этапе становления ремиссии после первого депрессивного эпизода. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(12):83–92.
  - Omelchenko MA, Zinkevich AS, Vares AYU. Impulsivity and aggression in patients at risk for schizophrenia at the stage of remission after the first depressive episode. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023; 123(12):83–92. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202312312183

**Сведения об авторах**

*Денис Сергеевич Бурминский*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, лаборатория психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7098-2570>

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

*Маргарита Алексеевна Морозова*, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории, лаборатория психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

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

*Евгения Юрьевна Никонова*, младший научный сотрудник, лаборатория психологии профессий и конфликта, факультет психологии, МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6338-3764>

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

*Георгий Евгеньевич Рупчев*, кандидат психологических наук, научный сотрудник, лаборатория психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4440-095X>

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

*Аллан Герович Бениашвили*, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

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

*Тaisia Алексеевна Лепилкина*, кандидат психологических наук, научный сотрудник, лаборатория психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2640-4658>

[lepilkina@hotmail.com](mailto:lepilkina@hotmail.com)

*Сергей Сергеевич Потанин*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, лаборатория психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9180-1940>

[potanin\\_ss@mail.ru](mailto:potanin_ss@mail.ru)

**Information about the authors**

*Denis S. Burminskiy*, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7098-2570>

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

*Margarita A. Morozova*, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory, Laboratory of Psychopharmacology, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

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

*Evgenia Yu. Nikonova*, Junior Researcher, Laboratory of Psychophysiology, Faculty of Psychology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6338-3764>

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

*Georgii E. Rupchev*, Cand. Sci. (Psychol.), Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4440-095X>

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

*Taisia A. Lepilkina*, Cand. Sci. (Psychol.), Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2640-4658>

[lepilkina@hotmail.com](mailto:lepilkina@hotmail.com)

*Allan G. Beniashvili*, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

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

*Sergei S. Potanin*, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9180-1940>

[potanin\\_ss@mail.ru](mailto:potanin_ss@mail.ru)

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflicts of interest.*

Дата поступления 17.05.2024 Received 17.05.2024	Дата рецензирования 13.08.2024 Revised 13.08.2024	Дата принятия 28.08.2024 Accepted for publication 28.08.2024
--	--	---



© Бархатова А.Н. и др., 2024

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89-008.486

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-68-74>

## Полиморфный аффективный психоз: основания для диагностики БАР I типа, шизофрении или отдельной нозологической формы

Александра Николаевна Бархатова, Анна Михайловна Чуркина, Алиса Сергеевна Штейнберг  
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Анна Михайловна Чуркина, [anna\\_churkina@outlook.com](mailto:anna_churkina@outlook.com)

### Резюме

**Обоснование:** в клинической практике известны случаи с неоднократной сменой диагноза аффективного заболевания на диагноз шизофрении, по некоторым данным, более чем у 50% пациентов, длительно болеющих биполярным аффективным расстройством (БАР). Эти наблюдения послужили основанием теории «психопатологического континуума», обозначаемой как феномен перекрытия расстройств аффективного и шизофренического спектра. **Цель:** изучить феномен «синдромального сдвига» при диагностированном биполярном расстройстве I типа с длительным течением и наличием аффективных и шизофреноформных эпизодов. **Пациенты и методы:** обследован 91 пациент с диагнозом БАР I типа, когда в течение заболевания хотя бы в одном из эпизодов наблюдалась не конгруэнтная аффекту психотическая симптоматика, однако диагноз на протяжении заболевания не изменялся. Длительность катамнестического наблюдения составила 12–15 лет. Выделены три группы пациентов: с доминированием аффективных, шизоаффективных или шизофреноформных эпизодов в течении БАР I. Анализ эпизодов и сопоставление этих групп проведены с использованием психометрических шкал (Шкала оценки дистимии Корнелла, Cornell Dysthymia Rating Scale, CDRS; Шкала оценки мании, Young Mania Rating Scale, YMRS; Шкала позитивных и негативных синдромов, Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS; Глобальная оценка функционирования, Global Assessment of Functioning, GAF). **Результаты:** в настоящем исследовании изучались характеристики, сходства и различия эпизодов биполярного аффективного расстройства (БАР) I типа, основанные на анализе данных длительного катамнестического наблюдения пациентов. С учетом доминирования различных видов эпизодов за период течения заболевания выстроены критерии диагностики. Течение было полиморфным, имели место не только аффективные фазы, но и с разной частотой шизоаффективные и шизофреноформные эпизоды. Обнаружены значительные различия в случаях течения заболевания с доминированием расстройств настроения с шизоаффективными и шизофреноформными эпизодами, особенно отчетливо это было в отношении таких параметров как возраст первого обращения и качество глобального функционирования. **Выводы:** течение БАР I типа, несмотря на феноменологическое сходство, обнаруживает устойчивые различия между типами с преобладанием аффективных, шизоаффективных или шизофреноформных эпизодов. Синдромальный сдвиг и зона перекрытия расстройств формируются вследствие «антагонистического влияния» прототипов «расстройств настроения» и шизофреноформных проявлений. Выбор диагностической стратегии должен учитывать полиморфизм БАР, чтобы обеспечить адекватное лечение и профилактику рецидивов, поскольку границы данных диагностических категорий лабильны и проницаемы.

**Ключевые слова:** биполярное расстройство I типа, катамнестическое исследование, синдромальный полиморфизм, шизоаффективное расстройство, шизофреноформные симптомы

**Для цитирования:** Бархатова А.Н., Чуркина А.М., Штейнберг А.С. Полиморфный аффективный психоз: основания для диагностики БАР I типа, шизофрении или отдельной нозологической формы. *Психиатрия*. 2024;22(5):68–74. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-68-74>

RESEARCH

UDC 616.89-008.486

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-68-74>

## Polymorphous Affective Psychosis: Grounds for Diagnosis of Bipolar I Disorder, Schizophrenia, or Separate Nosological Form

Alexandra N. Barkhatova, Anna M. Churkina, Alisa S. Shteinberg  
FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author: Anna M. Churkina, [anna\\_churkina@outlook.com](mailto:anna_churkina@outlook.com)

### Summary

**Background:** According to some data in more than 50% of patients, suffering from bipolar disorder (BD) for a long time, cases of repeated changes in the diagnosis of affective disorder for schizophrenia are known in clinical practice. These observations



served as the basis for the theory of the “psychopathological continuum,” referred to as “the phenomenon of overlapping disorders of the affective and schizophrenic spectra”. **The objective** of the investigation was to study the phenomenon of “syndromal shift” in a diagnosed bipolar I disorder with a long course and the presence of affective and schizophreniform episodes. **Patients and Methods:** A total of 91 patients with diagnoses of bipolar I disorder were examined, whereas during the illness in at least one episode psychotic symptoms incongruent with affect were observed, but the diagnosis did not change during the course of the disease. The duration of follow-up observation was 12–15 years. Three groups of patients were identified as follows: with a predominance of affective, schizoaffective, or schizophreniform episodes. The analysis of episodes and comparison of these groups was carried out using psychometric scales (Cornell Dysthymia Rating Scale, CDRS; Young Mania Rating Scale, YMRS; Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS; Global Assessment of Functioning, GAF). **Results:** this study examined the characteristics, similarities, and differences of bipolar disorder I episodes based on the analysis of the long-term follow-up observation of patients. Diagnostic criteria were developed, taking into account the dominance of different types of episodes during the course of the disease. The course was polymorphic with not only affective phases, but also with schizoaffective and schizophreniform episodes, occurring with varying frequency. Significant differences were found in cases of the course of the disease with a predominance of mood disorders with schizoaffective and schizophreniform episodes. This was especially clear in relation to such parameters as the age of the first appointment with a psychiatrist and the quality of global functioning. **Conclusions:** despite the phenomenological similarity, the course of bipolar disorder I, reveals stable differences between types with a predominance of affective, schizoaffective, or schizophreniform episodes. The syndromal shift and the zone of overlapping disorders are formed as a result of the “antagonistic influence” of the “mood disorders” prototypes and schizophreniform manifestations. The choice of diagnostic strategy should take into account BD polymorphism in order to ensure adequate treatment and prevention of relapses, since the boundaries of these diagnostic categories are labile and permeable.

**Keywords:** bipolar disorder type I, follow-up study, syndromal polymorphism, schizoaffective disorder, schizophreniform symptoms

**For citation:** Barkhatova A.N., Churkina A.M., Shteinberg A.S. Polymorphous Affective Psychosis: Grounds for Diagnosis of Bipolar I Disorder, Schizophrenia, or Separate Nosological Form. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(5):68–74. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-68-74>

## ВВЕДЕНИЕ

Со времени выделения биполярного аффективного расстройства (БАР) как нозологической формы и определения его места в психиатрической систематике в клинической практике неоднократно возникала необходимость смены диагноза у одного и того же пациента, наблюдающегося в течение длительного времени. Эти случаи послужили основанием теории «психопатологического континуума», сформулированной в конце XX в. и позже обозначаемой как «феномен перекрытия двух спектров расстройств — аффективного и шизофренического» [1, 2]. Связь биполярного расстройства I типа с шизофренией с ее многообразием симптомов и синдромов представляет актуальную диагностическую проблему [3, 4]. Симптоматология и клинические признаки, безусловно, только в ограниченной степени подходят для различения прототипов, поскольку клинические совпадения этих видов психической патологии многочисленны. Но также верно и то, что пока мы не можем различить прототипы эндогенного психического заболевания ни на основе нейробиологических, ни на основе генетических данных. В дополнение к клинической реальности этот факт способствовал созданию концепции биполярного спектра (H.S. Akiskal, 2002). Согласно этой концепции, БАР включает случаи расстройств с признаками, не конгруэнтными базовому аффекту, и имеющих «шизофреноподобные» симптомы [5].

Проблемы верификации диагноза связаны прежде всего с отсутствием ясности в понимании проблемы синдромальной оценки основных психических расстройств [6]. Именно поэтому обращает на себя

внимание тот факт, что в немногочисленных исследованиях, опубликованных уже в XXI в., авторы обнаруживают «нозологический сдвиг» более чем у 50% пациентов, длительно болеющих БАР. Исследователи подчеркивают, что смена диагноза определена продолжительностью наблюдения, диагностическими критериями и используемыми в то или иное время определениями. Эти наблюдения послужили основанием теории «психопатологического континуума», сформулированной в конце XX в. и позже обозначаемой как «феномен перекрытия двух спектров расстройств — аффективного и шизофренического». Хотя наблюдаемый синдромальный полиморфизм при БАР является одним из основных положений теории континуума, чаще все же речь идет об аспектах коморбидности различных психических расстройств, смешения двух или более психопатологических прототипов и т.п.

В DSM-5 и МКБ-10 изменения феноменологии эпизодов или синдрома не включены в диагностические категории. Определяющим признаком БАР в этих классификационных системах считается наличие маниакальной симптоматики [7–9]. Однако ни DSM, ни МКБ не комментируют проблему смены эпизодов в течение длительного наблюдения и не могут ответить на вопрос, какой тип расстройства изменяется на шизофреноформное или шизоаффективное.

**Цель:** изучить феномен «синдромального сдвига» при диагностированном БАР I типа с длительным течением и наличием аффективных и шизофреноформных эпизодов. Предполагается тем самым внести вклад в понимание феномена «синдромального сдвига» при БАР I типа.

**Таблица 1.** Общие сведения об обследованных пациентах**Table 1** General information about studied patients

Общее количество пациентов/Total	n = 91
Распределение по полу/Distribution by gender	
Мужчины/Male	n = 47 (51,6%)
Женщины/Female	n = 44 (48,3%)
Возраст первого обращения/Age of first referral	x ; $\bar{m}$ = 31,13 лет (SD 11,44)
Возраст последующего наблюдения/Age of follow-up	x ; $\bar{m}$ = 47,88 лет (SD 12,62)
Длительность проспективного наблюдения/Duration of prospective observation	x ; $\bar{m}$ = 4,83 года (SD 2,46)
Длительность заболевания/Duration of the disease	x ; $\bar{m}$ = 16,84 лет (SD 10,91)
Количество эпизодов/Number of episodes	770
Количество эпизодов, потребовавших стационарного лечения/Number of episodes requiring inpatient treatment	566
Количество эпизодов амбулаторного лечения/Number of outpatient treatment episodes	204

**Таблица 2.** Инструменты оценки расстройств**Table 2** Disorders' assessment instruments

Депрессивные симптомы/Depressive symptoms	Шкала оценки дистимии Корнелла/Cornell Dysthymia Rating Scale (CDRS)
Маниакальные симптомы/Manic symptoms	Шкала оценки мании/Young Mania Rating Scale (YMRS)
Психотические симптомы/Psychotic symptoms	Шкала позитивных и негативных синдромов/Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)
Уровень функционирования/Level of functioning	Глобальная оценка функционирования/Global Assessment of Functioning Scale (GAF)

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Катамнестическое клиническое исследование с последующим проспективным наблюдением выполнено в отделе по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний в период с 1 января 2014 г. по май 2024 г. Обследован 91 пациент в возрасте от 18 до 45 лет, проходивший стационарное и/или амбулаторное лечение с установленным диагнозом БАР (в соответствии с критериями МКБ-10). В целях исследования диагноз был переформулирован в соответствии с критериями DSM-5. Выделены три группы наблюдавшихся в течение заболевания эпизодов: аффективные, шизоаффективные и шизофреноформные (табл. 1).

В соответствии с задачами исследования оценили 770 эпизодов, развившихся между первым обращением и последней точкой проспективного наблюдения (x ;  $\bar{m}$  = 16,84 лет). 566 эпизодов потребовали стационарного лечения, а 204 эпизода — амбулаторного. Диспропорцию между стационарным и амбулаторным лечением можно объяснить особенностями заболевания БАР I типа, при котором рекомендуется госпитализация. Применяемые формализованные шкалы оценки на протяжении всего исследования показаны в табл. 2.

В данном сообщении варианты течения эпизодов оценивались с помощью индекса присутствия симптомов (Symptom Presence Index, SPI), предложенного А. Marneros и соавт. [10]. Индекс присутствия симптомов показывает, как часто отмечается определенная группа эпизодов («аффективный», «шизоаффективный», «шизофреноформный») по отношению к их общему числу у пациента. Индекс SPI для каждого отдельного пациента рассчитывается путем деления

количества упомянутых эпизодов (аффективные, шизоаффективные, шизофреноформные) на общее количество эпизодов<sup>1</sup>.

Для определения статистической достоверности использовали методы статистического анализа для малых выборок с применением критерия Пирсона  $\chi^2$ , который позволял сопоставить распределение теоретических и эмпирических частот, а также критерий Краскела–Уоллиса для сравнения средних величин. Различия считались достоверными, если доверительный интервал находился в пределах  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее частым среди 770 оцененных эпизодов был маниакальный тип (27,5%) (рис. 1), за которым следовали депрессивные эпизоды (24,4%). Частота всех шизоаффективных эпизодов составила 21,9% (шизоманиакальных и шизодепрессивных). Хотя около четверти пациентов (25,6%) имели хотя бы один шизоаффективный или аффективно-смешанный эпизод в течение заболевания, доля чисто аффективно-смешанных эпизодов в общем количестве составила всего 3,7% эпизодов. Почти у трети пациентов (34,1%) был, по крайней мере, один шизофреноформный или шизоаффективный эпизод в течение катамнестического периода.

<sup>1</sup> Максимально возможное значение для любого SPI равно 1; минимально возможное значение равно 0. Например: у пациента в общей сложности семь эпизодов: один депрессивный, четыре шизоаффективных и два шизофреноформных. Таким образом, шизофреноформный SPI будет равен 0,28 (2/7), SPI настроения также 0,14 (1/7), а шизоаффективный SPI 0,57 (4/7). Тип эпизода считается доминирующим в течении, если его SPI больше 0,50.

**Таблица 3.** Мономорфный и полиморфный типы течения у больных БАР I типа  
**Table 3** Monomorphic and polymorphic types of course in patients with BD I

Варианты течения БАР/Variants of the course of bipolar disorder	n	%
Мономорфный тип/Monomorphous type		
Эпизоды мономорфного аффекта (количество)/Episodes of monomorphic affect (number)	24	26,4
Мономорфные шизоаффективные эпизоды(количество)/Monomorphic schizoaffective episodes (number)	14	15,4
Всего/Total	38	41,7
Полиморфный тип (количество)/Polymorphous type (number)	53	58,3
Аффективный и шизоаффективный эпизоды (количество)/Affective and schizoaffective episodes (number)	20	22,0
Аффективные, шизоаффективные и шизофреноформные эпизоды (количество)/Affective, schizoaffective and schizophreniform episodes (number)	15	16,9
Шизоаффективный и шизофреноформный эпизоды (количество)/Schizoaffective and schizophreniform episodes (number)	12	13,2
Аффективные и шизофреноформные эпизоды (количество)/Affective and schizophreniform episodes (number)	6	6,6
Всего (количество)/Total (number)	91	100,0

Как показано на рис. 2, в начале заболевания маниакальные эпизоды также являются наиболее частыми (39%). У 22% пациентов изначально был квалифицирован как шизофреноформный эпизод, но позже в ходе заболевания он был расценен как биполярный.

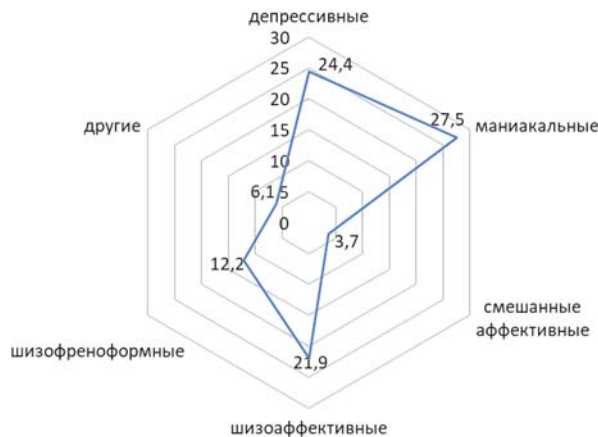
Предполагается, что течение заболевания, включающее один и тот же тип эпизода или же подавляющее большинство эпизодов одного типа, можно обозначить

как мономорфное, тогда как полиморфное течение включает в себя два и более типов эпизодов, фигурировавших на протяжении заболевания. Мономорфными оказались случаи БАР, которые включают только аффективные, либо только шизоаффективные эпизоды. Полиморфным обозначалось течение БАР с различными типами эпизодов — аффективными, наряду с шизоаффективными или шизофреноформными.

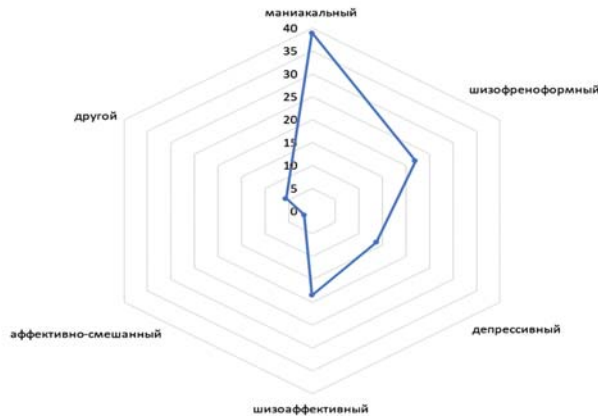
Среди обследованных 91 пациента у 38 (41,7%) наблюдалось мономорфное биполярное течение, а у 58,3% — полиморфное биполярное течение. Разница статистически значима (рис. 3).

Среди 38 пациентов с мономорфным течением у 14 (36,8%) наблюдалось мономорфное расстройство аффекта, а у 24 пациентов (63,2%) — мономорфное шизоаффективное расстройство, как показано в табл. 3.

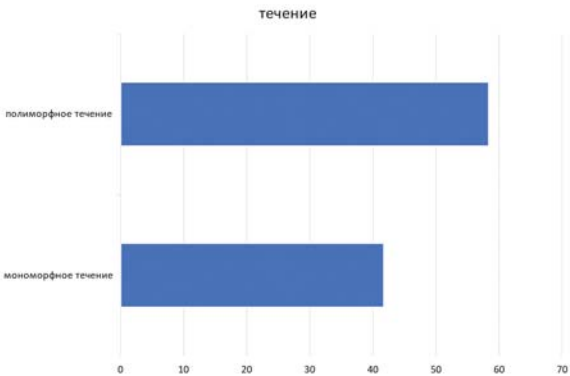
Наиболее распространенной комбинацией при длительном наблюдении оказалось сочетание аффективных и шизоаффективных эпизодов (22,0%), за которыми следует сочетание аффективных/шизоаффективных/шизофреноформных эпизодов (16,9%). Только у 26,4% пациентов с биполярным расстройством I типа не обнаружено симптоматики, не соответствующей



**Рис. 1.** Доля различных типов эпизодов, %  
**Fig. 1** Ratio of different types of Episode, %



**Рис. 2.** Тип первого эпизода  
**Fig. 2** Type of first episode



**Рис. 3.** Мономорфное и полиморфное течение биполярного расстройства I типа ( $\chi^2 = 4,308, p = 0,038$ )  
**Fig. 3** Monomorphous and polymorphous course of bipolar disorders I ( $\chi^2 = 4,308, p = 0,038$ )

**Таблица 4.** Тип течения болезни в зависимости от значения SPI**Table 4** Disease course type depending from SPI

Тип доминирования/Dominance type	Пациенты с БАП/Patients with bipolar disorder (n = 91)
Аффект-доминантный/Affect-dominant (SPI <sub>m</sub> > 0,5)	43 (47,3%)
Шизоаффективно-доминантный/Schizoaffective dominant (SPI <sub>sa</sub> > 0,5)	26 (28,6%)
Шизодоминантный/Schizodominant (SPI <sub>sch</sub> < 0,5)	9 (9,9%)
Не классифицируется/Not classified	13 (14,3%)

**Таблица 5.** Возраст на момент первого обращения, лет**Table 5** Age of first referral, years

Тип доминирования/Dominance type	n	%	Медиана/Median	Минимум/Minimum	Максимум/Maximum
Аффект-доминантный/Affect-dominant	34	37,36	31,50	19	60
Шизоаффективно-доминантный/Schizoaffective dominant	33	36,26	26,00	16	57
Шизодоминантный/Schizodominant	24	26,37	25,00	17	48

Примечание:  $\chi^2 = 4,696$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,096$  (тест Краскела–Уоллиса).

Note:  $\chi^2 = 4,696$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,096$  (Kruskal–Wallis test)

спектру аффективной патологии. Еще 15,4% имели шизоаффективную симптоматику.

Таким образом, мы фактически имеем трихотомию течения БАП. У трети пациентов в течении заболевания наблюдался, по крайней мере, один шизофреноформный эпизод. У другой трети отмечен хотя бы один шизоаффективный эпизод, но ни одного шизофреноформного эпизода. У остальных пациентов не выявлялось шизофреноформной симптоматики, т. е. имели место только аффективные эпизоды без каких-либо дополнительных симптомов.

Приоритетный тип течения, исходя из доминирования аффективных, шизоаффективных или шизофреноформных эпизодов, определялся путем оценки индекса присутствия симптома (SPI). В группе из 91 обследуемого пациента медиана SPI аффективной симптоматики 0,60 (стандартное отклонение (SD) 0,38), шизоаффективной SPI — 0,29 (SD 0,32), а шизофреноформной SPI — 0,12 (SD 0,21).

Оценка доминирования SPI выявила, что у большинства пациентов (табл. 4) с биполярным расстройством (47,3%) преобладали аффективные эпизоды («течение с доминированием аффекта»), тогда как в 28,6% случаев преобладали шизоаффективные эпизоды («шизоаффективно-доминантные»), и только у 9,9% пациентов с биполярным расстройством преобладали шизофреноформные эпизоды («шизодоминантное течение»).

Пациенты с биполярным расстройством I типа с шизодоминантным течением впервые в жизни обращались за терапией в более молодом возрасте ( $x = 26,37$ ), чем пациенты с аффективно-доминантным течением ( $x ; - = 37,36$ ), что в целом согласуется с известными представлениями (табл. 5).

В отношении качества жизни была применена шкала Глобальной оценки функционирования (Global Assessment of Functioning, GAF), на основании которой удалось установить, что пациенты с биполярным расстройством I типа с преобладанием аффективных эпизодов набрали большее количество баллов

по сравнению с другими группами. Обследуемые с преобладанием шизофреноформного течения имели самые низкие показатели по данной шкале. Пациенты с преимущественно шизоаффективным течением занимали промежуточное положение. Квалифицируя исход как неблагоприятный (GAF < 70) и как благоприятный (GAF > 70), мы обнаружили, что почти у двух третей пациентов с аффективными и шизоаффективными эпизодами имел место благоприятный исход. Напротив, большинство пациентов с преобладанием шизофреноформного течения (61,5%) продемонстрировали неблагоприятный исход, однако никаких значимых различий между тремя группами обнаружено не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показывают, что течение БАП у обследованных пациентов более чем в половине случаев оказывается полиморфным, представляя различные варианты сочетания аффективных и шизоаффективных эпизодов. Между тем мономорфное биполярное течение было обнаружено только у одной трети пациентов. Мономорфное биполярное шизоаффективное течение было относительно редким — всего у 15,4% пациентов. Тем не менее наиболее частым типом эпизодов являются аффективные эпизоды, среди которых преобладали маниакальные (27,5%), за ними следовали депрессивные (около 24,4%), а смешанные аффективные эпизоды встречались относительно редко (3,7%). Более четверти от общего числа эпизодов были признаны шизоаффективными, но у 56,0% ( $n = 51$ ) пациентов был, по крайней мере, один шизоаффективный эпизод. Шизоманиакальные эпизоды встречались в два раза чаще, чем шизодепрессивные (около 15% против 7%). Шизоаффективные смешанные эпизоды также встречались редко (около 4%). Хотя шизофреноформные эпизоды встречались не очень часто (только около 12% эпизодов), почти у трети пациентов (31,3%) был, по крайней мере,



один шизофреноформный эпизод в течение катamnестического периода. На основании вышеизложенных данных можно сделать вывод, что, хотя большинство эпизодов при длительном течении БАР относится к группе аффективных, у преобладающего числа пациентов с биполярным расстройством I типа (почти две трети) при длительном течении наблюдается также не конгруэнтная аффекту психотическая симптоматика, проявляющаяся либо в виде шизофреноформных, либо в виде шизоаффективных эпизодов.

У большинства пациентов с БАР (более 54%) заболевание манифестировало аффективным эпизодом, но тем не менее у 22% в первом приступе заболевания присутствовала шизофреноформная, а у 18% — шизоаффективная симптоматика: это означает, что у 40% пациентов с биполярным расстройством I типа было отмечено присутствие не конгруэнтных аффекту психотических симптомов.

Для большинства обследованных пациентов с биполярным расстройством I типа течение оставалось в рамках аффективного континуума расстройств, однако высокую значимость имеет тот факт, что более чем у 27% пациентов большинство оцененных эпизодов включали не конгруэнтные аффекту психотические симптомы, и даже у 7% из них большинство эпизодов квалифицировались как шизофреноформные. По нашему мнению, этот вывод является весомым аргументом в пользу поиска закономерностей течения с выделением отдельной нозологической формы отличной как от БАР, так и от шизоаффективного расстройства и шизофрении.

Таким образом, проведенное катamnестическое и последующее проспективное исследование показывает некоторые существенные различия между пациентами с преобладанием разных эпизодов. Для пациентов с шизоформно-доминирующим течением отмечено более раннее начало. Похожие результаты были получены относительно параметров исхода: по сравнению со случаями с шизофреноформным течением, картина заболевания с преобладанием аффективных расстройств сопровождалась более высоким уровнем глобального функционирования. Случаи с шизоаффективным течением занимали промежуточное положение, при этом имели большее сходство с вариантами заболевания с преобладанием аффективных эпизодов.

Настоящее исследование также подчеркивает актуальность длительных катamnестических наблюдений для понимания феномена «синдромального сдвига», его практических и теоретических последствий. Для реального познания расстройств мы должны учитывать варианты развития, поскольку диагностика означает не только алгоритмическую конструкцию с предполагаемой нейробиологической основой, но также имеет клиническую функцию и служит обоснованием для назначения адекватной терапии.

Одним из важных аспектов, выявленных за последнее столетие психиатрами, интересующимися пролонгированным наблюдением течения психических

расстройств, был так называемый «синдромальный сдвиг» и смена диагноза одной нозологической единицы на другую в течение жизни пациента. Исследования последних трех десятилетий, главным образом при изучении случаев нестабильности диагноза или феноменологической изменчивости расстройства, весьма малочисленны. Безусловно, дефицит исследований и стремление игнорировать клиническую реальность приводит к тому, что случаи заболевания рассматриваются как принадлежащие к широкому спектру психической патологии. Трактовка «синдромального сдвига» влечет за собой различные сомнительные интерпретации — от концепции «единого психоза» до «наложения различных психотических спектров» и «коморбидности отдельных заболеваний». Но эти предположения не являются решением проблемы, по крайней мере, пока нейробиология и генетика не способны различать прототипы и не отвечают текущим операциональным диагностическим запросам.

Возможно, один из подходов к разрешению проблемы состоит в том, чтобы показать, насколько отличаются пациенты, у которых одновременно или последовательно наблюдаются шизофреноформные и аффективные эпизоды. Поиск закономерностей формирования и существования этих отличий приблизит нас к ответам на эти вопросы.

Теоретически можно утверждать, что у пациентов с полиморфным аффективным психозом могут быть, по крайней мере, два сопутствующих расстройства: шизофрения и биполярное расстройство. Следовательно, одновременное проявление обоих заболеваний приведет к «шизоаффективным» эпизодам, в то время как эти же признаки, наблюдающиеся в отдельные периоды времени, образуют прототипические эпизоды. Однако это не может объяснить тот факт, что пациенты с полиморфным течением отличаются от пациентов с прототипическим (шизофрения или БАР) такими показателями как возраст манифестации, начало, исход и т.д. Мы считаем, что более адекватным ответом является то, что «антагонистическое влияние» обоих генетически детерминированных (или совместно детерминированных) расстройств приводит к формированию отдельной категории патологии. Результаты настоящего исследования подтверждают тот факт, что так называемое перекрывание спектров обнаруживает свою траекторию развития и не может быть истолковано только в рамках влияния прототипических расстройств.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Voelker R. What Is Bipolar Disorder? *JAMA*. 2024; 12;331(10):894. doi: 10.1001/jama.2023.24844. PMID: 38363576
2. Uher R, Pavlova B, Najafi S, Adepalli N, Ross B, Howes Vallis E, Freeman K, Parker R, Propper L, Palaniyappan L. Antecedents of major depressive, bipolar, and psychotic disorders: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Neurosci Biobehav*

- Rev. 2024; 160:105625. doi: 10.1016/j.neubiorev.2024.105625. Epub 2024 Mar 15. PMID: 38494121.
3. Петрова НН. Диагностика и терапия биполярного расстройства. *Современная терапия психических расстройств* 2024;2:41–54. doi: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.005  
Petrova NN. Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder. *Sovremennaya Terapiya Psihicheskikh Rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]*. 2024; 2:41–54. (In Russ.). doi: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.005
  4. Шашкова НГ, Сальникова ЛИ, Кирьянова ЕМ. Шизоаффективное расстройство: современное состояние вопроса. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2022;32(3):63–72.  
Shashkova NG, Sal'nikova LI, Kir'yanova EM. Schizoaffective disorder: the current state of the issue. *Social and Clinical Psychiatry*. 2022;32(3):63–72. (In Russ.).
  5. Perugi G, Akiskal HS. The soft bipolar spectrum re-defined: focus on the cyclothymic, anxious-sensitive, impulse-dyscontrol, and binge-eating connection in bipolar II and related conditions. *Psychiatr Clin North Am*. 2002 Dec;25(4):713–737. doi: 10.1016/s0193-953x(02)00023-0. PMID: 12462857.
  6. De Prisco M, Oliva V, Fico G, Radua J, Grande I, Roberto N, Anmella G, Hidalgo-Mazzei D, Fornaro M, de Bartolomeis A, Serretti A, Vieta E, Murru A. Emotion dysregulation in bipolar disorder compared to other mental illnesses: a systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.* 2023; 53(16):7484–7503. doi: 10.1017/S003329172300243X. Epub 2023 Oct 16. PMID: 37842774; PMCID: PMC10951413.
  7. Parker G, Spoelma MJ. A chat about bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2024;26(3):249–254. doi: 10.1111/bdi.13379. Epub 2023 Sep 28. PMID: 37771250.
  8. Brockington IF, Kendell RE, Wainwright S, Hillier VF, Walker J. The distinction between the affective psychoses and schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1979;135:243–248.
  9. Bipolar II Disorder. Modellig, Measuring and Managing (3rd ed.). Cambridge University Press. 2019 Edited by Gordon Parker.
  10. Marneros A, Deister A, Rohde A. Syndrome shift in the long-term course of schizoaffective disorders. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 1988;238(2):97–104. doi: 10.1007/BF00452784

### Сведения об авторах

Александра Николаевна Бархатова, доктор медицинских наук, руководитель отдела, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3805-332X>  
abarkhatova@yandex.ru

Анна Михайловна Чуркина, 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/0000-0002-7453-3155>  
anna\_churkina@outlook.com

Алиса Сергеевна Штейнберг, младший научный сотрудник, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0002-7273-3046>  
guryanalisa@gmail.com

### Information about the authors

Alexandra N. Barkhatova, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Department for studying of endogenous mental disorders and affective states, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3805-332X>  
abarkhatova@yandex.ru

Anna M. Churkina, Cand. Sci. (Med.), Senior researcher, Department for studying of endogenous mental disorders and affective states, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7453-3155>  
anna\_churkina@outlook.com

Alisa S. Shteinberg, Junior researcher, Department for studying of endogenous mental disorders and affective states, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0002-7273-3046>  
guryanalisa@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare about no conflict of interests.

Дата поступления 08.08.2024  
Received 08.08.2024

Дата рецензирования 01.09.2024  
Revised 01.09.2024

Дата принятия 02.09.2024  
Accepted for publication 02.09.2024

## Персонализированный подход к прогнозированию и профилактике клозапин-индуцированного удлинения интервала QT

Р.Ф. Насырова<sup>1,2,3</sup>, А.В. Кидяева<sup>1,3</sup>, В.В. Гречкина<sup>1</sup>, М.М. Петрова<sup>4</sup>, Н.А. Шнайдер<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Институт персонализированной психиатрии и неврологии, Центр общего пользования, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Кафедра психиатрии, общей и клинической психологии, Тульский государственный университет, Тула, Россия

<sup>3</sup> Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Центр коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», Красноярск, Россия

Автор для корреспонденции: Алла Викторовна Кидяева, [alla.kid@mail.ru](mailto:alla.kid@mail.ru)

### Резюме

**Обоснование:** антипсихотики широко используются в психиатрии. Клозапин остается незаменимым антипсихотиком в силу своей эффективности. Однако он обладает достаточно широким спектром нежелательных эффектов, в том числе повышает риск развития удлинения интервала QT — потенциально фатального осложнения, которое может привести к развитию пируэтной желудочковой тахикардии Torsade de Pointes (TdP) и внезапной сердечной смерти. **Цель:** систематизировать информацию для практикующих психиатров о персонализированном подходе к профилактике удлинения интервала QT у пациентов с психическими расстройствами при приеме клозапина. **Методы:** поиск полнотекстовых статей, опубликованных с 01.02.2014 по 01.02.2024, проведен в PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar. **Результаты:** в обзоре проанализированы и обобщены результаты исследований, посвященных влиянию клозапина на интервал QT, роли факторов риска и наследственной предрасположенности в развитии клозапин-индуцированного удлинения интервала QT и тахикардии Torsade de Pointes у пациентов с психическими расстройствами. Основной механизм кардиотоксического действия клозапина заключается в дозозависимом ингибировании калиевых каналов мембраны кардиомиоцитов. Клозапин активно метаболизируется в печени, что может вызывать значительную индивидуальную вариабельность его фармакокинетики. Снижение скорости метаболизма клозапина может привести к росту его концентрации в крови и тем самым повысить риск развития кардиотоксических эффектов. Для снижения риска развития клозапин-индуцированного удлинения интервала QT целесообразно использовать предиктивное фармакогенетическое тестирование. **Заключение:** обобщенные данные о влиянии клозапина на длительность интервала QT, риск развития TdP у пациентов с психическими расстройствами могут быть востребованы психиатрами при подборе дозы и длительности приема клозапина. Предиктивное фармакогенетическое тестирование может способствовать снижению вероятности возникновения потенциально фатальных желудочковых нарушений ритма.

**Ключевые слова:** антипсихотик, клозапин, удлинение интервала QT, кардиотоксичность, фармакогенетическое тестирование, изоферменты цитохрома P450, метаболизм, психическое расстройство

**Для цитирования:** Насырова Р.Ф., Кидяева А.В., Гречкина В.В., Петрова М.М., Шнайдер Н.А. Персонализированный подход к прогнозированию и профилактике клозапин-индуцированного удлинения интервала QT. *Психиатрия*. 2024;22(5):75–86. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-75-86>

### REVIEW ARTICLE

UDC 615.21: 615.065:616-08-06

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-75-86>

## Personalized Approach to Prediction and Prevention Clozapine-Induced QT Prolongation

R.F. Nasyrova<sup>1,2,3</sup>, A.V. Kidyeva<sup>1,3</sup>, V.V. Grechkina<sup>1</sup>, M.M. Petrova<sup>4</sup>, N.A. Shnayder<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Shared Use Center, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Department of Psychiatry, General and Clinical Psychology, Tula State University, Tula, Russia

<sup>3</sup> St. Petersburg State Psychiatric Hospital of Nicholas the Wonderworker, St. Petersburg, Russia

<sup>4</sup> V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Shared Use Center "Molecular and Cellular Technologies", Krasnoyarsk, Russia

Corresponding author: Alla V. Kidyeva, [alla.kid@mail.ru](mailto:alla.kid@mail.ru)

### Summary

**Background:** antipsychotics are widely used in psychiatry. Clozapine remains an indispensable antipsychotic due to its effectiveness. However, it has a wide range of undesirable effect, including an increased risk of QT prolongation, a potentially fatal complication that can lead to Torsade de Pointes (TdP) and sudden cardiac death. **Objective:** to systematize information for practicing psychiatrists about a personalized approach to the prevention of QT interval prolongation in patients with mental disorders when taking clozapine. **Methods:** a search for full-text articles published from 02/01/2014 to 02/01/2024 was carried

out in PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar. **Results:** this review analyzed and summarized the results of studies on the effect of clozapine on the *QT* interval, the role of risk factors and hereditary predisposition in the development of clozapine-induced prolongation of the *QT* interval and Torsade de Pointes in patients with mental disorders. The main mechanism of clozapine's cardiotoxic effect is dose-dependent inhibition of potassium channels in the cardiomyocyte membrane. Clozapine is extensively metabolized in the liver, which may cause significant interindividual variability in its pharmacokinetics. A decrease in the rate of metabolism of clozapine may lead to an increase in its concentration in the blood, and thereby increase the risk of developing cardiotoxic adverse reactions. To reduce the risk of clozapine-induced *QT* prolongation, it is advisable to use predictive pharmacogenetic testing. **Conclusion:** Generalized data on the effect of clozapine on the duration of the *QT* interval and the risk of developing TdP in patients with mental disorders may be needed by psychiatrists when selecting the dose and duration of clozapine. Predictive pharmacogenetic testing can help reduce the incidence of potentially fatal ventricular arrhythmias.

**Keywords:** antipsychotic, clozapine, prolongation of the *QT* interval, cardiotoxicity, pharmacogenetic testing, cytochrome P450 isoenzymes, metabolism, mental disorder

**For citation:** Nasyrova R.F., Kidyayeva A.V., Grechkina V.V., Petrova M.M., Shnayder N.A. Personalized Approach to Prediction and Prevention Clozapine-Induced QT Prolongation. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(5):75–86. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-75-86>

## ВВЕДЕНИЕ

Продолжительность жизни пациентов с хроническими психическими расстройствами короче, чем в общей популяции, более чем на 20 лет [1]. У таких пациентов чаще встречаются сердечно-сосудистые, респираторные и метаболические нарушения [1], при этом наиболее частой причиной смерти являются сердечно-сосудистые заболевания. Предупреждение тяжелых исходов зависит от своевременной, адекватно подобранной терапии и достижения высокого уровня комплаенса пациента. Так как терапия хронических психических расстройств продолжается длительно, нередко в течение всей жизни пациента, психиатр должен оценивать не только эффективность, но и безопасность психофармакотерапии, включая субъективный комфорт пациента при приеме лекарственных средств (ЛС).

Для лечения психических расстройств широко используются психотропные ЛС группы антипсихотиков (АП) [2], которые способны прежде всего редуцировать психотическую (галлюцинаторно-бредовую) симптоматику и психомоторное возбуждение [3]. Доказано, что АП снижают частоту рецидивов психических расстройств и применяются в качестве эффективной поддерживающей терапии длительно, на протяжении многих лет [4].

Несмотря на создание новых АП, проблема АП-индуцированных нежелательных реакций (НР) остается нерешенной [5]. Накопленный опыт прогнозирования и целенаправленной профилактики НР, вызванных АП, свидетельствует о том, что большинство из них можно предотвратить или существенно снизить их частоту и выраженность симптомов [6].

Одной из потенциально жизнеугрожающих НР является АП-индуцированное удлинение интервала *QT*, которое может привести к желудочковой тахикардии типа «пируэт» (Torsade de Pointes, TdP) и внезапной сердечной смерти (ВСС) пациентов с психическими расстройствами [7]. Частота встречаемости АП-индуцированного удлинения интервала *QT* достигает 8%, вдвое превышая среднепопуляционную [8].

Вопрос о предрасположенности к развитию фатальных аритмий в зависимости от степени удлинения

интервала *QT* на фоне приема ЛС различных фармакологических групп продолжает обсуждаться, однако АП-индуцированное удлинение скорректированного (по ЧСС) интервала *QT* (*QTc*) < 5 мс, как правило, не считается проаритмическим, а удлинение на ≥ 20 мс рассматривается как определенный фактор риска TdP [9].

Генетическая предрасположенность к развитию НР, индуцированных АП, обусловлена полиморфизмом однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов, кодирующих ключевые ферменты и белки, участвующие в метаболизме и транспорте АП и их активных метаболитов [10]. Определение индивидуальных особенностей метаболизма пациента с психическим расстройством возможно с помощью фармакогенетического тестирования (ФГТ) [11], что, возможно, объяснит развитие кардиотоксических НР на фоне приема АП [12].

В норме *QTc* составляет 340–450 мс для женщин и 340–430 мс для мужчин [13]. Определение АП-индуцированного удлинения интервала *QTc* продолжает обсуждаться. По одним руководствам, АП-индуцированным удлинением интервала *QTc* считается интервал *QTc* ≥ 500 мс или увеличение интервала *QTc* на ≥ 60 мс по сравнению с исходным интервалом до лечения [13]. По другим — настороженность должны вызывать АП, применение которых связано с удлинением интервала *QTc* от исходного уровня на ≥ 20 мс [14] или ≥ 10 мс [15]. Среди пациентов с психическими расстройствами распространенность удлинения интервала *QTc* ≥ 500 мс варьирует от 0,9 до 2,6% [16]. АП-индуцированное удлинение интервала *QTc* может приводить к развитию потенциально опасной для жизни формы полиморфной желудочковой тахикардии TdP [17]. Вероятно, данные о частоте АП-индуцированной TdP занижены [18]. Одна из причин заключается в том, что для точного диагноза требуется регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) во время нарушения сердечного ритма, что не всегда возможно. Другая причина в том, что значительная часть пациентов не выживает после пароксизма желудочковой аритмии [18]. Женщины подвергаются более высокому риску развития АП-индуцированного TdP, чем мужчины [19]. Однако не уточнен порог удлинения интервала *QTc*, при котором обязательно возникает TdP, хотя интервал *QTc* ≥ 500 мс был связан с двукратным



или трехкратным увеличением риска развития TdP, и каждые 10 мс удлинения интервала QTc увеличивают риск развития TdP примерно на 5–7% [20]. АП-индуцированное удлинение интервала QTc < 5 мс, как правило, не считается проаритмическим, а удлинение на ≥ 20 мс рассматривается как определенный фактор риска TdP [9].

Таким образом, АП-индуцированное удлинение интервала QTc является серьезной междисциплинарной проблемой на стыке между психиатрией и кардиологией, поскольку может в конечном итоге привести к ВСС [3] пациента с психическим расстройством на фоне проводимой психофармакотерапии.

**Цель исследования** — проанализировать и систематизировать информацию для практикующих психиатров о персонализированном подходе к прогнозированию и профилактике удлинения интервала QT и развития Torsade de Pointes у пациентов с психическими расстройствами при приеме клозапина.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск информации проведен в библиографических базах данных PubMed, eLIBRARY.RU и поисковой системе Google Scholar по ключевым словам: «клозапин», «удлинение интервала QT», «clozapine», «prolongation of the QT interval», «Torsade de Pointes». Были проанализированы статьи, опубликованные за последние 10 лет: с 01.03.2014 по 01.03.2024. Повторяющиеся статьи были исключены из данного обзора.

## РЕЗУЛЬТАТ

Несмотря на современные методы лечения, примерно 20–30% больных психическими расстройствами остаются резистентными к психофармакотерапии [1]. Среди множества АП клозапин занимает уникальное место благодаря своей роли при шизофрении, резистентной к терапии, где он зачастую является единственным эффективным методом лечения [21]. Это объясняется уникальным механизмом действия, основанным на его сложной фармакологии [22].

Клозапин впервые был синтезирован в 1958 г. [23]. В 1962 г. были начаты клинические исследования, по результатам которых клозапин в 1971 г. был зарегистрирован для лечения шизофрении в Европе [24]. Этот дибензодиазепиновый АП был классифицирован как первый атипичный АП второго поколения, поскольку, в отличие от АП первого поколения, он проявлял клиническую эффективность без мощной блокады дофаминовых D2-рецепторов, тем самым снижая риск экстрапирамидных НР [25].

Клозапин быстро завоевал популярность благодаря своей эффективности и отсутствию экстрапирамидных НР. Однако вскоре была признана его потенциальная способность вызывать нейтропению и агранулоцитоз, что привело к прекращению его использования. Двойное слепое рандомизированное исследование,

которое продемонстрировало превосходящую эффективность клозапина по сравнению с хлорпромазином [26] при шизофрении, резистентной к терапии, привело к его повторному появлению в психиатрической практике в 1989 г. в Европе и в 1990 г. в США [24].

Клозапин действует как антагонист дофаминовых, серотониновых, альфа-адренергических, гистаминовых H1 и холинергических рецепторов, обладая самым высоким сродством к дофаминовым рецепторам D4 и слабым сродством к рецепторам D2 [23].

Современные руководства рекомендуют клозапин для лечения шизофрении, резистентной к терапии, при риске повторного возникновения суицидального поведения у пациентов с шизофренией или шизоаффективным психозом [27], а также для коррекции психотических расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона [28].

Имеются доказательства того, что клозапин превосходит любой другой АП в снижении частоты госпитализаций и смертности от всех причин [24].

Однако клозапин назначают только 10–20% подходящих пациентов из-за широкого спектра НР [29]. В частности, зарубежные исследования показали высокий риск удлинения интервала QTc и развития TdP при приеме клозапина [8, 16, 30, 31, 32].

Так, обсервационное исследование М.Е. Friedrich и соавт. (2020) [8] было основано на данных AMSP (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie), многоцентровой программы надзора за ЛС в Австрии, Германии и Швейцарии, согласно требованиям которой регистрировали тяжелые НР, возникшие при приеме ЛС у пациентов психиатрических стационаров. В период с 1993 по 2013 г. под наблюдением находились в общей сложности 404 009 стационарных пациентов, из них 291 510 получали лечение АП в режиме моно- или политерапии в средних терапевтических дозах. За указанный период времени было зарегистрировано 376 случаев тяжелых сердечно-сосудистых НР, что соответствует относительной частоте 0,13%. Исследование показало, что частота возникновения НР со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе удлинение интервала QTc, при приеме клозапина была одной из самых высоких (0,23%,  $p < 0,001$ ). В целом, 30% НР среди АП второго поколения были вызваны клозапином [8].

В. Salvati и соавт. (2022) [16] проанализировали демографическую, клиническую, антропометрическую, лабораторную и электрокардиографическую информацию, извлеченную из электронных записей когорты пациентов, госпитализированных в психиатрический стационар Италии в период с 1 июля 2017 г. по 22 июля 2019 г. Всего было включено 597 пациентов. У 1,4% было зарегистрировано удлинение интервала QTc > 500 мс, у 11,6% — интервал QTc > 460 мс. Доля женщин с интервалом QTc > 470 мс составила 3,6%, мужчин с интервалом QTc > 450 мс — 7,3%. В многомерной модели лечение клозапином (бета-распределение ( $\beta$ ) = 14,43, Р-значение ( $P$ ) = 0,003) было связано с удлинением интервала QTc [16].

S.R. Beach и соавт. (2018) [30] в несистематическом обзоре на основании анализа публикаций, найденных с помощью структурированного поиска PubMed с 2012 по 2018 г., показали клинически значимое удлинение интервала QTc при приеме клозапина [30].

В исследовании Y.T. Xiang и соавт. (2015) [31] изучали тенденции удлинения интервала QTc у стационарных пациентов с шизофренией в Китае, Гонконге, Тайване в период с 2004 по 2008/2009 г., а также его независимые демографические и клинические корреляты. Данные о 3482 госпитализированных пациентах с шизофренией (2004 г. — 1826 пациентов и 2008/2009 гг. — 1656 пациентов) были собраны путем анализа стационарных карт в течение одного месяца. Социально-демографические и клинические характеристики пациентов, назначения психотропных ЛС и интервал QTc регистрировали с использованием стандартизированного протокола и процедуры сбора данных. Частота удлинения интервала QTc (> 456 мс) составила 2,4% во всей выборке. Множественный логистический регрессионный анализ всей выборки показал, что клозапин часто вызывал удлинение интервала QTc (отношение шансов (ОШ) 2,4; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,4–4,2) [31].

Е. Raschi и соавт. (2016) [32] проанализировали НР, ассоциированные с АП-индуцированной TdP, в трех национальных системах спонтанной отчетности о НР в Европейском Союзе, в том числе: Итальянской системе спонтанной отчетности (1969–2010 гг.); Немецкой системе спонтанной отчетности (2005–2010 гг.); Французской системе спонтанной отчетности (2000–2010 гг.). Кроме того, авторы идентифицировали потенциальные сигналы индуцирования TdP посредством комбинированной оценки литературы. Для выделения НР, связанных с TdP, была применена общая стратегия поиска: 1) TdP; 2) удлинение интервала QT; 3) фибрилляция желудочков/тахикардия; 4) ВСС. В результате было показано, что спонтанные отчеты о клозапин-индуцированном удлинении интервала QT и развитии TdP были зарегистрированы в двух из трех национальных систем спонтанной отчетности, хотя общее число зарегистрированных случаев было невелико (5 — во Франции, 8 — в Германии, 0 — в Италии) [32].

Однако, согласно клиническим рекомендациям Британского общества сердечного ритма (British Heart Rhythm Society) по ведению пациентов, у которых развивается удлинение интервала QT при приеме АП (Clinical Practice Guidelines on the Management of Patients Developing QT Prolongation on Antipsychotic Medication [3]), клозапин оказывает незначительное влияние на интервал QTc, вызывая его удлинение в терапевтических дозах < 10 мс, а > 10 мс только при передозировке. Также авторы этого документа не рекомендуют отмену клозапина, в отличие от других АП, даже если интервал QTc значительно удлинен (> 500 мс), так как у пациента резко и быстро произойдет рецидив психического расстройства [3].

Согласно сайту CredibleMeds, разработанному специалистами Аризонского центра образования и исследований в области фармакотерапии (Arizona Center for Education and Research on Therapeutics, AzCERT) [33], клозапин относится к группе ЛС с «возможным риском», а именно — веские доказательства подтверждают вывод о том, что эти АП могут вызывать удлинение интервала QT, но в настоящее время недостаточно доказательств того, что эти АП при использовании в соответствии с официальными указаниями в инструкции связаны с риском развития TdP.

Предполагаемым механизмом удлинения интервала QTc при приеме клозапина является ингибирование быстрого калиевого тока замедленного выпрямления (IKr), обусловленное блокадой калиевых каналов hERG (по новой номенклатуре Kv11.1) [34]. Хотя эта гипотеза подвергается критике некоторыми исследователями, не обнаружившими прямой связи между ингибированием IKr, степенью удлинения интервала QTc и риском развития TdP [35], рассматриваемый механизм кардиотоксичности клозапина наиболее вероятен.

Помимо этого, клозапин может повышать чувствительность кардиомиоцитов к эффекту удлинения интервала QTc других одновременно принимаемых с ним АП [36], а также может вызывать клозапин-индуцированный миокардит [23], факторами риска развития которого являются генетический полиморфизм, влияющий на метаболизм ЛС, одновременный прием с другими психотропными ЛС и быстрое титрование дозы [23].

В исследование К. Kim и соавт. (2022), проводившееся в Корее, было включены 111 пациентов, принимавших клозапин [37]. Удлинение интервала QTc было зарегистрировано у 31,3% мужчин и 23,2% женщин. Многомерная логистическая регрессия показала, что уровень клозапина в крови может быть прогностическим фактором удлинения интервала QTc ( $p = 0,018$ ). Увеличение концентрации клозапина в крови выше терапевтического диапазона (> 600 нг/мл) было связано с высоким риском удлинения интервала QTc (ОШ 6,5; 95% ДИ 1,7–25,2;  $p = 0,006$ ). Имела место прямая корреляция между дозой клозапина и длительностью интервала QTc [37].

Терапевтический диапазон клозапина составляет от 350 до 600 нг/мл [21]. Концентрация клозапина в сыворотке крови менее 350 нг/мл может объяснять плохой ответ на лечение и быстрый рецидив психического расстройства, а увеличение концентрации свыше 600 нг/мл связано с повышением риска кардиотоксичности.

После приема внутрь клозапин всасывается из желудочно-кишечного тракта на 90–95% [38]. Значительная межиндивидуальная вариабельность фармакокинетики клозапина обусловлена интенсивным метаболизмом в печени. В неизмененном виде клозапин обнаруживается в моче и кале лишь в следовых количествах [39]. Основными путями метаболизма являются деметилирование до N-десметилклозапина и окисление до N-оксида клозапина. Эксперименты *in vitro* показывают, что на изофермент CYP3A4 приходится

**Таблица 1.** Ключевые ферменты и белки, участвующие в метаболизме и транспорте клозапина  
**Table 1** Key enzymes and proteins involved in the metabolism and transport of clozapine

Путь метаболизма	Фермент	Ген (OMIM)	Хромосома (локализация)	Ссылки
Р-окисление	Основные ферменты окисления			[55–57]
	Изофермент 1A2 цитохрома P450	CYP1A2 (124060)	15q24.1 (GRCh38): 15:74,748,845-74,756,607	
	Изофермент 3A4 цитохрома P450	CYP3A4 (124010)	7q22.1 (GRCh38): 7:99,756,967-99,784,184	
	Дополнительные (вспомогательные) ферменты окисления			
	Изофермент 3A5 цитохрома P450	CYP3A5 (605325)	7q22.1 (GRCh38): 7:99,648,194-99,679,996	
	Изофермент 2C9 цитохрома P450	CYP2C9 (601130)	10q23.33 (GRCh38): 10:94,938,658-94,990,091	
	Изофермент 2C19 цитохрома P450	CYP2C19 (124020)	10q23.33 (GRCh38): 10:94,762,681-94,855,547	
	Изофермент 2D6 цитохрома P450	CYP2D6 (124030)	22q13.2 (GRCh38): 22:42,126,499-42,130,810	
	Изофермент 2E1 цитохрома P450	CYP2E1 ( 124040)	10q26.3 (GRCh38): 133,520,406-133,561,220	
	Диметиланилин монооксигеназа 3	FM03 (136132)	1q24.3 (GRCh38): 171,090,901-171,117,819	
Глюкуронидация	УДФ-глюкуронозилтрансфераза 1-1	UGT1A1 ( 191740)	2q37.1 (GRCh38): 233,760,270-233,773,300	[55–57]
	УДФ-глюкуронозилтрансфераза 1-3	UGT1A3 ( 606428)	2q37.1 (GRCh38): 233,729,042-233,773,300	
	УДФ-глюкуронозилтрансфераза 1-4	UGT1A4 (606429)	2q37.1 (GRCh38): 2: 233,718,736-233,773,300	
	УДФ-глюкуронозилтрансфераза 2B10	UGT2B10 ( 600070)	4q13.2 (GRCh38): 68,815,994-68,832,023	
Транспорт (эф-флюкс через гематоэнцефалический барьер)	Белок множественной лекарственной устойчивости (Р-гликопротеин)	ABCB1 (171050)	7q21.12 (GRCh38): 7:87,503,017-87,713,295	[55–57]
	Белок, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (ABCC1)	ABCC1 (158343)	16p13.11 (GRCh38): 15,949,138-16,143,257	
	Белок устойчивости рака молочной железы (ABCG2)	ABCG2 (603756)	4q22.1 (GRCh38): 88,090,264-88,231,626	
	Представитель 1 семейства 22 белков переносчиков растворенных веществ	SLC22A1 (602607)	6q25.3 (GRCh38): 160,121,815-160,158,718	
	Представитель 2 семейства 22 белков переносчиков растворенных веществ	SLC22A2 ( 602608)	6q25.3 (GRCh38): 160,171,061-160,277,638	
	Представитель 3 семейства 22 белков переносчиков растворенных веществ	SLC22A3 ( 604842 )	6q25.3 (GRCh38): 160,348,378-160,452,577	

около 70% клиренса клозапина, на CYP1A2 — около 15% и по 5% или менее на каждый из CYP2C19, CYP2C8 и диметиланилин-монооксигеназу-3 (FM03) [40]. Роль CYP2D6 в метаболизме клозапина незначительна [41]. Основным катализатором окисления клозапина до N-оксид *in vivo* считается CYP1A2, несмотря на способность некоторых изоферментов (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, FM03) генерировать N-оксид *in vitro* [41]. Исследования *in vivo* показывают, что определенную роль также могут играть изоферменты CYP3A5 и CYP3A43 [40, 42].

Среди метаболитов только N-десметилклозапин обладает фармакологической активностью [43]. Его эффект подобен действию клозапина, но значительно слабее и менее длителен. Было установлено, что низкий показатель соотношения клозапина и N-десметилклозапина ассоциирован с более высокими показателями рабочей памяти и исполнительных функций у пациентов с шизофренией [43]. N-оксид клозапина неактивен и может метаболизироваться обратно в клозапин [44]. В моче пациентов, принимавших клозапин, были обнаружены и другие метаболиты, но их клиническое значение пока неясно. За счет умеренного метаболизма при «первом прохождении» через печень,

абсолютная биодоступность клозапина составляет 50–60% [45]. Связывание клозапина с белками плазмы крови составляет примерно 95% [38]. Около 50% принятой дозы клозапина выводится в виде метаболитов почками и 30% — через кишечник [39].

В целом доза АП, возраст, пол пациента и интенсивность курения объясняют примерно 50% вариабельности уровня клозапина в плазме крови, а остальные 50% ассоциированы с генетически обусловленной активностью изоферментов, метаболизирующих это ЛС [46]. Курение влияет на концентрацию клозапина в крови, понижая ее примерно на 20–30% за счет индукции CYP1A2. После прекращения курения эффективность клозапина увеличивается более чем на 50% [40]. Сильные ингибиторы CYP1A2 могут значительно повышать концентрацию клозапина в крови и приводить к фатальным взаимодействиям [47]. Кроме того, провоспалительные цитокины, вырабатываемые в организме пациента под воздействием инфекционного агента, могут ингибировать CYP1A2, что также усиливает действие клозапина [48].

Уровень клозапина в плазме крови у мужчин ниже, чем у женщин [49]. Более высокая концентрация этого ЛС наблюдается у лиц старше 45 лет по сравнению

с более молодыми пациентами [40]. У беременных женщин выявлено незначительное снижение концентрации клозапина в плазме, что, вероятно, обусловлено тем, что во время беременности происходит индукция CYP3A4 и, как следствие, ускоряется метаболизм этого АП [50].

Анализ трансмембранного транспорта клозапина проводился на различных типах клеток, но не дал четкого представления о том, какие белки-транспортеры участвуют в эффлюксе этого АП. Исследование с помощью позитронно-эмиссионной томографии клозапина, меченного  $C^{11}$ , показало, что клозапин эффективно транспортируется через гематоэнцефалический барьер в головной мозг при внутривенном введении [51], однако ответственные за его эффлюкс переносчики не были идентифицированы.

Транспорт клозапина в печени может катализироваться белком SLC22A1 [40]. В экспериментах *in vitro* клозапин также взаимодействовал с транспортерами SLC22A2 и SLC22A3 [40].

Участие Р-гликопротеина, кодируемого геном *ABCB1*, в транспорте клозапина дискуссионно. Ранние эксперименты *in vitro* с клетками CaCo2 (линия кишечных клеток) показали, что клозапин и N-десметилклозапин являются субстратами с низким сродством к *ABCB1* и ингибиторами *ABCB1*-опосредованного транспорта талинола [40]. Однако в более поздних публикациях сообщалось, что клозапин не является ни субстратом, ни ингибитором *ABCB1* [41].

Установлено, что в транспорте клозапина участвует белок ABCG2 [41]. Также в транспорте АП, вероятно, принимает участие белок ABCC1 [52] (табл. 1, рис. 1).

Среди пациентов с психическими расстройствами в зависимости от скорости метаболизма клозапина можно идентифицировать пять фармакогенетических фенотипов: экстенсивный (ЭМ), медленный (ММ), промежуточный (ПМ), быстрый (БМ) и сверхбыстрый (СБМ) метаболизаторы [11] (рис. 2).

Снижение скорости метаболизма ЛС у ММ и ПМ может привести к росту концентрации клозапина в крови, что повышает риск развития НР, в том числе удлинения интервала QTc. Чтобы это предотвратить, целесообразно использовать предиктивное фармакогенетическое тестирование (ФГТ), которое проводится до назначения клозапина. Оно позволяет определить носительство нефункциональных аллельных вариантов генов, кодирующих ключевые ферменты метаболизма клозапина, влияющих таким образом на скорость метаболизма клозапина, и предсказать безопасность его применения у конкретного пациента. Это один из методов персонализированной медицины, который может помочь практикующим психиатрам выбрать оптимальную дозу клозапина для каждого пациента на основе его фармакогенетического профиля [11].

Несмотря на то что ФГТ все больше внедряется в психиатрическую практику в связи с разработкой и повышением доступности скрининговых и расширенных ФГТ-панелей, предиктивное ФГТ все еще не имеет широкого распространения. Большинство психиатров продолжает подбирать дозу клозапина эмпирически или использует реактивное ФГТ у пациентов с длительным анамнезом НР и/или терапевтической резистентностью к клозапину [53], хотя предиктивное ФГТ экономически и клинически более целесообразно.

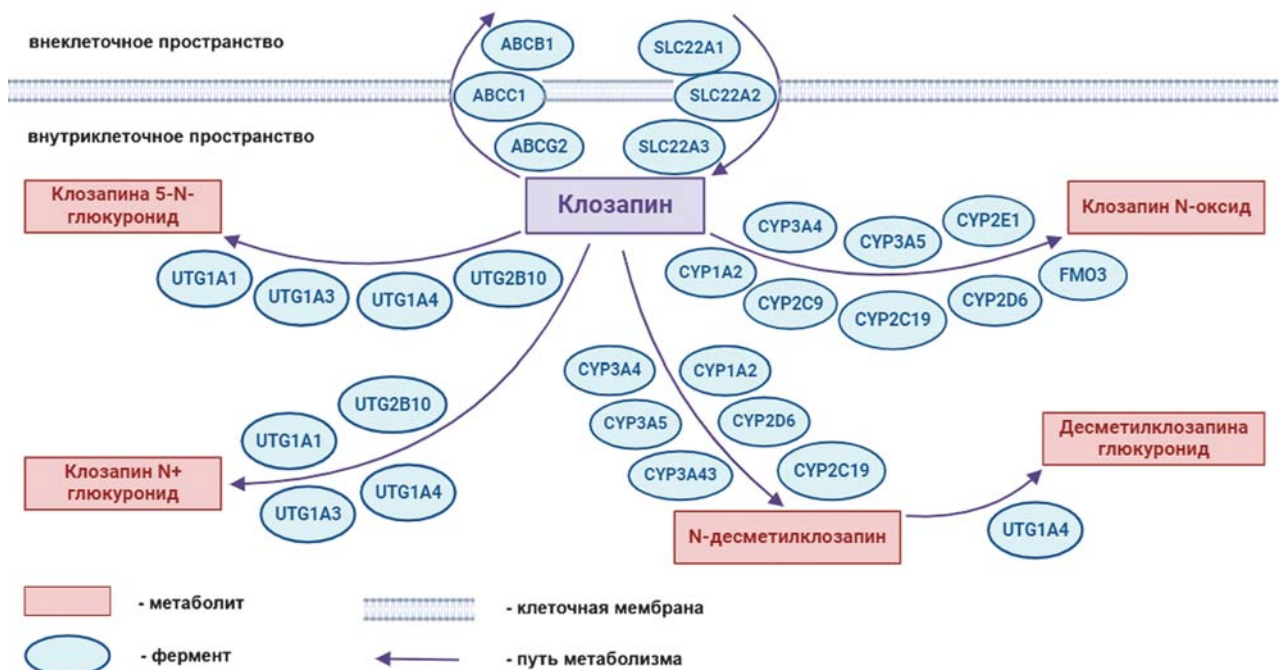
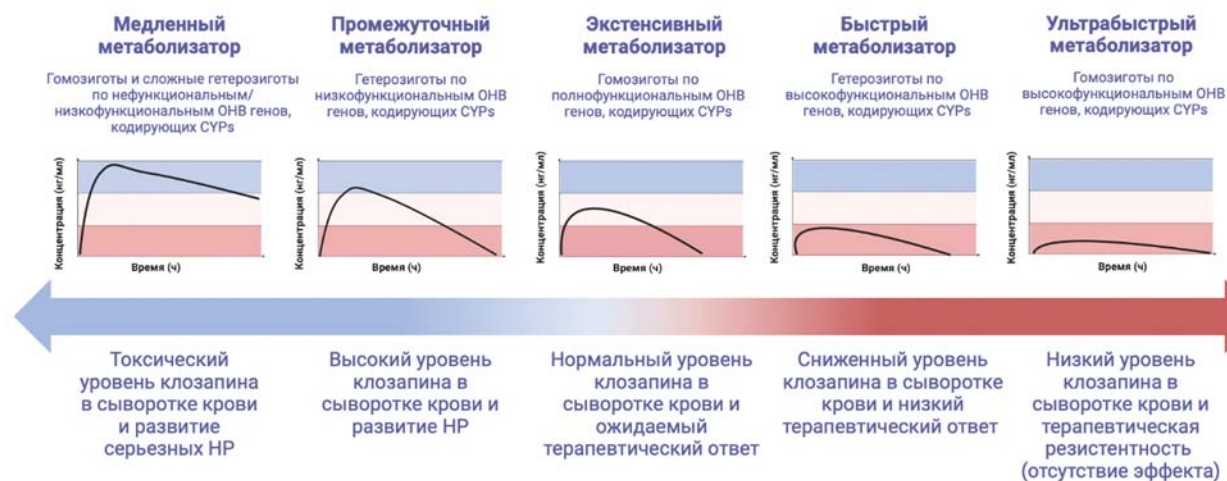


Рис. 1. Пути метаболизма и транспорта клозапина в печени

Fig. 1 Pathways of metabolism and transport of clozapine in the liver





**Рис. 2.** Варианты скорости метаболизма клоzapина в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования пациентов

**Примечания:** НР — нежелательная реакция, ОНВ — однонуклеотидный вариант, CYPs — изоферменты цитохрома P450; голубая полоса — токсический уровень клоzapина; желтая полоса — терапевтический уровень клоzapина; красная полоса — субтерапевтический уровень клоzapина.

**Fig. 2** Variations in the rate of metabolism of clozapine depending on the results of pharmacogenetic testing of patients  
**Notes:** AR — adverse reaction, SNV — single nucleotide variant, CYPs — cytochrome P450 isoenzymes; the blue band indicates the toxic level of clozapine; the yellow band indicates the therapeutic level of clozapine; the red band indicates the subtherapeutic level of clozapine.

Подбор оптимальной дозы АП, основанный на результатах ФГТ, позволяет предупредить развитие НР и повысить безопасность терапии, что позволяет уменьшить дозы клоzapина у ММ и ПМ, а также экономические затраты на лечение НР.

Для снижения риска развития кардиотоксических НР в некоторых руководствах рекомендуется проводить базовую ЭКГ до начала лечения, избегать терапии клоzapин у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QTc, у лиц со стойким удлинением QTc  $\geq 500$  мс, а также консультировать у кардиолога пациентов из группы повышенного риска, например, с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [23].

Однако, несмотря на потенциально летальную кардиотоксичность, ассоциированную с приемом клоzapина, за рубежом пока нет рекомендаций по периодическому мониторингу ЭКГ на предмет изменений, которые могли бы предвещать развитие жизнеугрожающих желудочковых аритмий [23].

В России косвенный мониторинг ЭКГ при приеме клоzapина осуществлялся благодаря Стандарту специализированной медицинской помощи при шизофрении, острой (подострой) фазе, с резистентностью, инtolерантностью к терапии, утвержденному Приказом Минздрава России от 20 декабря 2012 г. №1233н [54], согласно которому регистрация, расшифровка, описание и интерпретация ЭКГ проводились каждые 20 дней. Однако приказом Минздрава России от 30 июля 2024 г. №397Н настоящий документ признан утратившим силу с 13 сентября 2024 г., а область применения клоzapина

значительно шире. В связи с этим отсутствие четких указаний в инструкции по применению клоzapина и клинических рекомендаций по регулярному мониторингу ЭКГ при приеме этого АП может приводить к недостаточному прогнозированию и профилактике клоzapин-индуцированных кардиотоксических НР.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что клоzapин может вызывать удлинение интервала QTc и повышать риск развития TdP посредством дозозависимого ингибирования калиевых каналов мембраны кардиомиоцитов. Для снижения риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий с последующей внезапной сердечной смертью целесообразно проведение электрокардиографического исследования до назначения клоzapина с оценкой исходной длительности интервала QTc и последующий регулярный мониторинг изменения длительности интервала QTc при приеме клоzapина. Вариабельность концентрации клоzapина в крови зависит от принимаемой дозы этого антипсихотика, возраста, пола, курения, но в наибольшей степени от фармакогенетического фенотипа пациента. Исходя из этого, для уменьшения вероятности кардиотоксических нежелательных реакций целесообразно использовать предиктивное фармакогенетическое тестирование с оценкой основных путей Р-окисления (гены CYP1A2 и CYP3A4), а также других ферментов метаболизма клоzapина.

В настоящее время недостаточно информации о белках-транспортерах, субстратами которых является клозапин, а данные экспериментов *in vitro* и *in vivo* противоречивы. В связи со значимым влиянием этих белков на эффективность и безопасность антипсихотической терапии необходимы дальнейшие исследования, направленные на уточнение транспортеров клозапина и включение в фармакогенетическую панель их распространенных генетических полиморфизмов, ассоциированных со значительным снижением или отсутствием функциональной активности.

Такой персонализированный подход может помочь практикующему психиатру индивидуализировать дозу клозапина, исходя из имеющихся у пациента факторов риска, и минимизировать вероятность развития клозапин-индуцированного удлинения интервала QTc и фатальных исходов при терапии хронического психического расстройства.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Khasanova AK. Pharmacogenetic factors of clozapine-induced metabolic syndrome. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2023;3(2):38–47. doi: 10.52667/2712-9179-2023-3-2-38-47
2. Gorobets LN, Semenova ND, Litvinov AV. Application of antipsychotic medication: gender differences in tolerance and medication response. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;2(2):57–66. doi: 10.52667/2712-9179-2022-2-2-57-66
3. Lambiase PD, de Bono JP, Schilling RJ, Lowe M, Turley A, Slade A, Collinson J, Rajappan K, Harris S, Collison J, Carpenter V, Daw H, Hall A, Roberts E, Holding S, Paisley J, Sopher M, Wright I, Wiles B, Murgatroyd F, Taylor D. British heart rhythm society clinical practice guidelines on the management of patients developing QT prolongation on antipsychotic medication. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2019;8(3):161–165. doi: 10.15420/aer.2019.8.3.G1
4. Wunderink L. Personalizing antipsychotic treatment: evidence and thoughts on individualized tailoring of antipsychotic dosage in the treatment of psychotic disorders. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2019;9:2045125319836566. doi: 10.1177/2045125319836566
5. Vaiman EE, Linova LP. Antipsychotic-induced parkinsonism and dyskinesia in a 43-years old male with schizophrenia: clinical case. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2023;3(1):48–52. doi: 10.52667/2712-9179-2023-3-1-48-52
6. Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon R, Howes OD. Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology*. 2020;172:107704. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107704
7. Остроумова ОД, Голобородова ИВ. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):62–67. doi: 10.26442/20751753.2019.5.190415
8. Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):62–67. (In Russ.). doi: 10.26442/20751753.2019.5.190415
9. Friedrich ME, Winkler D, Konstantinidis A, Huf W, Engel R, Toto S, Grohmann R, Kasper S. Cardiovascular adverse reactions during antipsychotic treatment: results of AMSP, a drug surveillance program between 1993 and 2013. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020;23(2):67–75. doi: 10.1093/ijnp/pyz046
10. Shnayder NA, Kidyaeva AV, Vaiman EE, Asadullin AR, Petrova MM, Kaskaeva DS, Matyushin GV, Evsyukov AA, Galko EV, Garganeeva NP, Chumakova GA, Lareva NV, Neznanov NG, Nasyrova RF. Role of pharmacokinetics and pharmacogenetics of antidepressant-induced prolongation of the QT interval and Torsade de Pointes in patients with mental disorders. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2023;3(2):72–119. doi: 10.52667/2712-9179-2023-3-2-72-119
11. Nasyrova RF, Shnayder NA, Osipova SM, Khasanova AK, Efremov IS, Al-Zamil M, Petrova MM, Narodova EA, Garganeeva NP, Shipulin GA. Genetic predictors of antipsychotic efflux impairment via blood-brain barrier: role of transport proteins. *Genes*. 2023;14(5):1085. doi: 10.3390/genes14051085
12. Клиническая психофармакогенетика / под ред. Р.Ф. Насыровой, Н.Г. Незнанова. СПб.: Издательство ДЕАН, 2019. 405 с. Clinical psychopharmacogenetics, ed. R.F. Nasyrova, N.G. Neznanova. SPb.: DEAN Publishing House, 2019. 405 p. (In Russ.). ISBN 978-5-6043573-7-8
13. Zhuravlev NM, Otmachov AP, Bartasinskaya AE. Clinical case of a 36-year-old patient with paranoid schizophrenia and drug-induced QT prolongation. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;2(2):78–83. doi: 10.52667/2712-9179-2022-2-2-78-83
14. Клинические рекомендации «Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть». Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. Clinical recommendations “Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death”. Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. (Accessed on February 4, 2024). Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/569\\_1#doc\\_a2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/569_1#doc_a2)
15. Khatib R, Sabir FRN, Omari C, Pepper C, Tayebjee MH. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice. *Postgrad Med J*. 2021;97(1149):452–458. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138661
16. Rochester MP, Kane AM, Linnebur SA, Fixen DR. Evaluating the risk of QTc prolongation associated with antidepressant use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf*. 2018;9(6):297–308. doi: 10.1177/2042098618772979

16. Salvati B, Miola A, Toffanin T, Pigato G, Pavan C, Favaro A, Sambataro F, Solmi M. Prevalence and risk factors for QTc prolongation in acute psychiatric hospitalization. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2022; 24(1):21m02915. doi: 10.4088/PCC.21m02915
17. Christensen L, Turner JR, Peterson GM, Naunton M, Thomas J, Yee KC, Kosari S. Identification of risk of QT prolongation by pharmacists when conducting medication reviews in residential aged care settings: a missed opportunity? *J Clin Med.* 2019;8(11):1866. doi: 10.3390/jcm8111866
18. Danielsson B, Collin J, Nyman A, Bergendal A, Borg N, State M, Bergfeldt L, Fastbom J. Drug use and torsades de pointes cardiac arrhythmias in Sweden: a nationwide register-based cohort study. *BMJ Open.* 2020;10(3):e034560. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034560
19. Salem JE, Dureau P, Bachelot A, Germain M, Voiriot P, Lebourgeois B, Trégouët DA, Hulot JS, Funck-Brentano C. Association of oral contraceptives with drug-induced QT interval prolongation in healthy nonmenopausal women. *JAMA Cardiol.* 2018;3(9):877–882. doi: 10.1001/jamacardio.2018.2251
20. Li M, Ramos LG. Drug-induced QT prolongation and Torsades de Pointes. *P T.* 2017; 42(7):473–477. PMID: 28674475
21. de Leon J, Schoretsanitis G, Smith RL, Molden E, Solismaa A, Seppälä N, Kopeček M, Švancer P, Olmos I, Ricciardi C, Iglesias-Garcia C, Iglesias-Alonso A, Spina E, Ruan CJ, Wang CY, Wang G, Tang YL, Lin SK, Lane HY, Kim YS, Kim SH, Rajkumar AP, González-Esquivel DF, Jung-Cook H, Baptista T, Rohde C, Nielsen J, Verdoux H, Quiles C, Sanz EJ, De Las Cuevas C, Cohen D, Schulte PFJ, Ertuğrul A, Anıl Yağcıoğlu AE, Chopra N, McCollum B, Shelton C, Cotes RO, Kaithi AR, Kane JM, Farooq S, Ng CH, Bilbily J, Hiemke C, López-Jaramillo C, McGrane I, Lana F, Eap CB, Arrojo-Romero M, Rădulescu FŞ, Seifritz E, Every-Palmer S, Bousman CA, Bebawi E, Bhattacharya R, Kelly DL, Otsuka Y, Lazary J, Torres R, Yecora A, Motuca M, Chan SKW, Zolezzi M, Ouanes S, De Berardis D, Grover S, Procyshyn RM, Adebayo RA, Kirilochov OO, Soloviev A, Fountoulakis KN, Wilkowska A, Cabała WJ, Ayub M, Silva A, Bonelli RM, Villagrán-Moreno JM, Crespo-Facorro B, Temmingh H, Decloedt E, Pedro MR, Takeuchi H, Tsukahara M, Gründer G, Sagud M, Celofiga A, Ignjatovic Ristic D, Ortiz BB, Elkis H, Pacheco Palha AJ, Llerena A, Fernandez-Egea E, Siskind D, Weizman A, Masmoudi R, Mohd Saffian S, Leung JG, Buckley PF, Marder SR, Citrome L, Freudenreich O, Correll CU, Müller DJ. An international adult guideline for making clozapine titration safer by using six ancestry-based personalized dosing titrations, CRP, and clozapine levels. *Pharmacopsychiatry.* 2022;55(2):73–86. doi: 10.1055/a-1625-6388
22. Yin J, Barr AM, Ramos-Miguel A, Procyshyn RM. Antipsychotic induced dopamine supersensitivity psychosis: a comprehensive review. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15(1):174–183. doi: 10.2174/1570159x14666160606093602
23. Adetiloye AO, Abdelmottaleb W, Ahmed MF, Victoria AM, Ozbay MB, Valencia Manrique JC, Alaameri R, Badero O, Mushiyevev S. Clozapine-induced myocarditis in a young man with refractory schizophrenia: case report of a rare adverse event and review of the literature. *Am J Case Rep.* 2022; 23:e936306. doi: 10.12659/AJCR.936306
24. Mijovic A, MacCabe JH. Clozapine-induced agranulocytosis. *Ann Hematol.* 2020;99(11):2477–2482. doi: 10.1007/s00277-020-04215-y
25. Khokhar JY, Henricks AM, Sullivan EDK, Green AI. Unique effects of clozapine: a pharmacological perspective. *Adv Pharmacol.* 2018;82:137–162. doi: 10.1016/bs.apha.2017.09.009
26. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45(9):789–796. doi: 10.1001/archpsyc.1988.01800330013001
27. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, Servis M, Walaszek A, Buckley P, Lenzenweger MF, Young AS, Degenhardt A, Hong SH. The American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2020;177(9):868–872. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.177901
28. Государственный регистр лекарственных средств. Клозапин [State register of medicines. Clozapine]. (Accessed on March 1, 2024). Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%D0%BA%D0%B%D0%B%D0%B7%D0%B0%D0%B-F%D0%B8%D0%BD&m=INN>
29. Yuen JWY, Kim DD, Procyshyn RM, Panenka WJ, Honer WG, Barr AM. A focused review of the metabolic side-effects of clozapine. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:609240. doi: 10.3389/fendo.2021.609240
30. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, Adams C, Ackerman MJ, Noseworthy PA, Huffman JC. QT prolongation, Torsades de Pointes, and psychotropic medications: a 5-year update. *Psychosomatics.* 2018; 59(2):105–122. doi: 10.1016/j.psych.2017.10.009
31. Xiang YT, Chiu HF, Ungvari GS, Correll CU, Lai KY, Wang CY, Si TM, Lee EH, He YL, Yang SY, Chong MY, Kua EH, Fujii S, Sim K, Yong MK, Trivedi JK, Chung EK, Udomratn P, Chee KY, Sartorius N, Tan CH, Shinfuku N. QTc prolongation in schizophrenia patients in Asia: clinical correlates and trends between 2004 and 2008/2009. *Hum Psychopharmacol.* 2015;30(2):94–99. doi: 10.1002/hup.2458
32. Raschi E, Poluzzi E, Salvo F, Koci A, Suling M, Antoniazzi S, Perina L, Hazell L, Moretti U, Sturkenboom M, Garbe E, Pariente A, De Ponti F. The contribution of national spontaneous reporting systems to detect signals of torsadogenicity: issues emerging from the ARITMO project. *Drug Saf.* 2016;39(1):59–68. doi: 10.1007/s40264-015-0353-1



33. CredibleMeds [Internet]. (Accessed February 18, 2024). Available from: [www.CredibleMeds.org](http://www.CredibleMeds.org)
34. Sicouri S, Antzelevitch C. Mechanisms underlying the actions of antidepressant and antipsychotic drugs that cause sudden cardiac arrest. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2018;7(3):199–209. doi: 10.15420/aer.2018.29.2
35. Волков ВП. Кардиотоксичность антипсихотических препаратов. Тверь: ООО «Издательство “Триада”», 2018. 622с.  
Volkov VP. Cardiotoxicity of antipsychotic drugs. Tver: Triada Publishing House LLC, 2018. 622 p. (In Russ.) ISBN 978-5-94789-855-2
36. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Dtsch Arztebl Int.* 2011; 108(41):687–693. doi: 10.3238/arztebl.2011.0687
37. Kim K, Kim YS, Joo EJ, Kim EJ, Bhang SY, Choi JW, Jeong JH, Lee KY. Clozapine blood concentration predicts corrected QT-interval prolongation in patients with psychoses. *J Clin Psychopharmacol.* 2022;42(6):536–543. doi: 10.1097/JCP.0000000000001605
38. Olmos I, Ibarra M, Vázquez M, Maldonado C, Fagiolino P, Giachetto G. Population pharmacokinetics of clozapine and norclozapine and switchability assessment between brands in Uruguayan patients with schizophrenia. *Biomed Res Int.* 2019;2019:3163502. doi: 10.1155/2019/3163502
39. Clozapine. DrugBank [Internet]. (Accessed on February 20, 2024). Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00363>
40. Thorn CF, Müller DJ, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: clozapine pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics.* 2018;28(9):214–222. doi: 10.1097/FPC.0000000000000347
41. Akamine Y, Sugawara-Kikuchi Y, Uno T, Shimizu T, Miura M. Quantification of the steady-state plasma concentrations of clozapine and N-desmethylozapine in Japanese patients with schizophrenia using a novel HPLC method and the effects of CYPs and ABC transporters polymorphisms. *Ann Clin Biochem.* 2017;54(6):677–685. doi: 10.1177/0004563216686377
42. Okon-Rocha E, Ramudo-Cela L, Taylor D. Genetic analysis of clozapine metabolism in a patient with subtherapeutic clozapine plasma concentrations-the importance of CYP3A5: a case report. *J Clin Psychopharmacol.* 2022;42(6):604–606. doi: 10.1097/JCP.0000000000001615
43. Molins C, Carceller-Sindreu M, Navarro H, Carmona C, Piñeiro M, Martínez E, Álvarez E, Portella MJ. Plasma ratio of clozapine to N-desmethylozapine can predict cognitive performance in treatment-resistant psychotic patients. *Psychiatry Res.* 2017;258:153–157. doi: 10.1016/j.psychres.2017.10.010
44. Piatkov I, Caetano D, Assur Y, Lau SL, Coelho M, Jones T, Nguyen T, Boyages S, McLean M. CYP2C19\*17 protects against metabolic complications of clozapine treatment. *World J Biol Psychiatry.* 2017;18(7):521–527. doi: 10.1080/15622975.2017.1347712
45. Azmanova M, Pitto-Barry A, Barry NPE. Schizophrenia: synthetic strategies and recent advances in drug design. *Medchemcomm.* 2018;9(5):759–782. doi: 10.1039/c7md00448f
46. Khasanova AK, Nasyrova RF. Pharmacogenetic testing of cytochrome P450 system enzymes in the therapy of bipolar affective disorder. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2022;2(2):90–96. doi: 10.52667/2712-9179-2022-2-2-90-96
47. Meyer JM, Proctor G, Cummings MA, Dardashiti LJ, Stahl SM. Ciprofloxacin and clozapine: a potentially fatal but underappreciated interaction. *Case Rep Psychiatry.* 2016;2016:5606098. doi: 10.1155/2016/5606098
48. Shah RR, Smith RL. Inflammation-induced phenocconversion of polymorphic drug metabolizing enzymes: hypothesis with implications for personalized medicine. *Drug Metab Dispos.* 2015;43(3):400–410. doi: 10.1124/dmd.114.061093
49. Hassab Errasoul A, Alarabi MA. Factors predicting serum clozapine levels in Middle Eastern patients: an observational study. *BMC Psychiatry.* 2022;22(1):269. doi: 10.1186/s12888-022-03910-6
50. Westin AA, Brekke M, Molden E, Skogvoll E, Castberg I, Spigset O. Treatment with antipsychotics in pregnancy: changes in drug disposition. *Clin Pharmacol Ther.* 2018; 103(3):477–484. doi: 10.1002/cpt.770
51. Park HS, Kim E, Moon BS, Lim NH, Lee BC, Kim SE. *In vivo* tissue pharmacokinetics of carbon-11-labeled clozapine in healthy volunteers: a positron emission tomography study. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2015;4(5):305–311. doi: 10.1002/psp4.38
52. Piatkov I, Caetano D, Assur Y, Lau SL, Jones T, Boyages SC, McLean M. ABCB1 and ABCC1 single-nucleotide polymorphisms in patients treated with clozapine. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2017;10:235–242. doi: 10.2147/PGPM.S142314
53. Shnayder NA, Abdryakhmanova AK, Nasyrova RF. Phase I of antipsychotics metabolism and its pharmacogenetic testing. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2022;2(1):4–21. doi: 10.52667/2712-9179-2022-2-1-4-21
54. Приказ № 1233н Минздрава РФ от 20 декабря 2012 года «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при шизофрении, острой (подострой) фазе, с резистентностью, интолерантностью к терапии».  
Order # 1233n of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 20, 2012 “On approval of the standard of specialized medical care for schizophrenia, acute (subacute) phase, with resistance, intolerance to therapy”. (Accessed on March 1, 2024). Available from: <https://base.garant.ru/70338502/>



55. Shnayder NA, Abdyrakhmanova AK, Nasyrova RF. Oxidation of antipsychotics. *Encyclopedia* 2022;2:974–989. doi: 10.3390/encyclopedia2020064
56. Shnayder NA, Grechkina VV, Khasanova AK, Bochanova EN, Dontceva EA, Petrova MM, Asadullin AR, Shipulin GA, Altynbekov KS, Al-Zamil M, Nasyrova RF. Therapeutic and toxic effects of valproic acid metabolites. *Metabolites*. 2023;13:134. doi: 10.3390/metabo13010134
57. OMIM [Updated February 2, 2024] (Accessed on February 4, 2024). Available from: <https://www.omim.org/>

### **Сведения об авторах**

*Регина Фаритовна Насырова*, доктор медицинских наук, невролог, психиатр, клинический фармаколог, главный научный сотрудник, научный руководитель, Институт персонализированной психиатрии и неврологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; профессор, кафедра «Психиатрии, общей и клинической психологии», ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Россия, SPIN 3799-0099, <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

[regina\\_nmrcpn@mail.ru](mailto:regina_nmrcpn@mail.ru)

*Алла Викторовна Кидяева*, младший научный сотрудник, Институт персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; заведующая психиатрическим отделением, СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, Россия, SPIN 6713-0375, <https://orcid.org/0009-0006-8999-9296>

[alla.kid@mail.ru](mailto:alla.kid@mail.ru)

*Вioletta Владимировна Гречкина*, младший научный сотрудник, Институт персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; врач-стажер, Городской эпилептологический центр, СПб ГКУЗ Городская психиатрическая больница № 6, Санкт-Петербург, Россия, SPIN 7191-5739, <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>

[grechkina.vv@mail.ru](mailto:grechkina.vv@mail.ru)

*Марина Михайловна Петрова*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, Красноярск, Россия, SPIN 3531-2179, <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>

[Stk99@yandex.ru](mailto:Stk99@yandex.ru)

*Наталья Алексеевна Шнайдер*, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, Институт персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ведущий научный сотрудник, Центр коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, Красноярск, Россия, SPIN 6517-0279, <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

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

### **Information about the authors**

*Regina F. Nasyrova*, Dr. Sci. (Med.), neurologist, psychiatrist, clinical pharmacologist, Chief Researcher, Scientific Director, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia; Professor, Department of Psychiatry, General and Clinical Psychology, FSBEI HE “Tula State University”, Tula, Russia, SPIN 3799-0099, <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

[regina\\_nmrcpn@mail.ru](mailto:regina_nmrcpn@mail.ru)

*Alla V. Kidyayeva*, Junior Researcher, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Ministry of Health of Russian Federation; Head of the Psychiatric Unit, St. Petersburg State Psychiatric Hospital of Nicholas the Wonderworker, St. Petersburg, Russia, SPIN 6713-0375, <https://orcid.org/0009-0006-8999-9296>

[alla.kid@mail.ru](mailto:alla.kid@mail.ru)

*Violetta V. Grechkina*, Junior Researcher, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Ministry of Health of Russian Federation; trainee physician, City Epileptology Centre, St. Petersburg State Clinical Institution, Municipal Psychiatric Hospital No. 6, St. Petersburg, Russia, SPIN 7191-5739, <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>  
[grechkina.vv@mail.ru](mailto:grechkina.vv@mail.ru)

*Marina M. Petrova*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Department of outpatient therapy and general practice with a PE-course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, SPIN 3531-2179, <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>  
[stk99@yandex.ru](mailto:stk99@yandex.ru)

*Natalia A. Shnayder*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russian Federation, St. Petersburg; Leading Researcher, Centre for Collective Use “Molecular and Cellular Technologies”, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia, SPIN 6517-0279, <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>  
[naschnaider@yandex.ru](mailto:naschnaider@yandex.ru)

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*  
*The authors declare no conflicts of interest.*

Дата поступления 18.03.2024 Received 18.03.2024	Дата рецензирования 05.05.2024 Revised 05.05.2024	Дата принятия 28.08.2024 Accepted for publication 28.08.2024
--	--	---

## Фармакотерапия стереотипий при аутизме

Лейла Жамаловна Аттаева<sup>1</sup>, Игорь Владимирович Макаров<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», филиал Психоневрологический диспансер № 1, Москва, Россия

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Автор для корреспонденции: Лейла Жамаловна Аттаева, [staff1@staffmsk6.ru](mailto:staff1@staffmsk6.ru)

### Резюме

**Обоснование:** стереотипии — это неспецифические проявления психических заболеваний различной этиологии. Стереотипии влияют на динамику и курабельность основного заболевания и требуют медикаментозной терапии. **Цель исследования:** анализ опубликованных работ, касающихся фармакотерапии стереотипий у лиц с аутизмом. **Материалы и методы:** по ключевым словам «аутизм», «расстройство аутистического спектра», «стереотипии», «stereotypic movements», «повторяющиеся действия», «привычные движения», «эффективность лечения» проведен поиск статей на английском и русском языке в базах данных MEDLINE/PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary за период с 2005 по 2024 г. **Заключение:** анализ опубликованных работ показал, что на сегодняшний день не существует специфической медикаментозной терапии стереотипий при расстройствах аутистического спектра. До сих пор непонятно, насколько целесообразна попытка редуцировать стереотипные действия с учетом существующих теорий о саморегулирующей роли повторяющегося поведения. Медикаментозное устранение стереотипий считается необходимым тогда, когда эти расстройства достигают уровня насильственности, тяжелой одержимости, препятствуют целенаправленной деятельности и осуществлению психолого-педагогической коррекции.

**Ключевые слова:** аутизм, расстройство аутистического спектра, стереотипии, повторяющиеся действия, привычные движения, эффективность лечения

**Для цитирования:** Аттаева Л.Ж., Макаров И.В. Фармакотерапия стереотипий при аутизме. *Психиатрия*. 2024;22(5):87–93. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-87-93>

### REVIEW

УДК 616.89

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-87-93>

## Pharmacotherapy of Stereotypes in Autism

Leila Zh. Attaeva<sup>1</sup>, Igor V. Makarov<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> SBIH "Psychiatric Hospital no. 1 Named after N.A. Alexeev of the Department of Health of Moscow", Neuropsychiatric clinic No. 1, Moscow, Russia

<sup>2</sup> V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Leila Zhamalovna Attaeva, [staff1@staffmsk6.ru](mailto:staff1@staffmsk6.ru)

### Summary

**Background:** stereotypes are non specific manifestations of mental illnesses of various etiologies. Stereotypes affect the dynamics and severity of the manifestations of the underlying disease and require drug therapy. **The aim of the study** is to analyze published studies on pharmacotherapy of stereotypes in people with autism. **Materials and Methods:** according to the keywords "autism", "autism spectrum disorder", "stereotypes", "stereotypic movements", "repetitive actions", "habitual movements", "treatment effectiveness", articles in English and Russian were searched in the databases MEDLINE/PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary for the period from 2005 to 2024. **Conclusion:** an analysis of published works has shown that there is no specific drug therapy for stereotypes in autism spectrum disorders to date. It is still not clear how appropriate an attempt to reduce stereotypical actions is, taking into account existing theories about the self-regulating role of repetitive behavior. The medical elimination of stereotypes is necessary when they reach the level of violence, severe obsession, hinder purposeful activity and the implementation of psychological and pedagogical correction.

**Keywords:** autism, autism spectrum disorder, stereotypes, stereotypic movements, repetitive actions, habitual movements, treatment effectiveness

**For citation:** Attaeva L.Zh., Makarov I.V. Pharmacotherapy of Stereotypes in Autism. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(5):87–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-87-93>

## ВВЕДЕНИЕ

Расстройства аутистического спектра — это гетерогенная группа психических нарушений с различным патогенезом. Характерными проявлениями считаются задержка психоречевого развития, качественные аномалии в социальном взаимодействии и ограниченный, стереотипный и повторяющийся набор интересов и деятельности [1].

Согласно данным, опубликованным Центром по контролю заболеваемости в США в декабре 2021 г., расстройство аутистического спектра встречается у одного из 44 детей [2]. Всемирная организация здравоохранения пока использует более консервативные данные и предлагает считать достоверным показатель 1 на 160 [3]. В нашей стране распространенность расстройств аутистического спектра составляет около 1 на 4000 человек [4, 5].

Для лиц с аутизмом характерно стереотипное поведение. Это могут быть неспецифические, устойчиво повторяющиеся нефункциональные действия, слова или фразы [6].

В исследовании, проведенном учеными Йельского университета, было отмечено, что повторяющееся поведение при РАС может напоминать симптомы обсессивно-компульсивного расстройства, что позволило предположить роль серотониновой системы и участие кортико-стриато-таламо-кортикальной системы в патофизиологии стереотипного поведения [7]. Учитывая этот факт, был проведен ряд исследований, где изучалась эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в коррекции повторяющегося поведения у людей с аутизмом. Проводилось сравнение флуоксетина, циталопрама, флувоксамина, сертралина, эсциталопрама, пароксетина и кломипрамина с плацебо. В табл. 1 представлены результаты метаанализа шести исследований с участием 365 человек. Было установлено, что препараты из группы СИОЗС и трициклических антидепрессантов (ТЦА) показали одинаковые результаты при оценке их влияния на повторяющееся поведение у лиц с аутизмом [8].

М. Carrasco и соавт. провели метаанализ 11 исследований, которые изучали оценку влияния СИОЗС на стереотипии у детей [8]. Обнаружено, что циталопрам и флуоксетин оказывали умеренное влияние на повторяющееся поведение, тогда как флувоксамин показал более выраженный положительный эффект, как правило, дозозависимый. У пациентов старшего возраста положительный эффект от приема СИОЗС был также дозозависимым (табл. 1).

При применении кломипрамина наблюдалось увеличение частоты седативного эффекта и сердечно-сосудистых нежелательных явлений по сравнению с плацебо. Хотя СИОЗС в целом переносились лучше, чем кломипрамин, при этом наблюдались нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с плацебо [19, 20].

В. King и соавт. в Калифорнии провели плацебо-контролируемое исследование циталопрама для лечения болезненно повторяющегося поведения у людей с аутизмом [20]. Степень выраженности повторяющегося поведения оценивали с помощью шкалы обсессивно-компульсивного поведения Йеля–Брауна, модифицированной для первазивных расстройств развития (Children's Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale for Pervasive Developmental Disorders, CYBOCS-PDD), по шкале общего клинического впечатления и улучшения (Clinical Global Impression Scale–Improvement, CGI-I). Начальная доза препарата составляла 2,5 мг в сутки. Максимальная доза — 20 мг/сут. Оценки отражают частоту и интенсивность повторяющегося поведения и отображаются со стандартной ошибкой. Включены все дети, получавшие циталопрам ( $n = 73$ ) и плацебо ( $n = 76$ ). В результате 12-недельного исследования не было установлено значимых отличий по шкале общего клинического впечатления и улучшения между пациентами, получавшими циталопрам и группой, принимавшей плацебо. Также не было выявлено существенной разницы между группами в снижении баллов по шкале повторяющегося поведения (Repetitive Behavior Scale–Revised, RBS-R) CYBOCS-PDD.

Нежелательные явления значительно чаще возникали в группе пациентов, принимавших циталопрам. Наиболее частыми были повышенный уровень энергии, импульсивность, снижение концентрации внимания, гиперактивность, диарея, бессонница, сухость кожи или зуд.

Исследование безопасности, эффективности и переносимости рисперидона и галоперидола при лечении аутистического расстройства было разработано как двойное слепое, проспективное исследование продолжительностью 12 недель [21]. Всего в исследование были включены 30 человек в возрасте от 8 до 18 лет. Оба препарата применялись в дозировке до 0,08 мг/кг/сут один раз в сутки. К концу 12-й недели исследования в группе пациентов, принимавших рисперидон, было отмечено снижение по сравнению с исходным уровнем показателей подшкалы I — «сенсомоторное поведение» шкалы оценки реальной жизни (The Ritvo-Freeman Real Life Rating Scale, RF-RLRS). По сравнению с галоперидолом рисперидон приводил к значительно большему снижению показателей по контрольному списку отклоняющегося поведения (The Aberrant Behavior Checklist, ABC) и шкале нарушений первазивного развития (The PDD Behavior Inventory, PDDBI). Было обнаружено, что рисперидон более эффективен, чем галоперидол, в лечении поведенческих симптомов, импульсивности, нарушений речевых навыков и социальных контактов у детей с РАС (табл. 2).

В группе пациентов, принимавших рисперидон, наблюдалось превышение уровня пролактина, в то время как уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) повышался у пациентов, принимавших галоперидол. В целом результаты данного исследования продемонстрировали,



**Таблица 1.** Характеристика исследований влияния некоторых СИОЗ и ТЦА на стереотипии при аутизме (цит. по [8])  
**Table 1** Characteristics of studies on the effect of certain SSRIs and TCA on stereotypes in autism (cited by [8])

Авторы исследования/Study authors	Год/Year	Препарат/Medication	Выборка/Size N	Дизайн исследования/Study design	Продолжительность лечения, нед./Treatment duration, week	Средний возраст, лет/Mean age, years	Пол, м, %/Gender, males, %	Шкала Jadad/Jadad score	Средняя суточная доза, мг/Average daily dose, mg
Gordon и соавт. [9]	1993	Clomipramine (TCA)	12	Перекрестное/Crossover	5	10,4	57	3	152
McDougle и соавт. [10]	1996	Fluvoxamine (SSRI)	30	Параллельное/Parallel	12	30,1	90	4	277
Remington и соавт. [11]	2001	Clomipramine (TCA)	36	Перекрестное/Crossover	7	16,4	83	3	128
Hollander и соавт. [12]	2005	Fluoxetine (SSRI)	39	Перекрестное/Crossover	8	8,2	77	3	10,6
King и соавт. [13]	2009	Citalopram (SSRI)	149	Параллельное/Parallel	12	9,4	86	5	16,5
Dichter G.S. [14] NCT00609531	Активно, без рекрутинга/Active, not recruiting	Citalopram (SSRI)	13	Параллельное/Parallel	12	22	Информация не предоставлена/Information not provided	3	1,3
McDougle и соавт. [15]	Завершено/Completed*	Fluvoxamine (SSRI)	34	Параллельно/Parallel	12	5–18	85	UK	106,9
Herscu P и соавт [16] (SOFIA) NCT00515320	Завершено/Completed* 1/09	Fluoxetine (SSRI)	158	Параллельное/Parallel	14	5–17	UK	UK	UK
Cook E.H. Jr и соавт. [17] NCT00027404	Завершено/Completed* 10/05	Fluoxetine (SSRI)	48	Параллельное/Parallel	12	18–65	UK	UK	UK
Carrasco M. и соавт. [18] NCT00655174	Завершено/Completed* 1/07	Fluvoxamine (SSRI)	108	Параллельное/Parallel	** 8 + 8	3–10	UK	UK	12,5
Gordon C.T. и соавт. [9] NCT00183339	Завершено/Completed* 2/08	Fluoxetine (SSRI)	19	Параллельное/Parallel	12	30–58	UK	UK	2–20

Примечание: «активное исследование»; \* — исследование завершено, но не опубликовано на момент составления обзора; N — размер выборки; \*\* у детей лечение начинали с 12,5 мг. При отсутствии терапевтического эффекта после 8 недель лечения, дозу повышали и продолжали лечение еще 8 недель.

Notes: “active study”; \* — completed, but not published for the moment of review writing; N — Sample size; \*\* Children were started on 12.5 mg. If no therapeutic effectiveness was observed after 8 wks, then the child’s dosage could be increased for an additional 8 wk.

что оба препарата были безопасны и хорошо переносились при лечении РАС.

В результате метаанализа трех рандомизированных контролируемых исследований оценивалось влияние рисперидона на стереотипии у людей с РАС. Оценка проводилась по шкале аберрантного поведения (АВС) [22]. Сравнивали группы числом 88 и 90 человек. Было выявлено, что у пациентов, принимавших рисперидон были более низкие оценки по подшкале стереотипии, чем у принимавших плацебо, со средней разницей в 1,71 балла, доверительный интервал 95%. В 100% случаев отмечалось увеличение веса пациентов на фоне приема рисперидона.

В двух рандомизированных контролируемых исследованиях с применением арипипразола у детей с аутистическим расстройством препарат сравнивали с плацебо в течение 8 недель [23]. Оценка проводилась

по шкале АВС аберрантного поведения. Дозировки арипипразола варьировали от 2 до 15 мг/сут. Влияние арипипразола на стереотипии оценивали в качестве вторичного результата. Метаанализ результатов двух исследований по подшкале стереотипного поведения АВС выявил среднюю разницу 2,66 (с доверительным интервалом 95%), обнаружив преимущество арипипразола перед плацебо. Побочные эффекты, которые чаще возникали у пациентов, принимавших арипипразол, включали увеличение веса, седативный эффект, слюнотечение и тремор. Результаты этих двух исследований подтверждают целесообразность использования арипипразола при лечении стереотипий.

G. Amminger и соавт. провели 6-недельное пилотное исследование, чтобы изучить влияние 1,5 г/день омега-3 жирных кислот у 13 детей с аутистическим расстройством [24]. Результаты подшкал АВС не

**Таблица 2.** Результаты исследования безопасности, эффективности и переносимости рисперидона и галоперидола при лечении РАС (цит. по [21])**Table 2** The results of a study on the safety, efficacy and tolerability of risperidone and haloperidol in the treatment of ASD (cited by [21])

	Рisperидон Среднее значение ± (SD), P/Risperidone Mean ± (SD), P		Галоперидол Среднее значение ± (SD), P/Haloperidol Mean ± (SD), P	
Шкала оценки реальной жизни RF-RLRS/Ritvo–Freeman Real Life Rating Scale				
Социальный/Social				
Исходный уровень/Baseline	0,62 ± 0,50	0,0032	0,50 ± 0,41	0,0113
Конечная точка/End-point	–0,11 ± 0,38		0,02 ± 0,57	
Сенсомоторный/Sensory motor				
Исходный уровень/Baseline	0,90 ± 0,52	0,0032	0,69 ± 0,47	0,2075
Конечная точка/End-point	0,36 ± 0,34		0,50 ± 0,44	
Аффект/Affect				
Исходный уровень/Baseline	1,09 ± 0,41	0,0072	1,05 ± 0,61	0,0296
Конечная точка/End-point	0,54 ± 0,34		0,64 ± 0,48	
Сенсорика/Sensory Baseline				
Исходный уровень/Baseline	0,98 ± 0,46	0,0118	0,86 ± 0,44	0,0046
Конечная точка/End-point	0,51 ± 0,25		0,58 ± 0,49	
Язык/Language				
Исходный уровень/Baseline	0,52 ± 0,37	0,0044	0,15 ± 0,44	0,0546
Конечная точка/End-point	0,04 ± 0,25		–0,05 ± 0,5	
Контрольный список отклоняющегося поведения/Aberrant Behavior Checklist				
Исходный уровень/Baseline	85,6 ± 27,3	0,0022	67,1 ± 25,1	0,0037
Конечная точка/End-point	36,8 ± 13,8		45,8 ± 20,2	
Шкала оценки экстрапирамидных симптомов Chouinard/Chouinard Extrapyramidal Symptoms Rating Scale				
Раздел I/Section I				
Исходный уровень/Baseline	0,23 ± 0,60	0,3173	0,33 ± 0,82	0,0477
Конечная точка/End-point	0,15 ± 0,38		1,27 ± 1,75	
Паркинсонизм/Parkinsonism				
Исходное значение/Baseline	0,00	1	0,00	1
Конечная точка/End-point	0,00		0,00	
Дистония/Dystonia				
Исходное значение/Baseline	0,00	1	0,00	1
Конечная точка/End-point	0,00		0,00	
Дискинезия/Dyskinesia				
Исходное значение/Baseline	0,00	0,3173	0,40 ± 1,55	1
Конечная точка/End-point	0,08 ± 0,28		0,13 ± 0,30	
Тургайские показатели DSM-IV/Turgay DSM-IV Scores*				
Исходный уровень/Baseline	91,5 ± 20,1	0,0019	77,6 ± 23,1	0,0012
Конечная точка/End-point	53,5 ± 9,6		59,6 ± 21,3	

Примечание: \*Тургайские показатели DSM-IV распространенности синдрома дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) и оппозиционно-вызывающего расстройства (ОВР).

Note: \* Prevalence and diagnostic stability of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Oppositional Defiant Disorder (ODD).

показали существенных различий между группами лечения по подшкале стереотипного поведения (табл. 3).

Таким образом, на сегодняшний день не существует специфической медикаментозной терапии стереотипий при расстройствах аутистического спектра. Также до сих пор непонятно, насколько целесообразна попытка редуцировать стереотипные действия с учетом

существующих теорий о саморегулирующей роли повторяющегося поведения. В то же время очевидно, что медикаментозная ликвидация стереотипий необходима тогда, когда они достигают уровня насильственности, тяжелой одержимости, препятствуют целенаправленной деятельности и осуществлению психолого-педагогической коррекции.

**Таблица 3.** Результаты исследования влияния омега-3 жирных кислот на детей с РАС (цит. по [24])  
**Table 3** Results of the study of the effect of omega-3 fatty acids on children with ASD (cited by [24])

Симптомы/ Symptoms	Жирные кислоты/Fish Oil (n = 7)			Плацебо/Placebo (n = 5)			Сравнение/Comparison	
	исходный уровень/ baseline	спустя 6 недель/6 weeks after	изменение/ change	исходный уровень/ baseline	спустя 6 недель/6 weeks after	изменение/ change	разница в изменении/ Difference in change	effect size (Glass's Δ)
Раздражительность/ Irritability	29,3 (± 9,2)	24,6 (± 8,7)	4,7 (± 3,5)	26,4 (± 5,7)	21,8 (± 2,8)	4,6 (± 7,5)	0,1	0,02
Социальная замкнутость/ Social Withdrawal	24,4 (± 12,0)	18,9 (± 13,3)	5,6 (± 8,1)	25,6 (± 4,4)	21,0 (± 2,0)	4,6 (± 5,6)	1,0	0,17
Стереотипность/ Stereotypy	14,4 (± 5,1)	13,0 (± 5,2)	1,4 (± 2,2)	7,8 (± 6,4)	8,8 (± 4,1)	-1,0 (± 3,4)	2,4	0,72
Гиперактивность/ Hyperactivity	33,3 (± 4,8)	29,3 (± 5,7)	4,0 (± 2,4)	24,6 (± 5,5)	27,6 (± 5,9)	-3,0 (± 9,9)	7,0	0,71
Неадекватная речь/ Inappropriate speech	8,3 (± 4,0)	7,6 (± 4,0)	0,7 (± 3,0)	9,0 (± 1,6)	9,4 (± 2,9)	-0,4 (± 2,9)	1,1	0,39

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Мукаетова-Ладинска ЕБ, Симашкова НВ, Мукаетова МС, Иванов МВ, Бокша ИС. Расстройства аутистического спектра у детей и взрослых: подходы к проблеме в разных странах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(12):92–99.  
Mukaetova-Ladinska EB, Simashkova NV, Mukaetova MS, Ivanov MV, Boksha IS. Autism spectrum disorders in children and adults: the experience of researches from different countries. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018; 118(12):92–99. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201811812192

2. Maenner MJ, Shaw KA, Bakian AV, Bilder DA, Durkin MS, Esler A, Furnier SM, Hallas L, Hall-Lande J, Hudson A, Hughes MM, Patrick M, Pierce K, Poynter JN, Salinas A, Shenouda J, Vehorn A, Warren Z, Constantino JN, DiRienzo M, Fitzgerald RT, Grzybowski A, Spivey MH, Pettygrove S, Zahorodny W, Ali A, Andrews JG, Baroud T, Gutierrez J, Hewitt A, Lee LC, Lopez M, Mancilla KC, McArthur D, Schwenk YD, Washington A, Williams S, Cogswell ME. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. *MMWR Surveill Summ*. 2021 Dec 3;70(11):1–16. doi: 10.15585/mmwr.ss7011a1

3. Zeidan J, Fombonne E, Scora J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, Yusuf A, Shih A, Elsabbagh M. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res*. 2022 May; 15(5):778–790. doi: 10.1002/aur.2696

4. Макушкин ЕВ, Макаров ИВ, Пашковский ВЕ. Распространенность аутизма: конкретная и мнимая. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(2):80–86. doi: 10.17116/jnev-ro201911902180  
Makushkin EV, Makarov IV, Pashkovskij VE. The prevalence of autism: concrete and imaginary. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019; 119(2):80–86. (In Russ.). doi: 10.17116/jnev-ro201911902180

5. Казаковцев БА, Демчева НК, Яздовская АВ, Сидорюк ОВ, Николаева ТА. Психиатрическая помощь населению Российской Федерации в 2019 г. Аналитический обзор. М., 2020. 145 с.  
Kazakovcev BA, Demcheva NK, Yazdovskaya AV, Sidorjuk OV, Nikolaeva TA. Psychiatric care for the population of the Russian Federation in 2019. Analytical review. М., 2020. 145 s.

6. Аттаева ЛЖ, Макаров ИВ. Стереотипии у детей. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2021;31(2):79–85.  
Attaeva LZ, Makarov IV. Stereotypes in children. *Social and clinical psychiatry*. 2021;31(2):79–85. (In Russ.).

7. Zandt F, Prior M, Kyrios M. Similarities and differences between children and adolescents with autism spectrum disorder and those with obsessive compulsive disorder: executive functioning and repetitive behaviour. *Autism*. 2009 Jan;13(1):43–57. doi: 10.1177/1362361308097120

8. Carrasco M, Volkmar FR, Bloch MH. Pharmacologic treatment of repetitive behaviors in autism spectrum disorders: evidence of publication bias. *Pediatrics*. 2012; 129(5):e1301–1310. doi: 10.1542/peds.2011-3285

9. Gordon CT, State RC, Nelson JE, Hamburger SD, Rapoport JL. A double-blind comparison of clomipramine, desipramine, and placebo in the treatment of autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(6):441–447. doi: 10.1001/archpsyc.1993.01820180039004

10. McDougale CJ, Naylor ST, Cohen DJ, Volkmar FR, Heninger GR, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(11):1001–1008. doi: 10.1001/archpsyc.1996.01830110037005

11. Remington G, Sloman L, Konstantareas M, Parker K, Gow R. Clomipramine versus haloperidol in the treatment of autistic disorder: a double-blind,

- placebo-controlled, crossover study. *J Clin Psychopharmacol.* 2001;21(4):440–444. doi: 10.1097/00004714-200108000-00012
12. Hollander E, Phillips A, Chaplin W, Zagursky K, Novotny S, Wasserman S, Iyengar R. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30(3):582–589. doi: 10.1038/sj.npp.1300627.
  13. King BH, Hollander E, Sikich L, McCracken JT, Scahill L, Bregman JD, Donnelly CL, Anagnostou E, Dukes K, Sullivan L, Hirtz D, Wagner A, Ritz L; STAART Psychopharmacology Network. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(6):583–590. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.30
  14. Dichter GS. Functional magnetic resonance imaging of autism spectrum disorders. *Dialogues. Clin Neurosci.* 2012 Sep;14(3):319–351. doi: 10.31887/DCNS.2012.14.3/gdichter
  15. McDougle CJ, Kresch LE, Posey DJ. Repetitive thoughts and behavior in pervasive developmental disorders: treatment with serotonin reuptake inhibitors. *J Autism Dev Disord.* 2000; 30(5):427–435. doi: 10.1023/a:1005551523657
  16. Herscu P, Handen BL, Arnold LE, Snape MF, Bregman JD, Ginsberg L, Hendren R, Kolevzon A, Melmed R, Mintz M, Minshew N, Sikich L, Attalla A, King B, Owley T, Childress A, Chugani H, Frazier J, Cartwright C, Murphy T; Autism Speaks Autism Clinical Trials Network. The SOFIA Study: Negative Multi-center Study of Low Dose Fluoxetine on Repetitive Behaviors in Children and Adolescents with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2020; 50(9):3233–3244. doi: 10.1007/s10803-019-04120-y
  17. Cook EH Jr, Rowlett R, Jaselskis C, Leventhal BL. Fluoxetine treatment of children and adults with autistic disorder and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1992;31(4):739–745. doi: 10.1097/00004583-199207000-00024
  18. Carrasco M, Volkmar FR, Bloch MH. Pharmacologic treatment of repetitive behaviors in autism spectrum disorders: evidence of publication bias. *Pediatrics.* 2012; 129(5):e1301–1310. doi: 10.1542/peds.2011-3285
  19. Hollander E, Phillips A, Chaplin W, Zagursky K, Novotny S, Wasserman S, Iyengar R. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30(3):582–589. doi: 10.1038/sj.npp.1300627
  20. King BH, Hollander E, Sikich L, McCracken JT, Scahill L, Bregman JD, Donnelly CL, Anagnostou E, Dukes K, Sullivan L, Hirtz D, Wagner A, Ritz L; STAART Psychopharmacology Network. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(6):583–590. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.30
  21. Miral S, Gencer O, Inal-Emiroglu FN, Baykara B, Baykara A, Dirik E. Risperidone versus haloperidol in children and adolescents with AD: a randomized, controlled, double-blind trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2008 Feb;17(1):1–8. doi: 10.1007/s00787-007-0620-5
  22. Jesner OS, Aref-Adib M, Coren E. Risperidone for autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2007(1):CD005040. doi: 10.1002/14651858
  23. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, Aman MG. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48(11):1110–1119. doi: 10.1097/CHI.0b013e3181b76658. PMID: 19797985.
  24. Amminger GP, Berger GE, Schäfer MR, Klier C, Friedrich MH, Feucht M. Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biol Psychiatry.* 2007; 61(4):551–553. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.05.007



**Сведения об авторах**

Лейла Жамаловна Аттаева, кандидат медицинских наук, врач-психиатр, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», филиал Психоневрологический диспансер № 1, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1821-2760>  
staff1@staffmsk6.ru

Игорь Владимирович Макаров, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения детской психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, профессор кафедры, кафедра психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0176-3846>  
ppsy@list.ru

**Information about the authors**

Leila Zh. Attaeva, Cand. Sci. (Med.), psychiatrist, SBIH "Psychiatric Hospital no. 1 named after N.A. Alexeev of Moscow Department of Health", Neuropsychiatric clinic No. 1, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1821-2760>  
staff1@staffmsk6.ru

Igor V. Makarov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Department of Child Psychiatry, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Professor, Department of Psychiatry and Narcology, I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0176-3846>  
ppsy@list.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.*

Дата поступления 25.04.2024 Received 25.04.2024	Дата рецензирования 13.07.2024 Revised 13.07.2024	Дата принятия 28.08.2024 Accepted for publication 28.08.2024
--	--	---

© Бурбаева Г.Ш. и др., 2024

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 577.121.7; 616.89-02-085; 616.89-02-092

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-94-106>

## Креатин-креатинфосфатная система в норме и при психических заболеваниях

Г.Ш. Бурбаева, И.С. Бокша, О.К. Савушкина, Т.А. Прохорова, Е.Б. Терешкина, Е.А. Воробьева  
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Ольга Константиновна Савушкина, [osavushkina1@yandex.ru](mailto:osavushkina1@yandex.ru)

### Резюме

**Обоснование:** для нормального функционирования мозга необходима система поддержания пулов и равновесия концентраций основных макроэргических соединений — АТФ и креатинфосфата (КрФ). Ее основные компоненты — это креатин (Кр), креатинфосфат (КрФ) и креатинфосфокиназа (КФК, или креатинкиназа), катализирующая реакцию переноса высоко-энергетического фосфорного остатка между АТФ, Кр и КрФ. **Цель обзора** — провести анализ результатов исследований элементов Кр — КрФ системы: Кр, КрФ и КФК при психических и нейродегенеративных расстройствах и рассмотреть возможности использования Кр — КрФ-ориентированной терапии психических и нейродегенеративных расстройств. **Методы:** по сочетаниям ключевых слов «креатин», «креатинфосфат», «креатинкиназа», «шизофрения», «биполярное аффективное расстройство», «болезнь Альцгеймера», «фармакотерапия» проведен поиск источников по базам данных Medline/PubMed, Scopus и РИНЦ. **Заключение:** критическое рассмотрение оригинальных статей, как клинических, так и экспериментальных, включая исследования, выполненные на моделях животных, дает веское основание считать подтвержденной вовлеченность Кр — КрФ системы в патогенез психических заболеваний и открывает дальнейшие перспективы Кр — КрФ-ориентированной терапии психических и нейродегенеративных расстройств, однако необходимо проведение дальнейших клинических исследований Кр — КрФ системы в психиатрии.

**Ключевые слова:** креатин, креатинфосфат, креатинфосфокиназа, шизофрения, биполярное аффективное расстройство, болезнь Альцгеймера

**Для цитирования:** Бурбаева Г.Ш., Бокша И.С., Савушкина О.К., Прохорова Т.А., Терешкина Е.Б., Воробьева Е.А. Креатин — креатинфосфатная система в норме и при психических заболеваниях. *Психиатрия*. 2024;22(5):94–106. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-94-106>

### REVIEW

UDC 577.121.7; 616.89-02-085; 616.89-02-092

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-94-106>

## Creatine — Creatine Phosphate System in Healthy Persons and in Patients with Mental Disorders

G.Sh. Burbaeva, I.S. Boksha, O.K. Savushkina, T.A. Prokhorova, E.B. Tereshkina, E.A. Vorobyeva  
Federal State Budgetary Institution "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Olga K. Savushkina, [osavushkina1@yandex.ru](mailto:osavushkina1@yandex.ru)

### Summary

**Background:** the normal brain functioning is provided by a brain system maintaining pools and balance of concentrations of the main high-energy compounds, such as ATP and creatine phosphate (CrP), with its main components — creatine (Cr), creatine phosphate (CrP) and creatine phosphokinase (or creatine kinase, CK), the last is catalyzing the reaction of high-energy phosphate residue transfer between ATP, Cr and CrP. **The purpose of this review** is to analyze the results of studies on the elements of the Cr — CrP system: Cr, CrP and CK in healthy persons and in patients with mental and neurodegenerative disorders and to consider the possibilities of using Cr — CrP-targeted therapy for mental and neurodegenerative disorders. **Methods:** using combinations of keywords "creatine", "creatine phosphate", "creatine kinase", "schizophrenia", "bipolar affective disorder", "Alzheimer's disease" and "pharmacotherapy", a search was conducted for sources in the Medline/PubMed, Scopus and RSCI databases. **Conclusion:** a critical examination of the original articles, both clinical and experimental, including studies performed on animal models, provides a good reason to believe that the involvement of the Cr — CrP system in the pathogenesis of mental illnesses has been confirmed and opens up further perspectives for Cr — CrP-oriented therapy of mental and neurodegenerative disorders, however, further clinical studies of the Cr — CrP system in psychiatry are necessary.

**Keywords:** creatine, creatine phosphate, creatine phosphokinase, schizophrenia, bipolar affective disorder, Alzheimer's disease

**For citation:** Burbaeva G.Sh., Boksha I.S., Savushkina O.K., Prokhorova T.A., Tereshkina E.B., Vorobyeva E.A. Creatine — Creatine Phosphate System in Healthy Persons and in Patients with Mental Disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(5):94–106. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-94-106>

### Список сокращений

АГАТ — L-аргининглицинаминотрансфераза  
 БАР — биполярное аффективное расстройство  
 БА — болезнь Альцгеймера  
 ГМТ — глицин-N-метилтрансфераза  
 ГЭБ — гематоэнцефалический барьер  
 Кр — креатин  
 КрФ — креатинфосфат  
 КФК — креатинфосфокиназа  
 МРС — магнитно-резонансная спектроскопия  
 мтКФК — митохондриальная креатинфосфокиназа  
 смтКФК — саркомерная изоформа митохондриальной креатинфосфокиназы  
 умтКФК — универсальная изоформа митохондриальной креатинфосфокиназы  
<sup>31</sup>Р-ЯМР — ядерный магнитный резонанс на ядрах фосфора

## ВВЕДЕНИЕ

Исследования XXI в. продолжают добавлять все новые сведения к картине нарушений энергетического метаболизма при психических расстройствах [1, 2]. Актуальность изучения энергетического метаболизма обоснована, поскольку обеспечение энергией критически важно для нормального функционирования мозга. Макроэргическое соединение аденозинтрифосфат (АТФ) необходим для многих энергозатратных функций мозга: ионного транспорта, метаболизма, выброса и поглощения нейромедиаторов в синапсах, внутриклеточной передачи сигналов посредством каскадов белкового фосфорилирования, аксонального и дендритного транспорта. Основные точки синтеза АТФ в энергетическом метаболизме мозга подробно рассмотрены ранее [2]. Поддержание стабильного уровня АТФ при варьирующих по интенсивности и значительных потребностях в энергии в организме обеспечивается обратимой реакцией креатин↔креатинфосфат (Кр↔КрФ), быстро восполняющей пул АТФ. Фермент, катализирующий эту реакцию и регулирующий уровень АТФ и КрФ — это креатинфосфокиназа (КФК), также известная как креатинкиназа. КФК катализирует обратимый перенос фосфатного остатка с КрФ на аденозиндифосфат (АДФ) с образованием АТФ и Кр, а реакция получила название креатинфосфатного шаттла. Концентрации КФК высоки в тканях с массивным потреблением энергии и сильными перепадами его интенсивности — в мозге, сердце, мышцах. КрФ выполняет функции челнока между компартментами производства АТФ и участками его утилизации. В митохондриях АТФ образуется посредством окислительного фосфорилирования, а в межмембранном пространстве митохондрий при участии КФК, использующей АТФ, Кр фосфорилируется с образованием КрФ,

который транспортируется через митохондриальную мембрану в цитоплазму клеток, где при необходимости КрФ в ферментативной реакции КФК взаимодействует с АДФ с образованием АТФ и Кр. При этом Кр функционирует как молекула, сигнализирующая об использовании энергии, и переносится в направлении, противоположном КрФ, обратно в межмембранное пространство митохондрий, где он по мере поступления фосфорилируется. Кр — КрФ систему также называют пространственным энергетическим буфером, поскольку она действует как система транспорта энергии, переносящая макроэргические фосфаты из митохондрий к местам потребления энергии. Кроме того, это временной энергетический буфер, поскольку он поддерживает энергетический гомеостаз путем буферизации АДФ/АТФ. Кр — КрФ система выполняет в клетке несколько функций: 1) осуществляет при необходимости быстрое обеспечение энергией; 2) обеспечивает связь участков, продуцирующих энергию в митохондриях и потребляющих ее в цитоплазме; 3) поддерживает определенную кислотность среды, утилизируя АДФ и ионы гидроксония — продукты деятельности АТФаз; 4) регулирует активность АТФаз, поддерживая концентрацию АДФ; 5) регулирует локальные уровни АТФ; 6) создает резервное депо макроэргических соединений АДФ/АТФ.

**Цель обзора** — провести анализ результатов исследований элементов Кр — КрФ системы, Кр, КрФ и КФК при психических и нейродегенеративных расстройствах и рассмотреть возможности и имеющиеся примеры использования Кр — КрФ-ориентированной терапии психических и нейродегенеративных расстройств.

### Креатин

Помимо того, что Кр играет ключевую роль в энергетическом метаболизме мозга, как в физиологических, так и при патологических состояниях, также получены свидетельства взаимодействия Кр с различными рецепторами нейромедиаторов, и на основании этих данных выдвигается гипотеза о роли Кр как модулятора нейромедиаторных систем [3]. Так, Кр способен действовать как антагонист NMDA-рецепторов и ослаблять токсичность глутамата без побочных эффектов [4]. Кр стимулирует синаптическое поглощение глутамата, снижая концентрацию внеклеточного глутамата и эксайтотоксичность [5]. Стимулирующий эффект опосредован клеточными кальциевыми и натриевыми каналами и последующей активацией пути кальциейрина [6]. Кр может также предотвращать вызванное глутаматом повышение уровня NO [4]. В экспериментах на мышах показано, что введение Кр полностью восстанавливает нормальный уровень NO и стабилизирует внутриклеточную концентрацию кальция [7]. Также в моделях на экспериментальных

животных показано, что введение Кр улучшает обучение и память по механизму, частично опосредованному участием NMDA-рецепторов [8]. Обнаружено, что стимуляция Кр синаптического поглощения глутамата опосредуется ГАМК-ергической системой, при этом Кр не только снижает эксайтотоксичность глутамата, но и уменьшает гибель ГАМК-ергических промежуточных нейронов при моделировании на животных повреждения мозга [9]. Более того, Кр является мощным фактором выживания и защиты дофаминергических нейронов от нейротоксических агентов [10]. Показано, что Кр проявляет антидепрессантный эффект (antidepressant-like effect), по-видимому, опосредованный активацией постсинаптических рецепторов серотонина 1A (5-HT<sub>1A</sub>) и подавлением пресинаптических ауторецепторов 5-HT<sub>1A</sub> [11].

Таким образом, Кр играет решающую роль в нейромедиаторной передаче, взаимодействуя с различными рецепторами, и его можно считать нейромодулятором. На основании результатов биохимических, химических, генетических и электрофизиологических исследований, проведенных за последнее время, высказано предположение, что Кр является нейромедиатором [12].

**Биосинтез креатина.** Кр входит в состав обогащенных белком продуктов — молока, мяса, орехов, он не считается незаменимым питательным компонентом, поскольку клетки почек, печени, поджелудочной железы и, вероятно, мозга способны синтезировать Кр из аминокислот аргинина, глицина и метионина [13] (рис. 1).

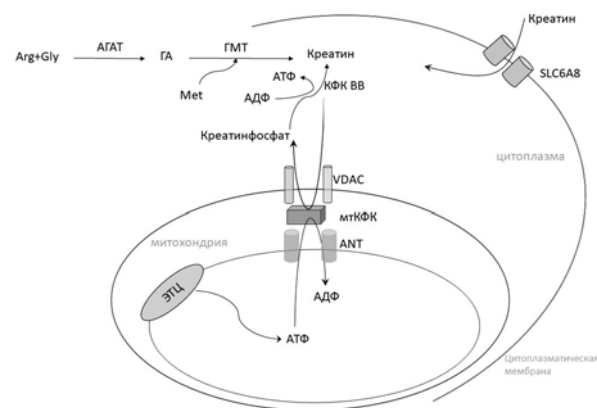
Биосинтез Кр — это двухэтапный процесс, протекающий посредством обмена метаболитами между клетками разных органов. Биосинтез Кр начинается в почках под действием L-аргининглицинамидотрансферазы (АГАТ), катализирующей превращение аргинина и глицина в гуанидиноацетат и орнитин. Гуанидиноацетат затем выделяется почками и поступает в печень. В печени гуанидиноацетат — N-метилтрансфераза (ГМТ) метилирует гуанидиноацетат, взаимодействуя с S-аденозилметионином, с образованием Кр и S-аденилгомоцистеина. Считается, что в организме большая часть биосинтеза Кр происходит в почках (посредством АГАТ), печени и поджелудочной железе (посредством ГМТ).

Образовавшийся в результате биосинтеза или поступивший с пищей Кр переносится из плазмы крови внутрь клеток посредством специфических натрий- и хлорид-зависимых переносчиков Кр в клетках скелетных мышц, почек, сердца, мозга и печени [14]. Важно отметить, что Кр посредством переносчиков преодолевает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что создает потенциальные преимущества перорального приема Кр для лечения заболеваний, связанных с патологией мозга [15]. Как только Кр преодолевает ГЭБ, он поглощается из внеклеточной жидкости нейронами и олигодендроцитами, где выполняет свою основную роль в качестве энергетического челнока и регулятора энергетического гомеостаза. Кроме Кр, поступающего в мозг и имеющего периферическое происхождение,

потребность мозга в Кр обеспечивается также за счет его эндогенного синтеза, поскольку АГАТ и ГМТ присутствуют в большинстве типов клеток мозга [13].

У носителей мутации гена переносчика Кр *SLC6A8*, в результате которой ингибируется поглощение Кр клетками головного мозга, несмотря на нормальное функционирование АГАТ и ГМТ, значительно снижены уровни Кр и наблюдаются критические когнитивные и метаболические нарушения. Одно из объяснений заключается в том, что для синтеза Кр в мозге необходим межклеточный перенос метаболитов, а именно клетки, содержащие АГАТ, синтезируют и выделяют гуанидиноацетат, который затем поглощается ГМТ-содержащими клетками. Во многих структурах мозга, включая кору и базальные ганглии, АГАТ и ГМТ не экспрессируются совместно. Для обеспечения синтеза Кр в этих структурах гуанидиноацетат должен транспортироваться от АГАТ-экспрессирующих клеток к ГМТ-экспрессирующим клеткам с участием переносчика Кр *SLC6A8* [16].

Максимальные концентрации переносчика Кр были обнаружены в нейронах обонятельной луковицы, гиппокампе (гранулированные клетки зубчатой извилины),



**Рис. 1.** Схема цикла креатин–креатинфосфат в клетке мозга

**Примечания:** АГАТ — L-аргинин: глицинамидотрансфераза, ГА — гуанидиноацетат, ГМТ — гуанидиноацетат-N-метилтрансфераза; КФК ВВ — цитоплазматическая креатинфосфокиназа, мтКФК — митохондриальная креатинфосфокиназа, ЭТЦ — дыхательная цепь переноса электронов, VDAC — переносчик анионов, зависимый от потенциала на мембране; SLC6A8 — креатин-специфичный переносчик, зависимый от градиента Na<sup>+</sup>/Cl<sup>−</sup>.

**Fig. 1** Cycle diagram of creatine–creatine phosphate in brain cell

**Notes:** AGAT — Arginine: glycine amidotransferase; ANT — Adenine nucleotide translocator; GA — Guanidine acetate; GAMT — Guanidinoacetate Methyltransferase; CK BB — Creatine kinase cytoplasmic isoenzyme; mtCK — Creatine kinase mitochondrial isoenzyme; ETC — Electron transport chain; VDAC — Voltage-dependent anion channel; Met — methionine; SLC6A8 — Sodium- and chloride-dependent creatine transporter



коре головного мозга (пирамидные нейроны), мозжечке (клетки Пуркинье), стволе мозга (двигательные и сенсорные черепные нервы) и спинном мозге (дорсальные и вентральные рога), тогда как минимальные его концентрации выявлены в базальных ганглиях и белом веществе [17].

Заметим, что многие области мозга, в которых локализован переносчик Кр, поражаются при болезни Альцгеймера (БА). Поражение ткани мозга, содержащей переносчик Кр, может дополнительно усугублять когнитивный и эмоциональный дефицит, наблюдаемый при БА.

Методами нейровизуализации с последующими гистологическими исследованиями на экспериментальных животных в моделях стресса изучали вызываемое стрессом нарушение концентрации метаболитов в мозге. Было обнаружено, что у животных, неоднократно подвергавшихся психосоциальным переживаниям от доминирующих животных, значительно снижен уровень общего Кр (сумма концентрации Кр + КрФ), уменьшен объем гиппокампа и нарушен нейрогенез [18]. Еще одно исследование с моделированием на животных показало, что у крыс, подвергшихся продолжительному стрессу, наблюдалось снижение уровня Кр в лобной коре по сравнению с контрольной группой без стресса [19].

#### Креатинфосфат

С начала XXI в. публикуются исследования определения концентраций метаболитов в мозге методами нейровизуализации. Авторы ряда исследований зарегистрировали снижение концентрации АТФ и КрФ в мозге пациентов с шизофренией [20], а также их родственников первой степени [21]. Также было показано, что антипсихотическая терапия способствует нормализации уровней КрФ в мозге при шизофрении [22]. Однако сопоставление множества данных обнаружило, что зарегистрированные изменения уровня АТФ и КрФ в мозге пациентов с психозами часто неоднозначны и противоречивы [23].

*Креатин и креатинфосфат в мозге больных с психическими расстройствами*

Большая часть данных об изменениях в метаболизме Кр и КрФ в мозге человека представлена исследованиями с использованием магнитно-резонансной спектроскопии (МРС), которая позволяет неинвазивно измерять уровни Кр и КрФ в различных областях мозга *in vivo*. Достижения в области нейровизуализации позволили исследовать метаболизм Кр в мозге больных шизофренией, но были получены неоднозначные данные. Так, пониженный уровень Кр был обнаружен в дорсолатеральной коре [24], передней поясной извилине [25], таламусе левого полушария [26], теменной и затылочной коре [25]. И, напротив, повышенная концентрация Кр была зарегистрирована при шизофрении в лимбической коре [27], гиппокампе [28], височной доле [29] и белом веществе [30]. Другие нейровизуализационные исследования не выявили каких-либо различий в метаболизме Кр при сравнении пациентов

с шизофренией со здоровыми лицами контрольной группы.

Надо отметить, что у здоровых подростков с высоким риском развития шизофрении (наличие по меньшей мере одного больного шизофренией родственника первой степени родства) концентрация Кр + КрФ в хвостатом ядре мозга оказалась значимо ниже, чем у здоровых подростков из группы низкого риска [31], а также обнаружена тенденция к снижению концентрации КрФ в лобной коре [21]. Но, с другой стороны, обнаружено, что у близнецов с шизофренией уровень общего Кр в гиппокампе выше, чем у здоровых близнецов [28].

В некоторых исследованиях клинические показатели коррелировали с показателями интенсивности метаболизма Кр. Например, в ранних работах уровни Кр + КрФ в таламусе и КрФ во фронтальной коре оказались связанными с выраженностью симптомов, оцененной краткой шкалой психиатрической оценки (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) [32].

В исследованиях пациентов с биполярным аффективным расстройством (БАР) с использованием методов нейровизуализации наблюдали снижение уровня КрФ или КрФ + Кр в лобной коре [33] и мозжечке [34]. У пациентов с БАР и резистентностью к терапии обнаружен сниженный уровень Кр + КрФ в затылочной коре по сравнению с пациентами, ответившими на лечение, и со здоровыми лицами из контрольной группы [35].

Таким образом, изменения уровня Кр и КрФ зарегистрированы во многих исследованиях мозга при шизофрении и БАР.

#### Креатинкиназа

КФК характеризуется тканеспецифичностью и специфичностью внутриклеточной локализации. Основу тканеспецифичности составляет наличие изоформ КФК: в разных тканях синтезируются различные изоформы КФК, кодируемые различными генами. Для мозга специфична КФК изоформы В (КФК В), в мышечной ткани содержится КФК изоформы М (КФК М), а в сердечной мышце преобладает КФК, структура которой — гетеродимер из субъединиц изоформ В и М (КФК МВ).

Митохондриальная КФК (мтКФК) расположена в межмембранном пространстве митохондрий и представлена саркомерной изоформой смтКФК, присутствующей в основном в мышечной ткани, и универсальной умтКФК, присутствующей в большом количестве также и в других тканях, включая нервную [36].

Итак, в мозге человека присутствуют две формы КФК: цитоплазматическая, представленная изоформой КФК В, и митохондриальная умтКФК. Функциональными формами КФК В являются димеры (КФК ВВ), а умтКФК — октамеры. Показано, что для сохранения ферментативной активности мтКФК *in vivo* необходима ее октамерная структура и связь с липидами мембран [36]. Цитоплазматическая форма КФК ВВ катализирует регенерацию АТФ из КрФ и АДФ, в то время как мтКФК катализируют образование КрФ из АТФ и Кр, тем самым КФК обеспечивает сохранение энергетического

баланса и поддержание пула АТФ в нервной ткани (см. рис. 1).

В мозге КФК ВВ обнаружена в больших концентрациях в астроцитах и олигодендроцитах и в меньшей концентрации — в нейронах, а умтКФК присутствует в митохондриях всех типов клеток, но самая высокая ее концентрация — в нейронах [37].

Существование тканеспецифичных и компартмент-специфичных изоферментов КФК является важным свойством этого фермента и ключом к пониманию его функций в клеточном энергетическом обмене. Изоферменты КФК в различной степени ассоциированы с субклеточными структурами с образованием микрокомпартов, которые способствуют обмену АДФ ↔ АТФ [38]. Микрокомпартизация изоферментов КФК позволяет поддерживать высокие локальные соотношения [АТФ]/[АДФ] вблизи клеточных АТФаз для создания максимальной концентрации АТФ и, с другой стороны, относительно низкого отношения [АТФ]/[АДФ] в митохондриальном матриксе для стимуляции окислительного фосфорилирования. Из-за специфической локализации митохондриальных и цитоплазматических изоферментов КФК и более высокой скорости переноса КрФ по сравнению с АТФ, система КФК/КрФ обеспечивает пространственный «энергетический челнок» — сопряжение участков производства энергии с участками потребления энергии.

Все изоферменты КФК чрезвычайно чувствительны к окислительному повреждению активными формами кислорода [39], причем мтКФК является мишенью такого повреждения не только из-за повышенной чувствительности к окислению, но именно вследствие ее митохондриальной локализации. В связи с исключительной чувствительностью к окислению может происходить инактивация КФК и дестабилизация октамера мтКФК и, таким образом, возникает угроза утраты функции умтКФК мозга в энергетической системе.

*Концентрация КФК в мозге при психической патологии*

Протеомные исследования разных структур аутопсийного мозга при шизофрении показали как повышение, так и снижение уровня КФК В [40–43].

В наших работах различными альтернативными методами (двумерный электрофорез, определение ферментативной активности КФК, оценка включения фотоаффинной метки, иммуноблоттинг, иммуоцитохимическое окрашивание срезов мозга) было обнаружено достоверное снижение активности и количества КФК ВВ во фракции легкорастворимых белков, экстрагированных из аутопсийных образцов лобной коры, гиппокампа, лимбической коры больных шизофренией (а также больных БА) при сравнении с соответствующими контрольными группами [44–46]. Это снижение было показано и другими авторами [47]. Данные о снижении активности КФК подтверждены при измерении *in vivo* скорости реакции КФК в лобной коре мозга пациентов с шизофренией с использованием техники переноса намагниченности в сочетании с <sup>31</sup>P-ЯМР,

при этом достоверных изменений в уровнях КрФ и АТФ выявлено не было [48]. Этим методом был также определен поток метаболитов через реакцию КФК и выявлено его снижение в медиальной префронтальной коре больных шизофренией по сравнению с контролем [49].

Снижение концентрации КФК может быть обусловлено нарушением на уровне транскрипции генов, кодирующих КФК. При исследовании уровня мРНК КФК изоформ В и умтКФК в гиппокампе аутопсийного мозга лиц контрольной группы, пациентов с БАР и шизофренией было обнаружено значимое снижение концентрации транскриптов КФК В и умтКФК в гиппокампе при БАР, а при дальнейшем увеличении выборки аутопсийных образцов мозга больных шизофренией тоже наблюдалась тенденция к снижению концентрации транскриптов обоих изоферментов [50]. При сопоставлении уровней белков-маркеров астроцитов, олигодендроцитов и нейронов в гиппокампе и дорсолатеральной префронтальной коре при БАР и шизофрении с концентрациями изоформ КФК в этих структурах авторы предположили, что снижение уровня умтКФК не связано с гибелью и падением численности нейронов. Однако они связали снижение КФК В в дорсолатеральной префронтальной коре при БАР с уменьшением популяции глиальных клеток. При шизофрении не было зарегистрировано изменения в уровнях маркеров как глиальных, так и нейрональных клеток [50].

Таким образом, снижение числа клеток глии и нейронов, выявленное при шизофрении электронно-микроскопическими методами, вероятно, не может быть основной причиной снижения уровня КФК в мозге.

Дальнейший поиск причин снижения активности и иммунореактивности КФК изоформы В в мозге при психических заболеваниях ведет к посттрансляционным модификациям этого белка. Действительно, отмечена повышенная чувствительность КФК В к окислению при БА [39], однако при шизофрении и БАР этот вопрос детально не изучался.

Основываясь на результатах наших нейробиохимических исследований [44, 45], мы считаем резонным предположить, что при психической патологии (шизофрении, БА) критический вклад в изменения интенсивности работы Кр — КрФ системы вносят изменения компартиментализации и внутриклеточной локализации КФК ВВ и изменение ассоциации мтКФК с липидами митохондриальных мембран, нежели изменения их общего количества в клетках мозга.

*Влияние нокаута генов КФК на поведение животных в экспериментах*

У животных с нокаутом генов и дефицитом КФК изоформы В обнаружено изменение поведения в экспериментах по открытому полю и по решению пространственных задач, в то же время мыши, лишенные умтКФК, в добавок к дефициту, наблюдаемому у мышей с нокаутом КФК В, демонстрируют изменение реакции в тесте «акустический испуг» и отсутствие предимпульсного торможения [51]. У трансгенных мышей с нокаутом умтКФК и КФК В меньше размер гиппокампа,

выявлены гистологические изменения в области пирамидных клеток и системы мшистых волокон, снижается концентрация Кр и КрФ [51]. У этих животных нарушено пространственное обучение, ослаблена активность в строительстве гнезд, снижена активность предымпульсного торможения, а также нарушен акустический рефлекс испуга по сравнению с контрольной группой дикого типа [51].

Тогда как в мозге при шизофрении и БАР наблюдали снижение концентрации и активности КФК и понижение интенсивности транскрипции генов КФК, уже более 40 лет назад появились сообщения о повышении уровней активности КФК в спинномозговой жидкости и сыворотке крови пациентов с острым психозом [52]. Позднее выяснилось, что КФК в сыворотке крови в основном представлена изоформой КФК М [53]. При этом уровни сывороточной КФК у больных шизоаффективной расстройством оказались выше, чем у больных шизофренией, и коррелировали с показателями по шкале оценки позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) [53]. Анализ уровней сывороточной КФК у 2780 больных шизофренией показал достоверную связь со степенью агрессии больных [54]. Изменения активности КФК в сыворотке крови не зависят от диагноза, а, скорее, специфичны для симптомов (состояние аффекта, депрессия, возбуждение, психоз), причем значительное повышение активности КФК во время острого психоза характерно как для шизофрении, так и для депрессии и БАР [53].

В лаборатории нейробиологии НЦПЗ авторы обзора предприняли попытку обнаружить изоформу КФК В в клетках крови человека и в экспериментах с иммуносорбцией на сорбенте с иммобилизованными специфическими антителами к изоформе КФК В. Удалось найти эту изоформу КФК в экстрактах тромбоцитов и лимфоцитов [55]. Эксперименты с иммуносорбцией впервые позволили зарегистрировать присутствие КФК В в форменных элементах крови, что открыло возможность прижизненного исследования концентрации КФК В в крови как прогностического/диагностического маркера психических заболеваний. Однако для рутинного определения уровня КФК В в клетках крови необходимо повысить чувствительность методов детекции.

*Влияние психотропных препаратов на Кр — КрФ систему*

Учитывая множественность функций Кр в мозге, можно предположить, что метаболизм Кр — важная мишень действия фармакологических агентов. Исследования показали, что разные классы психоактивных препаратов влияют на отдельные компоненты Кр — КрФ системы. Психотропные препараты могут изменять содержание Кр и КрФ, но характер воздействия на отдельные структуры мозга различается в зависимости от класса препарата, дозировки и схемы применения. Так, обнаружено повышение уровня КрФ в лобных долях в результате терапии больных шизофренией нейролептиками по сравнению с пациентами, не принимавшими эти препараты [22]. В другой работе показано,

что употребление бензодиазепинов положительно коррелирует с уровнем Кр + КрФ в левых базальных ганглиях больных шизофренией [56]. Более того, исходно низкие уровни КрФ у пациентов с шизофренией нормализуются после года лечения антипсихотиками, и это изменение метаболической активности связано с редукцией симптомов [22].

В экспериментах на животных (крысах) показано, что после четырех недель введения пароксетина (паксила) усиливался транспорт Кр в гиппокамп и лобную кору [57], а флуоксетин и эсциталопрам изменяли активность КФК в гиппокампе, полосатом теле и лобной коре [58]. При приеме дезипрамина (норпрамина) увеличилось общее количество Кр в лобной коре самцов мышей [59], а имипрамин (тофранил) повышал активность КФК в полосатом теле, мозжечке и лобной коре крыс [60]. При применении нейролептиков арипипразола (абилифая) или оланзапина (зипрексы) наблюдалось повышение активности КФК в полосатом теле и мозжечке крыс [61]. Кетамин (кеталар) повышал уровень КФК в полосатом теле, мозжечке и лобной коре крыс [61].

*Гендерные различия в метаболизме креатина*

Имеются сообщения о гендерных различиях в метаболизме Кр и реакции на воздействие антидепрессантов на животных [62]. Гендерные различия наблюдаются в транспорте Кр в мозг, концентрации Кр, а также уровня экспрессии и активности КФК в различных структурах мозга человека [56]. Так, уровень Кр в мозге у мужчин с депрессией ниже, чем у здоровых мужчин, тогда как уровень Кр у женщин с депрессией выше, чем у здоровых женщин. Эти наблюдения особенно важны, потому что депрессия в два раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Помимо этого, у женщины депрессивные эпизоды более длительные, чем у мужчин. Основываясь на этих данных, можно предположить, что гендерные различия в метаболизме Кр могут обуславливать различия в терапевтических подходах для мужчин и женщин.

*Влияние креатина на когнитивные процессы и поведение*

У здоровых людей прием Кр оказывал положительное влияние на энергетический метаболизм мозга, когнитивные процессы и настроение [63, 64]. Кроме того, прием Кр улучшал показатели рабочей памяти и интеллекта у вегетарианцев, которые имели пониженные уровни КрФ из-за ограничения потребления мяса [65].

У пациентов с нарушением сна прием Кр влиял на настроение, снижал утомляемость и повышал работоспособность, а у пожилых лиц Кр уменьшал выраженность возрастного нарушения когнитивных функций, улучшая вербальные и пространственные навыки, кратковременную и долговременную память [66, 67].

Как упоминалось выше, снижение концентрации Кр в мозге (синдром дефицита Кр) может быть следствием дефицита синтезирующих его ферментов АГАТ, ГМТ или переносчика Кр SLC6A8. Улучшение когнитивных функций и поведения после длительного

перорального приема высоких доз моногидрата Кр (0,30–0,80 г/кг) наблюдалось у пациентов с дефицитом Кр, АГАТ и ГМТ, однако приём добавки оказался неэффективен при упомянутом выше дефекте переносчика Кр SLC6A8 [68, 69].

Положительное влияние приема Кр наблюдалось и при сильном психологическом стрессе. Оценку влияния экзогенного Кр на нарушения, вызванные стрессом, проводили в экспериментальном исследовании на цыплятах, которым вводили Кр напрямую в мозг. Эти цыплята демонстрировали значительно меньше стрессовых реакций, включая меньшую спонтанную активность и снижение кортикостерона в плазме [70]. Вызванные эффекты блокировались введением пикротоксина, антагониста ГАМК. Это позволяет предположить, что Кр оказывает защитное действие против стресса, по крайней мере, частично, за счет изменения активности ГАМК-рецепторов.

Клинические испытания показывают, что Кр способствует улучшению состояния пациентов с БАР и может служить эффективным антидепрессантом [71].

Лечение Кр может быть многообещающим терапевтическим подходом для женщин с депрессией и сопутствующей зависимостью от метамфетамина [72].

Недавние исследования с использованием мышей, моделирующих БА, показали, что добавление Кр стимулирует энергетический метаболизм мозга и когнитивные функции [73]. Также опубликованы результаты пилотного исследования, свидетельствующие о возможности лечения пациентов с БА введением Кр [74].

В последнее время проводится доклиническая разработка нового терапевтического подхода с использованием назального введения додецилового эфира Кр. Полученные на мышинной модели дефицита переносчика Кр данные свидетельствуют, что додециловый эфир Кр увеличивает концентрацию Кр в мозге и улучшает когнитивные функции [75].

*Применение креатинфосфата (КрФ) в качестве терапевтического средства*

В экспериментах на животных получены данные о том, что при стрессовых состояниях введение КрФ внутривенно улучшает состояние, и в результате этой процедуры в крови снижается уровень КФК, миелопероксидазы и лактатдегидрогеназы [76].

Хотя КрФ присутствует в пищевых продуктах, при пероральном потреблении он легко расщепляется в желудочно-кишечном тракте и в организм человека поступает в виде Кр, поэтому в качестве лекарств, содержащих КрФ, могут рассматриваться лишь инфузионные препараты. В Республике Беларусь зарегистрирован препарат Креатинфосфат (КрФ динатриевая соль) для инфузий (СП ООО «ФАРМЛЭНД», РБ), который широко применяется у пациентов кардиохирургического профиля и в спортивной медицине [77] и может быть использован, с учетом имеющихся клинических и экспериментальных данных, в других областях медицины.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Система креатин-креатинфосфат (Кр — КрФ) играет важную роль в энергетическом метаболизме мозга. При психических заболеваниях наблюдаются нарушения в функциональной активности этой системы, которые касаются всех ее компонентов: снижается активность и концентрация КФК, изменяется уровень КрФ и Кр в различных структурах мозга. Эти изменения, вероятно, отражают общие метаболические нарушения, схожие при различных психических расстройствах, они неспецифичны и не могут иметь диагностическую значимость.

Вместе с тем многие данные подтверждают положительное воздействие введения Кр и КрФ на когнитивные функции и различные аспекты психики, в том числе и при патологических состояниях, связанных с дефицитом Кр. Особенно важны свидетельства того, что Кр может выполнять нейромодулирующую функцию в мозге, тем самым Кр может влиять на различные нейромедиаторные системы, факторы нейропластичности и сам выполнять функцию нейромедиатора. Критически важна роль Кр в процессе развития мозга, поскольку он регулирует эмбриональное развитие, участвуя в выживании и дифференцировке дофаминергических и ГАМК-ергических нейронов [78]. Еще одна ключевая функция Кр обусловлена его антиоксидантной активностью — это защита мозга путем предотвращения окислительного повреждения активными формами кислорода [79].

Однако, несмотря на множество свидетельств в пользу положительного действия Кр как потенциального терапевтического агента, знания о влиянии Кр на мозг все еще ограничены. Противоречивость биохимических результатов указывает на необходимость расширения современных знаний о нейробиологических механизмах реализации функций Кр в мозге человека.

В целом наиболее существенными ограничениями клинических испытаний Кр являются небольшие размеры выборки, использование разовой дозы Кр, нечеткость диагностических критериев, наличие коморбидной патологии и сочетанный прием лекарств пациентами, а также нередко отсутствие контроля. Наиболее частая проблема в исследованиях с использованием МРС заключается в применении для анализа соотношений концентраций (например, холин/Кр или N-ацетил-аспартат/Кр), где Кр используется в качестве внутреннего стандарта, однако, при этом не принимаются во внимание различия в метаболизме Кр в мозге больных.

Таким образом, описанные методологические проблемы препятствуют четкому и однозначному пониманию взаимосвязи между концентрацией Кр-КрФ в мозге и патогенезом психических расстройств. Чтобы преодолеть методологические препятствия, необходимы более строгие требования к клиническим исследованиям, следует уделять внимание дозе и продолжительности



приема Кр, а также индивидуальным характеристикам пациента, в особенности учитывать пол пациента, а также оценивать изменения в уровне Кр и КрФ *in vivo* с использованием методов нейровизуализации одновременно с нейрокогнитивным тестированием. Нейронные механизмы, лежащие в основе гендерных изменений метаболизма Кр, пока неизвестны, однако вполне вероятно, что здесь задействованы эффекты половых гормонов. В совокупности эти исследования дают стимул для более фундаментального изучения гендерных различий в метаболизме Кр. Достижения в этой области могут привести к разработке специфичных для пола терапевтических стратегий при лечении заболеваний, связанных с патологией мозга.

Кроме того, для углубления понимания механизмов когнитивных и эмоциональных дисфункций, а также выявления причинно-следственных связей с состоянием Кр — КрФ системы необходимы эксперименты, моделирующие патологию на животных.

Важно отметить, что способность Кр влиять на интенсивность энергетического метаболизма мозга и улучшать его функционирование открывает новые возможности для лечения психических расстройств, а понимание взаимосвязей между Кр — КрФ системой и патогенезом психических расстройств может стать источником новых гипотез о биологических основах этих расстройств.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Maly IV, Morales MJ, Pletnikov MV. Astrocyte Bioenergetics and Major Psychiatric Disorders. *Adv Neurobiol.* 2021;26:173–227. doi: 10.1007/978-3-030-77375-5
2. Бокша ИС, Прохорова ТА, Савушкина ОК, Терешкина ЕБ, Воробьева ЕА, Бурбаева ГШ. Аномалии энергетического метаболизма при шизофрении и возможные патогенетически-ориентированные терапевтические подходы. *Нейрохимия.* 2023;40(4):406–422. doi: 10.31857/S1027813323040088  
Boksha IS, Prokhorova TA, Savushkina OK, Tereshkina EB, Vorobyeva EA, Burbayeva GS. Anomalies of Energy Metabolism in Schizophrenia and Possible Pathogenetic-Targeted Therapeutic Approaches. *Neurochem J.* 2023;17:676–690. doi: 10.1134/S1819712423040086
3. Meftahi GH, Hatef B, Pirzad Jahromi G. Creatine Activity as a Neuromodulator in the Central Nervous System. *Arch Razi Inst.* 2023; 78(4):1169–1175. doi: 10.32592/ARI.2023.78.4.1169
4. Cunha MP, Lieberknecht V, Ramos-Hryb AB, Olescowicz G, Ludka FK, Tasca CI, Gabilan NH, Rodrigues AL. Creatine affords protection against glutamate-induced nitrosative and oxidative stress. *Neurochem Int.* 2016;95:4–14. doi: 10.1016/j.neuint.2016.01.002
5. Genius J, Geiger J, Bender A, Möller HJ, Klopstock T, Rujescu D. Creatine protects against excitotoxicity in an in vitro model of neurodegeneration. *PLoS One.* 2012;7(2):e30554. doi: 10.1371/journal.pone.0030554
6. Rambo LM, Ribeiro LR, Schramm VG, Berch AM, Stamm DN, Della-Pace ID, Silva LF, Furian AF, Oliveira MS, Figuera MR, Royes LF. Creatine increases hippocampal Na(+),K(+)-ATPase activity via NMDA-calci-neurin pathway. *Brain Res Bull.* 2012;88(6):553–559. doi: 10.1016/j.brainresbull.2012.06.007
7. Cunha MP, Pazini FL, Ludka FK, Rosa JM, Oliveira Á, Budni J, Ramos-Hryb AB, Lieberknecht V, Bettio LE, Martín-de-Saavedra MD, López MG, Tasca CI, Rodrigues AL. The modulation of NMDA receptors and L-arginine/nitric oxide pathway is implicated in the anti-immobility effect of creatine in the tail suspension test. *Amino Acids.* 2015 Apr;47(4):795–811. doi: 10.1007/s00726-014-1910-0
8. Souza MA, Magni DV, Guerra GP, Oliveira MS, Furian AF, Pereira L, Marquez SV, Ferreira J, Figuera MR, Royes LF. Involvement of hippocampal CAMKII/CREB signaling in the spatial memory retention induced by creatine. *Amino Acids.* 2012;43(6):2491–2503. doi: 10.1007/s00726-012-1329-4
9. Gerbatin RR, Silva LFA, Hoffmann MS, Della-Pace ID, do Nascimento PS, Kegler A, de Zorzi VN, Cunha JM, Botelho P, Neto JBT, Furian AF, Oliveira MS, Figuera MR, Royes LFF. Delayed creatine supplementation counteracts reduction of GABAergic function and protects against seizures susceptibility after traumatic brain injury in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019;92:328–338. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.02.004
10. Andres RH, Huber AW, Schlattner U, Pérez-Bouza A, Krebs SH, Seiler RW, Wallimann T, Widmer HR. Effects of creatine treatment on the survival of dopaminergic neurons in cultured fetal ventral mesencephalic tissue. *Neuroscience.* 2005;133(3):701–713. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.03.004
11. Cunha MP, Pazini FL, Oliveira Á, Machado DG, Rodrigues AL. Evidence for the involvement of 5-HT1A receptor in the acute antidepressant-like effect of creatine in mice. *Brain Res Bull.* 2013;95:61–69. doi: 10.1016/j.brainresbull.2013.01.005
12. Bian X, Zhu J, Jia X, Liang W, Yu S, Li Z, Zhang W, Rao Y. Suggestion of creatine as a new neurotransmitter by approaches ranging from chemical analysis and biochemistry to electrophysiology. *Elife.* 2023;12:RP89317. doi: 10.7554/eLife.89317
13. Béard E, Braissant O. Synthesis and transport of creatine in the CNS: importance for cerebral functions. *J Neurochem.* 2010;115(2):297–313. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06935.x
14. Snow RJ, Murphy RM. Creatine and the creatine transporter: a review. *Mol Cell Biochem.* 2001;224(1–2):169–181. doi: 10.1023/a:1011908606819
15. Ohtsuki S, Tachikawa M, Takanaga H, Shimizu H, Watanabe M, Hosoya K, Terasaki T. The blood-brain barrier creatine transporter is a major pathway for supplying creatine to the brain. *J Cereb Blood Flow*

- Metab.* 2002;22(11):1327–1335. doi: 10.1097/01.WCB.0000033966.83623.7D
16. Braissant O, Henry H, Béard E, Uldry J. Creatine deficiency syndromes and the importance of creatine synthesis in the brain. *Amino Acids.* 2011;40(5):1315–1324. doi: 10.1007/s00726-011-0852-z
  17. Mak CS, Waldvogel HJ, Dodd JR, Gilbert RT, Lowe MT, Birch NP, Faull RL, Christie DL. Immunohistochemical localisation of the creatine transporter in the rat brain. *Neuroscience.* 2009;163(2):571–585. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.06.065
  18. van der Hart MG, Czéh B, de Biurrun G, Michaelis T, Watanabe T, Natt O, Frahm J, Fuchs E. Substance P receptor antagonist and clomipramine prevent stress-induced alterations in cerebral metabolites, cytogenesis in the dentate gyrus and hippocampal volume. *Mol Psychiatry.* 2002;7(9):933–941. doi: 10.1038/sj.mp.4001130
  19. Knox D, Perrine SA, George SA, Galloway MP, Liberzon I. Single prolonged stress decreases glutamate, glutamine, and creatine concentrations in the rat medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett.* 2010;480(1):16–20. doi: 10.1016/j.neulet.2010.05.052
  20. Volz HR, Riehemann S, Maurer I, Smesny S, Sommer M, Rzanny R, Holstein W, Czekalla J, Sauer H. Reduced phosphodiesterases and high-energy phosphates in the frontal lobe of schizophrenic patients: a (31)P chemical shift spectroscopic-imaging study. *Biol Psychiatry.* 2000;47(11):954–961. doi: 10.1016/s0006-3223(00)00235-3
  21. Klemm S, Rzanny R, Riehemann S, Volz HP, Schmidt B, Gerhard UJ, Filz C, Schönberg A, Mentzel HJ, Kaiser WA, Blanz B. Cerebral phosphate metabolism in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2001;158(6):958–960. doi: 10.1176/appi.ajp.158.6.958
  22. Jayakumar PN, Gangadhar BN, Venkatasubramanian G, Desai S, Velayudhan L, Subbakrishna D, Keshavan MS. High energy phosphate abnormalities normalize after antipsychotic treatment in schizophrenia: a longitudinal 31P MRS study of basal ganglia. *Psychiatry Res.* 2010;181(3):237–240. doi: 10.1016/j.psychres.2009.10.010
  23. Yuksel C, Chen X, Chouinard VA, Nickerson LD, Gardner M, Cohen T, Öngür D, Du F. Abnormal Brain Bioenergetics in First-Episode Psychosis. *Schizophr Bull Open.* 2021;2(1):sgaa073. doi: 10.1093/schizbullopen/sgaa073
  24. Ohrmann P, Siegmund A, Suslow T, Pedersen A, Spitzberg K, Kersting A, Rothermundt M, Arolt V, Heindel W, Pfeleiderer B. Cognitive impairment and in vivo metabolites in first-episode neuroleptic-naïve and chronic medicated schizophrenic patients: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Psychiatr Res.* 2007;41(8):625–634. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.07.002
  25. Ongür D, Prescott AP, Jensen JE, Cohen BM, Renshaw PF. Creatine abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2009;172(1):44–48. doi: 10.1016/j.psychres.2008.06.002
  26. Yoo SY, Yeon S, Choi CH, Kang DH, Lee JM, Shin NY, Jung WH, Choi JS, Jang DP, Kwon JS. Proton magnetic resonance spectroscopy in subjects with high genetic risk of schizophrenia: investigation of anterior cingulate, dorsolateral prefrontal cortex and thalamus. *Schizophr Res.* 2009;111(1–3):86–93. doi: 10.1016/j.schres.2009.03.036
  27. Jensen JE, Miller J, Williamson PC, Neufeld RW, Menon RS, Malla A, Manchanda R, Schaefer B, Densmore M, Drost DJ. Focal changes in brain energy and phospholipid metabolism in first-episode schizophrenia: 31P-MRS chemical shift imaging study at 4 Tesla. *Br J Psychiatry.* 2004;184:409–415. doi: 10.1192/bjp.184.5.409
  28. Lutkenhoff ES, van Erp TG, Thomas MA, Therman S, Manninen M, Huttunen MO, Kaprio J, Lönqvist J, O'Neill J, Cannon TD. Proton MRS in twin pairs discordant for schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2010;15(3):308–318. doi:10.1038/mp.2008.87
  29. Wood SJ, Berger GE, Wellard RM, Proffitt T, McConchie M, Velakoulis D, McGorry PD, Pantelis C. A 1H-MRS investigation of the medial temporal lobe in antipsychotic-naïve and early-treated first episode psychosis. *Schizophr Res.* 2008;102(1–3):163–170. doi: 10.1016/j.schres.2008.03.012
  30. Auer DP, Wilke M, Grabner A, Heidenreich JO, Bronisch T, Wetter TC. Reduced NAA in the thalamus and altered membrane and glial metabolism in schizophrenic patients detected by 1H-MRS and tissue segmentation. *Schizophr Res.* 2001;52(1–2):87–99. doi: 10.1016/s0920-9964(01)00155-4
  31. Keshavan MS, Dick RM, Diwadkar VA, Montrose DM, Prasad KM, Stanley JA. Striatal metabolic alterations in non-psychotic adolescent offspring at risk for schizophrenia: a (1)H spectroscopy study. *Schizophr Res.* 2009;115(1):88–93. doi: 10.1016/j.schres.2009.08.012
  32. Deicken RF, Calabrese G, Merrin EL, Meyerhoff DJ, Dillon WP, Weiner MW, Fein G. 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy of the frontal and parietal lobes in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1994;36(8):503–510. doi: 10.1016/0006-3223(94)90613-0
  33. Frey BN, Stanley JA, Nery FG, Monkul ES, Nicoletti MA, Chen HH, Hatch JP, Caetano SC, Ortiz O, Kapczynski F, Soares JC. Abnormal cellular energy and phospholipid metabolism in the left dorsolateral prefrontal cortex of medication-free individuals with bipolar disorder: an in vivo 1H MRS study. *Bipolar Disord.* 2007; 9 Suppl 1:119–127. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00454.x
  34. Cecil KM, DelBello MP, Sellars MC, Strakowski SM. Proton magnetic resonance spectroscopy of the frontal lobe and cerebellar vermis in children with a mood disorder and a familial risk for bipolar disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2003;13(4):545–555. doi: 10.1089/104454603322724931

35. Murashita J, Kato T, Shioiri T, Inubushi T, Kato N. Altered brain energy metabolism in lithium-resistant bipolar disorder detected by photic stimulated 31P-MR spectroscopy. *Psychol Med.* 2000;30(1):107–115. doi: 10.1017/s0033291799001439
36. Schlattner U, Tokarska-Schlattner M, Wallimann T. Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 1762(2):164–180. doi: 10.1016/j.bbadis.2005.09.004
37. Tachikawa M, Fukaya M, Terasaki T, Ohtsuki S, Watanabe M. Distinct cellular expressions of creatine synthetic enzyme GAMT and creatine kinases uCK-Mi and CK-B suggest a novel neuron-glia relationship for brain energy homeostasis. *Eur J Neurosci.* 2004;20(1):144–160. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03478.x
38. Tokarska-Schlattner M, Epand RF, Meiler F, Zandomeghe G, Neumann D, Widmer HR, Meier BH, Epand RM, Saks V, Wallimann T, Schlattner U. Phosphocreatine interacts with phospholipids, affects membrane properties and exerts membrane-protective effects. *PLoS One.* 2012;7(8):e43178. doi: 10.1371/journal.pone.0043178
39. Aksenov MY, Aksenova MV, Butterfield DA, Geddes JW, Markesbery WR. Protein oxidation in the brain in Alzheimer's disease. *Neuroscience.* 2001;103(2):373–383. doi: 10.1016/s0306-4522(00)00580-7
40. Clark D, Dedova I, Cordwell S, Matsumoto I. A proteome analysis of the anterior cingulate cortex gray matter in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2006;11(5):459–470, 423. doi: 10.1038/sj.mp.4001806
41. Clark D, Dedova I, Cordwell S, Matsumoto I. Altered proteins of the anterior cingulate cortex white matter proteome in schizophrenia. *Proteomics Clin Appl.* 2007;1(2):157–166. doi: 10.1002/prca.200600541
42. Sivagnanasundaram S, Crossett B, Dedova I, Cordwell S, Matsumoto I. Abnormal pathways in the genu of the corpus callosum in schizophrenia pathogenesis: a proteome study. *Proteomics Clin Appl.* 2007;1(10):1291–1305. doi: 10.1002/prca.200700230
43. Behan AT, Byrne C, Dunn MJ, Cagney G, Cotter DR. Proteomic analysis of membrane microdomain-associated proteins in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder reveals alterations in LAMP, STXBP1 and BASP1 protein expression. *Mol Psychiatry.* 2009;14(6):601–613. doi: 10.1038/mp.2008.7
44. Burbaeva GSh, Savushkina OK, Boksha IS. Comparative study of creatine kinase BB decrease in brain of patients with Alzheimer's disease and schizophrenia. *Creatine kinase and brain energy metabolism: function and disease.* NATO Science Series, IOS Press; Netherlands. 2003;125–132.
45. Савушкина ОК, Терешкина ЕБ, Прохорова ТА, Воробьева ЕА, Бокша ИС, Бурбаева ГШ. Распределение изоформы В креатинкиназы в мозге при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(9):62–68.
46. Бурбаева ГШ, Аксенова МВ, Бибикина ВИ. Активность ВВ-креатинфосфокиназы в некоторых структурах мозга у психически здоровых людей и больных шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1987;7:1024–1028. Burbaeva GSh, Aksenova MV, Bibikova VI. Aktivnost' VV-kreatinfosfokinazy v nekotorykh strukturah mozga u psichicheski zdorovykh ljudej i bol'nyh shizofreniej. *Zhurnal Nevrologii i Psihatrii im. S.S. Korsakova.* 1987;7:1024–1028. (In Russ.).
47. Klushnik TP, Spunde AYA, Yakovlev AG, Khuchua ZA, Saks VA, Vartanyan ME. Intracellular alterations of the creatine kinase isoforms in brains of schizophrenic patients. *Mol Chem Neuropathol.* 1991;15(3):271–280. doi: 10.1007/BF03161065. PMID: 1807268.
48. Du F, Cooper AJ, Thida T, Sehic S, Lukas SE, Cohen BM, Zhang X, Ongür D. In vivo evidence for cerebral bioenergetic abnormalities in schizophrenia measured using 31P magnetization transfer spectroscopy. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(1):19–27. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.2287
49. Song X, Chen X, Yuksel C, Yuan J, Pizzagalli DA, Forrester B, Öngür D, Du F. Bioenergetics and abnormal functional connectivity in psychotic disorders. *Mol Psychiatry.* 2021; 26(6):2483–2492. doi: 10.1038/s41380-020-00993-z
50. MacDonald ML, Naydenov A, Chu M, Matzilevich D, Konradi C. Decrease in creatine kinase messenger RNA expression in the hippocampus and dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2006; 8(3):255–264. doi: 10.1111/j.1399-5618.2006.00302.x
51. Streijger F, Oerlemans F, Ellenbroek BA, Jost CR, Wieringa B, Van der Zee CE. Structural and behavioural consequences of double deficiency for creatine kinases BCK and UbCKmit. *Behav Brain Res.* 2005;157(2):219–234. doi: 10.1016/j.bbr.2004.07.002
52. Taylor JR, Abichandani L. Creatine phosphokinase elevations and psychiatric symptomatology. *Biol Psychiatry.* 1980;15(6):865–870. PMID: 7459407.
53. Hollander S, Hochman E, Shoval G, Taler M, Trommer S, Hermesh H, Weizman A, Krivoy A. The association between serum creatine kinase, mood and psychosis in inpatients with schizophrenia, bipolar and schizoaffective disorders. *Psychiatry Res.* 2016;238:333–337. doi: 10.1016/j.psychres.2016.01.058
54. Meng XD, Cao X, Li T, Li JP. Creatine kinase (CK) and its association with aggressive behavior in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018; 197:478–483. doi: 10.1016/j.schres.2018.02.025
55. Бурбаева ГШ, Савушкина ОК, Дмитриев АВ. Активность мозговой креатинфосфокиназы в норме



- и при психических заболеваниях (болезнь Альцгеймера, шизофрения). *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1999;1:20–24.
- Burbaeva GSh, Savushkina OK, Dmitriev AV. Aktivnost' mozgovoi kreatinfosfokinazy v norme i pri psikhicheskikh zabolovaniyakh (bolezni' Al'tsgeimera, shizofreniya). *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 1999;1:20–24. (In Russ.).
56. Tayoshi S, Sumitani S, Taniguchi K, Shibuya-Tayoshi S, Numata S, Iga J, Nakataki M, Ueno S, Harada M, Ohmori T. Metabolite changes and gender differences in schizophrenia using 3-Tesla proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS). *Schizophr Res*. 2009;108(1–3):69–77. doi: 10.1016/j.schres.2008.11.014
  57. Lugenbiel P, Sartorius A, Vollmayr B, Schloss P. Creatine transporter expression after antidepressant therapy in rats bred for learned helplessness. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11(2 Pt 2):329–333. doi: 10.1080/15622970903131597
  58. Agostinho FR, Scaini G, Ferreira GK, Jeremias IC, Réus GZ, Rezin GT, Castro AA, Zugno AI, Quevedo J, Streck EL. Effects of olanzapine, fluoxetine and olanzapine/fluoxetine on creatine kinase activity in rat brain. *Brain Res Bull*. 2009;80(6):337–340. doi: 10.1016/j.brainresbull.2009.09.002
  59. Kim SY, Lee YJ, Kim H, Lee DW, Woo DC, Choi CB, Chae JH, Choe BY. Desipramine attenuates forced swim test-induced behavioral and neurochemical alterations in mice: an in vivo(1)H-MRS study at 9.4T. *Brain Res*. 2010;1348:105–113. doi: 10.1016/j.brainres.2010.05.097
  60. Réus GZ, Stringari RB, Gonçalves CL, Scaini G, Carvalho-Silva M, Jeremias GC, Jeremias IC, Ferreira GK, Streck EL, Hallak JE, Zuardi AW, Crippa JA, Quevedo J. Administration of harmine and imipramine alters creatine kinase and mitochondrial respiratory chain activities in the rat brain. *Depress Res Treat*. 2012;2012:987397. doi: 10.1155/2012/987397
  61. Assis LC, Scaini G, Di-Pietro PB, Castro AA, Comim CM, Streck EL, Quevedo J. Effect of antipsychotics on creatine kinase activity in rat brain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2007;101(5):315–319. doi: 10.1111/j.1742-7835.2007.00128.x
  62. Allen PJ, D'Anci KE, Kanarek RB, Renshaw PF. Sex-specific antidepressant effects of dietary creatine with and without sub-acute fluoxetine in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012;101(4):588–601. doi: 10.1016/j.pbb.2012.03.00
  63. Prokopidis K, Giannos P, Triantafyllidis KK, Kechagias KS, Forbes SC, Candow DG. Effects of creatine supplementation on memory in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2023;81(4):416–427. doi: 10.1093/nutrit/nuac064
  64. Gordji-Nejad A, Matusch A, Kleedörfer S, Jayeshkumar Patel H, Drzegza A, Elmenhorst D, Binkofski F, Bauer A. Single dose creatine improves cognitive performance and induces changes in cerebral high energy phosphates during sleep deprivation. *Sci Rep*. 2024;14(1):4937. doi: 10.1038/s41598-024-54249-9
  65. Rae C, Digney AL, McEwan SR, Bates TC. Oral creatine monohydrate supplementation improves brain performance: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Proc Biol Sci*. 2003;270(1529):2147–2150. doi: 10.1098/rspb.2003.2492
  66. McMorris T, Harris RC, Swain J, Corbett J, Collard K, Dyson RJ, Dye L, Hodgson C, Draper N. Effect of creatine supplementation and sleep deprivation, with mild exercise, on cognitive and psychomotor performance, mood state, and plasma concentrations of catecholamines and cortisol. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;185(1):93–103. doi: 10.1007/s00213-005-0269-z
  67. McMorris T, Mielcarz G, Harris RC, Swain JP, Howard A. Creatine supplementation and cognitive performance in elderly individuals. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2007;14(5):517–528. doi: 10.1080/13825580600788100
  68. Bianchi MC, Tosetti M, Battini R, Leuzzi V, Alessandri MG, Carducci C, Antonozzi I, Cioni G. Treatment monitoring of brain creatine deficiency syndromes: a 1H- and 31P-MR spectroscopy study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(3):548–554. PMID: 17353334; PMCID: PMC7977852.
  69. Shi K, Zhao H, Xu S, Han H, Li W. Treatment efficacy of high-dose creatine supplementation in a child with creatine transporter (SLC6A8) deficiency. *Mol Genet Genomic Med*. 2021;9(4):e1640. doi: 10.1002/mgg3.1640
  70. Koga Y, Takahashi H, Oikawa D, Tachibana T, Denbow DM, Furuse M. Brain creatine functions to attenuate acute stress responses through GABAergic system in chicks. *Neuroscience*. 2005;132(1):65–71. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.01.004
  71. Toniolo RA, Fernandes FBF, Silva M, Dias RDS, Lafer B. Cognitive effects of creatine monohydrate adjunctive therapy in patients with bipolar depression: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord*. 2017; 224:69–75. doi: 10.1016/j.jad.2016.11.029
  72. Hellem TL, Sung YH, Shi XF, Pett MA, Latendresse G, Morgan J, Huber RS, Kuykendall D, Lundberg KJ, Renshaw PF. Creatine as a Novel Treatment for Depression in Females Using Methamphetamine: A Pilot Study. *J Dual Diagn*. 2015;11(3–4):189–202. doi: 10.1080/15504263.2015.1100471
  73. Smith AN, Morris JK, Carbuhn AF, Herda TJ, Keller JE, Sullivan DK, Taylor MK. Creatine as a Therapeutic Target in Alzheimer's Disease. *Curr Dev Nutr*. 2023;7(11):102011. doi: 10.1016/j.cdnut.2023.102011
  74. Taylor MK, Burns JM, Choi IY, Herda TJ, Lee P, Smith AN, Sullivan DK, Swerdlow RH, Wilkins HM. Protocol for a single-arm, pilot trial of creatine monohydrate supplementation in patients with Alzheimer's disease.



- Pilot Feasibility Stud.* 2024;10(1):42. doi: 10.1186/s40814-024-01469-5
75. Mabondzo A, Harati R, Broca-Brisson L, Guyot AC, Costa N, Cacciante F, Putignano E, Baroncelli L, Skelton MR, Saab C, Martini E, Benech H, Joudinaud T, Gaillard JC, Armengaud J, Hamoudi R. Dodecyl creatine ester improves cognitive function and identifies key protein drivers including KIF1A and PLCB1 in a mouse model of creatine transporter deficiency. *Front Mol Neurosci.* 2023;16:1118707. doi: 10.3389/fnmol.2023.1118707
  76. Zhang W, Zhang H, Xing Y. Protective effects of phosphocreatine administered post-treatment combined with ischemic post-conditioning on rat hearts with myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Clin Med Res.* 2015;7(4):242–247. doi: 10.14740/jocmr2087w
  77. Кежун ЛВ. Кардиометаболическая терапия при COVID-19 инфекции. *Медицинские новости.* 2021;9:30–34.  
Kezhun LV. Cardiometabolic therapy for COVID-19 infection. *Meditinskije novosti.* 2021;9:30–34. (In Russ.).
  78. Andres RH, Ducray AD, Schlattner U, Wallimann T, Widmer HR. Functions and effects of creatine in the central nervous system. *Brain Res Bull.* 2008; 76(4):329–343. doi: 10.1016/j.brainresbull.2008.02.035
  79. Sestili P, Martinelli C, Bravi G, Piccoli G, Curci R, Battistelli M, Falcieri E, Agostini D, Gioacchini AM, Stocchi V. Creatine supplementation affords cytoprotection in oxidatively injured cultured mammalian cells via direct antioxidant activity. *Free Radic Biol Med.* 2006;40(5):837–849. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.10.035

#### Сведения об авторах

Гульнур Шингожиевна Бурбаева, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, лаборатория нейрохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-7744-533X>

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

Ирина Сергеевна Бокша, доктор биологических наук, главный научный сотрудник, лаборатория нейрохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-1369-8658>

[boksha\\_irina@mail.ru](mailto:boksha_irina@mail.ru)

Ольга Константиновна Савушкина, кандидат биологических наук, исполняющий обязанности заведующего лабораторией, ведущий научный сотрудник, лаборатория нейрохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-5996-6606>

[osavushkina1@yandex.ru](mailto:osavushkina1@yandex.ru)

Татьяна Андреевна Прохорова, научный сотрудник, лаборатория нейрохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-3574-2165>

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

Елена Борисовна Терешкина, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория нейрохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-4784-8995>

[tereshkina.el@yandex.ru](mailto:tereshkina.el@yandex.ru)

Елена Анатольевна Воробьёва, кандидат биологических наук, научный сотрудник, лаборатория нейрохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-5766-0910>

[vaa-vea@yandex.ru](mailto:vaa-vea@yandex.ru)

#### Information about the authors

Gulnur Sh. Burbaeva, Professor, Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher, Neurochemistry Laboratory, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-7744-533X>

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

Irina S. Boksha, Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher, Neurochemistry Laboratory, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-1369-8658>

[boksha\\_irina@mail.ru](mailto:boksha_irina@mail.ru)

Olga K. Savushkina, Cand. Sci. (Biol.), Acting Head of Laboratory, Neurochemistry Laboratory, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-5996-6606>

[osavushkina1@yandex.ru](mailto:osavushkina1@yandex.ru)

Tatyana A. Prokhorova, Researcher, Laboratory of Neurochemistry, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-3574-2165>

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

*Elena B. Tereshkina*, Cand. of Sci. (Biol.), Senior researcher, Laboratory of Neurochemistry, “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-4784-8995>  
[tereshkina.el@yandex.ru](mailto:tereshkina.el@yandex.ru)

*Elena A. Vorobyeva*, Cand. of Sci. (Biol.), Researcher, Laboratory of Neurochemistry, “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-5766-0910>  
[vaa-vea-@yandex.ru](mailto:vaa-vea-@yandex.ru)

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*  
*The authors declare no conflicts of interest.*

Дата поступления 14.05.2024 Received 14.05.2024	Дата рецензирования 02.07.2024 Revised 02.07.2024	Дата принятия 28.08.2024 Accepted for publication 28.08.2024
--	--	---

## Эволюция взглядов на детскую шизофрению

Александр Владимирович Горюнов

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Александр Владимирович Горюнов, [sasha.gor@rambler.ru](mailto:sasha.gor@rambler.ru)

### Резюме

**Обоснование:** разработка концепции детской шизофрении имеет более чем вековую историю, но еще далека от завершения в связи со значительными различиями в диагностических подходах. **Цель:** проанализировать эволюцию взглядов на шизофрению у детей от донозологического периода до настоящего времени с акцентом на основные направления и противоречия в изучении этого заболевания. **Материалы и методы:** по имеющимся в литературе источникам, в том числе с применением поиска по сочетаниям ключевых слов «детская шизофрения», «рано начавшаяся шизофрения», «шизофрения», «аутизм» по базам данных Medline/PubMed, Scopus и РИНЦ, составлен нарративный обзор научных публикаций. **Заключение:** после периода признания большинством психиатров единой сущности шизофрении для детского и взрослого возраста в рамках концепции раннего слабоумия со специфическими клиническими проявлениями в разные возрастные периоды происходит расхождение взглядов исследователей. Формируются два направления в изучении детской шизофрении, различающиеся по подходам к диагностике и трактовке заболевания у детей. В настоящее время продолжается дискуссия о единстве шизофрении при многообразии ее клинических проявлений в разные возрастные периоды. Накопление результатов исследований, показавших сходство клинических проявлений, генетических изменений, биологических параметров и семейной отягощенности при шизофрении, шизотипическом расстройстве и некоторых формах аутистических расстройств, создают предпосылки для рассмотрения этих заболеваний в рамках этиологического континуума.

**Ключевые слова:** история психиатрии, детская шизофрения, рано начавшаяся шизофрения, детский возраст

**Для цитирования:** Горюнов А.В. Эволюция взглядов на детскую шизофрению. *Психиатрия*. 2024;22(5):107–116. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-107-116>

### REVIEW

УДК 616.895.8; 616.89-02-053

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-107-116>

## The Evolution of Views on Childhood Schizophrenia

Alexandr V. Goryunov

FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author: Alexandr V. Goryunov, [sasha.gor@rambler.ru](mailto:sasha.gor@rambler.ru)

### Summary

**Background:** the development of views on childhood schizophrenia has more than a century of history, but is still far from complete, due to significant differences in diagnostic approaches. **Objective:** to analyze the evolution of views on schizophrenia in children from the prenosological stage to the present, with an emphasis on the main directions and contradictions in the study of this disease. **Materials and Methods:** a narrative review made up the sources available in the literature, using the combinations of keywords “childhood schizophrenia”, “early onset schizophrenia”, “schizophrenia”, “autism” in the databases Medline/PubMed, Scopus and RSCI. **Conclusion:** after the period of the unified essence of schizophrenia for childhood and adulthood recognition by most psychiatrists, within the framework of the concept of early dementia with specific clinical manifestations, there is a divergence of views at different age periods. Two directions in the study of childhood schizophrenia are being formed, differing in approaches to the diagnosis and interpretation of the disease in children. Currently, there is a debate about the unity of schizophrenia with a variety of its clinical manifestations in different age periods. The accumulation of research results showing the similarity of clinical manifestations, genetic changes, biological parameters and family burden in schizophrenia, schizotypal and some forms of autistic disorders create prerequisites for considering these diseases within the framework of an etiological continuum.

**Keywords:** history of psychiatry, childhood schizophrenia, early onset schizophrenia, childhood

**For citation:** Goryunov A.V. The Evolution of Views on Childhood Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(5):107–116. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-107-116>

Первые описания «помешательства» в раннем возрасте появились в конце XVIII в. [1], хотя преобладало мнение, что душевные расстройства могут развиваться только у зрелой личности, а у детей допускалась лишь констатация слабоумия. Однако уже в 1838 г. Ж.-Е. Esquirol написал, что, несмотря на редкость, «случаи безумия у детей... не являются исключением» [2]. W. Griesinger [3] в первом издании *Pathologie und Therapie der Psychischen Krankheiten* в 1845 г. также отмечал возможность наличия сумасшествия у детей, хотя и не такого «систематически выраженного во всех своих особенностях, как у взрослых». В 1857 г. В.А. Morel привел клинические описания случаев психозов у детей [4]. В 1866 г. W. Griesinger в третьем издании своего учебника отмечал, что в детском возрасте сумасшествие, конечно не частое явление, но можно «увидеть все его формы» [5]. Н. Maudsley [6], описывая в 1867 г. «каталептоидное безумие» у детей, показал одновременное присутствие в клинической картине «обездвиженности» и «зафиксированности в странных позах», «нечувствительности к впечатлениям», нарушений мышления, «бессвязного бреда», которые тесно связаны друг с другом, имеют «гибридный характер», а их разделение, по мнению автора, «искусственно».

Начиная с самых ранних описаний психозов у детей, авторы в первую очередь соотносили их с психотическими и кататоническими симптомами, выявляемыми у взрослых, такими как бред, галлюцинации, психические автоматизмы, ступор, восковая гибкость, ригидность и автоматическое подчинение, которые действительно редко встречаются у детей до подросткового возраста. Естественно, что максимальное сходство выявлялось в наиболее злокачественных формах заболевания [7–9]. В начале XX в. в соответствии с предложенной Е. Kraepelin [10] концепцией раннего слабоумия, началось сопоставление синдромов dementia praecox в возрастном аспекте.

S. De Sanctis [7] в 1906 г. для обозначения случаев препубертатного раннего слабоумия предложил использовать термин dementia praecocissima, а в 1908 г. описал случай кататонической инфантильной формы раннего слабоумия (dementia praecocissima catatonica). J. Raecke [11] в 1909 г. выделил в рамках преждевременного слабоумия психозы у детей с кататоническими расстройствами. В дальнейшем многими исследователями была показана возможность развития шизофрении с кататоническими, гебефреническими, параноидными и аффективными расстройствами у детей и подростков [12–15]. Е. Bleuler [16] в 1911 г. писал, что, несмотря на редкость, «... есть случаи, которые можно квалифицировать как первичную шизофрению, восходящую к первому году жизни». А.Н. Бернштейн [12] считал возможным развитие шизофрении у детей не только дошкольного возраста, но и высказывал предположение о внутриутробном начале заболевания в некоторых случаях. М.О. Гуревич [17], анализируя 18 наблюдений больных детей, также допускал развитие шизофрении в дошкольном возрасте. Е.С. Гребельская, Т.П. Симсон,

И.У. Майзель, В.П. Кудрявцева описали возникновение процесса в ранние годы и даже на втором году жизни ребенка, иногда же, по мнению авторов, «начало установить не удастся, так как оно теряется в самом раннем возрасте» [18–21].

Т.И. Юдин [22] рассматривал нарушение психического развития у детей с шизофренией как врожденную неполноценность мозга, отличая ее от врожденного слабоумия, и одним из первых высказал предположение о том, что шизофрения с началом в детском возрасте может протекать и благоприятно.

В первой трети XX в. установленное сходство злокачественных форм детских психозов и исходных состояний раннего слабоумия у взрослых привело к признанию большинством психиатров единой сущности заболевания и возможности развития шизофрении в любом возрастном периоде, но с особенностями клинических проявлений в детском возрасте [7–9, 19, 23, 24]. В этот период шизофрению у детей в большинстве научных руководств рассматривали как заболевание с нарастающим слабоумием, эмоциональным обеднением, кататонией, гебефренией, аутизмом, двигательными стереотипиями без свойственных взрослым бреда и галлюцинаций.

В определенной степени установление клинического сходства злокачественных форм детских психозов и раннего слабоумия Е. Kraepelin в зрелом возрасте решило задачу о признании возможности единства шизофрении в любом возрастном периоде. Одновременно подчеркивалось, что для детей нехарактерны свойственные взрослым бред и галлюцинации, а деменция проявляется остановкой психического развития [7–9, 20, 23, 24]. Главной задачей клиницистов на том этапе была дифференциация шизофрении, начавшейся в детском возрасте, и врожденных органических деменций, потому что при раннем начале шизофрении вызывает «грубую деструкцию, которую трудно отличить от повреждения органическим процессом» [23, 24].

В 1933 г. Н. Potter [25] привел диагностические критерии шизофрении, которые могут быть применимы как к детям, так и ко взрослым: отрешенность от окружающей действительности; особенности мышления, проявлений чувств и поступков; нарушения мышления в виде обрывов, символизма, наплывов, персевераций, бессвязности и уменьшения речевой продукции, вплоть до мутизма; нарушение эмоционального контакта; уменьшение и искажение аффекта; изменение поведения либо с чрезмерной активностью, либо со ступором и вычурностью движений. Можно заметить, что они идентичны выделяемым Е. Bleuler [16] первичным симптомам шизофрении: ассоциативные нарушения мышления и речи (дезинтеграция), амбивалентность и амбигуальность (волевая неустойчивость), аффективная инконгруэнтность, аутизм (отрыв от реальности).

Постепенно утверждение об идентичности клинической картины и преемственности этапов шизофрении



у взрослых и детей сменилось признанием большего разнообразия проявлений и форм шизофрении у детей, юношей и взрослых, в том числе в разные возрастные периоды у одного и того же больного, что вело к нозологической эклектике. В связи с этим, несмотря на наличие при ранней детской шизофрении «ядерных» дефицитарных изменений, рассматриваемых в качестве базисного расстройства (по E. Kraepelin), отсутствие продуктивных симптомов до достижения подросткового возраста в тех клинических проявлениях, которые свойственны взрослым, легло в основу дискуссии о принципиальной возможности развития шизофрении в раннем детском возрасте. Эта дискуссия сопровождалась постепенным, но значительным расхождением представлений исследователей разных психиатрических школ по базовым вопросам — о возрасте возможной манифестации шизофрении в детстве, клинических проявлениях, степени прогрессивности и структуре дефекта, нозологической принадлежности вялотекущих форм (шизотипического расстройства), а также по проблеме взаимовлияния развивающейся личности и процесса.

К середине XX в. в психиатрии сформировалось два концептуально различных направления. Представители первого направления отрицали возможность развития шизофрении в детском возрасте, основываясь на том, что несформировавшаяся личность не может распасться, а также на отсутствии единых с клиникой «взрослой» шизофрении психотических синдромов [26–30].

Первое направление наиболее активно развивалось в американской психиатрии. После работы L. Kanner [31], описавшего в рамках ранней шизофрении особую подгруппу детей, проявлявших «крайнюю аутистическую изоляцию», и назвавшего это состояние «детским аутизмом», началось активное изучение состояний, сопровождающихся аутизмом.

В 50-х и 60-х гг. XX в., несмотря на утверждающееся мнение о детском аутизме как отдельном заболевании, термины «аутизм», «детская шизофрения» и «детский психоз» продолжали использоваться для описания одних и тех же состояний у детей, в зависимости от традиций учреждения, где был установлен диагноз [32]. В американских и европейских классификациях (DSM-I (1952 г.), DSM-II (1968 г.), МКБ-7 (1955 г.) и МКБ-8 (1967 г.)) аутизм продолжал рассматриваться как синдром детской шизофрении с ранним началом. Однако к 70-м гг. XX в., под влиянием исследователей, представлявших первое направление и ограничивающих шизофрению у детей только случаями с психотическими симптомами [33, 34], доминирующим в зарубежной психиатрии становится представление о том, что шизофрения может быть диагностирована только при наличии психотических расстройств и крайне редко в детском возрасте. В результате в МКБ-9 (1978 г.) аутизм и детская шизофрения были разделены и признаны самостоятельными заболеваниями с присутствием в классификации обоих диагнозов. В это же время

в DSM III (1980 г.) ранний детский аутизм также был выделен в самостоятельное расстройство, но диагноз «детский тип шизофрении» был полностью исключен. Такие же изменения спустя 14 лет были произведены и в МКБ-10 (1994 г.). Исчезнувшая из зарубежных систематик детская шизофрения стала преимущественно оцениваться синдромально или диагностироваться в рубриках первазивных расстройств, в частности раннего детского аутизма.

Представители второго направления, опираясь на учение о единстве закономерностей течения и форм шизофрении с учетом отличий в клинических проявлениях, обусловленных возрастом, считали возможным начало заболевания в любом возрасте, начиная с самого раннего, с высокой частотой неразвернутых, латентных, вялотекущих форм заболевания у детей [35–42]. Допуская возможность развития шизофрении на любом возрастном этапе, эти исследователи ставили задачей выявление специфических особенностей течения заболевания и клинической картины, вносимых возрастной фазой, определение изменений в нормальном развитии ребенка, как связанных с уже активным процессом, так и на доманифестном этапе, включая изучение особенностей преморбидного периода и социального функционирования. Г.Е. Сухарева [36, 39] описала как случаи злокачественного течения с формированием олигофреноподобного дефекта, так и случаи относительно благоприятного течения с развитием парциального дефекта, проявляющегося личностными аномалиями. Отмечая невыраженность психопатологической симптоматики и отсутствие «чистых» типов, Г.Е. Сухарева выделяла простую, гебоидную, кататоническую, параноидную и неврозоподобную формы. При этом сама автор считала, что вялотекущие формы являются вариантами простой формы шизофрении (шизофрения симплекс) с доминированием той или иной симптоматики, чаще без точной даты начала, с нерезкими обострениями, без грубого процессуального дефекта.

Очень важными для дальнейшего развития учения были работы Т.П. Симсон [37, 38], в которых впервые была подробно описана шизофрения в раннем детском возрасте. Особенное внимание Т.П. Симсон уделяла установлению связи между клинической картиной болезни и степенью зрелости больного на основании систематики основных симптомов и синдромов шизофрении. Эти работы послужили основой для эволюционного направления исследований шизофрении.

М.С. Вроно [40] выделял характерные для разных возрастных периодов продуктивные синдромы, в частности, «детские страхи», нарушения речи, бреподобные фантазии как характерные для детского возраста, а гебоидный синдром, дисморфофобию и анорексию — как свойственные пубертатному периоду. В работе И.А. Козловой [41] показано единство закономерностей течения разных форм шизофрении, включая вялотекущую, в зрелом и детском возрасте, а проведенный автором [42] генетико-корреляционный анализ

семейной отягощенности показал нозологическое единство разнообразных форм детской шизофрении, при этом наибольшая степень генетической общности была обнаружена для злокачественной и вялотекущей форм детской шизофрении.

Особенное внимание уделялось длительному катамнестическому наблюдению, в ходе которого возможно подтвердить первичную диагностику, изучить течение, прогрессивность, тип дефекта и соответственно определить критерии прогноза, наиболее эффективные методы терапии и реабилитации. Проведенное катамнестическое исследование А.Н. Чеховой [43] показало, что у многих пациентов, заболевших шизофренией в детстве, в процессе взросления физиологический процесс смягчал или компенсировал дефект, что позволяло им жить в домашних условиях. В.М. Башина [44, 45], на основании 20-летнего клинико-катамнестического изучения когорты детей, больных шизофренией, описала клинику и динамику «ранней детской шизофрении», при этом оказалось, что благоприятные исходы при рано начавшейся шизофрении отмечаются почти в половине случаев. Однако под благоприятными исходами автор понимала широкий спектр социальной адаптации — от возможности жить вне стационара для хронических больных до получения образования и трудоустройства.

Л. Bender [46] считала возможным развитие шизофрении с младенческого возраста и рассматривала это заболевание как «пожизненный длительный патологический процесс, вовлекающий развивающую интеграцию всех поведенческих функций...», при котором «возникает огромное разнообразие биологических и психологических механизмов, имеющих склонность изменяться в каждом периоде жизни индивидуума». Это в свою очередь приводит к различным вариантам проявления болезни — от «задержки или регресса интеллектуального и личностного развития, невротических реакций, психопатического поведения и психотических эпизодов до... незаметной жизни среди других, но обособленно от них (аутисты), при наличии изолированно высоких творческих способностей». Важно отметить: Л. Bender [47] полагала, что больной шизофренией может как в той или иной степени «справиться с патологическим процессом с помощью защитных механизмов против дезорганизующих влияний» так и «потерпеть неудачу в этих компенсирующих механизмах и таким образом стать хроническим психотическим больным», однако «полное излечение шизофрении» представлялось Л. Bender сомнительным. Подводя промежуточный итог более чем 15-летнему катамнезу, Л. Bender писала, что «Шизофрения, особенно в детстве, не синоним психоза. Многие дети, больные шизофренией, никогда не бывают психотическими больными. В течение жизни индивидуум, который имеет черты шизофрении с раннего детства, может перенести психотические эпизоды, но их может и не быть». Эволюционная концепция пластичности Л. Bender, нашедшая частичное подтверждение

в дальнейших работах других исследователей [48, 49], вызвала новую волну активной дискуссии и серьезной критики за расширение понятия детской шизофрении, недостаточное внимание к продуктивным симптомам, многомерность причинных факторов.

В России до конца 90-х гг. использовались преимущественно отечественные систематики психических расстройств, рубрики которых были соотносимы с рубриками МКБ-9. В процессе адаптации МКБ-10 [50] к использованию в практическом здравоохранении Российской Федерации в рубрику Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства (F20–F29) был введен специальный раздел — «шизофрения, детский тип» (F20.8xx3), к которому относили случаи шизофрении, манифестирующей в детском возрасте, не относящиеся к другим выделенным типам шизофрении и характеризующиеся специфическим возрастным своеобразием и полиморфизмом клинической картины, в том числе возникающие в раннем детстве с формированием дефекта олигофреноподобного типа. В раздел Шизотипические расстройства (F21) были включены вялотекущая шизофрения и синонимичные диагнозы, такие как латентная шизофрения, латентная шизофреническая реакция, неврозоподобная (псевдоневротическая) шизофрения, психопатоподобная (псевдопсихопатическая) шизофрения, «бедная симптомами» шизофрения, предпсихотическая шизофрения, продромальная шизофрения, пограничная шизофрения, шизотипическое личностное расстройство.

Благодаря этим дополнениям МКБ-10 могла сопоставляться с отечественными систематиками и использоваться в отечественной психиатрической науке, в том числе для продолжения развития научного направления, заложенного А.В. Снежневским, Р.А. Наджаровым, Г.Е. Сухаревой, Т.П. Симсон и развиваемого А.С. Тигановым, А.Б. Смулевичем., М.Я. Цуцельковской, М.С. Вроно, И.А. Козловой и многими другими. Следует отметить, что в ICD-10 [51], использовавшейся в Европе с 1994 до 2023 г., не содержится рубрик «детская шизофрения» и «вялотекущая шизофрения», поэтому европейские психиатры не только не используют, но и не понимают смысловое наполнение применяемых в отечественной психиатрии этих дефиниций.

На основе систематики детской шизофрении Г.Е. Сухаревой и разработанного А.В. Снежневским динамического подхода, предполагающего зависимость между типом течения болезни и его синдромальной характеристикой на каждом этапе развития заболевания, М.Ш. Вроно [52] предложил классификацию детской шизофрении, которая в дальнейшем была доработана сотрудниками отдела детской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ под руководством И.А. Козловой [53].

Принцип систематики детской шизофрении был построен на основе динамического подхода, изучения зависимости между типом течения болезни и его синдромальной характеристикой на каждом этапе развития заболевания, начиная с 2–4 лет. В этой классификации в качестве самостоятельной формы болезни

выделялась вялотекущая шизофрения в детском возрасте (без четкой дифференциации по типу течения). Авторы отмечали, что клиническая картина детской шизофрении и ее прогноз в большой степени зависят от возраста начала заболевания, а наличие психотических симптомов не является основным условием для диагностики детской шизофрении. Уже на начальных этапах заболевания у детей формируется типичный для шизофрении психический дефект, биологической сущностью которого является дизонтогенез, в ряде случаев трудно отличимый от этапа простой шизофрении. Он проявляется в трех категориях расстройств: дефиците психической активности, нарушении межперсональных отношений, диссоциации психической активности, а основными факторами, влияющими на характер психического дефекта при шизотипическом расстройстве (ШТР), являются возраст начала болезни и степень ее злокачественности [54].

Это вполне согласуется с современными исследованиями, в которых перечисленные дефицитарные нарушения представлены более узкими симптомами, включая нарушения мышления, алогию, амбивалентность, апатию/абулию, аффективную неконгруэнтность с уплощенным аффектом, аутизм, асоциальность, и рассматриваются в рамках негативных расстройств [55–59].

В настоящее время шизофрения, в том числе в детском возрасте, определяется как генетически детерминированное заболевание, связанное с нарушением развития нервной системы с возможным участием таких экзогенных факторов как перинатальные воздействия, а также употребление психоактивных веществ. Шизофрения характеризуется наличием позитивных симптомов (галлюцинации, бред и дезорганизованная речь), негативных симптомов (притупленный аффект, абулия, апатия) и когнитивных нарушений [60–62].

Тем не менее сохраняются концептуальные разногласия между диагностическими подходами, применяющимися в отечественной психиатрии и предложенными современными классификациями. Эти расхождения во взглядах и в терминологии затрудняют сравнение эпидемиологических данных, результатов научных исследований и объективизацию фармакологической терапии.

В настоящее время в отечественной психиатрии детская шизофрения определяется как вариант эндогенного прогрессивного заболевания с возможностью начала в раннем детском возрасте, протекающего с утратой единства психических функций, неспецифическими продуктивными расстройствами, стойкими негативными проявлениями. Развитие заболевания в период формирования мозговых структур, физиологических и психических функций определяет возрастную патоморфоз заболевания, формирование типичного для детской шизофрении дефекта, наряду с сопутствующим нарушением развития личности — дизонтогенезом [63, 64]. При этом в случае возникновения заболевания в раннем детстве наиболее

вероятно аутистическое поведение, кататонические расстройства, формирование выраженного дефекта олигофреноподобного типа, однако не исключается возможность относительно благоприятного течения.

В то же время в DSM-5, ISD-11 (МКБ-11) подчеркивается, что основные характеристики шизофрении одинаковы во всех возрастах, но в детстве ее труднее диагностировать, поскольку многие симптомы шизофрении, например, дезорганизованная речь и поведение, встречаются при многих психических расстройствах, начинающихся в детстве (расстройствах аутистического спектра, обсессивно-компульсивном расстройстве и синдроме дефицита внимания с гиперактивностью и др.). При этом шизофрения с началом в раннем детском возрасте представляет собой тяжелую форму психотического расстройства, преимущественно хронического и с худшим исходом, чем при более позднем развитии [59, 65–67].

К шизофрении в детском возрасте, согласно международным классификациям, относят случаи заболевания с ранним началом (до 18 лет), которые диагностируются по общим критериям с шизофренией у взрослых и подразделяются на шизофрению с ранним началом (early onset schizophrenia, EOS) в возрасте от 13 до 17 лет и с очень ранним началом (very early onset schizophrenia, VEOS) — до 12 лет. При этом констатируется, что раннее начало заболевания отмечается редко, а начало до 12 лет — крайне редкое явление [59, 65]. Ни в одном из руководств не поясняется, с какого возраста до 12 лет допускается возможность начала шизофрении, хотя в современной зарубежной литературе имеются единичные описания клинических случаев шизофрении у детей 6–7 лет [67, 68]. В связи с этим в американских и европейских исследованиях этой проблемы в последние два десятилетия все случаи с началом заболевания в дошкольном возрасте и почти все случаи с началом в младшем школьном возрасте остаются за пределами спектра шизофрении.

Можно констатировать, что в настоящее время между диагностическими подходами, применяющимися в отечественной психиатрии, и предложенными современными классификациями, сложился определенный консенсус по вопросу возможности начала шизофрении в подростковом и юношеском возрасте. Однако сохраняются концептуальные разногласия в отношении развития шизофрении в самом раннем возрасте. Эти проблемы касаются и оценки наблюдаемых аутистических расстройств, роли кататонической симптоматики, категоризации модуса наблюдаемых негативных расстройств при шизофрении, начавшейся в детском возрасте.

Между тем позиция по разграничению шизофрении на основании возраста приводит не только к проблемам в сравнении эпидемиологических исследований и интерпретации результатов клинических работ. Отказ от диагностики шизофрении в детском возрасте приводит к тому, что пациенты с уже начавшимся расстройством находятся вне психиатрического наблюдения

или долгое время наблюдаются с синдромальными диагнозами, в связи с чем активная, патогенетически направленная фармакологическая терапия начинается лишь при отчетливом обострении состояния [69–71]. Это подтверждается очень частым — от 20 до 40% случаев — развитием психотических форм шизофрении у больных с установленным диагнозом шизотипического расстройства [72, 73], что, по мнению некоторых исследователей, может быть связано с несвоевременной начатой терапией [63, 74, 75].

В настоящее время накопление результатов исследований, показавших сходство клинических проявлений, генетических изменений, биологических параметров и семейной отягощенности при шизофрении, шизотипическом расстройстве и расстройствах аутистического спектра, создают предпосылки для рассмотрения этих видов психической патологии в детстве в рамках этиологического континуума [76–79].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, развитие взглядов на детскую шизофрению имеет более чем вековую историю, но еще далеко от завершения. Все вышеизложенное поддерживает дискуссию о единстве шизофрении при всем многообразии ее клинических форм, возможности неопределенно раннего начала, а также допускает трактовку некоторых психотических форм аутизма как симптомов рано начавшейся шизофрении, а некоторых вариантов шизотипического расстройства в детском возрасте — как проявлений инициального периода заболевания.

Определенные сложности для верификации диагноза связаны с результатами современных исследований, показавших, что на уровне генотипа и клинического фенотипа шизофрения, шизотипическое расстройство и некоторые формы расстройств аутистического спектра имеют общие качественные характеристики, что подтверждается и значительным перекрытием наблюдаемых психопатологических симптомов и сходной динамикой.

Ответы, способные разрешить противоречия этих подходов, лежат в области как клинической, так и биологической психиатрии. Одним из важных направлений становится изучение дефицитарных изменений, их нарастания или компенсации в процессе длительного проспективного или катamnестического наблюдения больных шизофренией, начиная с самых ранних проявлений болезни. Сложная задача дифференцирования шизофрении в детском возрасте на современном этапе требует применения биохимических, иммунологических, нейрофизиологических, патопсихологических и других современных методов обследования.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Greting K.W. Greting J.E. Sämtliche medizinische Schriften. Altenburg, 1781

2. Esquirol J.-E. Des Maladies mentales considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-légal. Paris, Baillière, 1838. 940 p.
3. Griesinger W. Pathologie und Therapie der Psychischen Krankheiten. Stuttgart, 1845. 558 s.
4. Morel B. Traité des dégénérescences physiques, intellectuelles et morales. Paris, 1857.
5. Гризингер В. Душевные болезни: для врачей и учащихся. Санкт-Петербург: В.О. Ковалевский, 1881. [8], 558 с.  
Grizinger V. Dushevnye bolezni: dlia vrachei i uchashchikhsia. Sankt-Peterburg: V.O. Kovalevskii, 1881. [8], 558 s.
6. Маудсли Г. Физиология и патология души / пер. с англ. И. Исаина. Санкт-Петербург 1871. [2], X, 523 с.  
Maudsli G. Fiziologii i patologii dushi / per. s angl. I. Isaina. Sankt-Peterburg 1871. [2], X, 523 s.
7. de Sanctis S. Dementia praecocissima catatonica or catatonia of early childhood? [Dementia praecocissima catatonica oder Katatonie des Frühen Kindesalters? *Folia Neurobiologica* [In German]. 1908; 2:9–12.
8. Heller Th. Über Dementia infantilis (Verblödungsprozess im Kindesalter) *Zeitschrift für die Erforschung und Behandlung des jugendlichen Schwachsinn*s. 1908, 2:17–28.
9. Штрамайер В. Психопатология детского возраста. Лекции для врачей и педагогов. Пер. с 3-го нем. изд. А.Н. Щегло; Под ред. и с предисл. проф. А.С. Грибоедова. Москва; Ленинград: Гос. изд-во, 1926. 220 с.  
Shtromaier V. Psikhopatologii detskogo vozrasta. Lektsii dlia vrachei i pedagogov. Per. s 3-go nem. izd. A.N. Shcheglo; Pod red. i s predisl. prof. A.S. Griboedova. Moskva; Leningrad: Gos. izd-vo, 1926. 220 s.
10. Kraepelin E. Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte. Leipzig: Barth. 1899. 1002 s.
11. Raecke J. Katatonie im Kindesalter. *Archiv f. Psychiatrie*. 1908;45:245–279. doi: 10.1007/BF01810547
12. Бернштейн АН. Клинические лекции о душевных болезнях / под ред. и с доп. авт. Москва: В.М. Каб-лин, 1912. [8], 332 с.  
Bernshtein AN. Klinicheskie lektsii o dushevnykh bolezniakh / pod red. i s dop. avt. Moskva: V.M. Sablin, 1912. [8], 332 s.
13. Брезовский М. О влиянии возраста заболевания на исход первичных дефект-психозов. Типография Э. Бергмана, 1909 г. 220 с. ISBN 978-5-4458-8281-7  
Brezovskii M. O vlianii vozrasta zabolevaniia na iskhod pervichnykh defekt-psikhozov. Tipografiia E. Bergmana, 1909 g. 220 s. ISBN 978-5-4458-8281-7
14. Weichbrodt R. Zur Dementia praecox im Kindesalter. *Archiv f. Psychiatrie*. 59, 101–109 (1918). doi: 10.1007/BF02228108
15. Voigt L. Über dementia praecox im Kindesalter. *Z. f. d. g. Neur. u. Psych*. 48, 167–234 (1919). doi: 10.1007/BF02871879



16. Bleuler E. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Leipzig: Deuticke, 1911: 547 s.
17. Гуревич МО. Психопатология детского возраста. М.: Государственное медицинское издательство, 1932. 229 с.  
Gurevich MO. Psikhopatologiya detskogo vozrasta. M.: Gosudarstvennoe meditsinskoe izdatel'stvo, 1932. 229 s.
18. Гребельская ЕС. К клинике ранней детской шизофрении. В кн.: Вопросы психоневрологии детей и подростков. М.: Гос. мед. изд-во, 1934–1936;2:78–79.  
Grebel'skaia ES. K klinike rannei detskoï shizofrenii. V kn.: Voprosy psikhonevrologii detei i podrostkov. M.: Gos. med. izd-vo, 1934–1936;2:78–79.
19. Майзель ИЕ, Симсон ТП. Нервные и психические заболевания раннего возраста. Москва: Мосздра-  
водт., 1928, 107 с.  
Maizel' IE, Simson TP. Nervnye i psikhicheskie zabolevaniia rannego vozrasta. Moskva: Moszdravotd., 1928, 107 s.
20. Симсон ТП. Клиника шизофрении раннего возраста. *Советская психоневрология*. 1932;5(VIII):65–70.  
Simson TP. Klinika shizofrenii rannego vozrasta. *Sovetskaia psikhonevrologiia*. 1932;5(VIII):65–70.
21. Симсон ТП, Кудрявцева ВП. Клиника шизофрении дошкольного возраста. *Советская психоневрология*. 1934;5:72–82.  
Simson TP, Kudriavtseva VP. Klinika shizofrenii doshkol'nogo vozrasta. *Sovetskaia psikhonevrologiia*. 1934;5:72–82.
22. Юдин ТИ. К постановке вопроса о шизофрении у детей. *Клиническая медицина*. 1921;4:29–33.  
Iudin TI. K postanovke voprosa o skhizofrenii u detei. *Klinicheskaiia meditsina*. 1921;4:29–33.
23. Homburger A. Psychopathologie des Kindersalters. Berlin: Verlag von Julius Springer, 1926. 855 s.
24. Сухарева ГЕ. Особенности структуры дефекта при различных формах шизофрении (на детском и подростковом материале). *Невропатология, психиатрия и гигиена*. 1935;IV(11):57–62.  
Sukhareva GE. Osobennosti struktury defekta pri razlichnykh formakh shizofrenii (na detskom i podrostkovom materiale). *Nevropatologiia, psikhiatriia i gigiena*. 1935;IV(11):57–62.
25. Smith MH. Schizophrenia in Children. (*Amer. Journ. Psychiat.*, vol. xii, May, 1933.) Potter, H. W. *Journal of Mental Science*. 1933;79(326):539–539. doi: 10.1192/bjp.79.326.539-b
26. Mayer-Gross W. Handbuch fur Psychiatrie. 1932.
27. Michaux L. Psychiatrie infantile avec la collaboration de Gallot H.M., Brisset Ch., SherrerJ. Buge A., Paris: Presses universitaires de France, 1953. 240 p.
28. Duranton P. La schizophrénie infantile Thèse pour le doctorat en méd. (diplôme d'État). Paris: Libr. Arnette, 1956. 140 p.
29. Scarunci A. Betrachtungen cinige psychopatologische Zuge der beginnenden Schizophrenie. *Acta Paedepsychiat*. 1962;29(3):65–67.
30. Duché D-J. Précis de psychiatrie de l'enfant. PUF. 1976, 167 p.
31. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Acta Paedopsychiatr*. 1968;35(4):100–136. PMID: 4880460.
32. Pina-Camacho L, Parellada M, Kyriakopoulos M. Autism spectrum disorder and schizophrenia: Boundaries and uncertainties. *BJPsych Advances*. 2016, 22(5):316–324. doi: 10.1192/apt.bp.115.014720
33. Kolvin I, Ounsted C, Humphrey M, McNay A. Studies in the childhood psychoses. II. The phenomenology of childhood psychoses. *Br J Psychiatry*. 1971;118(545):385–395. doi: 10.1192/bjp.118.545.385. PMID: 5576636.
34. Rutter M. Childhood schizophrenia reconsidered. *J Autism Child Schizophr*. 1972 Oct-Dec;2(4):315–337. doi: 10.1007/BF01537622. PMID: 4581613.
35. Ssuharewa, G. Über den Verlauf der Schizophrenien im Kindesalter. *Z. f. d. g. Neur. u. Psych*. 142, 309–321 (1932). doi: 10.1007/BF02866138
36. Сухарева ГЕ. К проблеме дефектности при мягких формах шизофрении. *Советская невропатология, психиатрия, психогигиена*. 1933;II(5):24–38.  
Suhareva GE. To the problem of defects in mild forms of schizophrenia. *Sovetskaya nevropatologiia, psikhiatriia i psihogigiena*. 1933;II(5):28–34. (In Russ.).
37. Симсон ТП. Шизофрения раннего детского возраста. Москва: Акад. мед. наук СССР. 136 с.  
Simson TP. Shizofreniya rannego detskogo vozrasta. Moskva: Akad. med. nauk SSSR. 136 s.
38. Симсон ТП, Деглин ВЯ, Корганова АН. К клинике первых проявлений шизофренического процесса у детей и подростков. В сб.: Начальные стадии психических заболеваний. Москва, 1959;45–55.  
Simson TP, Deglin VIa, Korganova AN. K klinike pervykh proiavlennii shizofrenicheskogo protsessa u detei i podrostkov. V sb.: Nachal'nye stadii psikhicheskikh zabolevanii. Moskva, 1959;45–55.
39. Сухарева ГЕ. Клинические лекции по психиатрии детского возраста. Москва: Медгиз, 1955–1965. Т. 1. 458 с.  
Sukhareva GE. Klinicheskie lektzii po psikhiatrii detskogo vozrasta. Moskva: Medgiz, 1955–1965. T. 1. 458 s.
40. Вроно МШ. Детская шизофрения и дизонтогенез (клинический аспект). В кн.: Проблемы шизофрении детского и подросткового возраста. М.: ВНЦПЗ, 1986:3–13.  
Vrono MSh. Detskaia shizofreniia i dizontogenez (klinicheskii aspekt). V kn.: Problemy shizofrenii detskogo i podrostkovogo vozrasta. M.: VNTsPZ, 1986:3–13.
41. Козлова ИА. О формах течения ранней детской шизофрении. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1967;(10):1516–1520.  
Kozlova IA. O formakh techeniia rannei detskoï shizofrenii. *Zhurnal nevropatologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1967;(10):1516–1520. (In Russ.).

42. Козлова ИА, Трубников ВИ, Пятницкая ЛН, Харламов ДА. Соотношение эндогенных и экзогенных факторов в формировании детской шизофрении. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1987; 87; (10):1504–1507. Kozlova IA, Trubnikov VI, Piatnitskaia LN, Kharlamov DA. Sootnoshenie endogennykh i ekzogennykh faktorov v formirovani detskoi shizofrenii [Correlations between endogenous and exogenous factors in the development of childhood schizophrenia]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1987;87(10):1504–1507. Russian. PMID: 3425053.
43. Чехова АН. Течение шизофренического процесса, начавшегося в детском возрасте. Москва: Медгиз, 1963. 136 с. Chekhova AN. Tchenie shizofrenicheskogo protsessa, nachavshegosia v detskom vozraste. Moskva: Medgiz, 1963. 136 s.
44. Башина ВМ, Симашкова НВ. Систематика форм течения детской шизофрении в свете отдаленного катамнеза. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1989;89(8):69–75. Bashina VM, Simashkova NV. Sistematika form tchenia detskoï shizofrenii v svete otdalennogo katamneza [Classification of the course of childhood schizophrenia in the light of long-term follow-up]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1989;89(8):69–75. Russian. PMID: 2588903.
45. Башина ВМ. Ранняя детская шизофрения (статика и динамика). Москва: Медицина, 1980. 248 с. Bashina VM. Ranniaia detskaia shizofreniia (statika i dinamika). Moskva: Meditsina, 1980. 248 s.
46. Bender L. Genesis in schizophrenia during childhood. *Z Kinderpsychiatr*. 1958;25(1–2):101–107. PMID: 24544880.
47. Bender L. The concept of plasticity in childhood schizophrenia. *Proc Annu Meet Am Psychopathol Assoc*. 1966;54:354–365. PMID: 5951925.
48. Fisch B, Shapiro T, Campbell M, Wile R. A classification of schizophrenic children under five years. *Am J Psychiatry*. 1968;124(10):1415–1423. doi: 10.1176/ajp.124.10.1415
49. Fish B, Ritvo E. Psychoses of childhood. In: Noshpitz JD, Berlin I, eds. *Basic Handbook of Child Psychiatry*. New York: BasicBooks; 1979:249–304.
50. ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision 1992. World Health Organization, <https://icd.who.int/en>
51. Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99). (Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации) / под общ. ред. Б.А. Казаковцева, В.Б. Голланда. М.: Минздрав России, 1998. 512 с. Psikhicheskie rasstroistva i rasstroistva povedeniia (F00–F99). (Klass V MKB-10, adaptirovannyi dlia ispol'zovaniia v Rossiiskoi Federatsii) / pod obshch. red. B.A. Kazakovtseva, V.B. Gollanda. M.: Minzdrav Rossii, 1998. 512 s.
52. Проблемы шизофрении детского и подросткового возраста: сборник научных трудов / под ред. М.Ш. Вроно. Москва: ВНЦПЗ, 1986. 174 с. Problemy shizofrenii detskogo i подросткового vozrasta: sbornik nauchnykh trudov / pod red. M.Sh. Vrono. Moskva: VNTsPZ, 1986. 174 s.
53. Козлова ИА, Башина ВМ. Классификация детской шизофрении и pervasive расстройств. *Психиатрия*. 2005;18(06):7–17. Kozlova IA, Bashina VM. Classification of children's schizophrenia and pervasive disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2005;18(06):7–17.
54. Козлова ИА. Современное состояние учения о детской шизофрении. *Психиатрия*. 2008;(3):7–12. Kozlova IA. The current state of childhood schizophrenia conception. *Psychiatry (Moscow)(Psikhiatriya)*. 2008;(3):7–12.
55. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, Carpenter WT Jr. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58(2):165–171. doi: 10.1001/archpsyc.58.2.165. PMID: 11177118.
56. Galderisi S, Bucci P, Mucci A, Kirkpatrick B, Pini S, Rossi A, Vita A, Maj M. Categorical and dimensional approaches to negative symptoms of schizophrenia: focus on long-term stability and functional outcome. *Schizophr Res*. 2013;147(1):157–162. doi: 10.1016/j.schres.2013.03.020
57. Mucci A, Merlotti E, Üçok A, Aleman A, Galderisi S. Primary and persistent negative symptoms: concepts, assessments and neurobiological bases. *Schizophr Res*. 2016;19–28. doi: 10.1016/j.schres.2016.05.014
58. Смулевич АБ, Дубницкая ЭБ, Лобанова ВМ, Воронова ЕИ, Жилин ВО, Колюцкая ЕВ, Самойлова ЕД, Сорокина ОЮ. Расстройства личности и шизофренический дефект (проблема коморбидности). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(11):4–14. Smulevich AB, Dubnitskaia ÉB, Lobanova VM, Voronova EI, Zhylin VO, Koliutskaia EV, Samoilova ED, Sorokina OYu. Personality disorders and schizophrenic defect (problem of comorbidity). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(11):4–14. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20181181114I
59. ICD-11: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11<sup>th</sup> Revision 2021, World Health Organization.
60. Kendhari J, Shankar R, Young-Walker L. A Review of Childhood-Onset Schizophrenia. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2016;14(3):328–332. doi: 10.1176/appi.focus.20160007. Epub 2016 Jul 8. PMID: 31975813; PMCID: PMC6526799.
61. Alkelai A, Greenbaum L, Shohat S, Povysil G, Malakar A, Ren Z, Motelow JE, Schechter T, Draiman B, Chitrit-Raveh E, Hughes D, Jobanputra V, Shifman S, Goldstein DB, Kohn Y. Genetic insights into

- childhood-onset schizophrenia: The yield of clinical exome sequencing. *Schizophr Res.* 2023; 252:138–145. doi: 10.1016/j.schres.2022.12.033. Epub 2023 Jan 14. PMID: 36645932.
62. Макушкин ЕВ, Симашкова НВ, Пережогин ЛО, Горюнов АВ. Шизофрения в детском и подростковом возрасте. *Российский психиатрический журнал.* 2016;(6):62–81. doi: 10.24411/1560-957X-2016-1%25x  
Makushkin EV, Simashkova NV, Goryunov AV et al. [Schizophrenia in childhood and adolescence]. *Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal [Russian Journal of Psychiatry]*. 2016;(6):62–81. Russian.
  63. Горюнов АВ, Бархатова АН. Шизофрения в детском, подростковом и юношеском возрасте. Глава в монографии «Шизофрения и расстройства шизофренического спектра» / ред. акад. А.Б. Смулевич. М.: ИД «Городец», 2024;200–228.  
Goriunov AV, Barkhatova AN. Shizofreniia v detskom, podrostkovom i iunosheskom vozraste. Glava v monografii «Shizofreniia i rasstroistva shizofrenicheskogo spektra» / red. akad. A.B. Smulevich. M.: ID "Gorodets", 2024;200–228.
  64. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association, Washington, DC, USA, 5<sup>th</sup> edition, 2013.
  65. Lin A, Wardenaar KJ, Pontillo M, De Crescenzo F, Mazonzone L, Vicari S, Wood SJ, Beavan A, Armando M. Is it still correct to differentiate between early and very early onset psychosis? *Schizophr Res.* 2016;170(1):211–216. doi: 10.1016/j.schres.2015.11.020. Epub 2015 Nov 27. PMID: 26639553.
  66. Pontillo M, Avena R, Tata MC, Chieppa F, Pucciariini ML, Vicari S. Neurodevelopmental Trajectories and Clinical Profiles in a Sample of Children and Adolescents with Early- and Very-Early-Onset Schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2021;12:662093. doi: 10.3389/fpsy.2021.662093. PMID: 34603093; PMCID: PMC8481627.
  67. Slomiak S., Matalon D., Roth L. Very Early-Onset Schizophrenia in a Six-Year-Old Boy. *The American Journal of Psychiatry Residents' Journal.* 2017 Publication date: 01 February 2017 9–11. doi: 10.1176/appi.ajprj.2017.120204
  68. Di Luzio M, Guerrera S, Pontillo M, Lala M, Casula L, Valeri G, Vicari S. Autism spectrum disorder, very-early onset schizophrenia, and child disintegrative disorder: the challenge of diagnosis. A case-report study. *Front Psychiatry.* 2023;14:1212687. doi: 10.3389/fpsy.2023.1212687
  69. Иванец НН, Ефремова ЕН. Особенности клинической картины аффективных нарушений в структуре шизотипического расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(6):4–9.  
Ivanets NN, Efremova EN. Psychopathological features of affective disorders in schizotypal disorder. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(6):4–9. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2018118614
  70. Мазаева НА. Предвестники шизофрении: взгляд на проблему. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина.* 2020;3(22):4–16.  
Mazaeva NA. The precursors of schizophrenia: a view on the problem. *Psychiatry and psychopharmacotherapy. Gannushkin Journal.* 2020;3(22):4–16.
  71. Горюнов АВ, Зверева НВ, Симонов АН, Каледа ВГ. Клинические особенности шизотипического расстройства в детско-подростковом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2022;122(9–2):5–13.  
Goryunov AV, Zvereva NV, Simonov AN, Kaleda VG. Clinical features of schizotypal disorder in childhood and adolescence. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022;122(9–2):5–13. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20221220925
  72. Esterberg ML, Goulding SM, Walker EF. Cluster A Personality Disorders: Schizotypal, Schizoid and Paranoid Personality Disorders in Childhood and Adolescence. *J Psychopathol Behav Assess.* 2010;32(4):515–528. doi: 10.1007/s10862-010-9183-8. PMID: 21116455; PMCID: PMC2992453.
  73. Wong K., Ka-Yee, Raine A. Schizotypal Personality Disorder. Eds.: Bernardo J. Carducci, Christopher S. Nave, Jeffrey S. Mio, Ronald E. Riggio. 2020. doi: 10.1002/9781118970843.ch283
  74. McClure MM, Harvey PD, Bowie CR, Iacoviello B, Siever LJ. Functional outcomes, functional capacity, and cognitive impairment in schizotypal personality disorder. *Schizophr Res.* 2013;144(1–3):146–150. doi: 10.1016/j.schres.2012.12.012. Epub 2013 Feb 1. PMID: 23375943; PMCID: PMC3572293.
  75. Horton LE, Tarbox SI, Olino TM, Haas GL. Trajectories of premorbid childhood and adolescent functioning in schizophrenia-spectrum psychoses: A first-episode study. *Psychiatry Res.* 2015;227(2–3):339–346. doi: 10.1016/j.psychres.2015.02.013. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25829134; PMCID: PMC4430364.
  76. Driver DI, Gogtay N, Rapoport JL. Childhood onset schizophrenia and early onset schizophrenia spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2013;22(4):539–555. doi: 10.1016/j.chc.2013.04.001. Epub 2013 Jun 18. PMID: 24012072; PMCID: PMC3771646.
  77. Shorter E, Wachtel LE. Childhood catatonia, autism and psychosis past and present: is there an "iron triangle"? *Acta Psychiatr Scand.* 2013;128(1):21–33. doi: 10.1111/acps.12082. Epub 2013 Jan 27. PMID: 23350770; PMCID: PMC3714300.
  78. Горюнов АВ. Дискуссионные вопросы диагностики и теоретические модели шизофрении в детском возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2024;124(7):17–24.  
Goryunov AV. Controversial issues of diagnosis and theoretical concepts of schizophrenia in childhood. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.*

- 2024;124(7):17–24. (In Russ.). doi: 10.17116/jnev-ro202412407117
79. Cheung C, Yu K, Fung G, Leung M, Wong C, Li Q, Sham P, Chua S, McAlonan G. Autistic disorders and schizophrenia: related or remote? An anatomical likelihood estimation. *PLoS One*. 2010 Aug 18;5(8):e12233. doi: 10.1371/journal.pone.0012233. PMID: 20805880; PMCID: PMC2923607.
80. Lenzenweger M. F. Schizotypy, schizotypic psychopathology and schizophrenia. *World Psychiatry*. 2018;17(1):25–26. doi: 10.1002/wps.20479

**Сведения об авторе**

Александр Владимирович Горюнов, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отдел детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2851-8843>  
sasha.gor@rambler.ru

**Information about the author**

Alexandr V. Goryunov, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of child psychiatry, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2851-8843>  
sasha.gor@rambler.ru

Дата поступления 03.09.2024  
Received 03.09.2024

Дата рецензирования 16.09.2024  
Revised 16.09.2024

Дата принятия 17.09.2024  
Accepted for publication 17.09.2024



## Лекарственные формы препаратов, применяемых в психиатрии

Мария Валерьевна Анохина, Андрей Юрьевич Гончаренко, Владимир Леонидович Козловский  
Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Автор для корреспонденции: Владимир Леонидович Козловский, [kvl1958@mail.ru](mailto:kvl1958@mail.ru)

### Резюме

Несмотря на богатство лекарственных форм в современной фармацевтике, у пациентов с психической патологией используют преимущественно оральные формы препаратов. **Цель:** представить состояние вопроса назначения в практике различных форм лекарственных средств. **Обсуждение:** наиболее популярны в психиатрии таблетированные формы, но и они также весьма разнообразны — от таблеток диспергируемых в ротовой полости, до таблеток, покрытых пленочной оболочкой с модифицированным высвобождением действующего вещества. Однако производители специально не подчеркивают особенности применения той или иной лекарственной формы в психиатрии. Для пациентов с хроническими психическими расстройствами при проведении длительной базовой терапии применяются парентеральные препараты с длительным сроком действия, изготовленные по современным технологиям, позволяющим контролировать высвобождение вещества в действующей суточной дозе на протяжении недель и месяцев после однократного введения. **Заключение:** применение оральных форм препаратов может иметь значение для контроля комплаентности у пациентов в стационарных условиях, а пролонгированные формы актуальны для терапии пациентов в амбулаторной практике.

**Ключевые слова:** лекарственные формы, лекарственные препараты, психические расстройства, эффективная терапия

**Для цитирования:** Анохина М.В., Гончаренко А.Ю., Козловский В.Л. Лекарственные формы препаратов, применяемые в психиатрии. *Психиатрия*. 2024;22(5):117–124. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-117-124>

### TO HELP A PRACTITIONER IN PSYCHIATRY

UDC 615.45, 615.032

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-117-124>

## Dosage Forms of Drugs Used in Psychiatry

Maria V. Anokhina, Andrey Yu. Goncharenko, Vladimir L. Kozlovsky  
V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Vladimir L. Kozlovsky, [kvl1958@mail.ru](mailto:kvl1958@mail.ru)

### Resume

**Background:** despite the wealth of dosage forms in modern pharmaceuticals, patients with mental pathology mainly use oral forms of drugs. **The aim** of article is to present the state of the art on practical administration of different drug forms in clinical psychiatry. **Method:** assessment and discussion of registered drug forms of original substances significance capable to increase the treatment effectiveness. **Results:** tablet forms are the most relevant in psychiatry, but they are also very diverse: from oral dispersible tablets to film-coated tablets with modified release of the active substance. However, manufacturers do not specifically emphasize the specifics of using a particular dosage form in psychiatry. For patients with chronic disorders, when carrying out long-term basic therapy, long-acting parenteral drugs are used, manufactured using modern technologies that make it possible to control the release of the substance in the current daily dose for weeks and a month after a single consuming. **Conclusion:** the use of oral forms of drugs may be important for monitoring compliance in patients in hospital settings, and long-acting forms are relevant for treating patients in outpatient practice.

**Keywords:** mental disorders, psychotropic drugs, pharmaceutical forms, therapy effectiveness

**For citation:** Anokhina M.V., Goncharenko A.Yu., Kozlovsky V.L. Dosage Forms of Drugs Used in Psychiatry. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(5):117–124. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-117-124>

## ВВЕДЕНИЕ

Технический прогресс не оставил без внимания разработку и производство новых лекарственных форм препаратов, используемых в практике лечения пациентов с психическими расстройствами [1–3]. Довольно продолжительное время пациенты, получающие лекарственное лечение психотропными препаратами, ограничивались только простыми твердыми лекарственными формами (таблетками и драже), а жидкие формы были представлены растворами для инъекций, энтерального и ректального применения. Не получили широкого распространения в психиатрии мягкие лекарственные формы препаратов. Небольшая часть растворов для инъекций была представлена формами пролонгированного действия, разработанными на масляной основе. Однако последнее коснулось только средств антипсихотической группы.

Как известно, основная терапевтическая стратегия лечения психических расстройств связана с назначением лекарственных препаратов, обладающих психотропной активностью. До последнего времени приоритетным направлением лечения психических расстройств была разработка «новых молекул» на основе сходства химической структуры и физиологического действия с эндогенными нейромедиаторами и эталонными препаратами. Поначалу фактором, ограничивающим разработку новых препаратов, был гематоэнцефалический барьер, но было установлено, что растворимые в липоидах вещества преодолевали его также легко, как и другие гистогематические барьеры. Впрочем, высокие плазменные концентрации веществ, нерастворимых в липоидах, также могут попадать в мозг через открытые области, лишенные естественного барьера, обеспечивая функционирование систем обратной регуляции метаболизма для корректировки обменных процессов [4].

Для веществ, обладающих психотропным действием, принципиальным свойством остается их растворимость в жирах, что обеспечивает благоприятный транспорт молекул препарата в мозговую ткань и их связь с нейрохимическими мишенями.

Сейчас борьба за улучшение качества жизни пациентов идет не только на уровне открытия и разработки новых молекул (субстанций), но и на уровне совершенствования лекарственных форм для внедрения в клиническую практику препаратов с известными активными субстанциями [5]. Это особенно справедливо и для психиатрической практики, поскольку возможности разработки новых субстанций в рамках моноаминергической парадигмы в основном исчерпаны [6].

Основными лекарственными формами «психиатрических препаратов» являются те, что назначаются *per os*. Несмотря на некоторые ограничения такого способа введения (субъективное восприятие «неудачных» органолептических свойств, медленное развитие действия до физиологического ответа в отличие от других известных лекарственных форм, возможное

раздражение желудочно-кишечного тракта, кратность суточного приема и т.п.), таблетки остаются одной из самых часто применяемых лекарственных форм в психиатрической практике. Лекарственная форма способна улучшить органолептические свойства препарата (субстанции) и, кроме того, новые лекарственные формы можно рассматривать как прогрессивное направление в области фармации и фармакотерапии [7], коснувшееся лечения пациентов с психической патологией.

Всего сейчас на российском фармацевтическом рынке представлено более 40 лекарственных форм (Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации (ГРЛС), [grls.rosminzdrav.ru](https://grls.rosminzdrav.ru)). Считается, что правильно выбранная лекарственная форма может обеспечить максимальную выраженность терапевтического ответа. Кроме того, она при определенных ситуациях минимизирует развитие нежелательных явлений и, в зависимости от свойств носителя, ускоряет или пролонгирует фармакогенное действие. При этом круг лекарственных форм психиатрических препаратов достаточно ограничен. Несмотря на то что исследования в области фармации в мировых базах данных представлены тысячами работ, по этой теме реальные прикладные исследования в психиатрии встречаются крайне редко (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>: dosage forms, medicaments forms, psychiatry).

**Целью** настоящей статьи стало исследование проблемы значимости зарегистрированных лекарственных форм оригинальной субстанции для повышения эффективности психотропной терапии.

### Системы доставки и лекарственные формы препаратов

В настоящее время таблетированные лекарственные формы отличаются значительным разнообразием. На современном рынке психотропных препаратов наиболее обильно представлены оральные лекарственные формы таких препаратов как вальпроевая кислота, венлафаксин, кветиапин, рисперидон, палиперидон, оланзапин, ламотриджин. Они назначаются в виде: таблеток, капсул, таблеток пролонгированного действия, таблеток покрытых пленочной оболочкой или покрытых кишечнорастворимой оболочкой, капсул кишечнорастворимых, гранул с пролонгированным высвобождением, таблеток с контролируемым высвобождением и таблеток, диспергируемых в ротовой полости. Такое «богатство» лекарственных форм для части препаратов определяется, по всей видимости, как широкими показаниями к назначению, так и маркетинговой политикой производителя. К примеру, вальпроевая кислота или ее соли могут применяться в соматической медицине: в неврологии как базовое противоэпилептическое средство, в кардиологии как препарат, обладающий антиаритмическим действием. В психиатрической практике вальпроевая кислота используется как один из базовых препаратов для лечения биполярного аффективного расстройства, а также как средство адъювантной терапии при патологии

**Таблица 1.** Актуальные оральные лекарственные формы и их обозначение [8, 9]  
**Table 1** Topical oral dosage forms and their designation [8, 9]

Аббревиатура (англ.)	Английское название	Русское название
ER, XR	Extended release	Длительное высвобождение
SR	Sustained (slow) release	Пролонгированное (замедленное) высвобождение
CR	Controlled release	Контролируемое высвобождение
CD	Controlled delivery	Контролируемая доставка
CC**	Coat-core system	Система «оболочка — ядро»
LA	Long-acting	Длительное действие
PF	Prolonged action	Пролонгированное действие
SL	Short-long form	Двухфазное высвобождение
XL	Extra-long	Сверхдлительное высвобождение
ZOK*	Zero-order kinetics	Кинетика нулевого порядка
OROS	Oral osmotic system	Пероральная осмотическая система
L-OROS	Liquid oral osmotic system	Жидкостная пероральная осмотическая система
GITS	Gastrointestinal therapeutic system	Желудочно-кишечная терапевтическая система

*Примечание:* \* — кинетикой элиминации нулевого порядка называют такой вид элиминации, при котором скорость удаления лекарственного вещества из организма постоянна и в единицу времени элиминируется постоянное количество лекарственного вещества; \*\* — объединенная лекарственная форма, содержащая несколько препаратов с различными физико-химическими свойствами [10].  
*Notes:* \* — zero-order kinetics with constant removal rate and constant amount of drug eliminated from organism; \*\* — composite drug form contains several drugs with different physico-chemical properties.

шизофренического спектра, тревожных пароксизмальных состояниях и др. К тому же хорошо известный препарат, облаченный в новую лекарственную форму, компании проще продвигать на новом для нее фармацевтическом рынке, чем увеличивать практическое применение стандартного дженерика.

Одна из самых исторически распространенных лекарственных форм — таблетка. Сейчас эта лекарственная форма отличается особенно большим количеством разновидностей. Как известно, обычные таблетки для внутреннего применения без оболочек должны распадаться в воде за 15 минут и быстрее, а покрытые оболочкой — за 30 минут и более. В настоящее время только таблеток с модифицированным высвобождением можно выделить несколько видов (табл. 1). Наиболее вероятные различия между ними касаются показателя биодоступности (доли препарата, достигающей системного кровотока за определенное время), зависимо от системы высвобождения (доставки) субстанции, включенной в лекарственную форму. Например, таблетки с модифицированным высвобождением активной субстанции, к которым относятся лекарственные формы с пролонгированным, отсроченным (отложенным), пульсирующим и ускоренным высвобождением.

В психиатрии распространение получили диспергируемые (распадающиеся в ротовой полости) лекарственные формы (ЛФ) и формы с условно замедленным высвобождением (пролонги), характеризующиеся более медленным высвобождением субстанции, чем у лекарственных форм со стандартным высвобождением или диспергируемых при том же пути введения. Пролонгированное высвобождение достигается путем разработки специального состава и/или специальной

технологии производства. Классификация ЛФ с модифицированным (контролируемым) высвобождением активного вещества отличаются технологиями создания и механизмами высвобождения активной субстанции в определенной среде. Свойства последней определяют зависимость от используемого носителя (основы, влияющей на некоторые показатели фармакокинетики) высвобождение активной субстанции. Основные технологические процессы, лежащие в основе разработки таких лекарственных форм с модифицированным высвобождением веществ, предполагают наличие монолитных (матриксных) систем, резервуарных или мембранных и насосных (осмотических).

Лекарственная форма с отсроченным высвобождением — это форма, высвобождение действующего вещества из которой является отложенным на определенный отрезок времени после принятой дозы. Последующие показатели всасывания и метаболизма аналогичны тем, что характерны для обычной таблетки. Таблетки с модифицированным высвобождением активной субстанции следует отличать от лекарственной формы драже — исторического прообраза современных таблеток, когда активное вещество наносилось на лекарственную основу послойно, обеспечивая «условно постоянную» концентрацию высвобождаемого лекарственного вещества на пути прохождения через ЖКТ (зарегистрированы в виде драже лоразепам, тioriдазин, хлорпромазин и имипрамин).

Лекарственные формы с двухфазным высвобождением — форма (см. выше), которая сразу после приема быстро высвобождает часть дозы, обеспечивающей терапевтическую концентрацию действующего вещества в течение короткого промежутка времени. На втором этапе всасывания происходит высвобождение

оставшейся части дозы, необходимой для поддержания эффективной терапевтической концентрации действующего вещества в течение продолжительного периода.

Лекарственные формы с пульсирующим высвобождением обеспечивают порционное выделение действующего вещества через определенные интервалы времени. Иногда их называют таблетками повторного действия, при этом одна доза лекарственного вещества от другой отделяется специальным барьерным слоем. В зависимости от его состава доза вещества может освобождаться или в определенное время, или в нужном отделе желудочно-кишечного тракта. Длительность действия таблетки зависит от числа доз вещества, т.е. от числа разграничительных слоев таблетки. Таблетки поддерживающего действия более эффективны, так как обеспечивают почти постоянную концентрацию лекарственного вещества в определенный период на терапевтическом уровне. Такие таблетки получают из микрокапсул путем прессования их с применением липидов, служащих каркасом таблетки. Каркас может быть нерастворимым, такие каркасные таблетки называют дурулами (durules). В порах дурулы находятся смеси лекарственных веществ, которые освобождаются в пищеварительном тракте путем вымывания. Скорость высвобождения зависит от соотношения лекарственного и образующего каркас вещества, растворимости лекарственных веществ, пористости таблетки и способа ее получения. При приеме таких таблеток лекарственное вещество быстро освобождается из наружного слоя и в крови создается необходимая концентрация действующих веществ, которая затем поддерживается до 24 ч веществами, постепенно освобождающимися из каркасной таблетки. Таблетки с пролонгированным действием поддерживают фиксированный уровень концентрации препарата в крови и позволяют избегать пиков и спадов концентрации, которые возникают при приеме обычной таблетки.

Для препаратов, применяемых в психиатрической практике, данные о сравнительной клинической эффективности или особенностях вариативности фармакокинетических показателей между твердыми лекарственными формами производителями специально не оговариваются. Этот факт позволяет предполагать, что значимые отличия по терапевтической эффективности между отдельными твердыми и жидкими оральными лекарственными формами, содержащими одну активную субстанцию, отсутствуют, а все оральные формы можно рассматривать как взаимозаменяемые в рамках проведения длительной терапии.

Современные технологии дают возможность разработчикам создавать лекарственные формы не только управляемого пролонгированного действия, но и последовательного высвобождения отдельных нескольких субстанций из таблеток сложного состава (многослойной таблетки) [11].

### Оральные лекарственные формы с модифицированным высвобождением

Механизмы проникновения и метаболизма активных веществ при приеме *per os* хорошо известны, и липофильные вещества начинают попадать в системный кровоток преимущественно из двенадцатиперстной кишки [12]. При этом препараты подвергаются пресистемному метаболизму в печени, что снижает биодоступность активной субстанции. В то же время известно, что многие препараты уже способны всасываться из ротовой полости, причем при таком пути введения пресистемный метаболизм минимален, и фактически субстанция распределяется в организме в соответствии с установленными показателями классической фармакокинетики. Однако, говоря об оральных лекарственных формах, не следует забывать о том, что общее время пассажа по ЖКТ не превышает 24 ч, что ограничивает «окно всасывания» во времени (исключение составляют субстанции, медленно метаболизируемые в печени, формирующие феномен гепатоэнтеральной циркуляции, например хлорпромазин и, вероятно, некоторые производные барбитуровой кислоты).

Итак, лекарственные формы препаратов, разработанные для скорейшего всасывания из ротовой полости, представляют собой: защечные растворы, диспергируемые таблетки и таблетки для рассасывания. Среди зарегистрированных в РФ психотропных препаратов в таких формах выпускаются ламотриджин, мидазолам, миртазапин, оланзапин, рисперидон.

Введение лекарственных средств через полость рта имеет ряд предрасполагающих к быстрому всасыванию факторов, таких как: относительно легкая проницаемость слизистой оболочки, богатый кровоток, высокая устойчивость слизистой оболочки к различным повреждениям и регенераторная способность, образование слюны. Обычно формы для полости рта представлены сублингвальными и буккальными системами доставки, которые могут использоваться как для локального действия непосредственно в полости рта, так и для системного введения. Орофарингеальное всасывание зависит от физико-химических свойств лекарственных веществ (прежде всего растворимости) и может иметь важное значение для тех препаратов, которые чувствительны к pH или имеют активный пресистемный метаболизм. В результате орофарингеального всасывания биодоступность действующего вещества может повышаться, а эффекты усиливаться и развиваться быстрее. Однако площадь всасывающей поверхности оказывается существенно меньше, чем таковая кишечника, и, соответственно, количество попадающего вещества в системный кровоток пропорционально меньше, чем при использовании энтеральных форм. Поэтому для достижения равноэффективной концентрации в плазме содержание активной субстанции в лекарственной форме должно быть выше, чем в обычных формах. Сказанное означает, что при использовании таких лекарственных форм предполагается, что при равной концентрации активной субстанции в энтеральной



или быстрорастворимой оральной форме психотропный эффект может оказаться недостаточным. Однако подобные формы при лечении психической патологии позволяют в некоторых ситуациях подойти к решению проблемы терапии «некомплаентных пациентов» [13]. Примерно сходная «фармакокинетическая ситуация» развивается и при ректальном пути введения, однако в силу понятных причин точность назначения определенной дозы препарата не гарантирована (лишь в ситуации с очисткой кишечника, препарат, введенный per rectum, создает в плазме крови контролируемые условия фармакокинетики). В современной психиатрии только диазепам зарегистрирован в форме раствора для ректального введения, хотя в XX в. подобным образом вводился не один препарат с седативным действием.

В мире существует около десятка технологий создания быстрорастворимых лекарственных форм: лиофилизация, или сухое замораживание; сухая компрессия ЛВ в виде порошка или компрессия гранул, окруженных оболочкой; использование носителей и дополнительных веществ, способствующих быстрому распаду таблетки и ускоряющих всасывание. Эти формы различаются механической устойчивостью и стабильностью, вкусовыми качествами, скоростью растворения/распада в полости рта и повышением биодоступности действующего вещества. В то же время проблема низкой комплаентности в психиатрии рассматривается как один из важнейших факторов, снижающих эффективность проводимой фармакотерапии [14, 15], и особенно актуально это для препаратов антипсихотической группы [16].

Для быстрорастворимых форм важным является маскирование вкуса субстанции. Если препарат имеет нейтральный вкус, то проблем с приверженностью пациентов возникает меньше, но если вкус неприятный, то после растворения в полости рта негативная реакция у пациента почти гарантирована. Для таких «невкусных» субстанций необходимо использование технологий с маскировкой вкуса путем добавления различных подсластителей и веществ, придающих аромат (мятный, фруктовый и т.п.). Однако следует иметь в виду, что приятный вкус лекарства у детских форм может стать фактором риска развития острых отравлений.

Казалось бы, проблема лекарственной комплаентности и стабильной биодоступности в психиатрической практике могла бы быть решена лекарственными формами на основе пленочных носителей, апплицируемых на слизистую ротовой полости, однако в психиатрической практике они не получили широкого распространения. Представляется, что все эти формы имеют значение при надлежащем контроле приема препарата, но они не могут ничего привнести в лечение на этапе проведения поддерживающей терапии.

Важно, что различные лекарственные формы с ускоренным высвобождением и их применение клинически обоснованы лишь в самом начале терапии,

когда длительность назначения лекарства не превышает времени, необходимого для установления равновесной концентрации (из организма элиминирует ровно то же количество действующего вещества, что и поступает за сутки). Для большинства психотропных препаратов этот период равняется примерно 5–7 дням. Более точно его можно определить исходя из значения показателя периода полувыведения  $T_{1/2}$  (часы, сутки). Значение  $T_{1/2}$ , умноженное на 5, показывает, с одной стороны время, необходимое для установления равновесной концентрации препарата в плазме крови, а с другой — время полной элиминации препарата в случае прекращения лечения [17].

Таким образом, до установления равновесной концентрации вещества лекарственная форма может определять скорость развития физиологического ответа на введение конкретной дозы препарата, которая в последующем может быть и останется, а может быть будет скорректирована для длительного приема.

#### **Лекарственные формы пролонгированного действия**

Поддерживающая терапия актуальна для психически больных, особенно в ее связи с комплаентностью пациента, зачастую отказывающегося от приема препарата или «регулирующего» режимы назначения (кратность получения дозы). Пока для антипсихотиков проблема повышения комплаентности у психически больных решается путем использования инъекционных форм препаратов пролонгированного действия (см. выше).

С этой же целью назначаются масляные растворы флуфеназина, галоперидола, флупентиксола и зуклопентиксола, а также современные лекарственные формы рисперидона Конста и препараты палиперидона (ксеплион, тревикта) [18]. Первые четыре препарата — ЛФ первого поколения, два вторых относятся к современным антипсихотикам. Первые лекарственные инъекционные формы (на кунжутном масле) ассоциированы с малоконтролируемым длительным высвобождением действующей субстанции.

Масляные растворы, в которых растворены активные субстанции, являются крайне ненадежными системами контроля стабильности концентрации препарата в плазме крови. После инъекции через сутки и чуть более создается концентрационный пик вслед за которым концентрация препарата начинает снижаться, но не по законам «нулевого порядка», что в ходе длительной терапии может создавать «пульсирующий эффект», вряд ли благоприятно отражающийся на течении психического расстройства.

Современные средства продленного действия благодаря применению современных технологий в фармацевтике позволяют создавать «лекарственные микроконтейнеры» (чем меньше размер частиц контейнера, из которых происходит высвобождение действующего вещества, тем стабильнее концентрация препарата в плазме крови в течение длительного периода времени). В настоящее время уже применяются

антипсихотики, которые можно вводить один раз в три месяца, и разрабатывается шестимесячная форма.

Необходимо заметить, что лечение такими препаратами требует особой подготовки и врача, и пациента к началу терапии (разработки способов премедикации, создающих эффективные дозы насыщения препаратом за короткий период времени), и структурирования длительного мониторинга состояния пациента в течение всего периода лечения препаратом. Ключевыми моментами при переходе на современный препарат пролонгированного действия считаются подтвержденная клиническая эффективность выбранной субстанции и готовность к проведению специфических мероприятий при низкой эффективности, развитии нежелательных явлений и незапланированной отмене с учетом периода длительной элиминации.

Приходится признать, что в психиатрической практике число лекарственных форм препаратов длительного действия крайне незначительно и ограничивается только группой антипсихотиков, хотя для формирования специфического терапевтического действия при эндогенной патологии необходимо развитие устойчивого лекарственного гомеостаза (антипсихотического, анксиолитического, антидепрессивного, нейропротективного и т.п.).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует подчеркнуть, что развитие специфического терапевтического действия при проведении психотропной терапии связано с постоянством концентрации препарата в ЦНС и формированием специфического лекарственного гомеостаза, который формируется на протяжении нескольких недель, а иногда и месяцев от начала лечения. При этом изменение дозы может отразиться не просто на изменении интенсивности действия, а привести к формированию полярного ответа (экзацербация психозов, инверсия аффекта). Для синаптотропных средств, влияющих на полисинаптические структуры мозга, подобные реакции известны и связаны с концентрацией препарата в мозге.

Можно предполагать, что в будущем для существующих препаратов будут разработаны дополнительные лекарственные формы. Например, сегодня достаточно популярны аэрозольные лекарственные формы, которые обеспечивают хорошую биодоступность субстанций. Однако производить эту лекарственную форму непросто, поскольку сложно добиться однородности дозирования, и разработка каждого нового аэрозоля (в том числе и назальных спреев) требует значительных усилий и времени. Сегодня на рынке есть ощутимый дефицит специальных лекарственных форм для детей и пожилых людей. Можно надеяться, что в будущем таких форм станет больше. Не исключено также, что на фармацевтическом рынке могут появиться совсем новые, пока неизвестные лекарственные формы.

Несмотря на значительный набор лекарственных форм психотропных препаратов, следует отметить, что

лишь отдельные субстанции существуют в нескольких лекарственных формах (производные тиюоксанта, галоперидол, пиперазиновые фенотиазины, палиперидон), определяющих стабильность биодоступности действующего вещества, позволяя сохранить преемственность лечения на этапе купирования остроты заболевания, становления ремиссии и перехода на этап поддерживающей терапии без изменения первично сформированного лекарственного метаболизма (лекарственные формы антипсихотиков для инъекционного введения на этапе купирующей терапии, орального — на этапе устойчивой ремиссии и пролонгированной формы для проведения поддерживающей терапии).

Таким образом, разрабатываемые лекарственные формы препаратов определяют стабильность показателя биодоступности субстанции и могут менять скорость элиминации действующего вещества.

Повышение биодоступности особо значимо для разрешения urgentных ситуаций и не имеет особого значения при проведении поддерживающей терапии, тогда как средства пролонгированного действия позволяют сохранить и стабилизировать сформированный лекарственный гомеостаз.

Очевидно также и то, что известная лекарственная субстанция, облаченная в новую оригинальную лекарственную форму, имеет больше шансов на государственную регистрацию, чем появление еще одного дженерика.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Andrew J Cutler 1, Gregory W. Mattingly Beyond the pill: new medication delivery options for ADHD. *CNS Spectr.* 2017; Dec;22(6):463–474. doi: 10.1017/S1092852916000936. Epub 2017 Jul 7.
2. Krogmann A, Peters L, von Hardenberg L, Bödeker K, Nöhles VB, Correll CU. Keeping up with the therapeutic advances in schizophrenia: a review of novel and emerging pharmacological entities. *CNS Spectr.* 2019; Aug;24(S1):38–69. doi: 10.1017/S109285291900124X. PMID: 31482779
3. Оленева ЕВ, Рывкин ПВ, Ладыженский МЯ, Мосолов СН. Ородиспергируемые лекарственные формы: возможности применения в психиатрии. *Современная терапия психических расстройств.* 2018;4:31–39. doi: 10.21265/PSYPH.2018.47.21792 Oleneva E.V., Ryvkin P.V., Ladyzhenskij M.Ya., Mosolov S.N. Orally Disintegrating Tablets: Potentials in Psychiatry *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]*. 2018;4:31–39. doi: 10.21265/PSYPH.2018.47.21792
4. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера / М. Бредбери; пер. с англ. В. И. Кандрора. М.: Медицина, 1983. 480 с. Bredberi M. Konceptiya gematoencefalicheskogo bar'era / M. Bredberi; per. s angl. V.I. Kandror. M.: Medicina, 1983. 480 s.

5. Мирошниченко ИИ. Роль и место фармакокинетики при разработке новых лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2014;2(7):152–156.  
Miroshnichenko II. Rol' i mesto farmakokinetiki pri razrabotke novykh lekarstvennykh sredstv. *Razrabotka i registratsiia lekarstvennykh sredstv*. 2014;2(7):152–156.
6. Козловский ВЛ. Кризис психофармакологии или куда ведет нейрoхимическая парадигма XX столетия? *Обзор психиатрии и мед. психологии им. В.М. Бехтерева*. 2011;3:4–7.  
Kozlovskii VL. Crisis in psychopharmacology, or where does the neurochemical paradigm of the XX century lead to? *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2011;3:4–7.
7. Brissos S, Veguilla MR, Taylor D, Balanzá-Martinez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014 Oct;4(5):198–219. doi: 10.1177/2045125314540297. PMID: 25360245; PMCID: PMC4212490.
8. Леонова МВ. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. Ч. 2. *Лечебное дело*. 2009;3:18–26.  
Leonova MV. Novye lekarstvennyye formy i sistemy dostavki lekarstvennykh sredstv: osobennosti peroral'nykh lekarstvennykh form. Ch. 2. *Lechebnoe delo*. 2009;3:18–26.
9. Сысueв ББ, Плетнева ИВ. Современное состояние исследований разработок в области инновационных лекарственных форм и их модификаций. *Вестник ВолгГМУ*. 2014;4(52):7–12.  
Sysuev BB, Pletneva IV. Sovremennoe sostoianie issledovaniy razrabotok v oblasti innovatsionnykh lekarstvennykh form i ikh modifikatsii. *Vestnik Volg-GMU*. 2014;4(52):7–12.
10. Mebert AM, Aimé C, Alvarez GS, Shi Y, Flor SA, Lucangioli SE, Desimone MF, Coradin T. Silica core-shell particles for the dual delivery of gentamicin and rifamycin antibiotics. *J Mater Chem B*. 2016 May 14;4(18):3135–3144. doi: 10.1039/c6tb00281a. Epub 2016 Apr 18. PMID: 32263051.
11. Ковалева ЕЛ. Стандартизация фармацевтических субстанций и препаратов в лекарственной форме «таблетки». Москва: ФГУ «НЦЭСМП». 2012;287 с. ISBN 978-5-8125-1812-7
12. Ших ЕВ. Биодоступность пероральных препаратов. *РМЖ*. 2007;2:95–99.  
Shikh EV. Biodostupnost' peroral'nykh preparatov. *RMJ*. 2007;2:95–99.
13. Kinon B, Hill A, Liu H, Kollack M, Walker S. Диспергируемые (растворимые во рту) таблетки оланзапина в терапии острых психозов у больных шизофренией с неудовлетворительной комплаентностью (расширенный реферат). *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2006;4:83–84.  
Kinon B, Hill A, Liu H, Kollack M, Walker S. Olanzapine orally disintegrating tablets in the treatment of acutely ill non-compliant patients with schizophrenia (extended referat). *P.B. Gannushkin Psychiatry and Psychopharmacotherapy Journal*. 2006;4:83–84.
14. Лутова НБ. Комплаенс и психопатологическая симптоматика. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2012;3:59–65.  
Lutova NB. Komplaens i psikhopatologicheskaya simptomatika. *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2012;3:59–65.
15. Лутова НБ, Петровская ИН, Вид ВД. Сознание болезни и комплаенс больных психозами. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2014.1:10–15.  
Lutova NB, Petrovskaya IN, Vid VD. Soznanie bolezni i komplaiens bol'nykh psikhozami. *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2014.1:10–15.
16. Козловский ВЛ, Лепик ОВ, Попов МЮ, Костерин ДН. Роль фармакогенного фактора в модуляции терапевтической комплаентности. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2022;56(3):8–12.  
Kozlovskii VL, Lepik OV, Popov MIu, Kosterin DN. Rol' farmakogenного фактора v moduliatsii terapevticheskoi komplaentnosti. *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2022;56(3):8–12.
17. Клиническая фармакология: учебник / под ред. В.Г. Кукеса. 2-е изд., перераб. М., 2004;528 с. *Klinicheskaya farmakologiya: uchebnyk / pod red. V.G. Kukesa*. 2-e izd., pererab. M., 2004; 528 s.
18. De Risio A, Lang AP. History and therapeutic rationale of long acting antipsychotics. *Curr Clin Pharmacol*. 2014 Feb;9(1):39–52. doi: 10.2174/15748847113089990057

**Сведения об авторах**

Мария Валерьевна Анохина, младший научный сотрудник, научно-организационный отдел, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0009-0003-8707-0940>  
anokhinabekhterev@yandex.ru

Андрей Юрьевич Гончаренко, ведущий научный сотрудник, доктор медицинских наук, научно-организационный отдел, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5208-4099>  
goncharenko7@yandex.ru

Владимир Леонидович Козловский, ведущий научный сотрудник, доктор медицинских наук, научно-организационный отдел, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2972-235X>  
kvl1958@mail.ru

**Information about the authors**

Maria V. Anokhina, Junior Researcher, Scientific and Organizational Department, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0009-0003-8707-0940>  
anokhinabekhterev@yandex.ru

Andrey Yu. Goncharenko, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Scientific and Organizational Department, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5208-4099>  
goncharenko7@yandex.ru

Vladimir L. Kozlovsky, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Scientific and Organizational Department, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2972-235X>  
kvl1958@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare about no conflict of interests.

Дата поступления 12.04.2024 Received 12.04.2024	Дата рецензирования 06.08.2024 Revised 06.08.2024	Дата принятия 28.08.2024 Accepted for publication 28.08.2024
--	--	---



# The Role of Seasonal Triggers and Intellectual Disability in Bipolar Disorder: A Study of Jen Gotch's *The Upside of Being Down*

Gargy Suresh, V. Teena

Amrita Vishwa Vidyapeetham, Amritanagar P O, Coimbatore, India

Corresponding author: Dr. Teena V., [teenav23@gmail.com](mailto:teenav23@gmail.com)

## Summary

**Background:** a subjective change which occurs rapidly in the external environment causes depression, stress and anxiety in an individual, which in turn works as an urge to experience certain fluctuations in his/her constant behavior. Symptoms of depression may vary according to the lifestyle of the individual and the syndrome exhibits diverse patterns of disabilities. The traumatic experience in childhood increases chances of depression and fear in an individual's mind, and the longevity or the depth of such events is often determined by the severity of these experiences. These traumatic experiences gradually develop into psychiatric disorders and eventually manifest as bipolar disorder which is considered as the higher form of all depressions. Individuals with bipolar disorder experience intellectual disability due to certain seasonal triggers. **The aim of paper** was to examine the cause of bipolar disorder and its anomalies with the real-time experiences shared by Jen Gotch in her memoir novel *The Upside of Being Down*. **Method:** analyzing the text aims at creating a genuine understanding of the complex problems faced by bipolar patients in the society, to make them realize and prioritize mental health over physical health. Furthermore, the study emphasizes the importance of a proper and scientific understanding of the seasonal triggers and how they are considered a boon rather than a curse to the society. A number of bipolar cases were thoroughly investigated, and a large number of patients were screened, and their reactions and observations were meticulously recorded to make the study possible. **Conclusion:** from the qualitative and quantitative study done, it is clear that understanding and controlling seasonal triggers is crucial for people with bipolar disorder. Mood disorders, especially bipolarity in particular can be seriously influenced by the changing seasons. The optimal approach is to view mental and physical health as complementary, with both playing essential roles in one's overall health and quality of life.

**Keywords:** Depression, Seasonal Affective Disorder, Bipolar Disorder, Optimism and Mental Health

**For citation:** Suresh G., Teena V. The Role of Seasonal Triggers and Intellectual Disability in Bipolar Disorder: A Study of Jen Gotch's *The Upside of Being Down*. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(5):125–131. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-125-131>

## INTRODUCTION

Disability studies is an interdisciplinary and academic discipline which examines, the social, cultural, psychological, medical and personal dimensions of disability, fostering a more inclusive and comprehensive understanding of the disabled. It is a social phenomenon which focuses on the interplay between the traits of an individual's body and the structure of the society in which he lives. There are countless mental health conditions associated with disability, based on their severity and impact on an individual's daily life. Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD), Anxiety Disorder, Obsessive-Compulsive Disorder (OCD), Major Depressive Disorder, Personality Disorder, Eating Disorders, Bipolar Disorder and Schizophrenia are some of the mental ailments commonly associated with disability. Among all these, bipolar disorder is the most common, and it affects millions of people worldwide.

This paper aims to examine the cause of bipolar disorder and its anomalies with the real-time experiences shared by Jen Gotch in her memoir novel *The Upside of Being Down*. Jen, the novel's protagonist, proceeds with the way in which her personal story is addressed in an approach to look at the disorder as a gift rather than a disease [1]. Depression and anxiety are the major causes of bipolar disorder, and this can happen equally to men and women between the age group of 18 and 35. Analysis of the text offers many ways to normalize anxiety and depression, create a genuine understanding of the complex problems faced by bipolar patients in society, and also make them realize and prioritize mental health over physical health. This research paper also aims to construct bipolar as a mental disability by studying some of its psychological features like seasonal triggers, manic phases, symptoms, and eventually the traumatic events and finds how these seasonal triggers enhance and help individuals realize their own emotional intelligence.

## OBJECTIVES OF THE STUDY

- To investigate the evolution, catastrophe and stages of bipolar disorder.
- To witness the real-time experiences of Jen Gotch's Bipolar disorder through the novel "The Upside of Being Down".
- To demonstrate the act of prioritizing mental health over physical health.

### Bipolar Disorder and Characteristics

Bipolar disorder is defined by the National Institute of Mental Health (NIMH), United States Department of Health and Human Services, as, "a mental illness that causes unusual shifts in a person's mood, energy, activity levels, and concentration". A person affected by this disorder experiences extreme mood shifts, mania, and depression and they seem to be sad, happy, irritable and at times aggressively energetic concerning the situations they face. This extremeness is divided into two episodes namely, manic episodes and depressive episodes. Manic episodes are about the extremely happy, energetic, or angry moods of the affected person. On the other hand, depressive episodes deal with the affected person's terrible sadness, hopelessness or indifferent moods. There is also a separate category called hypo-manic episode, which is about the occurrence of manic periods with less severity. With the occurrence of these three types of episodes and the time it prolongs in the affected person, their disorder is categorized into three types, namely, Bipolar I, Bipolar II and Cyclothymia (NIMH). In bipolar disorder, individuals experience alternating periods of mania and depression which have distinguished symptoms. For manic episodes, the symptoms (prof. Chandak Sengoopta, [www.bbk.ac.uk](http://www.bbk.ac.uk)) are restlessness, hostile behavior, fits of rage, anger and irritability, extreme hopefulness, excitement, and happiness, poor judgment and concentration, rapid speech, agitation, less need for sleep, increased energy, setting unrealistic goals and many more. Freud addressed 'mania' in two writings, *Mourning and Melancholia* (1917) and *Group Psychology and the Analysis of the Ego* (1927) [3, 4]. He contends in the first that insanity is founded on the same material as melancholia but in the direction opposite. Rather than being overpowered by the loss of the object, "the ego should have gotten over the absence of the object" or to put it another way, "the manic subject vividly exhibits his emancipation from the thing which was the source of his misery" (p. 255) [5]. For the depressive period, the symptoms are loss of energy, weight gain/loss, suicidal thoughts and efforts to commit suicide, need for more sleep or sleeplessness, loss of curiosity or liking in daily activities, trouble concentrating and making decisions, etc. These symptoms are said to prevail in a person for a week, month, or even years and can significantly impact the mood and behavior of an individual. Such alterations in the moods and behavior of an individual are called seasonal triggers, which potentially contribute to conditions like seasonal affective disorder (SAD).

Seasonal triggers are related to patterns in which these episodes and moods happen in the affected person. This is related to the disorder called Seasonal Affective Disorder (SAD).

### Overview of Seasonal Affective Disorder

Seasonal Affective disorder is a kind of unipolar mood disorder that portrays recurrent episodes of depression which appears at particular seasons of the year typically beginning in late fall or the early winter. Mood often defines a strong diurnal variation in a person's emotional state where they may experience the nastiest morning scores and sleep disruptions leading to temporary dis-regulatory and disruptive disorders. This often disturbs an individual's emotional psyche by instigating persistent feelings of sadness or depression and results in episodes of depression, manic and hypomanic states. These major depressive disorders include Bipolar disorder, Cyclothymia, Persistent depressive disorder and premenstrual dysphoric disorder, Hypomania, and a range of other similar conditions. Extreme mood swings, excessive energy, depressive lows, profound sadness, and hopelessness are commonly seen in bipolar patients. In the chosen autobiography, Jen's consistent amount of taking Adderall causes serious problems to her psyche. The need for the drug is an essential practice for patients with bipolar disorder, but it can also reflect many serious issues, "Some impaired my judgment, others impaired my vision, and one combo caused me to stay up for two days straight" [1]. A significant feature of bipolar disorder is the development of two distinct personalities (referred to as "dissociated parts" or "alters"). A person may experience passive influence, in which one part exerts indirect authority (for example, alien thoughts, emotions, feelings, preferences, and so on), or a total dissociated intrusion, in which one party takes control of the body at the expense of another part. There is no cure for dissociative identity disorder, and treatments and diagnoses are still debatable [5]. Major depressive episodes disturb a person's life, resulting in emotional distress, impaired cognition, strained relationships and increased suicide attempts by patients. Treatments can cause such individuals to experience significant improvements in their psychological well-being and also stabilize their mood and reduce the severity and frequency of the manic episodes. Psychoeducation and cognitive behavioral therapy help bipolars cope with mood changes, handle stress and restore stability in their lifestyle. Proper medication, lifestyle adjustments, support and care from family and regular monitoring by health professionals can enhance their quality of life, reduce symptoms and improve the functioning of body and mind.

Symptoms of SAD begin in late fall or early winter. This might be cured in spring and summer. It is known as Winter Depression, and some people might have symptoms in spring and summer which is called Summer Depression. It is considered a type of depression that is recurrent to seasonal patterns lasting for about five

months a year [6]. The symptoms and signs of SAD include major depression, along with symptoms that differ in winter and summer patterns. The symptoms of major depression might include feeling depressed all the time and experiencing changes in weight and appetite, losing interest in activities, feeling worthless or hopeless and having problems with sleep, difficulty in concentration, low energy, and having persistent thoughts of suicide and death.

SAD has become more common in people with bipolar disorder, depressive disorder, and mostly bipolar disorder II. This is connected to frequent hypomanic and depressive episodes. Additionally, people with SAD tend to overeat, become hyperactive, and experience panic or anxiety disorder etc. With an optimistic approach, Jen Gotch makes the readers aware of these symptoms in the early stage of life and the dire importance of providing proper medical attention. “I was talking about mental illness on my Instagram Stories and my podcast and creating jewelry at the ban. do to raise awareness about mental health” [1].

The traumatic events of the past can have a huge impact on an individual's life. People don't get proper guidance on depression and anxiety at a young age. Similarly, Jen had no idea about these terms; she just knew that something was wrong. The traumatic incidents of the past started when she didn't get her parents' full attention. “Did my eyes lie to me?” [1], she asked after receiving many comments from her mother. “These incidents were related to my childhood as a normal kid who wanted attention from her parents”. These incidents didn't mean anything serious at that time of her life. All these traumatic incidents that came out of her distressing past confirmed that she had an anxiety disorder and depression at a stage of her life when she really needed her parents' attention. In Indian studies, poor family support, poor economic status, being far from the hospital, being unaware of the illness of the patient's family members, and co-occurring substance abuse were all linked to non-adherence.

Some of the episodes in the autobiography show how the seasonal triggers affected Jen Gotch. “If my grandfather's death had caused a mood swing and I was entering a hypomanic state” [1]. Her grandfather's death caused a mood swing in her psyche. She seemed normal to others, but her actions and gestures showed something different. She was a completely different person who was happy even in a melancholic state. Most people suffering from depression or stress take drugs like opiates, which cause them to be very creative. Jen was questioning her ability to do things, but she could do them. Stylings, photography, and modeling helped Jen understand the many possibilities in life. Her creativity kept her on the new elevated path, and she found peace in her soul. She spread awareness about her psychological problems through her company, leading and protecting the Bipolars, which became her new job as an advocate for mental health [7].

### Mood Disorder and Intellectual disability

Mood disorders and intellectual disability are interconnected and affect the mental health of an individual. The term Intellectual disability means that a person has certain limits in the cognitive functioning and skills such as conceptualization, social interaction and professional competence. These restrictions may make a person more likely to learn and develop more slowly in ways that are unusual for a normal human. This type of disability can occur at any time before birth or even before a person turns 20 years old.

The individuals suffering from this disorder might have some underlying neuro-biological aetiology or seizure-related or psycho-social factors often leading to persistent feelings of sadness or erratic mood swings. Anxiety and depressive symptoms can significantly impact daily functioning, and the emotional well-being is compromised, causing persistent sadness, hopelessness, or irritability. The interplay of various mood disorders and intellectual disability complicates the diagnosis and treatment since their symptoms may coincide or exacerbate each other. The co-occurrence of mood disorders and intellectual disabilities gives out subtle challenges that depend upon tailored interventions to address the cognitive as well as emotional well-being of individuals. Individuals grappling with mood disorders such as persistent depressive disorder (dysthymia), cyclothymic disorder, major depressive disorder and bipolar disorder may decrease the productivity, impair daily functioning, increase the risk of other health issues, disrupt mood, experience fluctuations between extreme highs and lows etc. In some severe cases, mood disorders may contribute to suicidal thoughts and actions.

Individuals who suffer from mood disorders have significant traumas and impairment in educational, social, occupational, or another important area of functioning [8]. These disorders make individuals lose control and interest in the usual activities; the symptoms might be severe and last for many weeks by interfering with education, work, social life, and relationships. Many individuals might appear to function normally, but this might increase the effort required for individuals to perform daily tasks as they contend with emotional challenges, affecting their energy, focus and motivation. Disabilities can't change the person's inner self. Hence society should change the stereotypical attitude towards disabled people and treat them as normal human beings by developing empathy and acceptance [9].

In the autobiography, Jen mentioned about her past where she grew up with undiagnosed bipolar disorder and anxiety, and she couldn't fit into a job for a longer period as she had no control over her mind. Bipolar disorder makes it difficult for individuals to have a steady income, which causes social disadvantages. Laurels, Jen's therapist, wrote a letter to Jen's parents mentioning the income support she requires for the treatment process. “In terms of your current and future participation in her financial support, let me be blunt.

If you pull the complete financial support from her, now I believe that you will engender many feelings that will be hard to overcome in the future" [1]. Such patients usually remain silent for most of the time; generating a path to address a situation and creating awareness among people about depression, anxiety, mood disorders, and many triggers that might help the public know the tactics for handling their psyche with patience. In this aspect, the autobiographical memoir of Jen has become a documentary for the readers to understand and feel comfortable about the system and give them a feeling that they are not left alone but instead have similar sufferings and guided path to overcome the triggers in the years by documenting the struggles Jen had and the tactics she practiced. One way or another, initiating the path with solutions might help a few individuals.

### **Propellants of life: Happiness, Optimism, and Humor**

Jen, the co-founder and chief creative officer of Ban. do shares her personal experiences and practical advice for readers and ruminators through her candid memoir *The Upside of Being Down*. Jen has expressed her story through a familiar narration of first-person narrative; to build a strong relationship with readers. Bipolar disorder mostly affects women more than men and they have to face everything to its extreme. Jen, a courageous person, created a role for her job. "I'm also proof that if you know the job you want, and you can't find it, you can create it" [1]. This life explanation indicates her optimism in life, resilience and positivity towards any challenges she encountered.

Humor was the approach that Jen took to make her life colorful. People tend to create something independently to find peace and keep their surroundings happy. Depression or anxiety makes people in need of attention from their loved ones, therapists, and psychiatrists. To get rid of all the emotional outbreaks, Jen tries to make herself busy by engaging in many activities and being active on social media platforms etc. Spreading happiness and creating awareness was the main role in her life. However, Jen had a busy career and divorced; she chose a path to keep herself busy by sharing awareness with people, which includes the employees in Ban.do and the customers who approached her. "I am so busy with all this growth" [1]. Though she has faced numerous struggles, she somehow found her way out of all the issues that kept swallowing her. This attitude of Jen encourages others to learn something from her so they can succeed in creating happiness. Awareness was her main motto; Jen thought of carving a safe place for people to talk about their moods and emotions.

When Ban. Do, the company that Jen started expanded, she faced many struggles to be in this phase of life. Having the right people at the right time in one's life will guide them to create a safe place. Before the attempt to write a novel, she made a podcast and a few videos on her account to share about her mental illness; she took all the steps to share her issues not only to increase the

profit of the company but also to raise awareness about bipolar disorder, its causes, effects etc. She talks about the ways to treat the minority group in the society, the various issues they face in their day-to-day life, and the way their inferior treatment might even push them to commit suicide. These emotional breakdowns at times will evoke negative thoughts within them, but Jen advises her readers to see the voice as "you should treat it as a roommate who lives inside your head to put just a tiny bit of distance between you and your thoughts" [1], (Egan) mentioned in the *New York Times*.

A supreme group of the population considers mental illness as a disease, but it is a gift and a chance to understand one's body and mind deeply. "Learning about mental health has taught me that living your life with hope, optimism, lightheartedness, and humor (lots and lots of humor) is a tremendous gift you can give yourself" [1]. Personal experiences of Jen led her to a path where she saw success over many failures. Looking back on life and commenting about her personal experiences with humor made every situation look easy and simple. Jen knew something was wrong with her, but that didn't stop her from finding the best version of herself [10]. This helped Jen find a temporary solution and the courage to handle her emotions wisely if she tends to cross depression again in her life.

### **Building mental strength**

The motto of Jen "Challenge yourself to look for the upside in any crisis" announces the tendency to help others to have a healthy relationship with people who can guide them in the right direction. In an interview [11], Jen stepped out of her shell and used her social platforms to talk about mental health issues "We will slow down and de-prioritize being busy, and we will have a healthier relationship with our thoughts, with ourselves, with our friends and with our families [1]. Taking control of one's life can greatly change the perspective of seeing matters. *The Upside of Being Down* made Jen find ways to develop comfortable outcomes for her. Reading is a great habit that can encourage people to adapt to new things and implement them in daily practices. Initiating step to "Ask for help and accept help. Those are two things that are difficult for many of us, but you don't have to struggle alone" [1]. Her previous relationship with a boyfriend was completely beautiful and it was he who advised her to meet the therapist, Laurel. Her life became better with Laurel's therapy sessions "After years of working with Laurel and nurturing my own increasing interest in mental health. I had developed a good amount of emotional intelligence" [1].

Before starting Ban. do, with the help of Laurel, Jen, took many jobs working in many domains and learning new things accepting the fact she failed and succeeded in all the jobs she worked. "I was still struggling with my mental health, so it was hard to be consistent about pursuing or maintaining jobs" [1]. Experiences gained from life will always help in the future, depending upon the life the individual decides. As Jen tried many roles



in her life, all those pleasant and bitter experiences molded her to try new things and become the Chief Creative Officer of Ban. Do. Building mental strength from personal trauma, accepting the effects, and trying to escape the struggling path where the things Jen Gotch courageously did to reach out to greatest success in work and life. Documentaries of personal trauma and self-analyzing gave them a place to change their behavior according to the situation “I loved the styling. It called on my creativity and natural problem-solving abilities” [1]. Problems might arise and get solved naturally; this was where she learned to adapt and use the ideas in action.

Life can take people to any extent of happiness or even to traumas; there is a strong connection in letting the universe led the way to success. This path might be strange, a person with bipolar disorder doesn't have to be completely different from others. It requires some attention from therapists, psychiatrists, attention and patience of loved ones [12]. Depression or stress can make a person seek attention: “You would think I'd be grateful that maybe I'd avoided punishment, but I was looking for drama. I wanted the focus back on me because, at that age, I felt simultaneous like my parents paid too much attention to me and completely ignored me. Adolescence is complicated” [1]. Adulthood makes people worry or yearn for some things, and it hits differently for each individual. Starting a company is not a small step. This shows the creative side of Jen and her efforts to remain active on the public platform. Jen, being optimistic and using her humour as a tool, established an organization with all stepping stones of failures and successes. Jen and the company intend to “Exist to help you be your best” [1]. Adapting the burning desire to bring life to things through a true level of emotions gave Jen a space to talk about mental health.

### **Prioritizing mental health**

Mental health is the fullness of our well-being, embracing resilience, self-care and strengths to manage life's challenges. People focus on physical health and external beauty, but prioritizing mental health is the true intention of The Upside of Being Down. Prioritizing mental health is a principal task for people who are bipolars, monitoring their emotional changes, understanding personal experiences, and tackling critical situations takes immense time and patience. At forty, Jen Gotch got her experience by understanding her emotions. As Jen underwent many struggles in her past, she wanted to help people and care for their family members. Suicidal thoughts and the idea of killing someone made her lose her close ones [13]. Long terms of medications, advice from psychiatrists, and training from therapists made her become a mental health advocate. This also groomed her as an optimistic and she gained self-satisfaction by using her humor and emotional intelligence as tools to help others person. As normal humans, everyone requires a change in life for personal growth, adjusting to new circumstances, pursuing goals or responding to evolving

priorities. Depressed or not, people tend to learn or even try innovative things to gather experience. In the case of Jen, styling jobs and modelling gave new thoughts to her.

As a chronic bipolar patient, Jen was familiar with the nooks and crannies of her mood swings, eating disorder, and insomnia caused by the misuse of drugs. Jen considered breaking all the boundaries and writing a novel about her life. She lost her grandfather when she was very young. When her lover Andrew left her, she felt lonely, which caused her to eat a lot to numb out her emotions. The medications caused her to gain weight. After this incident, Jen's sense of dress completely changed. First, it caused her to experience a depressive episode, and she came to accept the truth that they had not been a happy pair for the previous eleven years. She was able to control her emotions after dealing with this circumstance for a considerable amount of time. She knew that she needed psychiatric care, including medication and consultation. She viewed this as an opportunity to become single once more at the age of forty and was also eager to have a fresh life. The current generation is experiencing a high level of negative energy, and it is difficult to accept this reality. Jen's experience was not typical of the current generation, as she was exposed to magazines, movies, and advertisements that encouraged her to compare herself to others in order to feel inadequate. Depression and anxiety can be caused by a variety of factors that lead to a prolonged period of sadness. Even the fact that she had been banging her head against the floor since she was three years old did not help her parents to understand her condition.

Seasonal triggers are mostly responsible for bipolar individuals' capacity to lead regular lives. Jen's seasonal triggers and inability to understand her feelings were recognized, so she found a way to treat herself with medications and specific behavioral changes that would help keep her stress-free. When she was aged, she couldn't cope with the pressure, so she started spending too much time at work to distract herself from what was going on. This is the real reason why depression and anxiety are so common in today's world. Hence, prioritizing mental health can help you stay healthy and stress-free. Sharing your life is a big step for someone with bipolar disorder, but if you are a person who loves to help others, you'll make an impact with your work. That is what Jen did through her lifestyle company Ban.do. which produced various jewelry — that represented her emotions and caught the attention of people who were going through the same thing. Jen used her creative skills to show her struggles and made a lot of money with Ban. The goal wasn't to make money, it was to make people more aware of her struggles. She was only seen by her family and friends, but after her divorce from Andrew, people started to recognize her struggles. This not only made her popular on Instagram and other social media, but also brought her a lot of attention.

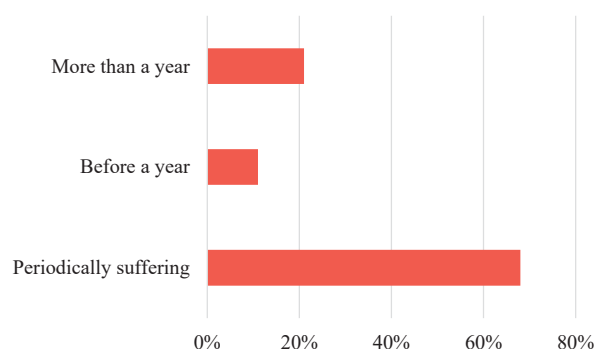
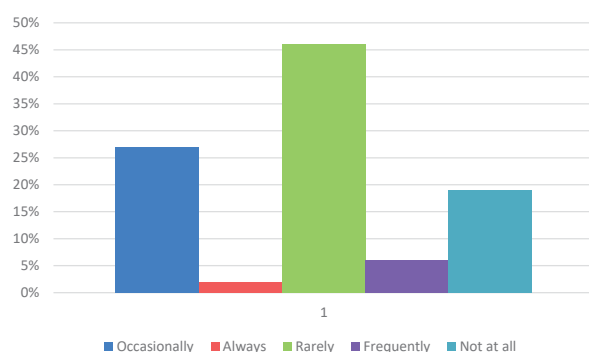
As a part of the study, a survey was conducted among 105 bipolar patients. Through the survey, it was found

**Table 1** Frequency analysis

Analysis questions	Parameters	Count	Percentage, %
Have you been suffering from anxiety, bipolar disability or mental disorder?	Periodically suffering	71	68
	Before a year	12	11
	More than a year	22	21
The sense of being lost, feeling unwanted, insecurity and helplessness create a void and numbness inside our mind.	Occasionally	29	27
	Always	2	2
	Rarely	48	46
	Frequently	7	6
	Not at all	20	19

that the bipolar patients considered for study had been suffering periodically which means they are the patients belonging to Bipolar Disorder Type 1 and some suffered before a year and few of them experienced this disorder more than a year. Bipolar Disorder Type I patients undergo periodical stress episodes which might easily cause mood swings, that is, an affected person might feel extreme happiness and sadness simultaneously. In the poll, most of the people responded that they are feeling the sense of being lost, feeling unwanted, insecure, and helpless in rare cases. The outcome implies that the optimistic character is not in-born whereas it should be achieved through continuous practices. Moreover, self-awareness and acceptance of flaws will raise optimism and bring success.

From the analysis table, it is found that among 105 respondents, 68% of the bipolar patients are

**Fig. 1** Graphical representation of duration suffered**Fig. 2** Graphical representation showing the frequency of the symptoms of bipolar patients

suffering periodically, 11% are being suffered before a year and 21% have been suffering for more than a year.

The sense of being lost, unstable and helpless inside the mind is experienced occasionally by 29% among 105 defendants and most of the patients (46%) are affected only in rare situations. This analysis is made to identify the symptoms of bipolar patients and to examine their types based on their responses.

## CONCLUSION

From the qualitative and quantitative study done, it is clear that understanding and controlling seasonal triggers is crucial for people with bipolar disorder. In the realm of bipolar disorder, the intricate interplay between seasonal triggers, anxiety and mood disorders reveals relevant challenges and opportunities for both patients and health professionals. Mood disorders, especially bipolarity in particular can be seriously influenced by the changing seasons. Studies show that there exists a potential connection between the seasonal variations and the onset of mood episodes in bipolar disorder and it is difficult to understand this interplay and effectively manage and treat this. Seasonal triggers exert a noticeable influence on the emotional health of individuals with bipolar disorder. This can act as a catalyst for mood episodes, disrupts sleep patterns and disturbs the psycho-social functioning of an individual. By introducing personalized treatment plans, incorporating therapeutic approaches like medication management, light therapy, psycho-education, lifestyle changes, cognitive behavioral therapy (CBT) social support and regular monitoring of mood and early intervention can help the disordered to overcome the challenges posed by seasonal variations. By seeking professional guidance and developing coping strategies like practicing relaxation techniques and engaging in mindfulness practices empower individuals to navigate seasonal challenges thereby promoting emotional health.

It is not unerring to say that mental health is more important than physical health or vice versa. Both are interconnected and are indispensable components of overall well-being. Striking a balance and prioritizing both physical and mental health is crucial for maintaining a healthy and fulfilling life. The optimal approach is to view mental and physical health as complementary, with both playing essential roles in one's overall health and quality of life.

## REFERENCES

1. Gotch J. The Upside of Being Down How Mental Health Struggles Led to My Greatest Successes in Work and Life. Gallery Books. 2020. [https://www.google.co.in/books/edition/The\\_Upside\\_of\\_Being\\_Down/WF2KDwAAQBAJ?hl=en&gbpv=0](https://www.google.co.in/books/edition/The_Upside_of_Being_Down/WF2KDwAAQBAJ?hl=en&gbpv=0)
2. Zalar B, Haslberger AG, Peterlin B. The role of microbiota in depression —a brief review. *Psychiatra*

- Danubina* 2018;30(2):136–141. doi: 10.24869/spsih.2018.136
3. Freud S. Trauer und Melancholie (Mourning and Melancholia). 1917 The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud, Volume XIV (1914–1916): On the History of the Psycho-Analytic Movement, Papers on Metapsychology and Other Works, 237–258.
  4. Freud S. Massenpsychologie und Ich-Analyse (Group Psychology and the Analysis of the Ego) 1921, by Internationaler Psychoanalytischer Verlag (“International Psychoanalytic Publishing House”), Vienna, 140 s.
  5. Harindran AM, Adwaith J, Sreekanth H, Krishnamamol K. Bipolar dissociation of personality in Cruella. *IJHS*;6(S6):7521–7528. doi: 10.53730/ijhs.v6nS6.11057
  6. Zohuri B, Zadeh S. The utility of artificial intelligence for mood analysis, depression detection, and suicide risk management. *Journal of Health Science*. 2020;8(2):67–73. doi: 10.17265/2328-7136/2020.02.003
  7. Cruz TND, Camelo EV, Nardi AE, Cheniaux E. Creativity in bipolar disorder: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother*. 2022;44:e20210196. doi: 10.47626/2237-6089-2021-0196. PMID: 34374271; PMCID: PMC10039727.
  8. Ergashev Farrux Alijon ugli, Turdiev Pakhlavon Kakhramonovich. Epidemiology of Psychiatric Disorders. *Texas Journal of Medical Science*. 2022;12:102–105. doi: 10.62480/tjms.2022.vol12.pp102-105
  9. Praveen G, Sulthan M. S. S., Mol, K. K. (2022). Representation of disability and childhood trauma in what happened to you and a helping hand. *International Journal of Health Sciences*. 2022. 6(S6), 7744–7752. doi: 10.53730/ijhs.v6nS6.11069
  10. Holland, K. (2018). Mental Health Basics: Types of Mental Illness, Diagnosis, Treatment, and More. <https://www.healthline.com/health/mental-health#therapy>
  11. Gross EL. The Author Of ‘The Upside of Being Down’ Jen Gotch Shares Mental Health Advice For Coping During A Crisis [Interview]. Apr 29, 2020. <https://www.forbes.com/sites/elanagross/2020/04/29/the-author-of-the-upside-of-being-down-jen-gotch-shares-mental-health-advice-for-coping-during-a-crisis/?sh=337f53397273>
  12. Keller AS, Leikauf JE, Holt-Gosselin B, Staveland BR, Williams LM. Paying attention to attention in depression. *Transl Psychiatry*. 2019; 9(1):279. doi: 10.1038/s41398-019-0616-1. Erratum in: *Transl Psychiatry* 2020;10(1):64. doi: 10.1038/s41398-020-0748-3. PMID: 31699968; PMCID: PMC6838308.
  13. Turakulov BN. Analysis of psychological theory of emotional intelligence. *EERJ*. 2020;8(3):99–104.

#### Information about the authors

Gargy Suresh, (Integrated MA English), Research Scholar, Department of English, Amrita Vishwa Vidyapeetham, Amritanagar P O, Coimbatore, India, <https://orcid.org/0009-0007-4432-5199>

[gargysuresh7@gmail.com](mailto:gargysuresh7@gmail.com)

V. Teena, MA, MPhil, PhD, Assistant Professor, Department of English. Amrita Vishwa Vidyapeetham, Amritanagar P O, Coimbatore, India, <https://orcid.org/0000-0002-2350-037X>

[v\\_teena@cb.amrita.edu](mailto:v_teena@cb.amrita.edu)

© Уточкин Ю.А. и др., 2024

ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

УДК 001.32

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-132-135>

## **К 100-летию со дня рождения заведующего кафедрой психиатрии Пермского медицинского института Виктора Степановича Гуськова**

**Юрий Анатольевич Уточкин, Екатерина Александровна Мальцева, Анастасия Вячеславовна Молоканова**  
Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

Автор для корреспонденции: Екатерина Александровна Мальцева, [ek.maltseva0222@yandex.ru](mailto:ek.maltseva0222@yandex.ru)

**Аннотация.** Статья посвящена 100-летию со дня рождения Виктора Степановича Гуськова, кандидата медицинских наук, заведующего кафедрой психиатрии Пермского медицинского института. В 1954 г. Виктор Степанович окончил лечебный факультет Ивановского медицинского института, а после прошел обучение в клинической ординатуре по специальности психиатрия. В 1959 г. поступает на должность ассистента кафедры психиатрии Воронежского медицинского института. В 1966 г. на основании конкурса был избран заведующим кафедрой психиатрии Пермского медицинского института, где проработал вплоть до 1997 г. Является автором более 140 печатных работ, в том числе 10 монографий. Одной из значимых работ является написанный в 1965 г. «*Терминологический словарь психиатра*», в который вошло почти 4200 слов, выражений, терминов и словосочетаний. Помимо этого, активно занимался общественной работой, был членом комиссии по борьбе с преступностью, внедрял в работу технические средства обучения. В.С. Гуськов награжден орденом Отечественной войны. Имеет 14 правительственных наград.

**Ключевые слова:** Виктор Степанович Гуськов, Пермский медицинский институт, шизофрения, кафедра психиатрии, медицинская психология

MEMORABLE DATE

UDC 001.32

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-132-135>

## ***Dedicated to the 100th Anniversary of the Birth of Viktor Stepanovich Guskov, Head of the Department of Psychiatry of the Perm State Medical Institute***

**Yuriy A. Utochkin, Ekaterina A. Maltseva, Anastasia V. Molokanova**  
Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia

Corresponding author: Ekaterina A. Maltseva, [ek.maltseva0222@yandex.ru](mailto:ek.maltseva0222@yandex.ru)

The article is devoted to the 100<sup>th</sup> anniversary of the birth of Viktor Stepanovich Guskov, Ph.D. of Medical Sciences and Head of the Department of Psychiatry at the Perm Medical Institute. In 1954, he graduated from the medical faculty of the Ivanovo Medical Institute, and after that, he completed his clinical residency in psychiatry. Since 1959, he has been working as an assistant at the Department of Psychiatry at the Voronezh Medical Institute. In 1966, based on a competition, he was elected as head of the Department of Psychiatry at the Perm Medical Institute, where he worked until 1997. He is the author of more than 140 publications, including 10 monographs. One of the most significant works of his is the "Terminological Dictionary of a Psychiatrist" written in 1965, which included almost 4200 words, expressions, terms and phrases. In addition, he was actively engaged in public work, was a Member of the Crime Control Commission, and introduced into the work technical tools in education. He was awarded the Order of the Great Patriotic War. He has 14 government awards.

**Keywords:** Viktor Stepanovich Guskov, Perm Medical Institute, schizophrenia, department of psychiatry, medical psychology

27 сентября 2024 г. исполняется 100 лет со дня рождения психиатра, кандидата медицинских наук, заведующего кафедрой психиатрии Пермского медицинского института Гуськова Виктора Степановича.

Виктор Степанович родился 27 сентября 1924 г. в Москве, в семье служащего. После окончания 10 классов поступил на военную службу и в период

с 1942 по 1948 г. служил на Балтийском флоте матросом, а затем старшиной II статьи. После прохождения военной службы Виктор Степанович поступил в Ивановский медицинский институт на лечебный факультет, который с отличием окончил в 1954 г., а затем прошел обучение в клинической ординатуре по специальности психиатрия.





**Виктор Степанович Гуськов**

С 1957 г. молодой психиатр начинает свою врачебную деятельность в Ивановском областном психоневрологическом диспансере, в котором работал до 1958 г. Большое внимание Виктор Степанович уделял и научной работе. Областью научных интересов в те годы являлось изучение влияния алкоголя и его биохимических процессов у пациентов с шизофренией.

В 1959 г. В.С. Гуськов поступает на должность ассистента кафедры психиатрии Воронежского медицинского института, где начал активно работать над диссертацией под руководством профессора Г.И. Плессо. В процессе работы было опубликовано две статьи в *«Сборнике научных трудов ИГМИ за 1957 г.»*, а также в сборник *«Тезисы Всероссийской Конференции молодых ученых-невропатологов и психиатров»* помещены тезисы сообщения на тему *«Особенности окисления алкоголя при шизофрении»*.

В следующем году защищает диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме *«Динамика концентрации алкоголя в крови при шизофрении»*, которая была написана по материалам, собранным еще во время работы в психиатрической клинике Ивановского государственного медицинского института. Основные выводы, к которым пришел Виктор Степанович по завершению своей работы:

1. При шизофрении в крови повышено содержание редуцирующих веществ (в ряде случаев пириновоегидрохлоридной кислоты), замедлен процесс окисления алкоголя, введенного перорально. Одновременно со снижением окислительных реакций при шизофрении снижается функция ретикулоэндотелиальной

системы, что проявляется в виде повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера для экзогенного алкоголя. Изучен темп окисления алкоголя, который может зависеть от состояния нервной системы. Например, при синдромах возбуждения (при употреблении наркотических средств) окисление ускоряется, а при состояниях торможения (при введении средств для общей анестезии) — окисление замедляется.

2. Активная терапия нейролептиками способствует нормализации процесса окисления алкоголя в различных его стадиях, а также приводит к понижению концентрации редуцирующих веществ в крови.

3. Описанные изменения при шизофрении зависят от синдрома и остроты течения процесса. В разных случаях эти изменения имеют свои характерные особенности<sup>1</sup>.

Одной из значимых работ Виктора Степановича является написанный в 1965 г. *«Терминологический словарь психиатра»*, в который вошло почти 4200 слов, выражений, терминов и словосочетаний. Этот по-настоящему уникальный словарь стал настольной книгой любого врача-психиатра. Стоит отметить, что за следующие 30 лет активного развития таких наук как психология и психиатрия, наркология, невропатология, социология, произошли значительные изменения. Профессиональное сообщество вводило новую терминологию и определения. Это обстоятельство способствовало дополнению и переизданию в 1999 г. словаря, в который были включены новые 200–400 новых статей (синдромов, симптомокомплексов, триад и проб, названий и приемов, болезней и состояний).

В 1966 г. В.С. Гуськов на основании конкурса был избран заведующим кафедрой психиатрии Пермского государственного медицинского института, а позже был утвержден в ученом звании доцента.

Время руководства кафедрой Виктором Степановичем было ознаменовано стремительными изменениями в психологии и психиатрии, как в медицинской науке, так и в структуре преподавания. Основной заслугой Виктора Степановича было утверждение новых направлений в этих областях знаний. В.П. Гуськов занимался исследованием некоторых разделов в психиатрии, которые в тот момент были на втором плане в преподавании. Речь идет, в частности, о программировании, генетике, психологии, социологии, психотехнике, тестировании, профориентации, судебно-психологической экспертизе. В.С. Гуськовым было написано несколько методических рекомендаций по медицинской психологии, деонтологии для студентов ПГМИ.

Внедрение значительных изменений в систему преподавания стало поводом для написания докторской диссертации на тему: *«Методология и методика преподавания психиатрии и медицинской психологии»*.

<sup>1</sup> Гуськов В.С. Динамика окисления этилового алкоголя при шизофрении: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 1959; 17.



**Выступление В.С. Гуськова на комсомольском собрании, 1975 г.**

Однако ввиду неактуальности в тот период времени исследования проблем медицинского преподавания диссертация утверждена не была.

Несмотря на плотный рабочий график, Виктор Степанович участвовал в различных научных конференциях. В 1984 г. он представлял доклад на тему: «Некоторые психологические аспекты интенсификации преподавания на кафедрах психиатрии».

В.С. Гуськов неоднократно был награжден грамотами и дипломами за вклад в развитие изучаемой им науки. В 1968 г. ему вручен диплом министра здравоохранения СССР за издание первого в стране учебника «*Медицинская психология*» в соавторстве с В.М. Банщиковым и И.Ф. Мягковым. Книга являлась первым учебным материалом для студентов медицинских институтов. Описанные и подробно изложенные в ней история, предмет и задачи медицинской психологии, учение о процессах и состояниях личности, а также вопросы общей и частной медицинской психологии, психотерапии, психогигиены и психопрофилактики имели значение не только для студентов, но и для врачей-практиков.

Помимо этого, Виктор Степанович Гуськов был награжден грамотой ВДНХ за написание «*Практического руководства по психиатрии*».

Виктор Степанович — автор более 140 печатных работ, в том числе 10 монографий. К числу наиболее известных относятся такие труды В.С. Гуськова как «Никтопедия — опыт обучения английскому языку во сне» 1969 г., «Анонимное и стационарное лечение при алкоголизме» 1990 г., «Экстрасенсы, “икота” и другие» 1993 г., «Вибрационная болезнь» 1994 г.

Под руководством Виктора Степановича защищено 10 кандидатских диссертаций, авторами которых были

В.К. Горбачев, П.В. Нагаев, И.Ф. Обросов, М.Д. Урюпина, Л.З. Трегубов, И.А. Шивирев, В.А. Голышева, В.Р. Кудлаев, В.В. Политов, Н.Д. Узлов.

В.С. Гуськов руководил кафедрой 31 год. Помимо этого, Виктор Степанович активно занимался общественной работой, был членом комиссии по борьбе с преступностью, внедрял в работу технические средства обучения. В.П. Гуськов награжден орденом Отечественной войны, имеет 14 правительственных наград.

3 июня 1999 г., за несколько месяцев до своего 75-летнего юбилея, Виктор Степанович Гуськов скончался. Он похоронен на Северном кладбище города Перми.

Вклад Виктора Степановича Гуськова в становление и развитие кафедры психиатрии ПГМИ заслуживает самой высокой оценки. Его работы и в настоящее сохранили актуальность и ценность для студентов, преподавателей, врачей.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК/ REFERENCES

1. Развитие неврологии и психиатрии в Прикамье [Текст] Гос. бюджетное образовательное учреждение высш. проф. образования «Пермский гос. мед. ун-т им. акад. Е. А. Вагнера» М-ва здравоохранения Российской Федерации ; [сост. : Т. В. Байдина и др.] ; под общ. ред. Ю. В. Каракуловой, Н. С. Седининой. — Пермь : Изд-во Пермского нац. исслед. политехнического ун-та, 2015. — 170, [2] с. : табл., цв. ил.; 26 см.; ISBN 978-5-398-01345-0 *Razvitie nevrologii i psikiatrii v Prikam'e* [Tekst] Gos. biudzhethnoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vyssh. prof. obrazovaniia "Permskii gos. med. un-t im. akad. E. A. Vagnera" M-va zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii ; [sost. : T. V. Baidina i dr.] ; pod obshch. red. Iu. V. Karakulovoi, N. S. Sedininoi. — Perm' : Izd-vo Permskogo nats. issled. politekhnikeskogo un-ta, 2015. — 170, [2] s. : tabl., tsv. il.; 26 sm.; ISBN 978-5-398-01345-0 (In Russ.).
2. Шевчук ВВ. Гордость Пермской медицинской школы: библиографический справочник-некрополь: в 4. Т. 1 Пермь: Изд-во «Гармония», 2018. 142 с. Shevchuk VV. Gordost' Permskoi meditsinskoi shkoly: bibliograficheskii spravochnik-nekropol': v 4. T. 1 Perm': Izd-vo "Garmonia", 2018. 142 s. (In Russ.).
3. Банщиков ВМ, Гуськов, ВС, Мягков ИФ. Медицинская психология: учебник для мед. ин-тов. М.: Медицина, 1967. 239 с. Banshchikov VM, Gus'kov VS, Myagkov IF. Meditsinskaya psikhologiya: uchebnik dlya med. in-tov. M.: Meditsina, 1967. 239 p. (In Russ.).
4. Гуськов ВС. Терминологический словарь психиатра / под ред. Г.И. Плессо. М.: Медицина, 1965. 219 с. Gus'kov VS Terminologicheskij slovar' psihiatra / pod red. G.I. Plesso. Moskva: Medicina, 1965. 219 s. (In Russ.).

**Сведения об авторах**

*Юрий Анатольевич Уточкин*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом права, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7430-8521>  
masha.little.duck@yandex.ru

*Екатерина Александровна Мальцева*, студентка V курса педиатрического факультета, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия, <https://orcid.org/0009-0007-4041-7627>  
ek.maltseva0222@yandex.ru

*Анастасия Вячеславовна Молоканова*, студентка V курса педиатрического факультета, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия, <https://orcid.org/0009-0008-2923-1933>  
molokanovaanastasia22@gmail.com

**Information about the authors**

*Yuriy A. Utochkin*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Public Health and Healthcare with a course in law, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia, <https://orcid.org/0009-0007-4041-7627>  
masha.little.duck@yandex.ru

*Ekaterina A. Maltseva*, Five-Year Student, Pediatric Faculty, Perm, Russia Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia, <https://orcid.org/0009-0007-4041-7627>  
ek.maltseva0222@yandex.ru

*Anastasia V. Molokanova*, Five-Year Student, Pediatric Faculty, Perm, Russia Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia, <https://orcid.org/0009-0008-2923-1933>  
molokanovaanastasia22@gmail.com

Дата поступления 13.01.2024 Received 13.01.2024		Дата принятия 28.08.2024 Accepted for publication 28.08.2024
--	--	---

