

# ПСИХИАТРИЯ

научно-практический журнал



*A.S. Tiganov*

psychiatry

## Главный редактор

**А.С. Тиганов**, академик РАН, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

**Зам. гл. редактора Н.М. Михайлова**, д. м. н. (Москва, РФ)

E-mail: mikhaylovanm@yandex.ru

**Отв. секретарь Л.И. Абрамова**, д. м. н. (Москва, РФ)

E-mail: L\_Abramova@rambler.ru

## Редакционная коллегия

**Н.А. Бохан**, член-корр. РАН, проф., д. м. н. (Томск, РФ)

**О.С. Брусов**, к. б. н. (Москва, РФ)

**С.И. Гаврилова**, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

**С.Н. Ениколопов**, к. п. н. (Москва, РФ)

**О.С. Зайцев**, д. м. н. (Москва, РФ)

**А.Ф. Изнак**, проф., д. б. н. (Москва, РФ)

**В.В. Калинин**, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

**А.С. Карпов**, к. м. н. (Москва, РФ)

**Д.И. Кича**, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

**Т.П. Ключник**, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

**Г.И. Копейко**, к. м. н. (Москва, РФ)

**В.И. Крылов**, проф., д. м. н. (Санкт-Петербург, РФ)

**Н.А. Мазаева**, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

**Е.В. Макушкин**, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

**М.А. Морозова**, д. м. н. (Москва, РФ)

**Н.Г. Незнанов**, проф., д. м. н. (Санкт-Петербург, РФ)

**Г.П. Пантелеева**, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

**С.Б. Середенин**, академик РАН, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

**Н.В. Симашкова**, д. м. н. (Москва, РФ)

**А.Б. Смулевич**, академик РАН, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

**Т.А. Солохина**, д. м. н. (Москва, РФ)

**В.К. Шамрей**, проф., д. м. н. (Санкт-Петербург, РФ)

## Иностранные члены

**Н.А. Алиев**, проф., д.м.н. (Баку, Азербайджан)

**А.Ю. Клинцева**, проф., к.б.н. (Делавэр, США)

**В. Мачюлис**, д. м. н. (Вильнюс, Литва)

**О.А. Скугаревский**, проф., д. м. н. (Минск, Белоруссия)

**А.А. Шюркюте**, к. м. н. (Вильнюс, Литва)

## Editor-in-Chief

**A.S. Tiganov**, Academician of RAS, PhD, MD (Moscow, RF)

**Deputy Editor-in-Chief N.M. Mikhaylova**, PhD, MD (Moscow, RF)

E-mail: mikhaylovanm@yandex.ru

**Executive Secretary L.I. Abramova**, PhD, MD (Moscow, RF)

E-mail: L\_Abramova@rambler.ru

## Editorial Board

**N.A. Bokhan**, Member Correspondent of RAS, PhD, MD (Tomsk, RF)

**O.S. Brusov**, PhD (Moscow, RF)

**S.I. Gavrilova**, Prof., PhD, MD (Moscow, RF)

**S.N. Enikolopov**, PhD (Moscow, RF)

**O.S. Zaitsev**, PhD, MD (Moscow, RF)

**A.F. Iznak**, Prof., PhD (Moscow, RF)

**V.V. Kalinin**, Prof., PhD, MD (Moscow, RF)

**A.S. Karpov**, PhD, MD (Moscow, RF)

**D.I. Kicha**, Prof., PhD, MD (Moscow, RF)

**T.P. Klyushnik**, Prof., PhD, MD (Moscow, RF)

**G.I. Kopeyko**, PhD, MD (Moscow, RF)

**V.I. Krylov**, Prof., PhD, MD (St. Petersburg, RF)

**E.V. Makushkin**, Prof., PhD, MD (Moscow, RF)

**N.A. Masayeva**, Prof., PhD, MD (Moscow, RF)

**M.A. Morozova**, PhD, MD (Moscow, RF)

**N.G. Neznanov**, Prof., PhD, MD (St. Petersburg, RF)

**G.P. Panteleyeva**, Prof., PhD, MD (Moscow, RF)

**S.B. Seredenin**, Academician of RAS, PhD, MD (Moscow, RF)

**N.V. Simashkova**, PhD, MD (Moscow, RF)

**A.B. Smulevich**, Academician of RAS, PhD, MD (Moscow, RF)

**T.A. Solokhina**, PhD, MD (Moscow, RF)

**V.K. Shamrey**, Prof., PhD, MD (St. Petersburg, RF)

## Foreign Members of Editorial Board

**N.A. Aliyev**, PhD, MD (Baku, Azerbaijan)

**A.Yu. Klintsova**, Prof., PhD (Delaware, USA)

**V. Matchulis**, PhD, MD (Vilnius, Lithuania)

**O.A. Skugarevsky**, Prof., PhD, MD (Minsk, Byelorussia)

**A.A. Shurkute**, PhD, MD (Vilnius, Lithuania)

# СОДЕРЖАНИЕ



## Вопросы психопатологии, клинической и биологической психиатрии

- Современные концепции негативных расстройств при шизофрении и заболеваниях шизофренического спектра*\_ Смулевич А.Б., Мухорина А.К., Воронова Е.И., Романов Д.В. .... 5
- К проблеме специфичности шизофренической патологии*\_ Мелешко Т.К., Критская В.П. .... 20
- Нейрофизиологический профиль больных шизофренией юношеского возраста с длительностью катамнеза 20–25 лет*\_ Лебедева И.С., Голубев С.А. .... 27
- Нейродегенеративные изменения сетчатки при болезни Альцгеймера, синдроме мягкого когнитивного снижения и глаукоме*\_ Аюпян В.С., Гаврилова С.И., Семенова Н.С., Федорова Я.Б., Гурова Е.В. .... 33
- Селективный активатор нейрональных калиевых каналов флуциртин (SNEPCO) в терапии фармакорезистентной эпилепсии у взрослых*\_ Алиев Н.А., Алиев З.Н. .... 41



## Научные обзоры

- Мозаичная анеуплоидия в клетках головного мозга при болезни Альцгеймера: мини-обзор*\_ Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г., Колотий А.Д., Зеленова М.А., Юров И.Ю. .... 49
- Нейроэндокринные аспекты патогенеза и психофармакотерапии панического расстройства*\_ Павлова Т.А., Доровских И.В., Горобец Л.Н. .... 55



## Творчество и психическое здоровье. Колонка главного редактора

- Александр Блок*\_ Тиганов А.С. .... 70



## Наше наследие

- 50 лет после Манфреда Блейлера. Что мы знаем сегодня о поздней шизофрении?* / А. Riecher-Roessler // *Nervenarzt*. 1997. 68. С. 159–170 (расширенный реферат)\_ Вяткина В.М. .... 74



## Юбилеи

- Юрий Борисович Юров (к 65-летию со дня рождения)* ..... 80



## Информация

- Научно-практическая конференция «Психическое здоровье: социальные, клиничко-организационные и научные аспекты», 31 октября 2016 г., Москва*\_ Бархатова А.Н., Изнак А.Ф., Морозова М.А., Сафарова Т.П., Солохина Т.А. .... 82
- Научно-практическая конференция «Психические расстройства в общей медицине. Эпидемиология, клиника, терапия», Москва, 9 ноября 2016 г.*\_ Мухорина А.К. .... 87
- Конференция «Мультидисциплинарные подходы в изучении нейрокognитивных расстройств и деменции», 11 ноября 2016, Москва*\_ Гантман М.В. .... 89
- Конференции, конгрессы, симпозиумы в 2017 году*\_ Коренев А.Н. .... 91

# contents



## Problems of Psychopathology, Clinical and Biological Psychiatry

<i>_Current concepts of negative symptoms in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders_</i> Smulevich A.B., Mukhorina A.K., Voronina E.I., Romanov D.V. ....	5
<i>_Specificity of schizophrenic pathology: State of problem_</i> Meleshko T.K., Kritskaya V.P. ....	20
<i>_The neurophysiological profile of youth schizophrenia patients with the long-term follow-up 20–25 years_</i> Lebedeva I.S., Golubev S.A. ....	27
<i>_Neurodegenerative retinal changes in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and glaucoma_</i> Akopyan V.S., Gavrilova S.I., Semenova N.S., Fedorova Ya.B., Gurova E.V. ....	33
<i>_Selective activator of neuronal potassium channels flupirtine (SNEPCO) in the treatment of pharmacoresistant epilepsy in adults_</i> Aliyev N.A., Aliyev Z.N. ....	41



## Scientific Reviews

<i>_Mosaic aneuploidy in the Alzheimer's disease brain: mini-review_</i> Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Kolotii A.D., Zelenova M.A., Iourov I.Y. ....	49
<i>_Neuroendocrine aspects of pathogenesis and psychopharmacotherapy of panic disorder_</i> Pavlova T.A., Dorovskih I.V., Gorobets L.N. ....	55



## Creative Genius and Mental Health. A Column of Chief Editor

<i>_Alexander Blok_</i> Tiganov A.S. ....	70
-------------------------------------------	----



## Our Heritage

<i>_50 Jahre nach Manfred Bleuler. Was wissen wir heute uber die Spaetschizophrenie(n)? / A. Riecher-Roessler // Nervenarzt. 1997. 68. S. 159–170 (detailed abstract)_</i> Vyatkina V.M. ....	74
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----



## Jubilee

<i>_Yuri Borisovich Yurov (to 65 years anniversary) ...</i>	80
-------------------------------------------------------------	----



## Information

<i>_Scientific and practical conference «Mental health: social, clinical, organizational and scientific aspects», October 31, 2016, Moscow_</i> Barkhatova A.N., Iznak A.F., Morozova M.A., Safarova T.P., Solokhina T.A. ....	82
<i>_Scientific and practical conference «Mental health in general medicine. Epidemiology, clinics, treatment», November 9, 2016, Moscow_</i> Mukhorina A.K. ....	87
<i>_Conference «Multidisciplinary approaches to studying of neurocognitive disorders and dementia», November 11, 2016, Moscow_</i> Gantman M.V. ....	89
<i>_Conferences, congresses, symposiums in 2017_</i> Korenev A.N. ....	91

**Учредители:****ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»****ООО «Издательство «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.

Выходит 4 раза в год.

Все статьи рецензируются.

Журнал включен в перечень научных и научно-техни-  
ческих изданий РФ, рекомендованных для публикации  
результатов докторских диссертационных исследований.

**Издатель:** ООО «Издательство «Медицинское информа-  
ционное агентство»**Научный редактор**

Петров Алексей Станиславович

**Выпускающий редактор**

Демидова Ольга Леонидовна

**Директор по развитию**

Черешкова Елена Анатольевна

**Менеджер рекламных проектов**

Пархоменко Светлана Владимировна

**Адрес издательства:**

119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 62, стр. 1, оф. 6

Телефон/факс: (499)245-45-55

Сайт: [www.medagency.ru](http://www.medagency.ru)E-mail: [medjournal@mail.ru](mailto:medjournal@mail.ru)**Адрес редакции:**

115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34

Телефон/факс: (495)109-03-97

Сайт: [www.psychiatry.ru](http://www.psychiatry.ru)E-mail: [L\\_Abramova@rambler.ru](mailto:L_Abramova@rambler.ru);[mikhaylovanm@yandex.ru](mailto:mikhaylovanm@yandex.ru)**Приобрести журнал вы можете:**

- в издательстве по адресу:  
Москва, ул. Усачева д. 62, стр. 1, оф. 6;
- либо сделав заявку по  
e-mail: [tiarubl@mail.ru](mailto:tiarubl@mail.ru)  
или по телефону: (499)245-45-55

Подписка на 1-е полугодие 2017 г.

Подписной индекс в объединенном каталоге

«Пресса России» — 91790.

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

Электронную версию архива журнала вы можете зака-  
зать на сайте Научной электронной библиотеки —  
[www.e-library.ru](http://www.e-library.ru).

Воспроизведение материалов, содержащихся в настоя-  
щем издании, допускается только с письменного разре-  
шения редакции.

Мнение редакции журнала может не совпадать с точкой  
зрения авторов.

Ответственность за содержание рекламы несут рекламо-  
датели.

Подписано в печать 15.12.2016

Формат 60×90/8

Бумага мелованная

ISSN 1683-8319



07004&gt;



9 771683 831007

УДК 616.895.8

**Современные концепции негативных расстройств при шизофрении и заболеваниях шизофренического спектра****Current concepts of negative symptoms in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders**Смулевич А.Б.<sup>1,2</sup>, Мухорина А.К.<sup>1</sup>, Воронова Е.И.<sup>1,2</sup>, Романов Д.В.<sup>1,2</sup><sup>1</sup> ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, РФSmulevich A.B.<sup>1,2</sup>, Mukhorina A.K.<sup>2</sup>, Voronova E.I.<sup>1,2</sup>, Romanov D.V.<sup>1,2</sup><sup>1</sup> FSBRI «Mental health research centre», Moscow, RF<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow state medical university of Ministry of health of Russian Federation, Moscow, RF

5

**Обоснование:** теоретические аспекты проблемы негативных расстройств при эндогенно-процессуальной патологии — актуальная исследовательская задача. Если дефект при прогрессивной шизофрении изучен в значительной степени, то структура дефицитарных нарушений при заболеваниях шизофренического спектра нуждается в дальнейшем исследовании.

**Цель:** концептуальный сравнительный анализ негативных расстройств при шизофрении и заболеваниях шизофренического спектра.

**Результаты:** выполнено сопоставление психопатологических характеристик негативных изменений, формирующихся в клиническом пространстве расстройств шизофренического спектра, с прогрессивной шизофренией (в том числе на модели дефекта со структурой фершробен — первичный дефект-синдром и дефект по типу второй жизни соответственно). Установлено, что психопатологические проявления дефекта при расстройствах шизофренического спектра представлены дефицитарными симптомокомплексами психопатического регистра (психопатоподобные нарушения), носят ограниченный (циркумскриптный) характер, имеют моносиндромальную структуру, обнаруживаются уже на уровне продромальных расстройств и связаны с преморбидными патохарактерологическими дименсиями. Определена траектория негативных расстройств при расстройствах шизофренического спектра, характеризующихся ограниченной прогрессивностью, — завершающихся на продромальном этапе либо продромальным, либо фазным течением. Также обсуждаются аспекты психофармакотерапии негативных расстройств препаратами современных генераций.

**Заключение:** как это вытекает из концептуализационных подходов, представленных в публикации, негативные расстройства при шизофрении и заболеваниях шизофренического спектра требуют дифференцированного подхода в плане психопатологической клинической квалификации.

**Ключевые слова:** негативные расстройства; шизофрения; расстройства шизофренического спектра; психопатоподобный дефект; изменения по типу фершробен; псевдоорганический дефект; терапия дефицитарных расстройств

**Background:** theoretical aspects of negative symptoms in schizophrenia and related disorders are among challenging research problems. Although deficit symptoms in overt schizophrenia have been intensively studied, the structure of deficit symptoms in schizophrenia spectrum disorders requires further investigation.

**Objective of the study** is a conceptual comparative analysis of negative symptoms in overt schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders.

**Results:** a comparison of two kinds of negative symptoms has been performed: in schizophrenia spectrum disorders and in overt schizophrenia (including deficit type designated as «verschrobene» and subdivided in «primary deficit-syndrom» and «second-life-deficit» respectively). In schizophrenia spectrum disorders psychopathological manifestations of deficit disorder has been found to be «quasipsychopathic» (personality changes), restricted (circumscribed), monosyndromal, apparent in prodromal stage and related to premorbid personality dimensions. It has been defined that the course of negative symptoms in schizophrenia spectrum disorders is limited: they ultimate in prodromal stage and have a phasic course. Some aspects of negative symptoms treatment with modern generation medications are discussed.

**Conclusion:** negative symptoms in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders should be differentiated.

**Keywords:** negative symptoms; schizophrenia; schizophrenia spectrum disorders; quasipsychopathic deficit; «verschrobene»-deficit; treatment of deficit symptoms

**Н**егативные симптомы были включены в клиническое пространство шизофрении еще до того, как это заболевание получило свое название [1]. Описание дефицитарных связанных с психическим заболеванием изменений в эмоциональной, личностной и социальной

сферах, а также когнитивных расстройств уже содержится в трудах ряда зарубежных [2–4] и отечественных авторов [57]. Так, если П.А. Бутковский [5] указывал на особые астенические состояния, когда «ослабления мозга и упадок отправлений его... мыслительная спо-

дромального уровня — клинический факт<sup>7</sup>, существенно влияющий на разработку алгоритма раннего начала терапии. В качестве обоснования целесообразности раннего начала терапии могут рассматриваться данные о влиянии «длительности нелеченного периода» (*duration of untreated psychosis, DUP*) на прогноз заболевания при шизофрении, согласно которым терапия способна как снизить выраженность негативных расстройств, так и отсрочить наступление/уменьшить тяжесть манифестного психоза [116–119].

Основная цель назначения психотропных средств в период, предшествующий манифестации отчетливых проявлений заболевания, — предотвращение или, по крайней мере, замедление формирования стойких, синдромально завершенных негативных изменений на уровне псевдопсихопатических структур. Психотропная терапия, имеющая в этих случаях целью как прямое (купирование негативных изменений), так и профилактическое (предотвращение манифестации/экзацербации позитивной симптоматики) назначение, проводится атипичными нейролептиками (арипипразол, флупентиксол, рисперидон и др.). С тем чтобы предотвратить побочные эффекты терапии и не нарушать распорядок жизни пациентов, препараты назначаются в минимальных индивидуально переносимых дозах.

Дефицитные состояния, формирование которых завершилось на уровне деформации структуры личности (псевдопсихопатии), могут обнаруживать устойчивость к психотропным средствам. Несмотря на выраженную в той или иной степени резистентность к психотропной терапии, отдельные дименсиональные структуры дефицитных (псевдопсихопатических) расстройств, так же как это наблюдается при конституциональных аномалиях, могут выступать в качестве объекта медикаментозной интервенции

<sup>7</sup> Формирование дефицитных расстройств на продромальных этапах эндогенного заболевания фиксируется в материалах многочисленных исследований как старых, так и современных авторов [92, 116].

[115]. Задачи психотропной терапии в этих случаях включают коррекцию выраженных психопатоподобных проявлений. В качестве симптомов-мишеней выступают импульсивность, ассоциированная с риском агрессии либо суицидальных действий, раздражительность, паранойяльная настроенность со склонностью к формированию идей отношения, патологические сверхценные увлечения и другие проявления первичной аутистической активности [62], препятствующие социальной адаптации.

Необходимость медикаментозного воздействия возникает и при ситуационно-, психогенно-, соматогенно-провоцированных, а также аутохтонно манифестирующих состояниях декомпенсации, связанных с такими свойствами дефицитных расстройств, как аффективная нестабильность и реактивная лабильность, обусловленная явлениями соматопсихической хрупкости [120]. Явления декомпенсации чаще всего принимают форму реакции отказа, откладывания, а также состояний ювенильной астенической несостоятельности.

В качестве перспективного направления коррекции этой группы псевдопсихопатических негативных расстройств рассматриваются психосоциальные интервенции (тренинг проблемно-решающего поведения, психообразовательные методики, арт-терапия и др.). Мероприятия социально адаптирующего и обучающего плана могут способствовать компенсации патологических образований, улучшению межличностных отношений, комплаенса и общего прогноза функционирования [121].

Задачи психотропной терапии в этих случаях ограничены коррекцией выраженных психопатоподобных проявлений (ситуационно, соматогенно, в том числе в связи с генеративным циклом женщин [122], провоцированные состояния декомпенсации, реакции отказа и др.), для терапии которых используются «корректоры поведения» (перизиазин, хлорпротиксен и пр.), а также купированием позитивных расстройств, нередко формирующихся на базе негативных изменений рассматриваемого типа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kibel D., Laffont I., Liddle P. The composition of the negative syndrome of chronic schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 1993;162(6):744–750.
2. Pinel P., Davis D. *A treatise on insanity, in which are contained the principles of a new and more practical nosology of maniacal disorders than has yet been offered to the public...* 1st ed. Washington, D.C.: University Publications of America; 1977.
3. Haslam J. *Observations on Madness and Melancholy: Including practical Remarks on those Diseases; together with Cases: and an Account of the morbid Appearances on Dissection*. 1st ed. London; 1809.
4. Morel B. *Traité des maladies mentales*. 1st ed. Paris: Masson; 1860.
5. Kibel D., Laffont I., Liddle P. The composition of the negative syndrome of chronic schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 1993;162(6):744–750.
6. Pinel P., Davis D. *A treatise on insanity, in which are contained the principles of a new and more practical nosology of maniacal disorders than has yet been offered to the public...* 1st ed. Washington, D.C.: University Publications of America; 1977.
7. Haslam J. *Observations on Madness and Melancholy: Including practical Remarks on those Diseases; together with Cases: and an Account of the morbid Appearances on Dissection*. 1st ed. London; 1809.
8. Morel B. *Traité des maladies mentales*. 1st ed. Paris: Masson; 1860.

5. Бутковский П.А. *Душевные болезни, изложенные сообразно началам нынешнего учения психиатрии в общем и частном, теоретическом и практическом содержании (в 2 ч.)*. СПб.; 1834. Ч. 1. 168 с. Ч. 2. 160 с.
6. Малиновский, П.П. *Помешательство, описанное так, как оно является врачу в практике*. СПб.; 1847. 326 с.
7. Корсаков С.С. *Курс Психиатрии (в 2 т.)*. 2-е изд., перераб. М.: Типо-лит. В. Рихтер; 1901. Т. 1. 678 с. Т. 2. 1114 с.
8. Jackson J. On post-epileptic states: A Contribution to the Comparative Study of Insanities. *The British Journal of Psychiatry*. 1889;34(148):490–500.
9. *Шизофрения: Мультидисциплинарное исследование*. Под ред. Снежневского А.В. М.: Медицина; 1972. 400 с.
10. Strauss J., Carpenter W., Bartko J. Part III. Speculations on the Processes That Underlie Schizophrenic Symptoms and Signs. *Schizophrenia Bulletin*. 1974;1(11):61–69.
11. Andreasen N. Negative Symptoms in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 1982;39(7):784.
12. Carpenter W., Heinrichs D., Wagman A. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *American Journal of Psychiatry*. 1988;145(5):578–583.
13. Berrios G. Positive and Negative Symptoms and Jackson. *Archives of General Psychiatry*. 1985;42(1):95.
14. Monro H. *Remarks on insanity*. 1st ed. London: Churchill; 1851.
15. Chambers T. *The Renewal of Life: clinical lectures illustrative of the restorative system of medicine, given at Saint Mary's Hospital*. 1st ed. London: John Churchill; 1863.
16. Anstie F. *Stimulants and narcotics, their mutual relations*. 1st ed. New York: Arno Press; 1981.
17. Tuke D.H. Imperative ideas. *Brain*. 1894;17:177–197.
18. Rutherford W.M. Lectures on experimental physiology: Lecture IV: Innervation. *Lancet*. 1871;1:563–567.
19. Jackson J. On temporary mental disorders after epileptic paroxysms. *West Riding Lunatic Asylum Med Rep*. 1875;5:105–129.
20. Reynolds J. *Epilepsie; ihre Symptome, Behandlung und ihre Beziehungen zu andern chronisch-convulsiven Krankheiten*. 1st ed. Erlangen: Enke; 1865.
21. Strauss J., Carpenter J., Bartko J. An Approach to the Diagnosis and Understanding of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1974;1(11):35–36.
22. Andreasen N. Thought, language, and communication disorders. *Archives of General Psychiatry*. 1979;36(12):1325.
23. Andreasen N. Scale for the assessment of Thought, Language, and Communication (TLC). *Schizophrenia Bulletin*. 1986;12(3):473–482.
24. Crow T. Positive and negative schizophrenia symptoms and the role of dopamine. *The British Journal of Psychiatry*. 1981;139(3):251–254.
25. Crow T. The Two-syndrome concept: Origins and current status. *Schizophrenia Bulletin*. 1985;11(3):471–488.
26. Trimble M. Positive and negative symptoms in psychiatry. *The British Journal of Psychiatry*. 1986;148(5):587–589.
27. Sass H. The historical evolution of the concept of negative symptoms in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry Suppl*. 1989;7:26–31; discussion 37–40.
28. Мосолов С.Н. и соавт. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2000;1(2):12.
- Butkovskii P.A. *Dushevnye bolezni, izlozhennye soobrazno nachalam nyneshnego ucheniya psikiatrii v obshchem i chastnom, teoreticheskom i prakticheskom soderzhanii (v 2 ch.)*. SPb.; 1834. Ch. 1. 168 s. Ch. 2. 160 s. (In Russ.).
- Malinovskii P.P. *Pomeshatel'stvo, opisannoe tak, kak ono yavlyayet-sya vrachu v praktike*. SPb.; 1847. 326 s. (In Russ.).
- Korsakov S.S. *Kurs Psikiatrii (v 2 t.)*. 2-e izd., pererab. M.: Ti-po-lit. V. Rikhter; 1901. T. 1. 678 s. T. 2. 1114 s. (In Russ.).
- Jackson J. On post-epileptic states: A Contribution to the Comparative Study of Insanities. *The British Journal of Psychiatry*. 1889;34(148):490–500.
- Shizofreniya: Multidistsiplinarnoe issledovanie*. Pod red. Snezhnevskogo A.V. M.: Meditsina; 1972. 400 s. (In Russ.).
- Strauss J., Carpenter W., Bartko J. Part III. Speculations on the Processes That Underlie Schizophrenic Symptoms and Signs. *Schizophrenia Bulletin*. 1974;1(11):61–69.
- Andreasen N. Negative Symptoms in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 1982;39(7):784.
- Carpenter W., Heinrichs D., Wagman A. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *American Journal of Psychiatry*. 1988;145(5):578–583.
- Berrios G. Positive and Negative Symptoms and Jackson. *Archives of General Psychiatry*. 1985;42(1):95.
- Monro H. *Remarks on insanity*. 1st ed. London: Churchill; 1851.
- Chambers T. *The Renewal of Life: clinical lectures illustrative of the restorative system of medicine, given at Saint Mary's Hospital*. 1st ed. London: John Churchill; 1863.
- Anstie F. *Stimulants and narcotics, their mutual relations*. 1st ed. New York: Arno Press; 1981.
- Tuke D.H. Imperative ideas. *Brain*. 1894;17:177–197.
- Rutherford W.M. Lectures on experimental physiology: Lecture IV: Innervation. *Lancet*. 1871;1:563–567.
- Jackson J. On temporary mental disorders after epileptic paroxysms. *West Riding Lunatic Asylum Med Rep*. 1875;5:105–129.
- Reynolds J. *Epilepsie; ihre Symptome, Behandlung und ihre Beziehungen zu andern chronisch-convulsiven Krankheiten*. 1st ed. Erlangen: Enke; 1865.
- Strauss J., Carpenter J., Bartko J. An Approach to the Diagnosis and Understanding of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1974;1(11):35–36.
- Andreasen N. Thought, language, and communication disorders. *Archives of General Psychiatry*. 1979;36(12):1325.
- Andreasen N. Scale for the assessment of Thought, Language, and Communication (TLC). *Schizophrenia Bulletin*. 1986;12(3):473–482.
- Crow T. Positive and negative schizophrenia symptoms and the role of dopamine. *The British Journal of Psychiatry*. 1981;139(3):251–254.
- Crow T. The Two-syndrome concept: Origins and current status. *Schizophrenia Bulletin*. 1985;11(3):471–488.
- Trimble M. Positive and negative symptoms in psychiatry. *The British Journal of Psychiatry*. 1986;148(5):587–589.
- Sass H. The historical evolution of the concept of negative symptoms in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry Suppl*. 1989;7:26–31; discussion 37–40.
- Mosolov S.N. i soavt. *Psikiatriya i psikhofarmakoterpiya*. 2000;1(2):12. (In Russ.).

29. Kirkpatrick B. The Heterogenety of schizophrenia: Implications for research on Biomarcers. Paper presented in: Abstract Book of 15<sup>th</sup> World Congress of Psychiatry, 2011; September 18–22, 2011; Buenos Aires.
30. Galderisi S., Mucci A., Bitter I., Libiger J., Bucci P., Fleischhacker W.W., Kahn R.S., Eufest Study G. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: results from the European first episode schizophrenia trial. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013;23(3):196–204. DOI:10.1016/j.euroneuro.2012.04.019
31. Mucci A., Merlotti E., Üçok A., Aleman A., Galderisi S. Primary and persistent negative symptoms: concepts, assessments and neurobiological bases. *Schizophr. Res.* 2016. DOI:10.1016/j.schres.2016.05.014
32. Chang W.C. Persistent negative symptoms in first-episode schizophrenia: a prospective three-year follow-up study. *Schizophr. Res.* 2011;133(1–3):22–28. DOI:10.1016/j.schres.2011.09.006
33. Смугевич А.Б., Воробьев В.Ю. Психопатология шизофренического дефекта. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1988;88:100–105.
34. Шмаонова Л.М. К клинике вялотекущей шизофрении по данным катамнеза. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1966;12:1763.
35. Смугевич А.Б. Шизофрения или группа эндогенных заболеваний? История и современность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(8):4–12. DOI:10.17116/jnevro2015115814–12
36. Blau A. Benign schizophrenia. *Archives of Neurology & Psychiatry.* 1957;78:605–611.
37. Langfeldt G. Schizophrenia: diagnosis and prognosis. *Behavioral Sciences.* 1969;14:173–182.
38. Taylor M.A., Abrams R.A. Critique of the St. Louis psychiatric research criteria for schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 1975;132:1276–1280.
39. Ritsner M.S. ed. *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders.* Dordrecht, Heidelberg, London, New York: Springer; 2011.
40. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Available at: <http://www.dsm5.org/psychiatrists/practice/dsm>
41. Смугевич А.Б. Расстройства шизофренического спектра в общемедицинской практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(1):4–9. DOI 10.17116/jnevro2016116114-9
42. Смугевич А.Б., Романов Д.В., Мухорина А.К., Атаджикова Ю.А. Феномен «фершробен» при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра (типологическая дифференциация). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(1):5–17. DOI:10.17116/jnevro2017117115–16
43. Kraepelin E. Die Verschrobene. *Psychiatrie.* 1915;8;4(3):2039–2043.
44. Зеневич Г.В. *Ремиссии при шизофрении.* Л.: Медицина; 1964.
45. Морозов В.М., Тарасов Ю.К. Некоторые типы спонтанной ремиссии при шизофрении. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1951;20(4):44.
46. Кондратенко Р.П. *Клиника ремиссий при приступообразной шизофрении по данным отдаленного катамнеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук.* Москва; 1968.
- Kirkpatrick B. The Heterogenety of schizophrenia: Implications for research on Biomarcers. Paper presented in: Abstract Book of 15<sup>th</sup> World Congress of Psychiatry, 2011; September 18–22, 2011; Buenos Aires.
- Galderisi S., Mucci A., Bitter I., Libiger J., Bucci P., Fleischhacker W.W., Kahn R.S., Eufest Study G. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: results from the European first episode schizophrenia trial. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013;23(3):196–204. DOI:10.1016/j.euroneuro.2012.04.019
- Mucci A., Merlotti E., Üçok A., Aleman A., Galderisi S. Primary and persistent negative symptoms: concepts, assessments and neurobiological bases. *Schizophr. Res.* 2016. DOI:10.1016/j.schres.2016.05.014
- Chang W.C. Persistent negative symptoms in first-episode schizophrenia: a prospective three-year follow-up study. *Schizophr. Res.* 2011;133(1–3):22–28. DOI:10.1016/j.schres.2011.09.006
- Smulevich A.B., Vorob'ev V.Yu. Psikhopatologiya shizofrenicheskogo defekta. *Zhurnal nevropatologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 1988;88:100–105. (In Russ.).
- Shmaonova L.M. K klinike vyalotekushchei shizofrenii po dannym katamneza. *Zhurnal nevropatologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 1966;12:1763. (In Russ.).
- Smulevich A.B. Schizophrenia or a group of endogenous diseases? The past and the present. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2015;115(8):4–12. DOI:10.17116/jnevro2015115814–12
- Blau A. Benign schizophrenia. *Archives of Neurology & Psychiatry.* 1957;78:605–611.
- Langfeldt G. Schizophrenia: diagnosis and prognosis. *Behavioral Sciences.* 1969;14:173–182.
- Taylor M.A., Abrams R.A. Critique of the St. Louis psychiatric research criteria for schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 1975;132:1276–1280.
- Ritsner M.S. ed. *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders.* Dordrecht, Heidelberg, London, New York: Springer; 2011.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Available at: <http://www.dsm5.org/psychiatrists/practice/dsm>
- Smulevich A.B. Schizophrenia spectrum disorders in general medical practice. *Zhurnal nevropatologii i psikhiiatrii im S.S. Korsakova.* 2016;116(1):4–9. DOI 10.17116/jnevro2016116114-9
- Smulevich A.B., Romanov D.V., Mukhorina A.K., Atadzhikova J.A. «Verschrobene»-phenomenon in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: aspects of systematics *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2017;117(1):5–17. DOI:10.17116/jnevro2017117115–16
- Kraepelin E. Die Verschrobene. *Psychiatrie.* 1915;8;4(3):2039–2043.
- Zenevich G.V. *Remissii pri shizofrenii.* L.: Meditsina; 1964. (In Russ.).
- Morozov V.M., Tarasov Yu.K. Nekotorye tipy spontannoi remissii pri shizofrenii. *Zhurnal nevropatologii i psikhiiatrii im S.S. Korsakova.* 1951;20(4):44. (In Russ.).
- Kondratenko R.P. *Klinika remissii pri pristupoobraznoi shizofrenii po dannym otdalennogo katamneza: avtoref. dis. ... kand. med. nauk.* Moskva; 1968. (In Russ.).

47. Суховский А.А. Клиника и динамика длительных поздних ремиссий в исходе приступообразной шизофрении. *Журнал невропатологии и психиатрии им С.С. Корсакова*. 1976;4:563–568.
48. Мороз И.Б. Хроническая гипомания как этап нажитой циклотимии. *Журнал невропатологии и психиатрии им С.С. Корсакова*. 1982;9:73–79.
49. Кулигин И.В. *Клиника и динамика ремиссий при приступообразной шизофрении в свете социально-трудовой адаптации*: автореф. дис. канд. мед. наук. Москва; 1987. Доступно по: <http://www.psychiatry.ru/cond/0/diss/1987/213> ссылка активна на 13.02.2017
50. Мелехов Д.Е. *Клинические основы прогноза трудоспособности при шизофрении*. М.; 1963.
51. Ануфриев А.К. К понятиям «латентное» и «резидуальное» в шизофрении. В книге: *Шестой Всесоюзный съезд невропатологов и психиатров*. М.; 1975:3:19–23.
52. Бархатова А.Н. Клинико-психопатологические аспекты дефицитарных расстройств в структуре начальных этапов юношеского эндогенного психоза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;9:8–16. DOI:10.17116/jnevro2015115918–16
53. Холзакова Н.Г. Частичная утрата (стойкое снижение) трудоспособности при шизофрении. В сборнике: *Проблемы пограничной психиатрии*. М.: Биомедгиз; 1935.
54. Гиляровский В.А. *Психиатрия. Руководство для врачей и студентов*. 1954. 747 с.
55. Мелехов Д.Е. К проблеме резидуальных и дефектных состояний при шизофрении (в связи с задачами клинического и социально-трудового прогноза). *Журнал невропатологии и психиатрии им С.С. Корсакова*. 1981;1:128–138.
56. Юдин Т.И. Шизофрения как первичный дефект-психоз. *Труды ЦИП Министерства здравоохранения РСФСР*. Л.;1941;2:48–52.
57. Bleuler E. *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig: Deuticke; 1911.
58. Kraepelin E. Die Verschrobene. In: *Psychiatrie*. Leipzig; 1915:2039–2043.
59. Kahn E. Die Verschrobene Psychopathen. In: Bumke O. *Handbuch der Geisteskrankheiten., Spezieller Teil*. 1928;448–460.
60. Gruhle H.W. Die Psychopathologie. III Allgemeine Symptomatologie. In: Bumke O. *Handbuch der geisteskrankheiten*. Fünfter teil. Berlin. 1932;135–210.
61. Binswanger L. Verschrobeneheit (I Teil). *Monatschrift für Psychiatrie und Neurologie*. 1952;124, 4:195–210.
62. Minkowski, E. *La schizophrénie. Psychopathologie des schizoïdes et des schizophrénés*. Paris: Payot; 1927.
63. Carpenter W.T., Heinrichs D.W., Wagman A.M.I. 1988. Deficit and Nondeficit Forms of Schizophrenia: the Concept. *Am. J. Psychiatry*. 1988;145(5):578–583. DOI:10.1176/ajp.145.5.578
64. Wernicke C. *Grundriss der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen*. Leipzig; 1900. 576 s.
65. Дубницкая Э.Б., Романов Д.В. Транзиторные психозы с картиной экзистенциальных кризов. *Психиатрия*. 2007;4(28):24–34.
66. Vie J. Quelques terminaisons des delires chroniques. *Ann. Med. Psychol.* 1939;2:97–103.
- Sukhovskii A.A. Klinika i dinamika dlitel'nykh pozdnykh remissii v iskhode pristupoobraznoi shizofrenii. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im S.S. Korsakova*. 1976;4:563–568. (In Russ.).
- Moroz I.B. Khronicheskaya gipomaniya kak etap nazhitoi tsiklotimii. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im S.S. Korsakova*. 1982;9:73–79. (In Russ.).
- Kuligin I.V. *Klinika i dinamika remissii pri pristupoobraznoi shizofrenii v svete sotsial'no-trudovoi readaptatsii*: avtoref. dis. kand. med. nauk. Moskva; 1987. (In Russ.)
- D. E. Melekhov Klinicheskie osnovy prognoza trudospobnosti pri shizofrenii M.; 1963. (In Russ.).
- Anufriev A.K. K ponyatiyam «latentnoe» i «rezidual'noe» v shizofrenii. V kn. *Shestoi Vsesoyuznyi s"ezd nevropatologov i psikiatrov*. M.; 1975:3:19–23. (In Russ.).
- Barkhatova A.N. Kliniko-psikhopatologicheskie aspekty defitsitarnykh rasstroistv v strukture nachal'nykh etapov yunosheskogo endogennoho psikhoza. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;9:8–16. DOI:10.17116/jnevro2015115918–16 (In Russ.).
- Xolzakova N. G. Chastichnaya utrata (stoikoe snizhenie) trudospobnosti pri shizofrenii. V sbornike: *Problemy pogranichnoi psikiatrii*. M.: Biomedgiz; 1935. (In Russ.).
- Gilyarovskii V.A. *Psikiatriya. Rukovodstvo dlya vrachei i studentov*. 1954. 747 s. (In Russ.).
- Melekhov D.E. K probleme rezidual'nykh i defektnykh sostoyanii pri shizofrenii (v svyazi s zadachami klinicheskogo i sotsial'no-trudovogo prognoza). *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im S.S. Korsakova*. 1981;1:128–138. (In Russ.).
- Yudin T.I. Shizofreniya kak pervichnyi defekt-psikhoz. *Trudy TsIP Ministerstva zdravookhraneniya RSFSR*. L.;1941;2:48–52. (In Russ.).
- Bleuler E. *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig: Deuticke; 1911.
- Kraepelin E. Die Verschrobene. In: *Psychiatrie*. Leipzig; 1915:2039–2043.
- Kahn E. Die Verschrobene Psychopathen. In: Bumke O., *Handbuch der Geisteskrankheiten., Spezieller Teil*. 1928;448–460.
- Gruhle H.W. Die Psychopathologie. III Allgemeine Symptomatologie. In: Bumke O. *Handbuch der geisteskrankheiten*. Fünfter teil. Berlin. 1932;135–210.
- Binswanger L. Verschrobeneheit (I Teil). *Monatschrift für Psychiatrie und Neurologie*. 1952;124, 4:195–210.
- Minkowski, E. *La schizophrénie. Psychopathologie des schizoïdes et des schizophrénés*. Paris: Payot; 1927.
- Carpenter W.T., Heinrichs D.W., Wagman A.M.I. 1988. Deficit and Nondeficit Forms of Schizophrenia: the Concept. *Am. J. Psychiatry*. 1988;145(5):578–583. DOI:10.1176/ajp.145.5.578
- Wernicke C. *Grundriss der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen*. Leipzig; 1900. 576 s.
- Dubnitskaya E.B., Romanov D.V. Tranzitornye psikhozy s kartinoi ekzistsentsial'nykh krizov. *Psikiatriya*. 2007;4(28):24–34. (In Russ.).
- Vie J. Quelques terminaisons des delires chroniques. *Ann. Med. Psychol.* 1939;2:97–103.

67. Молочек А.И. *Динамика дефектных состояний шизофрении*: автореф. дисс. докт. мед. наук. Москва; 1944.
68. Попова А.Н., Шмаонова Л.М. Прогностическое значение гебоидного синдрома при шизофрении (по данным клинического и эпидемиологического изучения). *Журнал невропатологии и психиатрии им С.С. Корсакова*. 1969;12:1843.
69. Фаворина В.Н. О конечных состояниях гебешенческой формы шизофрении. *Журнал невропатологии и психиатрии им С.С. Корсакова*. 1964;4:592.
70. Смулевич А.Б., Измайлова Л.Г., Ястребов В.С. Типология дефектных состояний с синдромом монотонной активности у больных шизофренией (к проблеме поздних ремиссий). *Журнал невропатологии и психиатрии им С.С. Корсакова*. 1976;9:1372–1379.
71. Mayer-Groß W. Über die Stellungnahme zur abgelaufenen akuten Psychose. Eine Studie über verständliche Zugammenhänge in der Schizophrenie. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*. 1920;60:160–213.
72. Сергеев И.И. Патологические интересы и увлечения при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2008;108(3):11–17.
73. Bumke O. *Klinische Wochenschrift*. 1924;3:437.
74. Жмуров В.А. *Большой толковый словарь терминов по психиатрии*. М.: Джангар; 2010. 864 с.
75. Stransky E. Zur Kenntnis gewisser erworbener Blödsinnsformen. *J. Psychiatr. Neurol.* 1903;24:1–149.
76. Kretschmer E. (Кречмер Э.) *Строение тела и характер*. Пер. с нем. М.-Л.; 1930. 304 с.
77. Короленко Ц.П., Дмитриева Н.В. *Психосоциальная аддиктология*. Новосибирск: Издательство Олсиб; 2001. 251 с.
78. Стейн С.Дж., Бук Г.И. *Преимущества EQ: Эмоциональный интеллект и ваши успехи*. Днепрпетровск; 2007. 384 с.
79. *Руководство по психиатрии*. Под ред. Тиганова А.С. М.: Медицина; 1999. 712 с.
80. Басина С.М. Verschrobenheit при схизофрениях и эпилепсии. В книге: *Схизофрения, труды психиатрической клиники Гедеоновка*. Издание Смоленского мед. Института; 1934:2:82–95.
81. Смулевич А.Б. *Расстройства личности. Траектория в пространстве психической и соматической патологии*. М.: Медицинское информационное агентство; 2012. 192 с.
82. Ey H. *Le problème de la délimitation et la définition du groupe des schizophrénies*. Congrès de Zurich; 1957:144–151.
83. Verbeke L., De Clerq B. Integrating Oddity Traits in a Dimensional Model for Personality Pathology Precursors. *Journal of Abnormal Psychology*. 2014;123(3):598–612. <http://dx.doi.org/10.1037/a0037166>
84. Полищук Ю.И., Шендерова В.Л. О типах личности в семьях больных шизофренией с ранним началом и непрерывным течением заболевания. *Журн. невропатологии. и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1969;69(1):113–119.
85. Дубницкая Э.Б. *Малопрогредиентная шизофрения с преобладанием истерических расстройств (клиника, дифференциальная диагностика, терапия)*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 1979.
86. Birnbaum K. Psychopatisch verschrobenen Persönlichkeit. In: *Psychopathologische Dokumente Selbstbekenntnisse und Fremdzeugnisse aus dem seelischen grenzlande*. Berlin: Verlag von Julius Springer; 1920.
- Molochek A.I. *Dinamika defektnykh sostoyanii shizofrenii*: avtoref. diss. dokt. med. nauk. Moskva; 1944. (In Russ.).
- Popova A.N., Shmaonova L.M. Prognosticheskoe zhanenie geboidnogo sindroma pri shizofrenii (po dannym klinicheskogo i epidemiologicheskogo izucheniya). *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im S.S. Korsakova*. 1969;12:1843. (In Russ.).
- Favorina V.N. O konechnykh sostoyaniyakh gebefrenicheskoi formy shizofrenii. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im S.S. Korsakova*. 1964;4:592. (In Russ.).
- Smulevich A.B., Izmailova L.G., Yastrebov V.S. Tipologiya defektnykh sostoyanii s sindromom monotonnoi aktivnosti u bol'nykh shizofreniei (k probleme pozdnykh remissii). *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im S.S. Korsakova*. 1976;9:1372–1379. (In Russ.).
- Mayer-Groß W. Über die Stellungnahme zur abgelaufenen akuten Psychose. Eine Studie über verständliche Zugammenhänge in der Schizophrenie. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*. 1920;60:160–213.
- Sergeev I.I. Patologicheskije interesy i uvlecheniya pri shizofrenii. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2008;108(3):11–17. (In Russ.).
- Bumke O. *Klinische Wochenschrift*. 1924;3:437.
- Zhmurov V.A. *Bol'shoi tolkovyi slovar' terminov po psikiatrii*. M.: Dzhangar; 2010. 864 s. (In Russ.).
- Stransky E. Zur Kenntnis gewisser erworbener Blödsinnsformen. *J. Psychiatr. Neurol.* 1903;24:1–149.
- Kretschmer E. (Krechmer E.) *Stroenie tela i kharakter*. Per. s nem. M.-L.; 1930. 304 s. (In Russ.).
- Korolenko Ts.P., Dmitrieva N.V. *Psikhosotsial'naya addiktologiya*. Novosibirsk: Izdatel'stvo Olsib; 2001. 251 s.
- Stein S.Dzh., Buk G.I. *Preimushchestva EQ: Emotsional'nyi intellekt i vashi uspekhi*. Dnepropetrovsk; 2007. 384 s. (In Russ.).
- Rukovodstvo po psikiatrii*. Pod red. Tiganova A.S. M.: Meditsina; 1999. 712 s. (In Russ.).
- Basina S.M. Verschrobenheit pri skhizofreniyakh i epilepsii. V knige: *Skhizofrenii, trudy psikiatricheskoi kliniki Gedeonovka*. Izdanie Smolenkogo med. Instituta; 1934:2:82–95. (In Russ.).
- Smulevich A.B. Rasstroistva lichnosti. *Traektoriya v prostranstve psikhicheskoi i somaticheskoi patologii*. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2012. 192 s. (In Russ.).
- Ey H. *Le problème de la délimitation et la définition du groupe des schizophrénies*. Congrès de Zurich; 1957:144–151.
- Verbeke L., De Clerq B. Integrating Oddity Traits in a Dimensional Model for Personality Pathology Precursors. *Journal of Abnormal Psychology*. 2014;123(3):598–612. <http://dx.doi.org/10.1037/a0037166>
- Polishchuk Yu.I., Shenderova V.L. O tipakh lichnosti v sem'yakh bol'nykh shizofreniei s rannim nachalom i nepreryvnyim techeniem zabolevaniya. *Zhurn. nevropatol. i psikiatr, im.S.S.Korsakova*. 1969;69(1):113–119. (In Russ.).
- Dubnitskaya E.B. *Maloprogredientnaya shizofreniya s preobladaniem istericheskikh rasstroistv (klinika, differentsial'naya diagnostika, terapiya)*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva; 1979. (In Russ.).
- Birnbaum K. Psychopatisch verschrobenen Persönlichkeit. In: *Psychopathologische Dokumente Selbstbekenntnisse und Fremdzeugnisse aus dem seelischen grenzlande*. Berlin: Verlag von Julius Springer; 1920.

87. Birnbaum K. Über degenerativ Verschrobene. *Zentralbl. Nervenheilk.* 1906;29:650–658.
88. Пантелеева Г.П. О вялотекущей шизофрении с клиническими изменениями психастенического типа. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1965;11:1690–1698.
89. Максимов В.И., Зверкова И.В. К типологии дефекта у больных неманифестной шизофренией (клинико-психологическое исследование). *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1986;86(5):726–731.
90. Millon T. *Personality disorders in modern life.* 2nd ed. Hoboken: NJ Wiley; 2004.
91. Сухарева Г.Е. *Клинические лекции по психиатрии детского возраста.* М.: Медицина; 1959.
92. Janzarik W. *Dynamische Grundkonstellationen in endogenen Psychosen.* Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer; 1959.
93. Meehl P.E. Toward an integrated theory of schizotaxia, schizotypy and schizophrenia. *J. Pers. Disord.* 1990;4:1–99.
94. Claridge G. *Schizotypy: Implications for Illness and Health.* New York: Oxford University Press; 1997.
95. Mohr C., Bracha H.S., Brugger P. Magical ideation modulates spatial behavior. *J. Neuropsychiatry Clinical Neurosciences.* 2003;15:168–174. DOI:10.1176/jnp.15.2.168
96. Fonseca-Pedrero E., Paño M., Lemos-Giráldez S. et al. Schizotypy assessment: State of the art and future prospects. *International Journal Clinical Health Psychology.* 2008;8:577–593.
97. Cohen A.S., Mohr C., Ettinger U., Chan R.C.K., Park S. Schizotypy as an organizing framework for social and affective sciences. *Schizophrenia Bulletin.* 2015;41:427–435. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbu1957>
98. Lincoln T.M. et al. Current developments and challenges in the assessment of negative symptoms. *Schizophrenia Research.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.02.035>
99. Tandon R., DeQuardo J.R., Taylor S.F. et al. Phasic and enduring negative symptoms in schizophrenia: biological markers and relationship to outcome. *Schizophrenia Research.* 2000;51:185–201.
100. Бархатова А.Н. Клинические предикторы первой ремиссии юношеского эндогенного приступообразного психоза. *Психиатрия.* 2015;1:5–11.
101. Sulestrowska H. The problem of long-term remission in schizophrenia with an early onset. *J. Psychiatria Polska.* 1972;4(3):259–264.
102. Bumke O. *Lehrbuch der Geisteskrankheiten.* München; 1928.
103. Kahn E. *Schizoid und schizophrenie im Erbgang.* Berlin: Springer; 1923.
104. Riecher-Rössler A. Die beginnende Schizophrenie als ‚Knick in der Lebenslinie‘. In: Schneider H. *Lieben und Arbeiten — Der junge Erwachsene und der Ernst des Lebens.* Heidelberg: Mattes Verlag; 1999:23–40.
105. Mathijssen F.P. Anomalous experiences and schizotypy: which comes first? The Hermit Crab syndrome hypothesis. *Mental Health, Religion & Culture.* 2015. DOI:10.1080/13674676.2015.1004627
106. Морозов В.М., Наджаров Р.А. *Журнал невропатологии и психиатрии.* 1956;12:937.
107. Vaillant G.E., Perry J.Ch. *Personality disorders. Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 3d ed. Baltimore, London: Williams & Wilkins Co; 1980(2):1562–1590.
- Birnbaum K. Über degenerativ Verschrobene. *Zentralbl. Nervenheilk.* 1906;29:650–658.
- Panteleeva G.P. O vyalotekushchei shizofrenii s klinicheskimi izmeneniyami psikhastenicheskogo tipa. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 1965;11:1690–1698. (In Russ.).
- Maksimov V.I., Zverkova I.V. K tipologii defekta u bol'nykh nemanifestnoi shizofreniei (kliniko-psikhologicheskoe issledovanie). *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 1986;86(5):726–731. (In Russ.).
- Millon T. *Personality disorders in modern life.* 2nd ed. Hoboken: NJ Wiley; 2004.
- Sukhareva G.E. *Klinicheskie lektsii po psikiatrii detskogo vozrasta.* M.: Meditsina; 1959. (In Russ.).
- Janzarik W. *Dynamische Grundkonstellationen in endogenen Psychosen.* Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer; 1959.
- Meehl P.E. Toward an integrated theory of schizotaxia, schizotypy and schizophrenia. *J. Pers. Disord.* 1990;4:1–99.
- Claridge G. *Schizotypy: Implications for Illness and Health.* New York: Oxford University Press; 1997.
- Mohr C., Bracha H.S., Brugger P. Magical ideation modulates spatial behavior. *J. Neuropsychiatry Clinical Neurosciences.* 2003;15:168–174. DOI:10.1176/jnp.15.2.168
- Fonseca-Pedrero E., Paño M., Lemos-Giráldez S. et al. Schizotypy assessment: State of the art and future prospects. *International Journal Clinical Health Psychology.* 2008;8:577–593.
- Cohen A.S., Mohr C., Ettinger U., Chan R.C.K., Park S. Schizotypy as an organizing framework for social and affective sciences. *Schizophrenia Bulletin.* 2015;41:427–435. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbu1957>
- Lincoln T.M. et al. Current developments and challenges in the assessment of negative symptoms. *Schizophrenia Research.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.02.035>
- Tandon R., DeQuardo J.R., Taylor S.F. et al. Phasic and enduring negative symptoms in schizophrenia: biological markers and relationship to outcome. *Schizophrenia Research.* 2000;51:185–201.
- Barkhatova A.N. Klinicheskie prediktory pervoi remissii yunosheskogo endogennoho pristupoobraznogo psikhoza. *Psikiatriya.* 2015;1:5–11. (In Russ.).
- Sulestrowska H. The problem of long-term remission in schizophrenia with an early onset. *J. Psychiatria Polska.* 1972;4(3):259–264.
- Bumke O. *Lehrbuch der Geisteskrankheiten.* München; 1928.
- Kahn E. *Schizoid und schizophrenie im Erbgang.* Berlin: Springer; 1923.
- Riecher-Rössler A. Die beginnende Schizophrenie als ‚Knick in der Lebenslinie‘. In: Schneider H. *Lieben und Arbeiten — Der junge Erwachsene und der Ernst des Lebens.* Heidelberg: Mattes Verlag; 1999:23–40.
- Mathijssen F.P. Anomalous experiences and schizotypy: which comes first? The Hermit Crab syndrome hypothesis. *Mental Health, Religion & Culture.* 2015. DOI:10.1080/13674676.2015.1004627
- Morozov V.M., Nadzharov R.A. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii.* 1956;12:937. (In Russ.).
- Vaillant G.E., Perry J.Ch. *Personality disorders. Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 3d ed. Baltimore, London: Williams & Wilkins Co; 1980(2):1562–1590.

108. Huber G. Coenestetische schizophrenie. *Fortschritte Neurologie Psychiatrie*. 1957;25(9):491–520.
109. Сорокина О.Ю. Стресс-индуцированные депрессии невротического уровня при расстройствах шизофренического спектра. XIII Всероссийская школа молодых психиатров; Апрель 23–28, 2017; Суздаль. (в печати).
110. Gruber O. Von der Psychopathophysiologie zur Biomarker-basierten Klassifikation und stratifizierten Therapie schizophrener Störungen. *Fortschritte Neurologie Psychiatrie*. 2014;82: 439–446.
111. Akiskal H.S. Dysthymic disorder: Psychopathology of proposed chronic depressive subtypes. *American Journal of Psychiatry*. 1983;140:11–20.
112. Kirschner M. et al. Secondary negative symptoms — A review of mechanisms, assessment and treatment. *Schizophrenia Research*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.05.003>
113. Siris S.G. Management of depression in schizophrenia. *Psychiatric Annals*. 2000;30(1):13–17.
114. Majadas S., Olivares J., Galan J., Diez T. Prevalence of depression and its relationship with other clinical characteristics in a sample of patients with stable schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*. 2012;53:145–151. DOI:10.1016/j.comppsy.2011.03.009
115. Ripoll L.H., Triebwasser J., Siever L.J. Evidence-based pharmacotherapy for personality disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2011;14:1257–1288. DOI:10.1017/S1461145711000071
116. McGorry P.D., Killackey E., Yung A. Early intervention in psychosis: concepts, evidence and future directions. *World Psychiatry*. 2008;7(3):148–156.
117. Cornblatt B., Lencz T., Obuchowski M. The schizophrenia prodrome: treatment and high-risk perspectives. *Schizophrenia Research*. 2002;54:177–186.
118. Farooq S., Large M., Niessen O., Waheed W. The relationship between the duration of untreated psychosis and outcome in low-and-middle income countries: a systematic review and meta analysis. *Schizophrenia Research*. 2009;109(1–3):15–23. DOI:10.1016/j.schres.2009.01.008
119. Penttilä M., Jääskeläinen E., Hirvonen N., Isohanni M., Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*. 2014;205(2):88–94. DOI:10.1192/bjp.bp.113.127753
120. Внуков В.А. О дефекте при шизофреническом процессе. *Тр. 2-го Всесоюзного съезда психиатров и невропатологов*. М.; 1937:466–470.
121. Milev P., Ho B.-C., Arndt S., Andreasen N.C. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(3):495–506. DOI:10.1176/appi.ajp.162.3.495
122. Рагимова А.А., Иванов С.В. Клиническое исследование послеродовых депрессий (ПРД) при шизофрении. *Психические расстройства в общей медицине*. 2017. В печати.
- Huber G. Coenestetische schizophrenie. *Fortschritte Neurologie Psychiatrie*. 1957;25(9):491–520.
- Sorokina O.Yu. Stress-indutsirovannyye depressii nevroticheskogo urovnya pri rasstroistvakh shizofrenicheskogo spektra. XIII Vserossiiskaya shkola molodykh psikhiatrov; Aprel' 23–28, 2017; Suzdal'. (in Press.). (In Russ.).
- Gruber O. Von der Psychopathophysiologie zur Biomarker-basierten Klassifikation und stratifizierten Therapie schizophrener Störungen. *Fortschritte Neurologie Psychiatrie*. 2014;82: 439–446.
- Akiskal H.S. Dysthymic disorder: Psychopathology of proposed chronic depressive subtypes. *American Journal of Psychiatry*. 1983;140:11–20.
- Kirschner M. et al. Secondary negative symptoms — A review of mechanisms, assessment and treatment. *Schizophrenia Research*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.05.003>
- Siris S.G. Management of depression in schizophrenia. *Psychiatric Annals*. 2000;30(1):13–17.
- Majadas S., Olivares J., Galan J., Diez T. Prevalence of depression and its relationship with other clinical characteristics in a sample of patients with stable schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*. 2012;53:145–151. DOI:10.1016/j.comppsy.2011.03.009
- Ripoll L.H., Triebwasser J., Siever L.J. Evidence-based pharmacotherapy for personality disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2011;14:1257–1288. DOI:10.1017/S1461145711000071
- McGorry P.D., Killackey E., Yung A. Early intervention in psychosis: concepts, evidence and future directions. *World Psychiatry*. 2008;7(3):148–156.
- Cornblatt B., Lencz T., Obuchowski M. The schizophrenia prodrome: treatment and high-risk perspectives. *Schizophrenia Research*. 2002;54:177–186.
- Farooq S., Large M., Niessen O., Waheed W. The relationship between the duration of untreated psychosis and outcome in low-and-middle income countries: a systematic review and meta analysis. *Schizophrenia Research*. 2009;109(1–3):15–23. DOI:10.1016/j.schres.2009.01.008
- Penttilä M., Jääskeläinen E., Hirvonen N., Isohanni M., Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*. 2014;205(2):88–94. DOI:10.1192/bjp.bp.113.127753
- Vnukov V.A. O defekte pri shizofrenicheskom protsesse. *Tr. 2-go Vsesoyuznogo s"ezda psikhiatrov i nevropatologov*. М.; 1937:466–470.
- Milev P., Ho B.-C., Arndt S., Andreasen N.C. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(3):495–506. DOI:10.1176/appi.ajp.162.3.495
- Ragimova A.A., Ivanov S.V. Klinicheskoe issledovanie poslerodovykh depressii (PRD) pri shizofrenii. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2017. In press. (In Russ.).

*Смулевич Анатолий Болеславович* — доктор медицинских наук, академик РАН, заведующий отделом по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», заведующий кафедрой психиатрии и психосоматики ИПО ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, РФ

E-mail: absmulevich@list.ru

*Мухорина Анна Константиновна* — аспирант ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: annamukhorina@gmail.com

*Воронова Евгения Ивановна* — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; доцент кафедры психиатрии и психосоматики ИПО ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, РФ

E-mail: voronova\_e@mail.ru

*Романов Дмитрий Владимирович* — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; профессор кафедры психиатрии и психосоматики ИПО ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, РФ

E-mail: newt777@mail.ru

*Smulevich Anatoliy* — PhD, MD, professor, academician of RAS, head of borderline pathology and psychosomatics department in FSBSI «Mental health research centre»; head of psychiatry and psychosomatics department in I.M. Sechenov First Moscow state medical university of Ministry of health of Russian Federation, Moscow, RF

E-mail: absmulevich@list.ru

*Mukhorina Anna* — MD, postgraduate student in FSBSI «Mental health research centre», Moscow, RF

E-mail: annamukhorina@gmail.com

*Voronova Eugenia* — PhD, MD, junior research assistant in borderline pathology and psychosomatics department in FSBSI «Mental health research centre»; assistant professor in psychiatry and psychosomatics department in I.M. Sechenov First Moscow state medical university of Ministry of health of Russian Federation, Moscow, RF

E-mail: voronova\_e@mail.ru

*Romanov Dmitry* — PhD, MD, senior research fellow in borderline pathology and psychosomatics department in FSBSI «Mental health research centre»; professor in psychiatry and psychosomatics department in I.M. Sechenov First Moscow state medical university of Ministry of health of Russian Federation, Moscow, RF

E-mail: newt777@mail.ru

Дата поступления 30.11.2016

Дата принятия 15.12.2016

УДК 616.895.8; 616.89-008.45; 616.89-008.48

**К проблеме специфичности шизофренической патологии****Specificity of schizophrenic pathology: State of problem**

Мелешко Т.К., Критская В.П.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Meleshko T.K., Kritskaya V.P.

FSBSI «Mental health research centre», Moscow, RF

20



**Обоснование:** в работах, посвященных избирательному изучению нейрокогнитивного дефицита при шизофрении, не отражается специфика шизофренической патологии как целостного психопатологического образования.

**Цель:** обобщить результаты многолетнего опыта обследования больных шизофренией в рамках лонгитюдных исследований.

**Материал и методы:** когорта больных шизофренией, лечившихся в клинике НЦПЗ и обследованных патопсихологическим методом в динамике.

**Результаты:** своеобразный когнитивный стиль, присущий больным шизофренией, представляется обоснованным рассматривать как проявление дефицита социальной направленности. Подчеркнута роль «парадоксальной» креативности в его формировании. Анализируется проблема соотношения патологии и творчества. Обсуждается вопрос о природе социальной направленности.

**Заключение:** дефицит социальной направленности является ведущим компонентом патопсихологического синдрома шизофренического дефекта, что необходимо учитывать при разработке реабилитационных мер.

**Ключевые слова:** шизофрения; патопсихологический синдром; когнитивный стиль; дефицит социальной направленности; «парадоксальная» креативность

**Background:** in works, devoted to selective study of neurocognitive deficit in schizophrenia, the specificity of schizophrenic pathology as an integral psychopathological formation was not reflected.

**The aim** of the paper was to generalize the results of long-term experience of experimental pathopsychological examination of schizophrenic patients within the framework of longitudinal studies.

**Material and methods:** a cohort of patients with schizophrenia, hospitalized in MHRC clinic due to schizophrenia, were examined by using pathopsychological method in dynamics.

**Results:** it seems well-grounded to consider the peculiar cognitive style characteristic of schizophrenic patients as manifestation of deficit of social orientation. The role of «paradoxical» creativity in its formation was emphasized. The problem of correlation between pathology and creation was analyzed. The question of the nature of social orientation was discussed.

**Conclusion:** deficit of social orientation is the leading component of pathopsychological syndrome of schizophrenic defect, which should be taken into consideration during working-out of rehabilitation measures.

**Keywords:** schizophrenia; pathopsychological syndrome; cognitive style; deficit of social orientation; «paradoxical» creativity

**ВВЕДЕНИЕ**

Проблема своеобразия психики больных шизофренией была поставлена Е. Блейлером свыше 100 лет назад. Отмеченные одним из основоположников учения о шизофрении парадоксальность и причудливость психических проявлений у этих пациентов стали одним из характерных признаков отличия этого заболевания от других нозологических форм. До настоящего времени идеи Е. Блейлера определяют ряд направлений в изучении шизофрении. Отмеченный в 2011 г. столетний юбилей со времени публикации «Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien» стал дополнительным сти-

мулом для оценки роли научного наследия Е. Блейлера. Одной из наиболее плодотворных его идей признается рассмотрение аутизма как фундаментальной характеристики шизофренической патологии [1].

Несмотря на длительную историю изучения шизофренической патологии и большое число публикаций как клинических, так и экспериментальных данных по этой теме, проблема и в настоящее время остается открытой. На сегодняшний день значительная часть исследований на эту тему посвящена изучению отдельных психических функций, а не целостных психопатологических образований. Об этом свидетельствует большое число работ, посвященных нейрокогнитивному дефициту в виде

формируется в условиях дефицита социальной направленности, имеющего, по нашим данным, потребностно-мотивационную природу.

### О ПРИРОДЕ ДЕФИЦИТА СОЦИАЛЬНОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ

Включение *социального аспекта* в анализ шизофренической патологии особенно обозначилось в последнее время в связи с расширением границ когнитивной психологии за пределы узко познавательных процессов и распространением этого подхода на социальную психологию, психологию личности и эмоций. В мировой литературе отмечены снижение социального и эмоционального интеллекта и дефицит формирования моделей психического, связанных с пониманием внутреннего мира других людей (*theory of mind*), у пациентов даже на ранних этапах заболевания, а также у лиц с повышенным риском заболевания шизофренией [21–23]. Показана связь этих характеристик с аутизмом (24, 25). В работах подчеркнуто, что на поведение больных шизофренией оказывает более существенное влияние недостаточность социального познания, чем нейрокогнитивный дефицит. Нарушение социального познания рассматривается как центральный психологический дефицит при шизофрении [26].

Результаты этих исследований служат подтверждением нашей гипотезы о дефиците социальной направленности в качестве ведущего компонента патопсихологического синдрома шизофренического дефекта [4, 6].

Требует специального обоснования проблема природы дефицита социальной направленности. Согласно нашей гипотезе — это разной степени выраженности дефицит в сфере потребностей, уходящий корнями в ранний онтогенез: дефицит в эмоциональных контактах и потребности в общении.

В свете существенных изменений, произошедших в последние годы в понимании ключевых проблем раннего онтогенеза, базовыми основаниями, обеспечиваю-

щими избирательность наиболее важных, экологически валидных характеристик окружающего мира, являются ранние репрезентации у младенцев, направленные на предпочтительное выделение человеческого лица, голоса, а также потребность младенца выразить свое внутреннее эмоциональное состояние, адресованное ближайшему окружению, прежде всего, матери. Разными авторами подчеркивается спонтанный, инициативный (а не реактивный) характер этих проявлений [27–29]. Дефицит этих форм активности и эмоциональной выразительности является предиктором эмоциональной и коммуникативной недостаточности в дальнейшем. На основе социальной направленности и общения у человека постепенно формируется «ментальная модель мира» — способность сопоставлять свой внутренний мир с внутренним миром других, принимать и понимать порядок социального устройства мира [30].

Признание нарушения социального познания в качестве центрального психологического дефицита при шизофрении побудило многих зарубежных исследователей к поискам мозговых механизмов этой недостаточности. Была выдвинута идея «социального мозга» [31, 32] как особой системы отделов мозга, предназначенных для восприятия социальных стимулов. Эта идея, как биологически ориентированная, подвергается критике, прежде всего, со стороны сторонников культурной, чисто социальной детерминации отмеченного дефицита.

Не присоединяясь к этим крайним позициям, мы исходим из принципа единства биологического и социального в развитии психики человека. Создание строгой теории мозговой организации психических процессов невозможно без изучения закономерностей протекания самих этих процессов. Это диктует необходимость включения экспериментально-психологических исследований в систему междисциплинарного изучения проблемы шизофренической патологии.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Peralta V., Guesta M.J. Eugen Bleuler and the Schizophrenias: 100 years after. *Schiz. Bull.* 2011;37(6):1118–1120. DOI:10.1093/schbul/sbr126
2. Корсакова Н.К., Сидорова М.А. Нейрокогнитивные расстройства при эндогенных психозах юношеского возраста (приступообразная шизофрения и ШАП). Материалы XIV съезда психиатров России. 15–18 ноября 2005 г. М.; 2005:204–205.
3. Cohen A.S. et al. Neuropsychology of the deficit-syndrome. *Schiz. Res.* 2006;8:608–611.
4. Критская В.П., Мелешко Т.К., Поляков Ю.Ф. Патология психической деятельности при шизофрении: мотивация, общение, познание. М., Изд-во МГУ; 1991.
5. Снежневский А.В. Шизофрения: мультидисциплинарное исследование. М.: Медицина; 1972.
6. Критская В.П., Мелешко Т.К. Патопсихология шизофрении. М., Изд-во «Институт психологии РАН»; 2015
7. Peralta V., Guesta M.J. Eugen Bleuler and the Schizophrenias: 100 years after. *Schiz. Bull.* 2011;37(6):1118–1120. DOI:10.1093/schbul/sbr126
8. Korsakova N.K., Sidorova M.A. Nejkognitivnye rasstrojstva pri jendogennoj psihozah junosheskogo vozrasta (pristupoobraznaja shizofrenija i ShAP). Materialy XIV s'ezda psichiatrov Rossii. 15–18 nojabrja 2005 g. M.; 2005:204–205.
9. Cohen A.S. et al. Neuropsychology of the deficit-syndrome. *Schiz. Res.* 2006;8:608–611.
10. Kritskaja V.P., Meleshko T.K., Poljakov Ju.F. Patologija psihicheskoj dejatel'nosti pri shizofrenii: motivacija, obshhenie, poznanie. M., Izd-vo MGU; 1991. (In Russ.).
11. Snezhnevskij A.V. Shizofrenija: mul'tidisciplinarnoe issledovanie. M.: Medicina; 1972. (In Russ.).
12. Kritskaja V.P., Meleshko T.K. Patopsihologija shizofrenii. M., Izd-vo «Institut psihologii RAN»; 2015. (In Russ.).

7. Блейлер Е. Аутистическое мышление. Одесса; 1927.
8. Asperger H. Die autistischen Psychopathen im Kindesalter. *Archives fur Psychiatric und Nervenkr.* 1944;117:117–136.
9. Кречмер Э. Строение тела и характер. М-Л., Госиздат;1924.
10. Цуцельковская М.Я., Бильжо А.Г., Критская В.П., Мелешко Т.К. Клинико-психологические особенности больных при благоприятных исходах юношеской малопрогредиентной шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 1986;12: 1825–1831.
11. Тиганов А.С. Кнут Гамсун (1859–1952). *Психиатрия.* 2013;2:60–63.
12. Тиганов А.С. Роберт Шуман (1810–1856). *Психиатрия.* 2014;2:90–93.
13. Тиганов А.С. Глен Гульд (1932–1982). *Психиатрия.* 2014;3:88–91.
14. Тиганов А.С. Творчество и психическое здоровье. Размышления клинициста. М.: МИА; 2016.
15. Дункер К. Психология продуктивного (творческого) мышления. Психология мышления (под ред. А.М.Матюшкина). М.: Прогресс; 1965:85–244.
16. Секей Л. Знание и мышление. Психология мышления (под ред. А.М.Матюшкина). М.: Прогресс; 1965:343–366.
17. Харламенкова Н.Е. Проблема развития субъекта в работах А.В. Брушлинского. Субъект, личность и психология человеческого бытия. М.: Изд-во «Институт психологии РАН»; 2005:85–94.
18. Мелешко Т.К. Об одной особенности мышления больных шизофренией. *Вопросы психологии.* 1966;4:66–72.
19. Mc Nerney S. The science of creativity in 2013; looking back to look forward. *The creativity post.* Jan. 01, 2013. [www.spring.ork.uk](http://www.spring.ork.uk)
20. Холодная М.А. Когнитивные стили. Когнитивная психология. Учебник для вузов. Под ред. В. Н. Дружинина, Д.В. Ушакова. М.: ПЕР СЭ; 2002:283–314.
21. Brune M. Theory of mind and social comprehension in schizophrenia. *Clinical. neuropsychology.* 2006;3(2):132–138.
22. Mayer J.A., Caruso D.R., Salovey P. Emotional intelligence meets traditional standards for an intelligence. *Intelligence.* 1999;27:267–298.
23. Penn D.I., Sanna L.G., Roberts D.L. Social cognition in schizophrenia: an overview. *Schiz. Bull.* 2008;34(3):408–411. DOI:10.1093/schbul/sbn014
24. Baron-Cohen S. Mindblindness: An essay on autism and «Theory of mind». Cambridge, MA:MIT press.; 1995.
25. Baron-Cohen S. Autism: a window into the development of the social and the analytic brain. *Annual Rev. Neuroscience.* 2005;28:109–126. DOI:10.1146/annurev.neuro.27.070203.144137
26. Холмогорова А.Б., Рычкова О.В. Нарушения социального познания. Нарушение социального познания — новая парадигма в исследованиях центрального психологического дефицита при шизофрении. М.: Изд.-во: Форум; 2016.
27. Лисина М.И. Проблемы онтогенеза общения. М.: Педагогика; 1986.
28. Сергиенко Е.А. Раннее когнитивное развитие: Новый взгляд. М.: Изд-во «Институт психологии РАН»; 2006.
- Bleijler E. Autistisches Myshlenie. Odessa; 1927.
- Asperger H. Die autistischen Psychopathen im Kindesalter. *Archives fur Psychiatric und Nervenkr.* 1944;117:117–136.
- Krechmer Je. Stroenie tela i harakter. M-L., Gosizdat;1924. (In Russ.).
- Cucul'kovskaja M.Ja., Bil'zho A.G., Kritskaja V.P., Meleshko T.K. Kliniko-psihologicheskie osobennosti bol'nyh pri blagoprijatnyh ishodah junosheskoj maloprogridientnoj shizofrenii. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S.Korsakova.* 1986;12:1825–1831.
- Tiganov A.S. Knut Hamsun (1859–1952). *Psihiatrija.* 2013;2:60–63.
- Tiganov A.S. Robert Schuman (1810–1856). *Psihiatrija.* 2014;2:90–93.
- Tiganov A.S. Glenn Gould (1932–1982). *Psihiatrija.* 2014;3:88–91.
- Tiganov A.S. Tvorchestvo i psihicheskoe zdorov'e. Razmyshlenija klinicista. M.: MIA; 2016.
- Dunker K. Psihologija produktivnogo (tvorcheskogo) myshlenija. Psihologija myshlenija (pod red. A.M.Matjushkina). M.: Progress; 1965:85–244.
- Sekej L. Znanie i myshlenie. Psihologija myshlenija (pod red. A.M.Matjushkina). M.: Progress; 1965:343–366.
- Harlamenkova N.E. Problema razvitija sub'ekta v rabotah A.V.Brushlinskogo. Sub#ekt, lichnost' i psihologija chelovecheskogo bytija. M.: Izd-vo «Institut psihologii RAN»; 2005:85–94.
- Meleshko T.K. Ob odnoj osobennosti myshlenija bol'nyh shizofreniej. *Voprosy psihologii.* 1966;4:66–72.
- Mc Nerney S. The science of creativity in 2013; looking back to look forward. *The creativity post.* Jan. 01, 2013. [www.spring.ork.uk](http://www.spring.ork.uk)
- Holodnaja M.A. Kognitivnye stili. Kognitivnaja psihologija. Pod red. V.N.Druzhinina i D.V.Ushakova. M.: PER SJE; 2002:283–314.
- Brune M. Theory of mind and social comprehension in schizophrenia. *Clinical. neuropsychology.* 2006;3(2):132–138.
- Mayer J.A., Caruso D.R., Salovey P. Emotional intelligence meets traditional standards for an intelligence. *Intelligence.* 1999;27:267–298.
- Penn D.I., Sanna L.G., Roberts D.L. Social cognition in schizophrenia: an overview. *Schiz. Bull.* 2008;34(3):408–411. DOI:10.1093/schbul/sbn014
- Baron-Cohen S. Mindblindness: An essay on autism and «Theory of mind». Cambridge, MA:MIT press.; 1995.
- Baron-Cohen S. Autism: a window into the development of the social and the analytic brain. *Annual Rev. Neuroscience.* 2005;28:109–126. DOI:10.1146/annurev.neuro.27.070203.144137
- Holmogorova A.B., Rychkova O.V. Narushenija social'nogo poznanija. Narushenie social'nogo poznanija — novaja paradigma v issledovanijah centralsh'nogo psihologicheskogo deficita pri shizofrenii. M.: Izd.-vo: Forum; 2016.
- Lisina M.I. Problemy ontogeneza obshhenija. M.: Pedagogika; 1986.
- Sergienko E.A. Rannee kognitivnoe razvitie: Novyj vzgljad. M.: Izd-vo «Institut psihologii RAN»; 2006.

29. Ушакова Т.Н. Рождение слова: Проблемы психологии речи и психолингвистика. М.: Изд-во «Институт психологии РАН»; 2011.
30. Сергиенко Е.А., Лебедева Е.М., Прусакова О.А. Модель психического как основа становления понимания себя и другого в онтогенезе человека. М.: Изд-во «Институт психологии РАН»; 2009.
31. Bakker C., Gardner R. et al. The Social Brain: a Uniting Foundation for Psychiatry. *Academic Psych.* 2003;26:219. DOI:10.1176/appi.ap.26.3.219
32. Crespi B., Badock C. Psychosis and autism as diametrical disorders of the social brain. *Behav. Brain Sciences.* 2008;31:241–320. DOI:10.1017/S0140525X08004214
- Ushakova T.N. *Rozhdenie slova: Problemy psihologii rechi i psiholingvistika.* M.: Izd-vo «Institut psihologii RAN»; 2011.
- Sergienko E.A., Lebedeva E.M., Prusakova O.A. *Model' psihicheskogo kak osnova stanovlenija ponimaniya sebja i drugogo v ontogeneze cheloveka.* M.: Izd-vo «Institut psihologii RAN»; 2009.
- Bakker C., Gardner R. et al. The Social Brain: a Uniting Foundation for Psychiatry. *Academic Psych.* 2003;26:219. DOI:10.1176/appi.ap.26.3.219
- Crespi B., Badock C. Psychosis and autism as diametrical disorders of the social brain. *Behav. Brain Sciences.* 2008;31:241–320. DOI:10.1017/S0140525X08004214

*Мелешко Тамара Константиновна* — кандидат психологических наук, ведущий научный сотрудник отдела медицинской психологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

*Критская Вера Павловна* — кандидат психологических наук, ведущий научный сотрудник отдела медицинской психологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: ienductor@yandex.ru

*Meleshko Tamara* — PhD, leading researcher of medical psychology department FSBSI «Mental health research centre», Moscow, RF

*Kritskaya Vera* — PhD, leading researcher of medical psychology department FSBSI «Mental health research centre», Moscow, RF

E-mail: ienductor@yandex.ru

Дата поступления 19.09.2016

Дата принятия 15.12.2016

УДК 616.89; 616-092

## Нейрофизиологический профиль больных шизофренией юношеского возраста с длительностью катамнеза 20–25 лет

*The neurophysiological profile of youth schizophrenia patients with the long-term follow-up 20–25 years*

Лебедева И.С.<sup>1</sup>, Голубев С.А.<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ<sup>2</sup> Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева, Психоневрологический диспансер № 1, Москва, РФLebedeva I.S.<sup>1</sup>, Golubev S.A.<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> FSBSI «Mental health research centre», Moscow, RF<sup>2</sup> Psychiatric branch of hospital № 1 N.A. Alekseeva, Psychoneurological dispensary № 1, Moscow, RF

27

**Обоснование:** изучение функционального состояния головного мозга при шизофрении с помощью нейрофизиологических методов является одним из информативных подходов к выделению вспомогательных диагностически и прогностически значимых маркеров этого заболевания. В статье подводятся итоги начального этапа подобного исследования.

**Цель:** определение нейрофизиологического профиля больных шизофренией юношеского возраста с длительностью катамнеза 20–25 лет.

**Материал и методы:** фоновую ЭЭГ и слуховые вызванные потенциалы в парадигме *oddball* регистрировали у 18 больных шизофренией с манифестацией заболевания в юношеском возрасте и длительностью катамнеза более 20 лет и 10 подобранных по возрасту и полу психически здоровых испытуемых (контроль). Анализировали спектральную мощность тета-, альфа- и бета-1-ритмов ЭЭГ, амплитуды и латентные периоды волны P300.

**Результаты и их обсуждение:** по сравнению с контролем у больных выявлена большая спектральная мощность в тета-диапазоне ЭЭГ при отсутствии статистически значимых различий по амплитудам и латентным периодам волны P300 в теменных областях. Статистически значимых корреляций нейрофизиологических и клинических показателей выявлено не было. Полученные данные предполагают, что патологические процессы, находящие свое отражение в изменениях тестируемых нейрофизиологических характеристиках, в той или иной степени компенсированы у пациентов с длительным течением заболевания и не определяют выраженность психопатологических расстройств на данном этапе.

**Ключевые слова:** шизофрения; отдаленный катамнез; фоновая ЭЭГ; вызванные потенциалы в парадигме *oddball*; тета-ритм; P300

**Introduction:** the study of brain functionality with neurophysiological method is one of the informative approaches to discrimination of additional diagnostic and prognostic markers of the disease. The article summarizes the findings of the initial stage of such investigation.

**Aims** was to determine the neurophysiological profile of youth schizophrenia patients with the long-term follow-up 20–25 years.

**Methods:** background EEG and auditory evoked potentials in *oddball* paradigm were recorded in 18 patients with youth schizophrenia (illness duration more than 20 years) and 10 age and sex matched mentally healthy subjects. Spectral power of theta, alpha and beta1 rhythms and amplitude and latencies of P300 were analyzed.

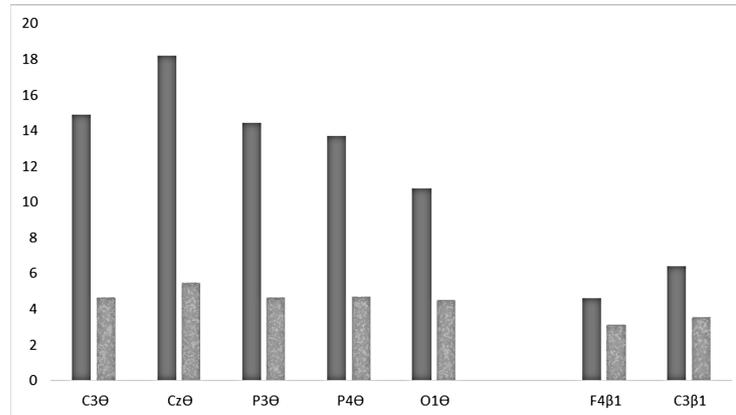
**Results and discussion:** as compared to controls, the patients had higher spectral power of theta-rhythm but no differences by amplitude or latency of parietal P300. There were no statistically significant correlations between neurophysiological and clinical characteristics. The findings assume that pathological processes in base of tested neurophysiological characteristics are compensated at some extent in the patients with long-term follow-up of youth schizophrenia and do not determine the psychopathology at this illness stage.

**Keywords:** schizophrenia; long-term follow-up; background EEG; evoked potential in *oddball* paradigm; theta rhythm; P300

### ВВЕДЕНИЕ

Нейрофизиологические исследования шизофрении насчитывают несколько десятков лет, опубликованы многочисленные работы, посвященные выявлению особенностей электроэнцефалограммы при этом заболевании и анализу полученных данных как возможных вспомогательных диагностических и прогностических маркеров в клинике эндогенных психозов.

Если ограничиться рассмотрением результатов спектрального анализа так называемой фоновой ЭЭГ (состояние спокойного бодрствования с закрытыми глазами), то в подавляющем числе исследований у больных, по сравнению с контролем, находили повышенную спектральную мощность дельта-, тета- и бета-активности и сниженную — альфа-активности, особенно в альфа-2-диапазоне [1–6], что авторы связывали с нарушением функционального состояния головного мозга,



**Рис. 2.** Величины спектральной мощности тета- и бета-1-поддиапазонов ЭЭГ в отдельных отведениях (указаны внизу), усредненные в группах больных (темный столбик) и психически здорового контроля (светлый столбик). Показаны только те данные, для которых наблюдали статистически значимые различия

Известно, что генераторы тета-ритма ассоциируются с гиппокампом, лимбической системой, префронтальной корой, а генераторы бета-ритма (13–30 Гц) — с корковыми структурами, субталамическими ядрами, гиппокампом, базальными ганглиями [17]. Таким образом, обнаруженные нами аномалии могут отражать структурные и структурно-функциональные изменения, что подтверждается многочисленными данными о редукции серого вещества и микроструктурных поражениях проводящих путей головного мозга при шизофрении, например DeLisi [18], обзоры Kubicki и соавт. [19], Hulshoff, Kahn [20], Wheeler, Voineskos [21], Collin и соавт. [22], Kong и соавт. [23], хотя есть данные, что максимальные изменения в структуре мозга происходят на начальном этапе у больных, длительно страдающих шизофренией, эта патология развивается уже с меньшей скоростью [24].

Вместе с тем описанный уровень отклонений может характеризоваться как умеренный; более того, неожиданно у больных с высокой длительностью заболевания отсутствовали нарушения процессов, ассоциируемых с волной P300.

Последнее, разумеется, может быть валидным только для генераторов волны с максимальной проекцией в теменные зоны, в то время как данные для других областей мозга в настоящем сообщении не анализиро-

вались. Тем не менее именно эти генераторы (в отличие от тех, что дают большую проекцию в лобные отделы) преимущественно связаны с процессами обработки значимой информации и поддержанием рабочей памяти [25, 26].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, большинство тестируемых нейрофизиологических показателей оказались неизменными/«скомпенсированными» в группе больных (учитывая данные литературы (см. обзор во введении), верно, скорее, второе). Более того, они не коррелировали с клиническими характеристиками (включая выраженность психопатологических расстройств, длительность заболевания, функциональный исход), т.е. не являлись информативными относительно имеющих место на данном этапе болезни патогенетических механизмов. Последнее еще раз указывает на необходимость анализа нейробиологических показателей с учетом клинических характеристик, в частности этапа болезни и ее длительности. Дальнейший анализ необходимо проводить с включением других нейрофизиологических показателей.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Itil T.M. Qualitative and quantitative EEG findings in schizophrenia, *Schizophr. Bull.* 1977;3(1):61–79.
2. Miyauchi T., Tanaka K., Hagimoto H., Miura T., Kishimoto H., Matsushita M. Computerized EEG in schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry.* 1990;28(6):488–494.
3. Omori M., Koshino Y., Murata T., Murata I., Nishio M., Sakamoto K., Horie T., Isaki K. Quantitative EEG in never-treated schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry.* 1995;38(5):305–309.
4. Begić D., Popović-Knapić V., Grubišin J., Kosanović-Rajačić B., Filipčić I., Telarović I., Jakovljević M. Quantitative electroencephalography in schizophrenia and depression. *Psychiatr. Danub.* 2011;23(4):355–362.
5. Itil T.M. Qualitative and quantitative EEG findings in schizophrenia, *Schizophr. Bull.* 1977;3(1):61–79.
6. Miyauchi T., Tanaka K., Hagimoto H., Miura T., Kishimoto H., Matsushita M. Computerized EEG in schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry.* 1990;28(6):488–494.
7. Omori M., Koshino Y., Murata T., Murata I., Nishio M., Sakamoto K., Horie T., Isaki K. Quantitative EEG in never-treated schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry.* 1995;38(5):305–309.
8. Begić D., Popović-Knapić V., Grubišin J., Kosanović-Rajačić B., Filipčić I., Telarović I., Jakovljević M. Quantitative electroencephalography in schizophrenia and depression. *Psychiatr. Danub.* 2011;23(4):355–362.

5. Мельникова Т.С., Саркисян В.В., Гурович И.Я. Характеристика альфа-ритма ЭЭГ при первом эпизоде параноидной шизофрении. *Журнал Социальная и клиническая психиатрия*. 2013;23(1):40–45.
6. Wichniak A., Okruszek Ł., Linke M., Jarkiewicz M., Jędrasik-Styla M., Ciołkiewicz A., Wierzbicka A., Jernajczyk W., Jarema M. Electroencephalographic theta activity and cognition in schizophrenia: Preliminary results. *World J. Biol. Psychiatry*. 2015;16(3):206–210. DOI:10.3109/1562297.2014.966145
7. Kim J.W., Lee Y.S., Han D.H., Min K.J., Lee J., Lee K. Diagnostic utility of quantitative EEG in un-medicated schizophrenia. *Neurosci. Lett.* 2015;589:126–131. DOI:10.1016/j.neulet.2014.12.064
8. Narayanan B., O'Neil K., Berwise C., Stevens M.C., Calhoun V.D., Clementz B.A., Tamminga C.A., Sweeney J.A., Keshavan M.S., Pearlson G.D. Resting state electroencephalogram oscillatory abnormalities in schizophrenia and psychotic bipolar patients and their relatives from the bipolar and schizophrenia network on intermediate phenotypes study. *Biol. Psychiatry*. 2014; 76(6):456–465. DOI:10.1016/j.biopsych.2013.12.008
9. Стрелец В.Б., Новотоцкий-Власов В.Ю., Гарах Ж.В., Желиговский В.А., Каплан А.Я. Многопараметрический комбинаторный анализ ритмов ЭЭГ в норме и при шизофрении. *Журн. высш. нерв. деят.* 2007;57(6):684–691.
10. Лебедева И.С. Нейрофизиологические маркеры нарушения когнитивных функций при шизофрении. *Психиатрия*. 2009;3(39):43–47.
11. Brown K.J., Gonsalvez C.J., Harris A.W., Williams L.M., Gordon E. Target and non-target ERP disturbances in first episode vs. chronic schizophrenia. *Clin. Neurophysiol.* 2002;113(11):1754–1763.
12. Van der Stelt O., Lieberman J.A., Belger A. Auditory P300 in high-risk, recent-onset and chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2005;77(2–3):309–320.
13. Ranlund S., Nottage J., Shaikh M., Dutt A., Constante M., Walshe M., Hall M.H., Friston K., Murray R., Bramon E. Resting EEG in psychosis and at-risk populations — a possible endophenotype? *Schizophr. Res.* 2014;153(1–3):96–102.
14. Harris A., Melkonian D, Williams L, Gordon E. Dynamic spectral analysis findings in first episode and chronic schizophrenia. *Int. J. Neurosci.* 2006;116(3):223–246.
15. Стрелец В.Б., Магомедов Р., Голикова Ж.В., Новотоцкий-Власов В.Ю. Спектральная мощность и внутрикорковые взаимодействия по бета-2-ритму в норме и при шизофрении. *Журн. высш. нерв. деят.*, 2004;54(2):229–236.
16. Hanslmayr S., Backes H., Straub S., Popov T., Langguth B., Hajak G., Bäuml K.H., Landgrebe M. Enhanced resting-state oscillations in schizophrenia are associated with decreased synchronization during inattention blindness. *Hum. Brain Mapp.* 2013;34(9):2266–2275. DOI:10.1002/hbm.22064
17. Uhlhaas P., Singer W. High-frequency oscillations and the neurobiology of schizophrenia. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2013;15:301–313.
18. DeLisi L.E. The concept of progressive brain change in schizophrenia: implications for understanding schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2008;34(2):312–321. DOI:10.1093/schbul/sbm164
- Melnikova T.S., Sarkisyan V.V., Gurovich I.Ya. EEG alpha-rhythm in the first episode of paranoid schizophrenia. *Journal of Social and clinical psychiatry*. 2013;23(1):40–45. (In Russ.).
- Wichniak A., Okruszek Ł., Linke M., Jarkiewicz M., Jędrasik-Styla M., Ciołkiewicz A., Wierzbicka A., Jernajczyk W., Jarema M. Electroencephalographic theta activity and cognition in schizophrenia: Preliminary results. *World J. Biol. Psychiatry*. 2015;16(3):206–210. DOI:10.3109/15622975.2014.966145
- Kim J.W., Lee Y.S., Han D.H., Min K.J., Lee J., Lee K. Diagnostic utility of quantitative EEG in un-medicated schizophrenia. *Neurosci. Lett.* 2015;589:126–131. DOI:10.1016/j.neulet.2014.12.064
- Narayanan B., O'Neil K., Berwise C., Stevens M.C., Calhoun V.D., Clementz B.A., Tamminga C.A., Sweeney J.A., Keshavan M.S., Pearlson G.D. Resting state electroencephalogram oscillatory abnormalities in schizophrenia and psychotic bipolar patients and their relatives from the bipolar and schizophrenia network on intermediate phenotypes study. *Biol. Psychiatry*. 2014; 76(6):456–465. DOI:10.1016/j.biopsych.2013.12.008
- Ctrelez W.B., Nowotokij-Wlacow W.Ju., Garach Zh.W., Zheligowckij W.A., Kaplan A.Ja. Многопараметрический комбинаторный анализ ритмов ЭЭГ в норме и при шизофрении. *Zhurn. wycsch. nerv. dejat.* 2007;57(6):684–691. (In Russ.).
- Lebedeva I.S. Neurofiziologicheskie markery narusheniya kognitivnykh funktsii pri shizofrenii. *Psikhiatriya*. 2009;3(39): 43–47. (In Russ.).
- Brown K.J., Gonsalvez C.J., Harris A.W., Williams L.M., Gordon E. Target and non-target ERP disturbances in first episode vs. chronic schizophrenia. *Clin. Neurophysiol.* 2002;113(11):1754–1763.
- Van der Stelt O., Lieberman J.A., Belger A. Auditory P300 in high-risk, recent-onset and chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2005;77(2–3):309–320.
- Ranlund S., Nottage J., Shaikh M., Dutt A., Constante M., Walshe M., Hall M.H., Friston K., Murray R., Bramon E. Resting EEG in psychosis and at-risk populations — a possible endophenotype? *Schizophr. Res.* 2014;153(1–3):96–102.
- Harris A., Melkonian D, Williams L, Gordon E. Dynamic spectral analysis findings in first episode and chronic schizophrenia. *Int. J. Neurosci.* 2006;116(3):223–246.
- Strelets V.B., Magomedov R., Golikova Zh.V., Novototskii-Vlasov V. Yu. Spektral'naya moshchnost' i vnutrikorkovye vzaimodeistviya po beta-2-ritmu v norme i pri shizofrenii. *Zhurn. wycsch. nerv. dejat.* 2004;54(2):229–236. (In Russ.).
- Hanslmayr S., Backes H., Straub S., Popov T., Langguth B., Hajak G., Bäuml K.H., Landgrebe M. Enhanced resting-state oscillations in schizophrenia are associated with decreased synchronization during inattention blindness. *Hum. Brain Mapp.* 2013;34(9):2266–2275. DOI:10.1002/hbm.22064
- Uhlhaas P., Singer W. High-frequency oscillations and the neurobiology of schizophrenia. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2013;15:301–313.
- DeLisi L.E. The concept of progressive brain change in schizophrenia: implications for understanding schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2008;34(2):312–321. DOI:10.1093/schbul/sbm164

19. Kubicki M., Park H., Westin C.F., Nestor P.G., Mulkern R.V., Marder S.E., Niznikiewicz M., Connor E.E., Levitt J.J., Frumin M., Kikinis R., Jolesz F.A., McCarley R.W., Shenton M.E. DTI and MTR abnormalities in schizophrenia: analysis of white matter integrity. *Neuroimage*. 2005;26(4):1109–1118.
20. Hulshoff Pol H.E., Kahn R.S. What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2008;34(2):354–366. DOI:10.1093/schbul/sbm168
21. Wheeler A.L., Voineskos A.N. A review of structural neuroimaging in schizophrenia: from connectivity to connectomics. *Front Hum. Neurosci.* 2014;8:653. DOI:10.3389/fnhum.2014.00653
22. Collin G., de Nijs J., Hulshoff Pol H.E., Cahn W., van den Heuvel M.P. Connectome organization is related to longitudinal changes in general functioning, symptoms and IQ in chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2015;173(3):166–173 DOI:10.1016/j.schres.2015.03.012
23. Kong L., Herold C.J., Zöllner F., Salat D.H., Lässer M.M., Schmid L.A., Fellhauer I., Thomann P.A., Essig M., Schad L.R., Erickson K.I., Schröder J. Comparison of grey matter volume and thickness for analysing cortical changes in chronic schizophrenia: a matter of surface area, grey/white matter intensity contrast, and curvature. *Psychiatry Res.* 2015;231(2):176–183. DOI:10.1016/j.psychres.2014.12.004
24. Yoshida T., McCarley R.W., Nakamura M., Lee K., Koo M.-S., Bouix S., Salisbury D.F., Morra L., Shenton M.E., Niznikiewicz M.A. A prospective longitudinal volumetric MRI study of superior temporal gyrus gray matter and amygdala-hippocampal complex in chronic schizophrenia *Schizophr. Res.* 2009;113(1):84–94.
25. Wronka E., Kaiser J., Coenen A.M. Neural generators of the auditory evoked potential components P3a and P3b. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)*. 2012;72(1):51–64.
26. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin. Neurophysiol.* 2007;118(10):2128–2148.
- Kubicki M., Park H., Westin C.F., Nestor P.G., Mulkern R.V., Marder S.E., Niznikiewicz M., Connor E.E., Levitt J.J., Frumin M., Kikinis R., Jolesz F.A., McCarley R.W., Shenton M.E. DTI and MTR abnormalities in schizophrenia: analysis of white matter integrity. *Neuroimage*. 2005;26(4):1109–1118.
- Hulshoff Pol H.E., Kahn R.S. What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2008;34(2):354–366. DOI:10.1093/schbul/sbm168
- Wheeler A.L., Voineskos A.N. A review of structural neuroimaging in schizophrenia: from connectivity to connectomics. *Front Hum. Neurosci.* 2014;8:653. DOI:10.3389/fnhum.2014.00653
- Collin G., de Nijs J., Hulshoff Pol H.E., Cahn W., van den Heuvel M.P. Connectome organization is related to longitudinal changes in general functioning, symptoms and IQ in chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2015;173(3):166–173 DOI:10.1016/j.schres.2015.03.012
- Kong L., Herold C.J., Zöllner F., Salat D.H., Lässer M.M., Schmid L.A., Fellhauer I., Thomann P.A., Essig M., Schad L.R., Erickson K.I., Schröder J. Comparison of grey matter volume and thickness for analysing cortical changes in chronic schizophrenia: a matter of surface area, grey/white matter intensity contrast, and curvature. *Psychiatry Res.* 2015;231(2):176–183. DOI:10.1016/j.psychres.2014.12.004
- Yoshida T., McCarley R.W., Nakamura M., Lee K., Koo M.-S., Bouix S., Salisbury D.F., Morra L., Shenton M.E., Niznikiewicz M.A. A prospective longitudinal volumetric MRI study of superior temporal gyrus gray matter and amygdala-hippocampal complex in chronic schizophrenia *Schizophr. Res.* 2009;113(1):84–94.
- Wronka E., Kaiser J., Coenen A.M. Neural generators of the auditory evoked potential components P3a and P3b. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)*. 2012;72(1):51–64.
- Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin. Neurophysiol.* 2007;118(10):2128–2148.

Лебедева Ирина Сергеевна — доктор биологических наук, руководитель лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: lebedeva-i@yandex.ru

Голубев Сергей Александрович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: color1982@bk.ru

Lebedeva Irina — PhD, doctor of biological sciences, head of the think neuroimaging and multimodal analysis, FSBSI «Mental health research centre», Moscow, RF

E-mail: lebedeva-i@yandex.ru

Golubev Sergey — PhD, MD, candidate of medical sciences, senior researcher, department of endogenous mental disorders and affective states, FSBSI «Mental health research centre», Moscow, RF

E-mail: color1982@bk.ru

УДК 617.73; 616.89

**Нейродегенеративные изменения сетчатки при болезни Альцгеймера, синдроме мягкого когнитивного снижения и глаукоме****Neurodegenerative retinal changes in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and glaucoma**Акопян В.С.<sup>1</sup>, Гаврилова С.И.<sup>2</sup>, Семенова Н.С.<sup>1</sup>, Федорова Я.Б.<sup>2</sup>, Гурова Е.В.<sup>1</sup><sup>1</sup> Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, РФ<sup>2</sup> ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФAkopyan V.S.<sup>1</sup>, Gavrilova S.I.<sup>2</sup>, Semenova N.S.<sup>1</sup>, Fedorova Ya.B.<sup>2</sup>, Gurova E.V.<sup>1</sup><sup>1</sup> Lomonosov Moscow state university, school of fundamental medicine, Moscow, RF<sup>2</sup> FSBSI «Mental health research centre», Moscow, RF

33

**Цель:** изучить отличительные черты глаукомной оптической нейропатии и поражения зрительного нерва и сетчатки при когнитивных нарушениях, связанных с болезнью Альцгеймера (БА).

**Материал и методы:** в исследовании приняли участие 34 пациента с ранней периметрической глаукомой, 12 пациентов с БА, 13 пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа (а-МКС) и 19 здоровых добровольцев. Проведено комплексное психопатологическое и психометрическое обследование, а также стандартное офтальмологическое обследование, статическая периметрия и оптическая когерентная томография (ОКТ) макулярной и перипапиллярной областей. В рамках ОКТ изучены средняя толщина комплекса ганглиозных клеток (КГК), объем глобальной потери ганглиозного комплекса, объем фокальной потери ганглиозного комплекса, толщина перипапиллярного слоя нервных волокон (ПСНВ).

**Результаты:** при попарном сравнении обнаружено статистически значимое отличие групп пациентов с когнитивными нарушениями от группы нормы по параметру объема глобальной потери ганглиозного комплекса. Средняя толщина КГК статистически значимо ниже в группе пациентов с БА, чем в группе нормы. Установлено, что группа пациентов с глаукомой отличалась от нормы по всем исследуемым параметрам ОКТ. Построены характеристические кривые для определения значимости толщины ПСНВ и объема фокальной потери КГК в диагностике глаукомы, объема глобальной потери КГК в диагностике БА. Продемонстрирована высокая диагностическая значимость исследованных параметров.

**Заключение:** показано, что увеличение индекса объема глобальной потери КГК характерно для пациентов с болезнью Альцгеймера, а фокальные потери ганглиозных клеток — для пациентов, страдающих глаукомой. Это может быть свидетельством того, что нейродегенерация ганглиозных клеток имеет диффузный характер при болезни Альцгеймера, а дефекты ганглиозных клеток, вызванные глаукомой, имеют очаговый характер.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера; глаукома; оптическая когерентная томография; комплекс ганглиозных клеток; перипапиллярный слой нервных волокон; синдром мягкого когнитивного снижения

**Objective:** to investigate the distinguishing features of glaucomatous optic neuropathy and damage of optic nerve and retina in patients with amnestic mild cognitive impairment (aMCI) and Alzheimer's disease (AD).

**Methods:** 34 patients with early perimetric glaucoma, 12 AD patients, 13 patients with aMCI and 19 healthy volunteers underwent comprehensive psychiatric survey and ophthalmic examinations, static perimetry, macular and peripapillary optical coherence tomography (OCT). Ganglion cell complex (GCC) protocol, specifically global loss volume (GLV), focal loss volume (FLV), peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness were measured.

**Results:** AD and aMCI patients have higher in comparison with norm group GLV index. Average GCC thickness is lower in AD group. There is no significant difference in RNFL between AD and control group. Glaucoma group differ from the norm in all studied parameters of OCT. Receiver operating characteristic curves were constructed for RNFL, FLV (glaucoma diagnosis) and GLV (AD diagnosis). Areas under the curves show good capability of these parameters.

**Conclusions:** GLV index increases in patients with Alzheimer's disease. FLV index enlargement characterizes glaucomatous optic neuropathy. So ganglion cells neurodegeneration in Alzheimer's disease is diffuse, while defects of ganglion cells in glaucoma are focal.

**Keywords:** Alzheimer's disease; mild cognitive impairment; glaucoma; optical coherence tomography; ganglion cells complex; retinal nerve fiber layer

**ВВЕДЕНИЕ**

В развитых странах в условиях старения населения болезнь Альцгеймера (БА) становится одной из самых значимых проблем здравоохранения. В настоящее время БА является наиболее частой причиной деменции,

в популяции 13% людей старше 65 лет и 43% старше 85 имеют БА [1]. В клинко-эпидемиологическом исследовании было показано, что 4,5% населения Москвы в возрасте старше 60 лет страдают болезнью Альцгеймера, у 1,8% из них выявлены выраженные и тяжелые

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе впервые проведена оценка диагностической ценности ОКТ-параметров для диагностики БА. Хорошее качество диагностической модели дает основания для дальнейшего изучения ОКТ-биомаркеров БА. На данный момент опубликовано небольшое количество работ, посвященных исследованию макулярной области сетчатки с помощью ОКТ у пациентов с БА и МКС [19, 21–24]. В работе турецких авторов М. Eraslan и соавт. [22] получены аналогичные данные: авторы также обращают внимание на увеличение параметра объема глобальной потери КГК в группе пациентов с БА, однако при параллельном изучении группы нормотензивной глаукомы не обнаруживают изменений индекса объема фокальной потери в этой группе. Хотелось бы заметить, что использование вышеуказанных индексов позволяет задействовать статистическую нормативную базу томографа и увеличить статистическую мощность получаемой информации. В данном исследовании у пациентов с БА не обнаружено изменений слоя нервных волокон сетчатки, что противоречит многим работам [17–20] и может быть связано с включением в данный эксперимент более ранних стадий БА.

Обнаруженные нами сохранность аксонов ганглиозных клеток сетчатки и снижение толщины КГК позволяют предполагать дегенеративные изменения тел ганглиозных клеток, а не их аксонов [25]. Однако последнее не согласуется с дегенеративными изменениями аксонов, найденными при исследовании центральной нервной системы пациентов с БА [26].

Диагностика синдрома а-МКС, предположительно являющегося ранней (додементной) стадией БА, основана на клинических данных и нейропсихологическом тестировании. В настоящее время чрезвычайно актуален поиск биомаркеров этого пограничного состояния, свидетельствующих о вероятности развития деменции. Установленные к настоящему времени диагностические маркеры БА основаны на инвазивных методах (ликворные маркеры) или на применении высокотехнологичных и дорогостоящих методик (позитронно-эмиссионная томография с лигандами  $\beta$ -амилоида). В данной работе удалось найти общие морфологические особенности комплекса ганглиозных клеток у пациентов с а-МКС и БА с помощью неинвазивного метода диагностики — ОКТ. Эти показатели могут рассматриваться в качестве диагностических маркеров БА.

В проведенном исследовании показано, что увеличение индекса глобальной потери ганглиозных клеток

характерно для пациентов с болезнью Альцгеймера, а фокальные потери ганглиозных клеток — для пациентов, страдающих глаукомой. Это может говорить о том, что нейродегенерация ганглиозных клеток при болезни Альцгеймера имеет диффузный характер, в то время как дефекты ганглиозных клеток при глаукоме — фокальный. На практике измерение индексов ганглиозного комплекса может помочь в дифференциальной диагностике оптических нейропатий, обусловленных глаукомой и болезнью Альцгеймера, особенно когда традиционные методы диагностики, такие как статическая периметрия, нередко дают противоречивые результаты из-за когнитивных нарушений пациента.

К истончению ганглиозного комплекса могут приводить несколько факторов: уменьшение объема тел ганглиозных клеток, изменения дендритов и аксонов, а также клеток глии. Учитывая то, что протокол RTVue-100 GCC определяет толщину ганглиозного комплекса в макулярной зоне сетчатки, для которой характерна наибольшая концентрация тел ганглиозных клеток и наименьшая — аксонов, можно предположить, что именно апоптотические и преапоптотические изменения тел ганглиозных клеток вносят наибольший вклад в истончение ганглиозного комплекса. Вопрос вклада дегенерации дендритов остается открытым, пока атрофия дендритов ганглиозных клеток продемонстрирована только на животных моделях БА в иммуногистохимическом исследовании [28].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптическая когерентная томография рассматривается как перспективный метод ранней диагностики БА. Кроме того, этот метод позволит дифференцировать глаукомную оптическую нейропатию и нейродегенеративные изменения сетчатки, обусловленные БА, т.е. разграничить патологические состояния, требующие разных терапевтических подходов.

Перспективными направлениями исследований в этой области являются оценка функции нейронов сетчатки с помощью электрофизиологических методов и проспективное исследование изученной когорты пациентов с а-МКС для оценки прогностической значимости выявленных диагностических маркеров БА.

*Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Thies W., Bleiler L. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2011;7(2):208–244. DOI:10.1016/j.jalz.2011.02.004
2. Гаврилова С.И., Калын Я.Б. Социально-средовые факторы и состояние психического здоровья пожилого населения (клинико-эпидемиологическое исследование). *Вестник РАМН.* 2002;(9):15–20.
- Thies W., Bleiler L. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2011;7(2):208–244. DOI:10.1016/j.jalz.2011.02.004
- Gavrilova S.I., Kalyn Ia.B. Social and environmental factors and mental health in the elderly. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.* 2002;(9):15–20. (In Russ.).

3. Чикина Е.С., Медников О.Н., Белоусов Ю.Б. Фармакоэкономические аспекты лечения деменции в РФ. *Русский медицинский журнал*. 2005;13(20):1354–1360. Доступно по: [http://www.rmj.ru/articles/obshchiestatii/Farmakoeconomicheskie\\_aspekty\\_lecheniya\\_demencii\\_v\\_RF/](http://www.rmj.ru/articles/obshchiestatii/Farmakoeconomicheskie_aspekty_lecheniya_demencii_v_RF/). Ссылка активна на 30.10.2016.
4. Scholl H.P.N., Massof R.W., West S., eds. *Ophthalmology and the Ageing Society*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. DOI:10.1007/978-3-642-36324-5
5. Bayer A.U., Ferrari F., Erb C. High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. *Eur. Neurol.* 2002;47(3):165–168. DOI:47976
6. Ou Y., Grossman D., Lee P., Sloan F. Glaucoma, Alzheimer's disease and other dementia: longitudinal analysis. *Ophthalmic. Epidemiol.* 2012;19(5):285–292. DOI:10.3109/09286586.2011.649228.Glaucoma
7. Ghiso J.A. Alzheimer's disease and glaucoma: mechanistic similarities and differences. *J. Glaucoma.* 2013;22 Suppl. 5(5):S36–S38. DOI:10.1097/IJG.0b013e3182934af6
8. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975;12(3):189–198. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1202204>. Accessed November 1, 2016.
9. Jack C.R., Albert M.S., Knopman D.S. et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):257–262. DOI:10.1016/j.jalz.2011.03.004.
10. Morris J.C. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.* 1993;43(11):2412–2414. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8232972>. Accessed November 1, 2016.
11. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am. J. Psychiatry.* 1982;139(9):1136–1139. <http://ajp.psychiatryonline.org/article.aspx?articleid=160021>. Accessed November 1, 2016.
12. Hachinski V.C., Lassen N.A., Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet.* 1974;2(7874):207–210. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4135618>. Accessed November 1, 2016.
13. Yesavage J.A. Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacol. Bull.* 1988;24(4):709–711. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3249773>. Accessed November 1, 2016.
14. McKhann G., Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., Stadlan E.M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984;34(7):939–944. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6610841>. Accessed November 1, 2016.
15. Mirra S.S., Hart M.N., Terry R.D. Making the diagnosis of Alzheimer's disease. A primer for practicing pathologists. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1993;117(2):132–144. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8427562>. Accessed November 1, 2016.
16. Mills R.P., Budenz D.L., Lee P.P. et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am. J. Ophthalmol.* 2006;141(1):24–30. DOI:10.1016/j.ajo.2005.07.044
- Chikina E.S., Mednikov O.N., Belousov Iu.B. Pharmakoeconomic aspects of dementia's treatment in Russian Federation. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;13(20):1354–1360. (In Russ.). Available at: [http://www.rmj.ru/articles/obshchiestatii/Farmakoeconomicheskie\\_aspekty\\_lecheniya\\_demencii\\_v\\_RF/](http://www.rmj.ru/articles/obshchiestatii/Farmakoeconomicheskie_aspekty_lecheniya_demencii_v_RF/). Accessed October 30, 2016.
- Scholl H.P.N., Massof R.W., West S., eds. *Ophthalmology and the Ageing Society*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. DOI:10.1007/978-3-642-36324-5
- Bayer A.U., Ferrari F., Erb C. High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. *Eur. Neurol.* 2002;47(3):165–168. DOI:47976
- Ou Y., Grossman D., Lee P., Sloan F. Glaucoma, Alzheimer's disease and other dementia: longitudinal analysis. *Ophthalmic. Epidemiol.* 2012;19(5):285–292. DOI:10.3109/09286586.2011.649228.Glaucoma
- Ghiso J.A. Alzheimer's disease and glaucoma: mechanistic similarities and differences. *J. Glaucoma.* 2013;22 Suppl. 5(5):S36–S38. DOI:10.1097/IJG.0b013e3182934af6
- Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975;12(3):189–198. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1202204>. Accessed November 1, 2016.
- Jack C.R., Albert M.S., Knopman D.S. et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):257–262. DOI:10.1016/j.jalz.2011.03.004.
- Morris J.C. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.* 1993;43(11):2412–2414. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8232972>. Accessed November 1, 2016.
- The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am. J. Psychiatry.* 1982;139(9):1136–1139. <http://ajp.psychiatryonline.org/article.aspx?articleid=160021>. Accessed November 1, 2016.
- Hachinski V.C., Lassen N.A., Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet.* 1974;2(7874):207–210. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4135618>. Accessed November 1, 2016.
- Yesavage J.A. Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacol. Bull.* 1988;24(4):709–711. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3249773>. Accessed November 1, 2016.
- McKhann G., Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., Stadlan E.M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984;34(7):939–944. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6610841>. Accessed November 1, 2016.
- Mirra S.S., Hart M.N., Terry R.D. Making the diagnosis of Alzheimer's disease. A primer for practicing pathologists. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1993;117(2):132–144. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8427562>. Accessed November 1, 2016.
- Mills R.P., Budenz D.L., Lee P.P. et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am. J. Ophthalmol.* 2006;141(1):24–30. DOI:10.1016/j.ajo.2005.07.044

17. Kesler A., Vakhapova V., Korczyn A.D., Naftaliev E., Neudorfer M. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin. Neurol Neurosurg.* 2011;113(7):523–526. DOI:10.1016/j.clineuro.2011.02.014
18. Paquet C., Boissonnot M., Roger F., Dighiero P., Gil R., Hugon J. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 2007;420(2):97–99. DOI:10.1016/j.neulet.2007.02.090
19. Marziani E., Pomati S., Ramolfo P. Evaluation of retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer thickness in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *IOVS.* 2013.
20. Moreno-Ramos T., Benito-León J., Villarejo A., Bermejo-Pareja F. Retinal nerve fiber layer thinning in dementia associated with Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2013;34(3):659–664. Available at: <http://iospress.metapress.com/content/68017l48554h0v33/>. Accessed October 30, 2016.
21. Garcia-Martin E., Bambo M.P., Marques M.L. et al. Ganglion cell layer measurements correlate with disease severity in patients with Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol.* February 2016. DOI:10.1111/aos.12977
22. Eraslan M., Çerman E., Çekiç O. et al. Neurodegeneration in ocular and central nervous systems: optical coherence tomography study in normal-tension glaucoma and Alzheimer disease. *Turkish J. Med. Sci.* 2015;45(5):1106–1114. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26738355>. Accessed February 19, 2016.
23. Garcia Martin E., De Hoz R., Rojas B., Gil P., Yubero R., Ramirez J. Macular nerve-fiber-layer measurement in early stage Alzheimer's disease using optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(s252). DOI:10.1111/j.1755-3768.2013.3771.x
24. Herrera L., Cuze N., Zabadani K. et al. Optical coherence tomography as a progression marker in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(s252). DOI:10.1111/j.1755-3768.2013.F078.x
25. Koike T., Yang Y., Suzuki K., Zheng X. Axon & dendrite degeneration: its mechanisms and protective experimental paradigms. *Neurochem. Int.* 2008;52(4–5):751–760. DOI:10.1016/j.neuint.2007.09.007
26. Kanaan N.M., Pigino G.F., Brady S.T., Lazarov O., Binder L.I., Morfini G.A. Axonal degeneration in Alzheimer's disease: when signaling abnormalities meet the axonal transport system. *Exp. Neurol.* 2013;246:44–53. DOI:10.1016/j.expneurol.2012.06.003
27. Bertuzzi F., Benatti E., Esemplio G., Rulli E., Miglior S. Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurements for Glaucoma Detection: GDx ECC Versus Spectral-domain OCT (RTVue). *J. Glaucoma.* August 2013. DOI:10.1097/IJG.0b013e3182741afc
28. Williams P.A., Thirgood R.A., Oliphant H. et al. Retinal ganglion cell dendritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2013;34(7):1799–1806. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2013.01.006
- Kesler A., Vakhapova V., Korczyn A.D., Naftaliev E., Neudorfer M. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin. Neurol Neurosurg.* 2011;113(7):523–526. DOI:10.1016/j.clineuro.2011.02.014
- Paquet C., Boissonnot M., Roger F., Dighiero P., Gil R., Hugon J. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 2007;420(2):97–99. DOI:10.1016/j.neulet.2007.02.090
- Marziani E., Pomati S., Ramolfo P. Evaluation of retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer thickness in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *IOVS.* 2013.
- Moreno-Ramos T., Benito-León J., Villarejo A., Bermejo-Pareja F. Retinal nerve fiber layer thinning in dementia associated with Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2013;34(3):659–664. Available at: <http://iospress.metapress.com/content/68017l48554h0v33/>. Accessed October 30, 2016.
- Garcia-Martin E., Bambo M.P., Marques M.L. et al. Ganglion cell layer measurements correlate with disease severity in patients with Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol.* February 2016. DOI:10.1111/aos.12977
- Eraslan M., Çerman E., Çekiç O. et al. Neurodegeneration in ocular and central nervous systems: optical coherence tomography study in normal-tension glaucoma and Alzheimer disease. *Turkish J. Med. Sci.* 2015;45(5):1106–1114. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26738355>. Accessed February 19, 2016.
- Garcia Martin E., De Hoz R., Rojas B., Gil P., Yubero R., Ramirez J. Macular nerve-fiber-layer measurement in early stage Alzheimer's disease using optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(s252). DOI:10.1111/j.1755-3768.2013.3771.x
- Herrera L., Cuze N., Zabadani K. et al. Optical coherence tomography as a progression marker in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(s252). DOI:10.1111/j.1755-3768.2013.F078.x
- Koike T., Yang Y., Suzuki K., Zheng X. Axon & dendrite degeneration: its mechanisms and protective experimental paradigms. *Neurochem. Int.* 2008;52(4–5):751–760. DOI:10.1016/j.neuint.2007.09.007
- Kanaan N.M., Pigino G.F., Brady S.T., Lazarov O., Binder L.I., Morfini G.A. Axonal degeneration in Alzheimer's disease: when signaling abnormalities meet the axonal transport system. *Exp. Neurol.* 2013;246:44–53. DOI:10.1016/j.expneurol.2012.06.003
- Bertuzzi F., Benatti E., Esemplio G., Rulli E., Miglior S. Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurements for Glaucoma Detection: GDx ECC Versus Spectral-domain OCT (RTVue). *J. Glaucoma.* August 2013. DOI:10.1097/IJG.0b013e3182741afc
- Williams P.A., Thirgood R.A., Oliphant H. et al. Retinal ganglion cell dendritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2013;34(7):1799–1806. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2013.01.006

*Акопян Владимир Сергеевич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, РФ

E-mail: akopyan\_vs@yahoo.ru

*Гаврилова Светлана Ивановна* — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: sigavrilova@yandex.ru

*Семенова Наталья Сергеевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, РФ

E-mail: semenovans@gmail.com

*Федорова Яна Борисовна* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: yfedorova@yandex.ru

*Гурова Екатерина Валерьевна* — аспирант кафедры офтальмологии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, РФ

E-mail: rina.gurova@gmail.com

*Akopyan Vladimir* — PhD, MD, professor, head of oftalmology chair, Moscow state university named M.V. Lomonosov, Moscow, RF

E-mail: akopyan\_vs@yahoo.ru

*Gavrilova Svetlana* — PhD, MD, professor, head of geriatric psychiatry department, FSBSI «Mental health research centre», Moscow, RF

E-mail: sigavrilova@yandex.ru

*Semenova Nataliya* — PhD, MD, assistant professor of oftalmology chair, Moscow state university named M.V. Lomonosov, Moscow, RF

E-mail: semenovans@gmail.com

*Fedorova Yana* — PhD, MD, senior researcher of geriatric psychiatry department, FSBSI «Mental health research centre», Moscow, RF

E-mail: yfedorova@yandex.ru

*Gurova Ekaterina* — postgraduate of oftalmology chair, Moscow state university named M.V. Lomonosov, Moscow, RF

E-mail: rina.gurova@gmail.com

Дата поступления 22.06.2016

Дата принятия 15.12.2016

УДК 616.89-02-085

## Селективный активатор нейрональных калиевых каналов флупиртин (SNEPCO) в терапии фармакорезистентной эпилепсии у взрослых

### Selective activator of neuronal potassium channels flupirtine (SNEPCO) in the treatment of pharmaco-resistant epilepsy in adults

Алиев Н.А.<sup>1</sup>, Алиев З.Н.<sup>2</sup><sup>1</sup>Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей имени А. Алиева, Баку, Азербайджан<sup>2</sup>Азербайджанский медицинский университет, Баку, АзербайджанAliyev N.A.<sup>1</sup>, Aliyev Z.N.<sup>2</sup><sup>1</sup>A. Aliyev Azerbaijan state institute for postgraduate training of physicians, Baku, Azerbaijan<sup>2</sup>Azerbaijan medical university, department of psychiatry, Baku, Azerbaijan

**Обоснование:** несмотря на наличие более чем 20 противоэпилептических препаратов, у 30% больных эпилепсией не достигается контроль припадков. Основные усилия направлены на разработку препаратов, ориентированных на новые молекулярные механизмы действия противосудорожных препаратов.

**Цель:** изучить эффективность флупиртина, противоэпилептического лекарственного средства с новым механизмом действия в виде активации калиевых каналов.

**Материал и методы:** в исследование были включены 20 больных с фармакорезистентной эпилепсией у взрослых и непсихотической депрессией, связанной с этим заболеванием. Изучалась динамика частоты припадков и выраженности депрессии по шкале Гамильтона.

**Результаты:** на лечении флупиртином в 50% случаев достигнута терапевтическая ремиссия с прекращением припадков, в остальных наблюдениях отмечено значительное урежение припадков. Одновременно зарегистрировано уменьшение тяжести депрессии.

**Заключение:** флупиртин является эффективным препаратом в лечении фармакорезистентной эпилепсии у взрослых с непсихотической депрессией.

**Ключевые слова:** эпилепсия; лечение; флупиртин; активация калиевых каналов

**Background:** despite the presence of more than 20 antiepileptic drugs, in 30% of patients with epilepsy the control of seizures is not achieved. The basic efforts are directed at the development of drugs, oriented at new molecular mechanisms of action of anticonvulsants.

**The aim** of the study was to investigate the efficacy of flupirtine, anticonvulsant drug with a new mechanism of action, in the form of activation of potassium channels.

**Material and methods:** a total of 20 patients with pharmaco-resistant epilepsy in adults and non-psychotic depression, associated with this disease, were included in the study. The dynamics of the frequency of seizures and the intensity of depressive disorders was studied by using the Hamilton Scale.

**Results:** in 50% of cases treated with flupirtine therapeutic remission was achieved with cessation of seizures, in the rest observations marked reduction of seizures was noticed. At the same time a decrease of the severity of depression was registered.

**Conclusions:** flupirtine is an effective drug in the treatment of pharmaco-resistant epilepsy in adults with non-psychotic depressive disorder.

**Keywords:** epilepsy; treatment; flupirtine; activation of potassium channels

#### ВВЕДЕНИЕ

Как показывают эпидемиологические исследования, эпилепсия представляет собой одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний со значительной частотой психических нарушений. В мире около 50 млн человек страдает от этого заболевания. Распространенность эпилепсии в европейских странах и США составляет около 40–70 случаев на 100 000 населения [1, 2], тогда как в развивающихся странах показатели гораздо выше. Интересно, что заболеваемость эпилепсией у мужчин, особенно в пожилом и старческом

возрасте, выше таковой у женщин [2, 3]. Как известно, часто рецидивирующие приступы связаны с целым рядом негативных последствий. В частности, летальный исход судорожного припадков составляет до 40% всех случаев смерти больных хронической эпилепсией. Частота внезапного наступления смерти, на долю которого приходится 7–17% случаев смерти больных эпилепсией, по некоторым оценкам, в 27 раз выше у пациентов с часто рецидивирующими припадками по сравнению с теми больными, у кого достигнута терапевтическая ремиссия без приступов [1–3].

ляризацию и как бы возвращая потенциал к уровню покоя. В более редких случаях деполяризация мембраны может происходить за счет уменьшения калиевой проницаемости.

3. Сказанным определяется та особая роль, которую играет изменение калиевой проницаемости мембраны в обеспечении многих физиологических процессов, в частности в проведении возбуждения в нервных и мышечных клетках, выработке ритмов в нейрональных и сердечных пейсмекерах, секреции гормонов железистыми клетками и медиаторов нервными окончаниями, некоторых видах рецепции (например, света), процессов памяти и многих других, еще не до конца выясненных.
4. Множественность каналов, регулирующих калиевую проводимость мембраны, свидетельствует об особой пластичности этой функции мембраны. Разнообразию калиевых каналов находит свое отражение и в различной чувствительности к фармакологическим агентам, блокаторам. Это открывает важные перспективы избирательного воздействия на различные компоненты калиевой проводимости и тем самым на те процессы, в которых они участвуют».

Спустя десятилетия об этом начали писать зарубежные исследователи. Так, например, было установлено, что активатор калиевых каналов флупиртин оказался более эффективным в эксперименте, чем фенobarбитал и диазепам, при купировании припадков у крыс, вызванных введением каината и флурутила в постна-

ральные дни [39]. Не представляется необходимым останавливаться на проблемах, касающихся алгоритмов моно- и политерапии в клинической эпилептологии, так они подробно описаны в обзорных статьях [40, 41]. Как справедливо указывают Л.Р. Зенков, М.А. Рокин [42], «вопреки общему суждению о том, что идиопатические генерализованные эпилепсии не сопровождаются психическими и поведенческими расстройствами, имеются многочисленные данные о том, что не только при первично-генерализованных эпилепсиях могут наблюдаться существенные психические отклонения, но и о том, что эпилептические разряды, соответствующие паттернам типичных идиопатических генерализованных припадков (абсансов) без явных клинических их проявлений, могут сопровождаться психозами и поведенческими расстройствами».

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования по применению флупиртина (катадолон форте), селективного активатора нейрональных калиевых каналов в терапии фармако-резистентной эпилепсии и связанного с ней непсихотического депрессивного расстройства у взрослых, свидетельствуют о высоком лечебном эффекте препарата при первично-генерализованной идиопатической эпилепсии.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. May T.W., Pfдfflin M. Epidemiologie der Epilepsien. In: Bundesministerium für Gesundheit, editor. Modelle zur Versorgung schwer behandelbarer Epilepsien. Baden-Baden: Nomos; 2000:13–22.
2. Wolf P. Praxisbuch Epilepsien. Diagnostik, Behandlung, Rehabilitation. Stuttgart. Kohlhammer; 2003.
3. Neurological Disorders: Public Health Challenges: Global Burden of Neurological Disorders, World Health Organization, 2010. (Available at [www.who.int/mental\\_health/neurology/neurodiso/en/index.html](http://www.who.int/mental_health/neurology/neurodiso/en/index.html), accessed 11 March 10.
4. Lewis A. Melancholia: a historical review. *J. Mental. Sci.* 1934;80:1–42.
5. Temkin O. The Falling Sickness. The John Hopkins Press: Baltimore. 1971.
6. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии): Руководство для врачей. 2-е изд., испр. и доп. М.: Медицинское информ. агентство, 2010.
7. Edeh J., Toone B. Relationship between interictal psychopathology and type of epilepsy. Results of a survey in general practice. *Br. J. Psychiatry.* 1987;151(1):95–101. DOI:10.1192/bjp.151.1.95
8. Victoroff J.I., Benson F., Grafton S.T., Engel J., Mazziotto J.C. Depression in complex partial seizures. Electroencephalography and cerebral metabolic correlates. *Arch. Neurol.* 1994;51(2):155–163. DOI:10.1001/archneur.1994.00540140061016
- May T.W., Pfдfflin M. Epidemiologie der Epilepsien. In: Bundesministerium für Gesundheit, editor. Modelle zur Versorgung schwer behandelbarer Epilepsien. Baden-Baden: Nomos; 2000:13–22.
- Wolf P. Praxisbuch Epilepsien. Diagnostik, Behandlung, Rehabilitation. Stuttgart. Kohlhammer; 2003.
- Neurological Disorders: Public Health Challenges: Global Burden of Neurological Disorders, World Health Organization, 2010. (Available at [www.who.int/mental\\_health/neurology/neurodiso/en/index.html](http://www.who.int/mental_health/neurology/neurodiso/en/index.html), accessed 11 March 10.
- Lewis A. Melancholia: a historical review. *J. Mental. Sci.* 1934;80:1–42.
- Temkin O. The Falling Sickness. The John Hopkins Press: Baltimore. 1971.
- Zenkov L.R. Klinicheskaya ehpileptologiya (s ehlementami nejrofiziologii): Rukovodstvo dlya vrachej. 2-e izd., ispr. i dop. M.: Medicinskoe inform. agentstvo, 2010. (In Russ.).
- Edeh J., Toone B. Relationship between interictal psychopathology and type of epilepsy. Results of a survey in general practice. *Br. J. Psychiatry.* 1987;151(1):95–101. DOI:10.1192/bjp.151.1.95
- Victoroff J.I., Benson F., Grafton S.T., Engel J., Mazziotto J.C. Depression in complex partial seizures. Electroencephalography and cerebral metabolic correlates. *Arch. Neurol.* 1994;51(2):155–163. DOI:10.1001/archneur.1994.00540140061016

9. Cardamone L., Salzberg M.R., O'Brien T.J., Jones N.C. Anti-depressant therapy in epilepsy: can treating the comorbidities affect the underlying disorder? *Br. J. Pharmacol.* 2013. Apr;168(7):1531–1554. DOI:10.1111/bph.12052
10. Kanner A.M. Depression and epilepsy: a new perspective on two closely related disorders. *Epilepsy Curr.* 2006;6:141–146. DOI:10.1111/j.1535-7511.2006.00125.x
11. Kanner A.M. Epilepsy and mood disorders. *Epilepsia.* 2007;48(9):20–22. DOI:10.1111/j.1528-167.2007.01395.x
12. Kanner A.M. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences. *Curr. Opin. Neurol.* 2008;21(2):190–194. DOI:10.1097/WCO.0b013e3282f4e978
13. Trimble M.R., Schmitz B. *The Neuropsychiatry of Epilepsy.* Cambridge University Press; 2011.
14. Mula M., Schmitz B., Sander J.W. The pharmacological treatment of depression in adults with epilepsy. *Expert Opin. Pharmacother.* 2008.Dec;9(18):3159–3168. DOI:10.1517/14656560802587024
15. Mula M., Schmitz B. Depression in Epilepsy: Mechanisms and Therapeutic Approach. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2009. Sep;2(5):337–344 DOI:10.1177/1756285609337340
16. Mula M., Hesdorffer D.C. Suicidal behavior and antiepileptic drugs in epilepsy: analysis of the emerging evidence. *Drug Healthc. Patient Saf.* 2011;3:15–20. DOI:10.2147/DHPS.S13070
17. Pruefer C., Norra C. Mood disorders and their treatment in patients with epilepsy. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2005.Winter;17(1):20–28. DOI:10.1176/jnp.17.1.20
18. Covanis A., Guekht A., Li S., Mary Secco M., Shakir R., Perucca E. From global campaign to global commitment: The World Health Assembly's Resolution on epilepsy. *Epilepsia.* 2015;56(11):1651–1657. DOI:10.1111/epi.13192
19. Резолюция ВОЗ. Глобальное бремя эпилепсии и необходимость координированных мер на уровне государств, в целях воздействия на его последствия в области здравоохранения, в социальной сфере и области информирования общественности. Ссылка активна на апрель 2015. Доступно по: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA68/A68\\_R20-ru.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_R20-ru.pdf)
20. Barrese V., Miceli F., Soldovieri M.V., Ambrosino P., Iannotti F.A., Cilio M.R., Tagliatalata M. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications.* 2010;2:225–236. DOI:10.2147/CPAA.S15369
21. N'Gouemo P. Targeting BK (big potassium) Channels in Epilepsy. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2011. November;15(11):1283–1295. DOI: 10.1517/14728222.2011.620607
22. Gunthorpe M.J., Large C.H., Sankar R. The mechanism of action of retigabine (ezogabine), a first-in-class K<sup>+</sup> channel opener for the treatment of epilepsy. *Epilepsia.* 2012;53(3):412–424. DOI:10.1111/j.1528-1167.2011.03365.x
23. Cooper Edward C. Potassium Channels (including KCNQ) and Epilepsy. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet]. 4th ed. 2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98164/>
24. D'Adamo M.C., Catacuzzeno L., Di Giovanni G., Franciolini F., Pessia M. K<sup>+</sup> channelepsy: progress in the neurobiology of potassium channels and epilepsy. *Front. Cell. Neurosci.* 2013;7:134. DOI:10.3389/fncel.2013.00134

Cardamone L., Salzberg M.R., O'Brien T.J., Jones N.C. Anti-depressant therapy in epilepsy: can treating the comorbidities affect the underlying disorder? *Br. J. Pharmacol.* 2013. Apr;168(7):1531–1554. DOI:10.1111/bph.12052

Kanner A.M. Depression and epilepsy: a new perspective on two closely related disorders. *Epilepsy Curr.* 2006;6:141–146. DOI:10.1111/j.1535-7511.2006.00125.x

Kanner A.M. Epilepsy and mood disorders. *Epilepsia.* 2007;48(9):20–22. DOI:10.1111/j.1528-167.2007.01395.x

Kanner A.M. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences. *Curr. Opin. Neurol.* 2008;21(2):190–194. DOI:10.1097/WCO.0b013e3282f4e978

Trimble M.R., Schmitz B. *The Neuropsychiatry of Epilepsy.* Cambridge University Press; 2011.

Mula M., Schmitz B., Sander J.W. The pharmacological treatment of depression in adults with epilepsy. *Expert Opin. Pharmacother.* 2008.Dec;9(18):3159–3168. DOI:10.1517/14656560802587024

Mula M., Schmitz B. Depression in Epilepsy: Mechanisms and Therapeutic Approach. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2009. Sep;2(5):337–344. DOI:10.1177/1756285609337340

Mula M., Hesdorffer D.C. Suicidal behavior and antiepileptic drugs in epilepsy: analysis of the emerging evidence. *Drug Healthc. Patient Saf.* 2011;3:15–20. DOI:10.2147/DHPS.S13070

Pruefer C., Norra C. Mood disorders and their treatment in patients with epilepsy. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2005. Winter;17(1):20–28. DOI:10.1176/jnp.17.1.20

Covanis A., Guekht A., Li S., Mary Secco M., Shakir R., Perucca E. From global campaign to global commitment: The World Health Assembly's Resolution on epilepsy. *Epilepsia.* 2015;56(11):1651–1657. DOI:10.1111/epi.13192

Rezolyuciya VOZ. Global'noe bremya ehpilepsii i neobhodimost' koordinirovannyh mer na urovne gosudarstv, v celyah vozdeystviya na ego posledstviya v oblasti zdavoohraneniya, v social'noj sfere i oblasti informirovaniya obshchestvennosti. Ssylka aktivna na aprel' 2015. (In Russ.). Dostupno po: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA68/A68\\_R20-ru.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_R20-ru.pdf)

Barrese V., Miceli F., Soldovieri M.V., Ambrosino P., Iannotti F.A., Cilio M.R., Tagliatalata M. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications.* 2010;2:225–236. DOI:10.2147/CPAA.S15369

N'Gouemo P. Targeting BK (big potassium) Channels in Epilepsy. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2011. November;15(11):1283–1295. DOI: 10.1517/14728222.2011.620607

Gunthorpe M.J., Large C.H., Sankar R. The mechanism of action of retigabine (ezogabine), a first-in-class K<sup>+</sup> channel opener for the treatment of epilepsy. *Epilepsia.* 2012;53(3):412–424. DOI:10.1111/j.1528-1167.2011.03365.x

Cooper Edward C. Potassium Channels (including KCNQ) and Epilepsy. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet]. 4th ed. 2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98164/>

D'Adamo M.C., Catacuzzeno L., Di Giovanni G., Franciolini F., Pessia M. K<sup>+</sup> channelepsy: progress in the neurobiology of potassium channels and epilepsy. *Front. Cell. Neurosci.* 2013;7:134. DOI:10.3389/fncel.2013.00134

25. Yow Hui Yin, Nurulumi Ahmad, Mohd Makmor-Bakry. Pathogenesis of Epilepsy: Challenges in Animal Models. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2013 Nov;16(11):1119–1132.
26. Millichap J.J., Cooper E.C. KCNQ2 Potassium Channel Epileptic Encephalopathy Syndrome: Divorce of an Electro-Mechanical *Coupl. Epilepsy Currents.* (July/August). 2012;12(4):150–152. DOI:http://dx.doi.org/10.5698/1535-7511-12.4.150
27. Soldovieri M.V., Miceli F., Tagliatela M. Driving with no brakes: molecular pathophysiology of Kv7 potassium channels. *Physiology (Bethesda).* 2011;26(5):365–376. DOI:10.1152/physiol.00009.2011
28. Kwan P., Brodie M.I. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? *Lancet Neurol.* 2010;9(1):27–29. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70304-7.
29. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1999.
30. Белоусова Е.Д., Харламов Д.А., Айвазян С.О., Зенков Л.Р., Ермаков А.Ю. Рациональная политерапия у детей с медикаментозно-резистентными эпилепсиями. *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии.* 2007;4(1):60–65.
31. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Эпилептология в медицине XXI века. М: ЗАО Светлица; 2009;5–6:163.
32. Зенков Л.Р., Притыко А.Г. Фармакорезистентные эпилепсии: Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2003.
33. Карлов В.А. Фармакорезистентность и толерантность при эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2008;10:75–78.
34. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы: справочное руководство. Москва, 2005.
35. Bosak M., Dudek D., Siwek M. Treatment of depression in patients with epilepsy. *Przegl Lek.* 2013;70(7):454–457. PMID:24167947
36. Bourgeois B. Establishment of pharmacoresistancy. Epileptic seizures and syndromes. Ed. Wolf P. London: John Libbey, 1994.
37. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T., Brodie M.J., Hauser W.A., Mathern G., Moshé S.L., Perucca E., Wiebe S., French J. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010;51(6):1069–1077. DOI:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
38. Лаврецкая Э.Ф. Фармакологическая регуляция психических процессов. М.: Наука. 1985.
39. Olney J.W., Young C., Wozniak D.F., Jevtovic-Todorovic V., Ikonomidou C. Do pediatric drugs cause developing neurons to commit suicide? *Trends Pharmacol. Sci.* 2004;25(3):135–139. DOI:10.1016/j.tips.2004.01.002
40. Карлов В.А., Гехт А.В., Гузева В.И., Липатова А.В., Базилевич С.Н., Мкртчян В.Р., Валасов П.Н., Жидкова И.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Лебедева А.В. Алгоритмы моно- и политерапии в клинической эпилептологии. Часть 1. Общие принципы выбора фармакотерапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(6):109–114. DOI:10.17116/jnevro201611661109–114
- Yow Hui Yin, Nurulumi Ahmad, Mohd Makmor-Bakry. Pathogenesis of Epilepsy: Challenges in Animal Models. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2013 Nov;16(11):1119–1132.
- Millichap J.J., Cooper E.C. KCNQ2 Potassium Channel Epileptic Encephalopathy Syndrome: Divorce of an Electro-Mechanical *Coupl. Epilepsy Currents.* (July/August). 2012;12(4):150–152. DOI:http://dx.doi.org/10.5698/1535-7511-12.4.150
- Soldovieri M.V., Miceli F., Tagliatela M. Driving with no brakes: molecular pathophysiology of Kv7 potassium channels. *Physiology (Bethesda).* 2011;26:365–376. DOI:10.1152/physiol.00009.2011
- Kwan P., Brodie M.I. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? *Lancet Neurol.* 2010;9(1):27–29. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70304-7.
- Glantz S. Bio-Statistics. Trans. from English. М.: Practice, 1999. (In Russ.).
- Belousova E.D., Harlamov D.A., Ajvazyan S.O., Zenkov L.R., Ermakov A.Yu. Racional'naya politerapiya u detej s medikamentozno-rezistentnymi ehpilepsiyami. *Vestnik pediatricheskoj farmakologii i nutriciologii.* 2007;4(1):60–65. (In Russ.).
- Gusev E.I., Hecht A.B. Epileptology in medicine of the XXI century. М: ЗАО Svetlitsa; 2009;5–6:163. (In Russ.).
- Zenkov L.R., Prityko A.G. Farmakorezistentnye ehpilepsii: Rukovodstvo dlya vrachej. М.: MEDpress-inform, 2003. (In Russ.).
- Karlov V.A. Farmakorezistentnost' i tolerantnost' pri ehpilepsii. *Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova.* 2008;10:75–78. (In Russ.).
- Muhin K.Yu., Petruhin A.S. Epilepticheskie sindromy: spravocnoe rukovodstvo. Moskva, 2005. (In Russ.).
- Bosak M., Dudek D., Siwek M. Treatment of depression in patients with epilepsy. *Przegl Lek.* 2013;70(7):454–457. PMID:24167947
- Bourgeois B. Establishment of pharmacoresistancy. Epileptic seizures and syndromes. Ed. Wolf P. London: John Libbey, 1994.
- Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T., Brodie M.J., Hauser W.A., Mathern G., Moshé S.L., Perucca E., Wiebe S., French J. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010;51(6):1069–1077. DOI:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
- Lavreckaya E.F. Farmakologicheskaya regulyaciya psihicheskikh processov. М.: Nauka. 1985. (In Russ.).
- Olney J.W., Young C., Wozniak D.F., Jevtovic-Todorovic V., Ikonomidou C. Do pediatric drugs cause developing neurons to commit suicide? *Trends Pharmacol. Sci.* 2004;25(3):135–139. DOI:10.1016/j.tips.2004.01.002
- Karlov V.A., Guekht A.B., Guzeva V.I., Lipatova L.V., Bazilevich S.N., Mkrтчян V.R., Vlasov P.N., Zhidkova I.A., Mukhin K. Yu., Petrukhin A.S., Lebedeva A.V. Algorithms of mono- and polytherapy in clinical epileptology. Part 1. General principles of drug choice. *Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova.* 2016;116(6):109–114. (In Russ.). DOI:10.17116/jnevro201611661109–114

41. Карлов В.А., Гехт А.В., Гузева В.И., Липатова А.В., Базилевич С.Н., Мкртчян В.Р., Валасов П.Н., Жидкова И.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Лебедева А.В. Алгоритмы моно- и политерапии в клинической эпилептологии. Часть 2. Особенности лечения отдельных групп пациентов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(7):120–129. DOI:10.17116/jnevro201611671120–129
- Karlov V.A., Guekht A.B., Guzeva V.I., Lipatova L.V., Bazilevich S.N., Mkrtchyan V.R., Vlasov P.N., Zhidkova I.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Lebedeva A.V. Algorithms of mono- and polytherapy in clinical epileptology. Part 2. Features of treatment of separate groups of patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(7):120–129. (In Russ.). DOI:10.17116/jnevro201611671120–129
42. Зенков Л.Р., Рокин М.А. Аутизм и нарушения развития. 2011;35(4):1–8.
- Zenkov L.R., Rokin M.A. *Autizm i narusheniya razvitiya*. 2011;35(4):1–8. (In Russ.).

*Алиев Надир Аббасович* — доктор медицинских наук, профессор, кафедра психиатрии и наркологии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджан  
E-mail: aliyevnadir@yahoo.com

*Алиев Заир Надирович* — доктор медицинских наук, профессор, кафедра психиатрии Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан

*Aliyev Nadir* — PhD, MD, professor, department of psychiatry and addiction of the State institute of postgraduate education of physicians named by A. Aliyev, Baku, Azerbaijan

E-mail: aliyevnadir@yahoo.com

*Aliyev Zair* — PhD, MD, professor, department of psychiatry of Azerbaijan state medical university, Baku, Azerbaijan

Дата поступления 28.06.2016

Дата принятия 15.12.2016

УДК 575

## Мозаичная анеуплоидия в клетках головного мозга при болезни Альцгеймера: мини-обзор

### Mosaic aneuploidy in the Alzheimer's disease brain: mini-review

Юров Ю.Б.<sup>1, 2, 3</sup>, Ворсанова С.Г.<sup>1, 2, 3</sup>, Колотий А.Д.<sup>1, 2</sup>, Зеленова М.А.<sup>1, 2, 3</sup>, Юров И.Ю.<sup>1, 2, 4</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ; <sup>2</sup>Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский институт клинической педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, РФ; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет», Москва, РФ; <sup>4</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва, РФ

Yurov Y.B.<sup>1, 2, 3</sup>, Vorsanova S.G.<sup>1, 2, 3</sup>, Kolotii A.D.<sup>1, 2</sup>, Zelenova M.A.<sup>1, 2, 3</sup>, Iourov I.Y.<sup>1, 2, 4</sup>

<sup>1</sup>FSBSI «Mental health research centre», Moscow, RF; <sup>2</sup>Academician Yu. E. Veltishchev Research clinical institute of pediatrics, N.I. Pirogov Russian national research medical university, Ministry of health of the Russian Federation, Moscow, RF; <sup>3</sup>Moscow state university of psychology and education, Moscow, Russian Federation; <sup>4</sup>FSBEI FPE «Russian medical academy of postgraduate education» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, RF

49

**Обоснование:** в настоящее время связь между старением мозга и болезнью Альцгеймера (БА) является предметом дискуссий. Процессы, характерные для старения клеток и тканей, были многократно ассоциированы с патогенезом данного заболевания.

**Цель работы:** рассмотреть последние данные, касающиеся частоты соматических хромосомных мутаций (низкопроцентная мозаичная анеуплоидия), затрагивающих аутосомы и половую хромосому X в префронтальной коре и гиппокампе головного мозга при БА.

**Результаты:** показано, что уровень анеуплоидии хромосомы X в образцах БА приблизительно в два раза выше, чем в соответствующей по возрасту и полу контрольной группе. Обращая внимание на изменения уровня мозаичной анеуплоидии хромосомы X в головном мозге, мы пришли к заключению о том, что соматические мутации (т.е. приобретенная или постзиготическая мозаичная анеуплоидия) могут вызывать негативные геномные изменения (вариации генома) в нервных клетках пациентов с БА. Возможно, эти соматические вариации генома связаны с патогенезом БА, ассоциированного с поздним возрастом нейродегенеративного расстройства. В контексте дискуссий о возможной взаимосвязи между старением мозга и нейродегенерацией, полученные данные позволяют предположить, что мозаичная анеуплоидия хромосомы X может вносить значительный вклад в оба вышеупомянутых процесса.

**Заключение:** таким образом, можно сделать вывод о том, что низкопроцентная мозаичная анеуплоидия в мозге является ранее неизвестным генетическим фактором, предрасполагающим к БА.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера; анеуплоидия; мозг; хромосомная нестабильность; хромосома X, старение

**Background:** the link between brain aging and Alzheimer's disease (AD) is a matter of debate. However, genetic processes hallmarking cellular and tissue senescence have been repeatedly associated with pathogenesis of AD.

**The aim** was to review recent data concerning the incidence of low-level chromosomal mutations (mosaic aneuploidy) involving autosomes and sex chromosome X (a recognized feature of aging cell populations) in the prefrontal cortex and the hippocampus of the AD brain.

**Results:** it was demonstrated that the rate of X chromosome aneuploidy in AD brain was approximately two times higher than in age and sex-matched control. Addressing X chromosome number variation in the diseased brain, we concluded that somatically acquired (post-zygotic) mosaic aneuploidy may causes the large-scale genomic alterations in neural cells of AD and, therefore, can be intimal involved in the pathogenesis of this age-associated neurodegenerative disorder. In the context of debates about possible interplay between brain aging and neurodegeneration, our findings suggest that X chromosome aneuploidy can significantly contribute to both these processes.

**Conclusion:** to this end we conclude that low-level mosaic aneuploidy in the brain is a new non-heritable genetic factor predisposing to AD.

**Keywords:** Alzheimer's disease; aneuploidy; brain; chromosome instability; chromosome X; aging

Болезнь Альцгеймера (БА) — одно из наиболее распространенных и генетически обусловленных нейродегенеративных расстройств позднего возраста [1–4]. В настоящее время широко принятая генетическая модель БА предполагает, что это тяжелое заболевание ассоциировано со многими генетическими факторами, включая моногенные мутации, однонуклеотидные полиморфные вариации (SNP), вариации числа копий после-

довательности ДНК (CNV), геномную нестабильность (на хромосомном или субхромосомном уровнях), а также со сложными взаимодействиями генома (эпигенома) клеток больного и окружающей среды [4, 7, 21]. Кроме того, для критической оценки возможного вклада клеточного старения и связанных с ним явлений нейродегенерации при БА необходимо учитывать данные, ставящие под сомнение существование взаимосвязи между старением

или несбалансированные хромосомные перестройки. В результате геномная (хромосомная) нестабильность приводит к нарушению гомеостаза нейронов или их гибели и в конечном итоге к нейродегенерации. Таким образом, предложенная гипотеза во многом подтверждается наблюдениями о том, что эктопический повторный вход нейронов в клеточный цикл является возможным элементом патогенного каскада клеточных процессов при БА [13, 22].

В свете теории нарушения клеточного цикла нейронов при БА [3, 21, 27] наличие низкопроцентной анеуплоидии с участием хромосомы X в мозге пациентов при БА является значимым открытием. Хромосомная нестабильность как универсальный генетический маркер психической патологии может являться фактором предрасположенности к БА и прямым доказательством патологического старения мозга. Более того, в случае, когда имеется заметное увеличение уровня анеуплоидии хромосомы X в гиппокампе (область мозга, пораженная при БА), можно сделать вывод о возможной предрасположенности женщин, у которых наблюдается низкопроцентная мозаичная анеуплоидия по хромосоме X, к анеуплоидии при БА [27]. В общей сложности анеуплоидия хромосомы X, по-видимому, играет значимую роль как в процессах старения мозга, так и в нейродегенерации, тогда как связанные со старением

процессы маловероятно могут вызвать анеуплоидию в мозге больных БА.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярно-цитогенетический анализ показал, что в мозге при БА имеется двукратное увеличение уровня анеуплоидии хромосомы X в нервных клетках префронтальной коры и гиппокампа, которые являются областями мозга, наиболее часто поражаемыми при нейродегенерации. Мозаичная анеуплоидия с вовлечением хромосомы X может рассматриваться как элемент патогенеза при БА. Следовательно, анеуплоидия хромосомы X может способствовать как патологическому, так и естественному старению мозга. Таким образом, мозаичная анеуплоидия хромосомы X, вероятно, является значимой причиной геномных изменений в нервных клетках при психических болезнях, включая БА.

*Поддержано грантом Федерального министерства образования и научных исследований, координатор консорциума — профессор Томас Арендт, Университет Лейпцига (Германия), и РФФИ, ERA.Net RUS Plus: S&T Call (ERA.NET Plus with Russia under the 7<sup>th</sup> EU Framework Programme — FP7, SIGNIFICANS — Single cell genomics of the brain in healthy controls and disease (ID 130)).*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Tanzi R.E. The genetics of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012;2. DOI:10.1101/cshperspect.a006296.
2. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Somatic cell genomics of brain disorders: a new opportunity to clarify genetic-environmental interactions. *Cytogenet. Genome Res.* 2013;139:181–188. DOI:10.1159/000347053
3. Herrup K. Reimagining Alzheimer's disease — an age-based hypothesis. *J. Neurosci.* 2010;30:16755–16762. DOI:10.1523/JNEUROSCI.4521-10.2010
4. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Chromosomal variation in mammalian neuronal cells: known facts and attractive hypotheses. *Int. Rev. Cytol.* 2006;249:143–191. DOI:10.1016/s0074-7696(06)49003-3
5. Mosch B., Morawski M., Mittag A., Lenz D., Tarnok A., Arendt T. Aneuploidy and DNA replication in the normal human brain and Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 2007;27:6859–6867. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0379-07.2007
6. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T., Yurov Y.B. Aneuploidy in the normal, Alzheimer's disease and ataxia-telangiectasia brain: differential expression and pathological meaning. *Neurobiol. Dis.* 2009;34:212–220. DOI:10.1016/j.nbd.2009.01.003
7. Arendt T., Mosch B., Morawski M. Neuronal aneuploidy in health and disease: a cytomic approach to understand the molecular individuality of neurons. *Int. J. Mol. Sci.* 2009;10:1609–1627. DOI:10.3390/ijms10041609
8. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. GIN'n'CIN hypothesis of brain aging: deciphering the role of somatic genetic instabilities and neural aneuploidy during ontogeny. *Mol. Cytogenet.* 2009;2:23. DOI:10.1186/1755-8166-2-23
9. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. Ontogenetic variation of the human genome. *Curr. Genomics.* 2010;11:420–425. DOI:10.2174/138920210793175958
10. Tanzi R.E. The genetics of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012;2. DOI:10.1101/cshperspect.a006296.
11. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Somatic cell genomics of brain disorders: a new opportunity to clarify genetic-environmental interactions. *Cytogenet. Genome Res.* 2013;139:181–188. DOI:10.1159/000347053
12. Herrup K. Reimagining Alzheimer's disease — an age-based hypothesis. *J. Neurosci.* 2010;30:16755–16762. DOI:10.1523/JNEUROSCI.4521-10.2010
13. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Chromosomal variation in mammalian neuronal cells: known facts and attractive hypotheses. *Int. Rev. Cytol.* 2006;249:143–191. DOI:10.1016/s0074-7696(06)49003-3
14. Mosch B., Morawski M., Mittag A., Lenz D., Tarnok A., Arendt T. Aneuploidy and DNA replication in the normal human brain and Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 2007;27:6859–6867. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0379-07.2007
15. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T., Yurov Y.B. Aneuploidy in the normal, Alzheimer's disease and ataxia-telangiectasia brain: differential expression and pathological meaning. *Neurobiol. Dis.* 2009;34:212–220. DOI:10.1016/j.nbd.2009.01.003
16. Arendt T., Mosch B., Morawski M. Neuronal aneuploidy in health and disease: a cytomic approach to understand the molecular individuality of neurons. *Int. J. Mol. Sci.* 2009;10:1609–1627. DOI:10.3390/ijms10041609
17. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. GIN'n'CIN hypothesis of brain aging: deciphering the role of somatic genetic instabilities and neural aneuploidy during ontogeny. *Mol. Cytogenet.* 2009;2:23. DOI:10.1186/1755-8166-2-23
18. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. Ontogenetic variation of the human genome. *Curr. Genomics.* 2010;11:420–425. DOI:10.2174/138920210793175958

10. Fischer H.G., Morawski M., Brückner M.K., Mittag A., Tarnok A., Arendt T. Changes in neuronal DNA content variation in the human brain during aging. *Aging. Cell.* 2012;11:628–633. DOI:10.1111/j.1474-9726.2012.00826.x
11. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Genomic landscape of the Alzheimer's disease brain: chromosome instability — aneuploidy, but not tetraploidy — mediates neurodegeneration. *Neurodegener. Dis.* 2011;8(1–2):35–37. DOI:10.1159/000315398
12. Arendt T. Cell cycle activation and aneuploid neurons in Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* 2012;46:125–135. DOI:10.1007/s12035-012-8262-0
13. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Interphase chromosomes of the human brain: the biological and clinical meaning of neural aneuploidy. In *Human Interphase Chromosomes*. Edited by: Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. New York, Heidelberg, London: Springer; 2013;53–83. DOI:10.1007/978-1-4614-6558-4\_4
14. Russell L.M., Strike P., Browne C.E., Jacobs P.A. X chromosome loss and ageing. *Cytogenet. Genome Res.* 2007;116:181–185. DOI:10.1159/000098184
15. Faggioli F., Wang T., Vijg J., Montagna C. Chromosome-specific accumulation of aneuploidy in the aging mouse brain. *Hum. Mol. Genet.* 2012;21:5246–5253. DOI:10.1093/hmg/dd375
16. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Single cell genomics of the brain: focus on neuronal diversity and neuropsychiatric diseases. *Curr. Genomics.* 2012;13:477–488. DOI:10.2174/138920212802510439
17. Potter H. Review and hypothesis: Alzheimer disease and Down syndrome — chromosome 21 nondisjunction may underlie both disorders. *Am. J. Hum. Genet.* 1991;48:1192–1200.
18. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Somatic genome variations in health and disease. *Curr. Genomics.* 2010;11:387–396. DOI:10.2174/138920210793176065
19. Arendt T., Brückner M.K., Mosch B., Lösche A. Selective cell death of hyperplod neurons in Alzheimer's disease. *Am. J. Pathol.* 2010;177:15–20. DOI:10.2353/ajpath.2010.090955
20. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Chromosomal mosaicism goes global. *Mol. Cytogenet.* 2008;1:26. DOI:10.1186/1755-8166-1-26
21. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases. *Curr. Genomics.* 2008;9:452–465. DOI:10.2174/138920208786241216
22. Bushman D.M., Chun J. The genomically mosaic brain: aneuploidy and more in neural diversity and disease. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2013;24:357–369. DOI:10.1016/j.semcdb.2013.02.003
23. Westra J.W., Barral S., Chun J. A reevaluation of tetraploidy in the Alzheimer's disease brain. *Neurodegener. Dis.* 2009;6:221–229. DOI:10.1159/000236901
24. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Intercellular genomic (chromosomal) variations resulting in somatic mosaicism: mechanisms and consequences. *Curr. Genomics.* 2006;7:435–446. DOI:10.2174/138920206779116756
25. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. The DNA replication stress hypothesis of Alzheimer's disease. *Sci. World J.* 2011;11:2602–2612. DOI:10.1100/2011/625690
26. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T., Kolotii A.D., Yurov Y.B. Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain. *Hum. Mol. Genet.* 2009;18:2656–2669. DOI:10.1093/hmg/ddp207
- Fischer H.G., Morawski M., Brückner M.K., Mittag A., Tarnok A., Arendt T. Changes in neuronal DNA content variation in the human brain during aging. *Aging. Cell.* 2012;11:628–633. DOI:10.1111/j.1474-9726.2012.00826.x
- Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Genomic landscape of the Alzheimer's disease brain: chromosome instability — aneuploidy, but not tetraploidy — mediates neurodegeneration. *Neurodegener. Dis.* 2011;8(1–2):35–37. DOI:10.1159/000315398
- Arendt T. Cell cycle activation and aneuploid neurons in Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* 2012;46:125–135. DOI:10.1007/s12035-012-8262-0
- Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Interphase chromosomes of the human brain: the biological and clinical meaning of neural aneuploidy. In *Human Interphase Chromosomes*. Edited by: Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. New York, Heidelberg, London: Springer; 2013;53–83. DOI:10.1007/978-1-4614-6558-4\_4
- Russell L.M., Strike P., Browne C.E., Jacobs P.A. X chromosome loss and ageing. *Cytogenet. Genome Res.* 2007;116:181–185. DOI:10.1159/000098184
- Faggioli F., Wang T., Vijg J., Montagna C. Chromosome-specific accumulation of aneuploidy in the aging mouse brain. *Hum. Mol. Genet.* 2012;21:5246–5253. DOI:10.1093/hmg/dd375
- Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Single cell genomics of the brain: focus on neuronal diversity and neuropsychiatric diseases. *Curr. Genomics.* 2012;13:477–488. DOI:10.2174/138920212802510439
- Potter H. Review and hypothesis: Alzheimer disease and Down syndrome — chromosome 21 nondisjunction may underlie both disorders. *Am. J. Hum. Genet.* 1991;48:1192–1200.
- Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Somatic genome variations in health and disease. *Curr. Genomics.* 2010;11:387–396. DOI:10.2174/138920210793176065
- Arendt T., Brückner M.K., Mosch B., Lösche A. Selective cell death of hyperplod neurons in Alzheimer's disease. *Am. J. Pathol.* 2010;177:15–20. DOI:10.2353/ajpath.2010.090955
- Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Chromosomal mosaicism goes global. *Mol. Cytogenet.* 2008;1:26. DOI:10.1186/1755-8166-1-26
- Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases. *Curr. Genomics.* 2008;9:452–465. DOI:10.2174/138920208786241216
- Bushman D.M., Chun J. The genomically mosaic brain: aneuploidy and more in neural diversity and disease. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2013;24:357–369. DOI:10.1016/j.semcdb.2013.02.003
- Westra J.W., Barral S., Chun J. A reevaluation of tetraploidy in the Alzheimer's disease brain. *Neurodegener. Dis.* 2009;6:221–229. DOI:10.1159/000236901
- Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Intercellular genomic (chromosomal) variations resulting in somatic mosaicism: mechanisms and consequences. *Curr. Genomics.* 2006;7:435–446. DOI:10.2174/138920206779116756
- Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. The DNA replication stress hypothesis of Alzheimer's disease. *Sci. World J.* 2011;11:2602–2612. DOI:10.1100/2011/625690
- Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T., Kolotii A.D., Yurov Y.B. Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain. *Hum. Mol. Genet.* 2009;18:2656–2669. DOI:10.1093/hmg/ddp207

27. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Liehr T., Kolotii A.D., Iourov I.Y. X chromosome X chromosome aneuploidy in the Alzheimer's disease brain. *Mol. Cytogenet.* 2014;7(1). DOI:10.1186/1755-8166-7-20.
28. van den Bos H., Spierings D.C.J., Taudt A., Bakker B., Porubský D., Falconer E., Novoa C., Halsema N., Kazemier H.G., Hoekstra-Wakker K., Guryev V., den Dunnen W.F.A., Foijer F., Colomé-Tatché M., Boddeke H.W.G.M., Lansdorp P.M. Single-cell whole genome sequencing reveals no evidence for common aneuploidy in normal and Alzheimer's disease neurons. *Genome Biology.* 2016;17:116. DOI:10.1186/s13059-016-0976-2
- Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Liehr T., Kolotii A.D., Iourov I.Y. X chromosome X chromosome aneuploidy in the Alzheimer's disease brain. *Mol. Cytogenet.* 2014;7(1). DOI:10.1186/1755-8166-7-20.
- van den Bos H., Spierings D.C.J., Taudt A., Bakker B., Porubský D., Falconer E., Novoa C., Halsema N., Kazemier H.G., Hoekstra-Wakker K., Guryev V., den Dunnen W.F.A., Foijer F., Colomé-Tatché M., Boddeke H.W.G.M., Lansdorp P.M. Single-cell whole genome sequencing reveals no evidence for common aneuploidy in normal and Alzheimer's disease neurons. *Genome Biology.* 2016;17:116. DOI:10.1186/s13059-016-0976-2

*Юров Юрий Борисович* — доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский институт клинической педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ФГБОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет», Москва, РФ  
E-mail: y\_yurov@yahoo.com

*Ворсанова Светлана Григорьевна* — доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории, обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский институт клинической педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; ФГБОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет», Москва, РФ

*Колотий Алексей Дмитриевич* — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский институт клинической педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, РФ

*Зеленова Мария Александровна* — научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский институт клинической педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ФГБОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет», Москва, РФ

*Юров Иван Юрьевич* — доктор биологических наук, заведующий лабораторией, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский институт клинической педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва, РФ  
E-mail: ivan.iourov@gmail.com

*Yurov Yuri* — PhD, doctor of science, professor, head of a lab, FSBSI «Mental health research centre»; academician Yu.E. Veltishchev Research clinical institute of pediatrics, N.I. Pirogov Russian national research medical university, Ministry of health of the Russian Federation; Moscow state university of psychology and education, Moscow, RF

E-mail: y\_yurov@yahoo.com

*Vorsanova Svetlana* — PhD, doctor of science, professor, head of a lab, FSBSI «Mental health research centre»; academician Yu.E. Veltishchev Research clinical institute of pediatrics, N.I. Pirogov Russian national research medical university, Ministry of health of the Russian Federation; Moscow state university of psychology and education, Moscow, RF

*Kolotii Alexey* — PhD, senior researcher, FSBSI «Mental health research centre»; academician Yu.E. Veltishchev Research clinical institute of pediatrics, N.I. Pirogov Russian national research medical university, Ministry of health of the Russian Federation; Moscow state university of psychology and education, Moscow, RF

*Zelenova Maria* — researcher, FSBSI «Mental health research centre»; Academician academician Yu.E. Veltishchev Research clinical institute of pediatrics, N.I. Pirogov Russian national research medical university, Ministry of health of the Russian Federation; Moscow state university of psychology and education, Moscow, RF

*Iourov Ivan* — PhD, doctor of science, professor, head of a lab, FSBSI «Mental health research centre»; academician Yu.E. Veltishchev Research clinical institute of pediatrics, N.I. Pirogov Russian national research medical university, Ministry of health of the Russian Federation; Moscow state university of psychology and education; FSBEI FPE «Russian medical academy of postgraduate education» of the Ministry of health of the Russian Federation, Moscow, RF

E-mail: ivan.iourov@gmail.com

УДК 616.891.6; 616.89-02-085

**Нейроэндокринные аспекты патогенеза и психофармакотерапии панического расстройства****Neuroendocrine aspects of pathogenesis and psychopharmacotherapy of panic disorder**Павлова Т.А.<sup>1</sup>, Доровских И.В.<sup>1</sup>, Горобец Л.Н.<sup>2</sup><sup>1</sup> ФГКУ «1586 военный клинический госпиталь» Минобороны РФ, Подольск, РФ<sup>2</sup> ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава РФ, Москва, РФPavlova T.A.<sup>1</sup>, Dorovskih I.V.<sup>1</sup>, Gorobets L.N.<sup>2</sup><sup>1</sup> FSCI «1586 military clinical hospital» of the Ministry of defence of the Russian Federation, Podolsk, RF<sup>2</sup> FSBI «V. Serbsky Federal medical research centre for psychiatry and narcology» of the Ministry of health of the Russian Federation, Moscow, RF

55

**Обоснование:** в развитии панического расстройства играет роль накопление гормонов стресса — кортизола и пролактина, а также циклические изменения уровня эстрогена.

**Цель:** представить обзор доказательных исследований нейроэндокринных основ патогенеза панического расстройства, доступ к которым получен через базы данных Pubmed и Medline.

**Результаты:** рассмотрены современные взгляды на терапию панического расстройства, в частности на оценку эффективности различных групп антидепрессантов. Приведены данные литературы о возможных нейроэндокринологических и метаболических нарушениях, сопряженных с применением антидепрессантов различного механизма действия. По результатам анализа публикаций показано, что практически все антидепрессанты влияют на уровень пролактина, тиреоидных гормонов, гормонов ГПА-оси и существенно увеличивают риск развития метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа.

**Ключевые слова:** паническое расстройство; патогенез; гормоны; психофармакотерапия; антидепрессанты; нейроэндокринные побочные эффекты

**Background:** in development of panic disorder the accumulation of hormones of a stress — cortisol and prolactin, as well as the cyclic changes of estrogen level plays a role.

**The aim** was to review the results of researches on neuroendocrine bases of pathogenesis of panic disorder, access to which is got through the Pubmed and Medline databases.

**Results:** modern views on therapy of panic disorder, in particular, efficiency of various groups of antidepressants are considered. The possible neuroendocrinological and metabolic disturbances interfaced to use of antidepressants of various mechanism of action are estimated. It is shown that practically all antidepressants influence prolactin level, thyroid hormones, hormones of the GPA-axis and significantly increase risk of development of a metabolic syndrome and diabetes of the 2 type.

**Keywords:** panic disorder; pathogenesis; hormones; psychopharmacotherapy; antidepressants; neuroendocrine side effects

По современным литературным данным, распространенность тревожных расстройств в популяции достигает 18%, при этом у 46% населения тревожный приступ развивался как минимум один раз в жизни [1–3]. Согласно эпидемиологическим данным, среди расстройств тревожного спектра преобладает паническое расстройство (ПР), частота встречаемости которого достигает, по мнению различных авторов, 8% [4, 5]. По данным Американской психиатрической ассоциации, заболеваемость ПР растет начиная с пубертатного возраста, а его дебют наиболее часто приходится на возрастной промежуток от 20 до 29 лет [6, 7]. Лица женского пола страдают ПР примерно в 2–4 раза чаще, чем мужчины, что к настоящему времени не имеет достаточных объяснений, но, по всей вероятности, может быть связано с изменением уровня эстрогена и прогестерона в различных фазах менструального цикла, что обуславливает более выраженный ответ организма на стресс [8, 9].

ПР — наиболее тяжелое заболевание среди тревожных расстройств, склонное к быстрой хронификации, что приводит к инвалидизации больных с существенными социальными и финансово-экономическими проблемами [10]. Зачастую для пациентов с ПР характерны многократные обращения к терапевтам, неврологам, кардиологам и другим специалистам соматического профиля, влекущие необоснованные финансовые затраты системы здравоохранения на безрезультатный диагностический поиск, лишь способствующий утяжелению течения и хронификации заболевания [11]. Устойчивой, но не более года, ремиссии, удается достигнуть лишь у половины пациентов, страдающих ПР, и не более чем у четверти пациентов с хроническим течением [10, 12]. Помимо собственно панических приступов, быстро развивающаяся при ПР агорафобия и формирование избегающего поведения влекут за собой нарушение социального функционирования и трудовую дезадаптацию

казателей целесообразно использовать антидепрессанты с доказанным наименьшим риском метаболических нарушений — флуоксетин, венлафаксин, дулоксетин либо ИМАО.

Тем не менее, учитывая значительное количество исследований в данной области, частота развития и клинические проявления нейроэндокринных побочных эффектов конкретных антидепрессивных препаратов с различным механизмом действия до сих пор неясны. Необходима разработка современных клинических

рекомендаций по применению различных антидепрессантов с учетом возможного развития гормональных и метаболических нарушений, что крайне важно для их адекватного применения как у соматически здоровых пациентов, так и у больных с сопутствующей эндокринной патологией.

*Научный обзор подготовлен без какой-либо финансовой поддержки и в отсутствие конфликта интересов.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Andlin-Sobocki P., Wittchen H.U. Cost of anxiety in Europe. *European Journal of Neurology*. 2005;12:39–44. DOI:10.1111/j.1468-1331.2005.01196.x
2. Kessler R.C., Chiu W.T., Jin R., Ruscio A.M., Shear K., Walters E.E. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives General Psychiatry*. 2006;63:415–424. DOI:10.1001/archpsyc.63.4.415
3. Locke A.B., Kirst N., Shultz C. Diagnosis and management of generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. *American Family Physician*. 2015;91(9):617–624.
4. Барлоу Д. Клиническое руководство по психическим расстройствам. СПб.: «Питер»; 2010.
5. Kessler R.C., Petukhova M., Sampson N.A., Zaslavsky A.M., Wittchen H.-U. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. 2012;21(3):169–184. DOI:10.1002/mpr.1359
6. American psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.) (DSM-V). APA; 2013.
7. Tilli V., Suominen K., Karlsson H. Panic disorder in primary care: Comorbid psychiatric disorders and their persistence. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2012;30:247–253. DOI:10.3109/02813432.2012.732471
8. Kelly M.M., Forsyth J.P., Karekla M. Sex differences in response to a panicogenic challenge procedure: an experimental evaluation of panic: vulnerability in a non-clinical sample. *Behaviour Research and Therapy*. 2006; 44(10):1421–1430. DOI:10.1016/j.brat.2005.10.012
9. Kulkarni J. Women's mental health: an overview. *Women's Health Medicine*. 2006;3(2):55–58. DOI:10.1383/wohm.2006.3.2.55
10. Roy-Byrne P.P., Craske M.G., Stein M.B. Panic disorder. *The Lancet*. 2006; 368(9540):1023–1032. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69418-X
11. Combs H., Markman J. Anxiety disorders in primary care. *Medical Clinics of North America*. 2014;98(5):1007–1023. DOI:10.1016/j.mcna.2014.06.003
12. Мосолов С.Н. Клиническое применение антидепрессантов. СПб.; 1995.
13. Цыганков Д.Б., Терехова Д.А., Агасарян Э.Г. Трудовая дезадаптация больных паническим расстройством и агорафобией. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2009;4:59–62.
- Andlin-Sobocki P., Wittchen H.U. Cost of anxiety in Europe. *European Journal of Neurology*. 2005;12:39–44. DOI:10.1111/j.1468-1331.2005.01196.x
- Kessler R.C., Chiu W.T., Jin R., Ruscio A.M., Shear K., Walters E.E. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives General Psychiatry*. 2006;63:415–424. DOI:10.1001/archpsyc.63.4.415
- Locke A.B., Kirst N., Shultz C. Diagnosis and management of generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. *American Family Physician*. 2015;91(9):617–624.
- Barlou D. Клиническое руководство по психическим расстройствам. СПб.: «Питер»; 2010. (In Russ.)
- Kessler R.C., Petukhova M., Sampson N.A., Zaslavsky A.M., Wittchen H.-U. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. 2012;21(3):169–184. DOI:10.1002/mpr.1359
- American psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.) (DSM-V). APA; 2013.
- Tilli V., Suominen K., Karlsson H. Panic disorder in primary care: Comorbid psychiatric disorders and their persistence. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2012;30:247–253. DOI:10.3109/02813432.2012.732471
- Kelly M.M., Forsyth J.P., Karekla M. Sex differences in response to a panicogenic challenge procedure: an experimental evaluation of panic: vulnerability in a non-clinical sample. *Behaviour Research and Therapy*. 2006; 44(10):1421–1430. DOI:10.1016/j.brat.2005.10.012
- Kulkarni J. Women's mental health: an overview. *Women's Health Medicine*. 2006;3(2):55–58. DOI:10.1383/wohm.2006.3.2.55
- Roy-Byrne P.P., Craske M.G., Stein M.B. Panic disorder. *The Lancet*. 2006; 368(9540):1023–1032. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69418-X
- Combs H., Markman J. Anxiety disorders in primary care. *Medical Clinics of North America*. 2014;98(5):1007–1023. DOI:10.1016/j.mcna.2014.06.003
- Mosolov S.N. Клиническое применение антидепрессантов. СПб.; 1995. (In Russ.)
- Tsygankov D.B., Terekhova D.A., Agasaryan E.G. Labor disadaptation of patients with panic frustration and agoraphobia. *Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii*. 2009;4:59–62. (In Russ.)

14. Bienvenu O.G., Onyike C.U., Stein M.B., Chen L.S., Samuels J., Nestadt G., Eaton W.W. Agoraphobia in adults: incidence and longitudinal relationship with panic. *The British Journal of Psychiatry*. 2006;188:432–438. DOI:10.1192/bjp.bp.105.010827
15. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. СПб; 1994.
16. Вейн А.М., Дюкова Г.М., Воробьева О.В., Данилов А.Б. Панические атаки (руководство для врачей). М.: Эйдос Медиа; 2004.
17. Баранов П.А. Паническое расстройство (клиника, диагностика, лечение): учебное пособие. Российская медицинская академия последипломного образования. М.; 2000.
18. Вейн А.М., Дюкова Г.М., Воробьева О.В., Данилов А.Б. Панические атаки (неврологические и психофизиологические аспекты). М.; 1997.
19. Воробьева О.В. Паническое расстройство: подходы к диагностике и терапии. Избранные лекции по неврологии. М.: Эйдос Медиа; 2006:244–264.
20. Краснов В.Н., Вельтищев Д.Ю. Невротические, тревожные и стрессовые расстройства. Психиатрия: справочник практического врача под ред. А.Г. Гофмана. М.: МЕДпресс-информ; 2006:275–300.
21. Dunner D.L. Management of anxiety disorders: The added challenge of comorbidity. *Depression and Anxiety*. 2001;13(2):57–71. DOI:10.1002/da.1018
22. Резник А.М., Арбузов А.Л., Квашнина Н.В., Лисицына Е.А. Агорафобия и паническое расстройство с генерализацией тревоги: клиника и возможности терапии. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2004;6(6):288–291.
23. Torres A.R., Dedomenico A.M., Crepaldi A.L., Miguel E.C. Obsessive-compulsive symptoms in patients with panic disorder. *Comprehensive Psychiatry*. 2004;45(3):219–224. DOI:10.1016/j.comppsy.2004.02.011
24. Johnson J.G., Cohen P., Kasen S., Brook J.S. Personality disorders evident by early adulthood and risk for anxiety disorders during middle adulthood. *Journal of Anxiety Disorders*. 2006;20(4):408–426. DOI:10.1016/j.janxdis.2005.06.001
25. Татаринова Л.М. Соматоформные расстройства в отделении дневного пребывания. Психосоматические и соматоформные расстройства в современной клинической практике: материалы межрегиональной научно-практической конференции; Июнь 16–17, 2005; Иркутск, 2005. Доступно по: <http://therapy.irkutsk.ru/doc/conf/conf2005ps.pdf> Ссылка активна на 25.01.2017.
26. Joanna J., Arch J.J., Craske M.G., Stein M.B., Sherbourne C.D., Roy-Byrne P.P. Correlates of alcohol use among anxious and depressed primary care patients. *General Hospital Psychiatry*. 2006;28(1):37–42. DOI:10.1016/j.genhosppsy.2005.08.007
27. Окорокров А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 2. Диагностика ревматических и системных заболеваний соединительной ткани. Диагностика эндокринных заболеваний. М.: «Медлит»; 2008.
28. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*. 1936;138:32. DOI:doi.org/10.1038/138032a0
29. Mason J.W. A historical review of stress. *Journal of Human Stress*. 1975;1:6–12. DOI:10.1080/0097840X.1975.9940399
- Bienvenu O.G., Onyike C.U., Stein M.B., Chen L.S., Samuels J., Nestadt G., Eaton W.W. Agoraphobia in adults: incidence and longitudinal relationship with panic. *The British Journal of Psychiatry*. 2006;188:432–438. DOI:10.1192/bjp.bp.105.010827
- International classification of diseases (10th revision). Classification of mental and behavioural disorders. СПб.; 1994.
- Vein A.M., Dyukova G.M., Vorob'eva O.V., Danilov A.B. Panicheskie ataki (rukovodstvo dlya vrachei). М.: Eidos Media; 2004. (In Russ.).
- Baranov P.A. Panicheskoe rasstroistvo (klinika, diagnostika, lechenie): uchebnoe posobie. Rossiiskaya meditsinskaya akademiya poslediplomnogo obrazovaniya. М.; 2000. (In Russ.).
- Vein A.M., Dyukova G.M., Vorob'eva O.V., Danilov A.B. Panicheskie ataki (nevrologicheskie i psikhofiziologicheskie aspekty). М.; 1997. (In Russ.).
- Vorob'eva O.V. Panicheskoe rasstroistvo: podkhody k diagnostike i terapii. Izbrannye lektsii po nevrologii. М.: Eidos Media; 2006:244–264. (In Russ.).
- Krasnov V.N., Vel'tishchev D.Yu. Nevroticheskie, trevozhnye i stressovye rasstroistva. Psikhatriya: spravochnik prakticheskogo vracha pod red. A.G. Gofmana. М.: MEDpress-inform; 2006:275–300. (In Russ.).
- Dunner D.L. Management of anxiety disorders: The added challenge of comorbidity. *Depression and Anxiety*. 2001;13(2):57–71. DOI:10.1002/da.1018
- Reznik A.M., Arbuzov A.L., Kvashnina N.V., Lisitsyna E.A. Agoraphobia and panic disorder with generalization of anxiety: clinic and possibilities of therapy. *Psikhatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2004;6(6):288–291. (In Russ.).
- Torres A.R., Dedomenico A.M., Crepaldi A.L., Miguel E.C. Obsessive-compulsive symptoms in patients with panic disorder. *Comprehensive Psychiatry*. 2004;45(3):219–224. DOI:10.1016/j.comppsy.2004.02.011
- Johnson J.G., Cohen P., Kasen S., Brook J.S. Personality disorders evident by early adulthood and risk for anxiety disorders during middle adulthood. *Journal of Anxiety Disorders*. 2006;20(4):408–426. DOI:10.1016/j.janxdis.2005.06.001
- Tatarinova L.M. Somatoformnye rasstroistva v otdelenii dnevnoy prebyvaniya. Psikhosomaticheskie i somatoformnye rasstroistva v sovremennoy klinicheskoy praktike: materialy mezhhregional'noi nauchno-prakticheskoy konferentsii; Iyun' 16–17, 2005; Irkutsk, 2005. (In Russ.). Available at: <http://therapy.irkutsk.ru/doc/conf/conf2005ps.pdf> Accessed January 25, 2017.
- Joanna J., Arch J.J., Craske M.G., Stein M.B., Sherbourne C.D., Roy-Byrne P.P. Correlates of alcohol use among anxious and depressed primary care patients. *General Hospital Psychiatry*. 2006;28(1):37–42. DOI:10.1016/j.genhosppsy.2005.08.007
- Okorokov A.N. Diagnostika boleznei vnutrennikh organov: T. 2. Diagnostika revmaticsikh i sistemnykh zabolovaniy soedinitel'noi tkani. Diagnostika endokrinnykh zabolovaniy. М.: «Medlit»; 2008. (In Russ.).
- Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*. 1936;138:32. DOI:doi.org/10.1038/138032a0
- Mason J.W. A historical review of stress. *Journal of Human Stress*. 1975;1:6–12. DOI:10.1080/0097840X.1975.9940399

30. Van de Kar L.D., Blair M.L. Forebrain pathways mediating stress-induced hormone secretion. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 1999;20:1–48. DOI:10.1006/frne.1998.0172
31. McEwen B.S. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Research*. 2000; 886:172–189. DOI:10.1016/S0006-8993(00)02950-4
32. Wedekind D., Bandelow B., Broocks A., Hajak G., Rather E. Salivary, total plasma and plasma free cortisol in panic disorder. *Journal of Neural Transmission*. 2000;107:831–837. DOI:10.1007/s007020070062
33. Hollander E., Liebowitz M.R., Cohen B., Gorman J.M., Fyer A., Papp L.A., Klein D.F. Cortisol and sodium lactate-induced panic. *Psychiatry Research*. 1989; 28:181–191. DOI:10.1016/0165-1781(89)90046-2
34. Bailey J.E., Argyropoulos S.V., Lightman S.L., Nutt D.J. Does the brain noradrenaline network mediate the effects of the CO<sub>2</sub> challenge? *Journal of Psychopharmacology*. 2003;17:252–259. DOI:10.1177/02698811030173002
35. Ströhle A., Holsboer F., Rupprecht R. Increased ACTH concentrations associated with cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22:251–256. DOI:10.1016/S0893-133X(99)00115-3
36. Zwanzger P., Eser D., Aicher S., Schüle C., Baghai T.C., Padberg F., Ella R., Möller H.J., Rupprecht R. Effects of alprazolam on cholecystokinin-tetrapeptide-induced panic and hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity: a placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:979–984. DOI:10.1038/sj.npp.1300131
37. Хасанова Д.Р., Вагапова Г.Р., Житкова Ю.В., Абдулхаев Ф.А., Анцилевич Л.М., Сатарова Л.И. Некоторые особенности секреции пролактина у больных с паническими атаками различной тяжести. *Неврологический вестник*. 2004;36(1–2):53–58.
38. Bandelow B., Kaiya H. Drug treatment for panic disorder. *International Congress Series*. 2006;1287:288–292. DOI:10.1016/j.ics.2005.10.008
39. MacGregor E.A. Headache and hormone replacement therapy in the postmenopausal woman. *Current Treatment Options in Neurology*. 2009;11:10–17. DOI:10.1007/s11940-009-0002-z
40. Halbreich U. Sex hormones and affective disorders in women. *WPA Bulletin on Depression*. 1999;17:6–9.
41. Dieudonnu M.N., Leneveu M.C., Giudicelli Y., Pecquery R. Evidence for functional estrogen receptors alpha and beta in human adipose cells: regional specificities and regulation by estrogens. *American journal of physiology*. 2004;286:655–661. DOI:10.1152/ajpcell.00321.2003
42. Solomon M.B., Herman J.P. Sex differences in psychopathology: of gonads, adrenals and mental illness. *Physiol Behav*. 2009;97:250–258. DOI:10.1016/j.physbeh.2009.02.033
43. Martin V.T., Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis: part I. Headache. *The Journal of Head and Face Pain*. 2006;46:3–23. DOI:10.1111/j.1526-4610.2006.00309.x
44. Mather A.A., Cox B.J., Enns M.W., Sareen J. Associations of obesity with psychiatric disorder and suicidal behaviours in a nationally representative sample. *Journal of Psychosomatic Research*. 2009;66:277–285. DOI:10.1016/j.jpsychores.2008.09.008
- Van de Kar L.D., Blair M.L. Forebrain pathways mediating stress-induced hormone secretion. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 1999;20:1–48. DOI:10.1006/frne.1998.0172
- McEwen B.S. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Research*. 2000; 886:172–189. DOI:10.1016/S0006-8993(00)02950-4
- Wedekind D., Bandelow B., Broocks A., Hajak G., Rather E. Salivary, total plasma and plasma free cortisol in panic disorder. *Journal of Neural Transmission*. 2000;107:831–837. DOI:10.1007/s007020070062
- Hollander E., Liebowitz M.R., Cohen B., Gorman J.M., Fyer A., Papp L.A., Klein D.F. Cortisol and sodium lactate-induced panic. *Psychiatry Research*. 1989; 28:181–191. DOI:10.1016/0165-1781(89)90046-2
- Bailey J.E., Argyropoulos S.V., Lightman S.L., Nutt D.J. Does the brain noradrenaline network mediate the effects of the CO<sub>2</sub> challenge? *Journal of Psychopharmacology*. 2003;17:252–259. DOI:10.1177/02698811030173002
- Ströhle A., Holsboer F., Rupprecht R. Increased ACTH concentrations associated with cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22:251–256. DOI:10.1016/S0893-133X(99)00115-3
- Zwanzger P., Eser D., Aicher S., Schüle C., Baghai T.C., Padberg F., Ella R., Möller H.J., Rupprecht R. Effects of alprazolam on cholecystokinin-tetrapeptide-induced panic and hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity: a placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:979–984. DOI:10.1038/sj.npp.1300131
- Khasanova D.R., Vagapova G.R., Zhitkova Yu.V., Abdulkhaev F.A., Antsilevich L.M., Satarova L.I. Some features of secretion of prolactin at patients with the panic attacks of various weight. *Nevrologicheskii vestnik*. 2004;36(1–2):53–58. (In Russ.).
- Bandelow B., Kaiya H. Drug treatment for panic disorder. *International Congress Series*. 2006;1287:288–292. DOI:10.1016/j.ics.2005.10.008
- MacGregor E.A. Headache and hormone replacement therapy in the postmenopausal woman. *Current Treatment Options in Neurology*. 2009;11:10–17. DOI:10.1007/s11940-009-0002-z
- Halbreich U. Sex hormones and affective disorders in women. *WPA Bulletin on Depression*. 1999;17:6–9.
- Dieudonnu M.N., Leneveu M.C., Giudicelli Y., Pecquery R. Evidence for functional estrogen receptors alpha and beta in human adipose cells: regional specificities and regulation by estrogens. *American journal of physiology*. 2004;286:655–661. DOI:10.1152/ajpcell.00321.2003
- Solomon M.B., Herman J.P. Sex differences in psychopathology: of gonads, adrenals and mental illness. *Physiol Behav*. 2009;97:250–258. DOI:10.1016/j.physbeh.2009.02.033
- Martin V.T., Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis: part I. Headache. *The Journal of Head and Face Pain*. 2006;46:3–23. DOI:10.1111/j.1526-4610.2006.00309.x
- Mather A.A., Cox B.J., Enns M.W., Sareen J. Associations of obesity with psychiatric disorder and suicidal behaviours in a nationally representative sample. *Journal of Psychosomatic Research*. 2009;66:277–285. DOI:10.1016/j.jpsychores.2008.09.008

45. Rivenes A.C., Harvey S.B., Mykletun A. The relationship between abdominal fat, obesity, and common mental disorders: results from the HUNT study. *Journal of Psychosomatic Research*. 2009;66:269–275. DOI:10.1016/j.jpsychores.2008.07.012
46. Soares C.N., Poitras J.R., Prouty J. Effect of reproductive hormones and selective estrogen receptor modulators on mood during menopause. *Drugs & Aging*. 2003;20:85–100. DOI:10.2165/00002512-200320020-00001
47. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина — клинической практике). Под ред. С.Н. Мосолова. М.: Социально-политическая мысль; 2012:653–657.
48. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. М.: Практическая медицина; 2011:156–160.
49. Bandelow B., Broocks A., Pekrun G., George A., Meyer T., Pralle L., Bartmann U., Hillmer-Vogel U., Rütger E. The use of the Panic and Agoraphobia Scale (P & A) in a controlled clinical trial. *Pharmacopsychiatry*. 2000;33:174–181. DOI:10.1055/s-2000-12982
50. Раевский К.С. Антидепрессанты: нейрохимические аспекты механизма действия. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2001;5:162–166.
51. Bandelow B., Zohar J., Hollander E., Kasper S., Möller H.-J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders — First Revision. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2008;9(4):248–312. DOI:10.1080/15622970802465807
52. Starcevic V. The reappraisal of benzodiazepines in the treatment of anxiety and related disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2014;14(11):1275–1286. DOI:10.1586/14737175.2014.963057
53. Калинин В.В. Алпразолам и клоназепам при лечении панического расстройства. Новые достижения в терапии психических заболеваний под ред. С.Н. Мосолова. М.: Бином, 2002;445–449.
54. Moroz G., Rosenbaum J.F. Efficacy, safety, and gradual discontinuation of clonazepam in panic disorder: a placebo-controlled, multicenter study using optimized dosages. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 1999;60:604–612. DOI:10.4088/jcp.v60n0907
55. Noyes R., Burrows G.D., Reich J.H. et al. Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 1996;57:349–355.
56. Schweizer E., Pohl R., Balon R., Fox I., Rickels K., Yeragani V.K. Lorazepam vs. alprazolam in the treatment of panic disorder. *Pharmacopsychiatry*. 1990; 23:90–93. DOI:10.1055/s-2007-1014489
57. Аведисова А.С., Ястребов Д.В. Длительное применение бензодиазепиновых транквилизаторов: распространенность и связь с формированием лекарственной зависимости. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2010;1:17–24.
58. Hoffman E.J., Mathew S.J. Anxiety disorders: a comprehensive review of pharmacotherapies. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*. 2008;75:248–262. DOI:10.1002/msj.20041
59. American Psychiatric Association: Treatment of Patients with Panic Disorder ed. 2. Washington, APA; 2009.
- Rivenes A.C., Harvey S.B., Mykletun A. The relationship between abdominal fat, obesity, and common mental disorders: results from the HUNT study. *Journal of Psychosomatic Research*. 2009;66:269–275. DOI:10.1016/j.jpsychores.2008.07.012
- Soares C.N., Poitras J.R., Prouty J. Effect of reproductive hormones and selective estrogen receptor modulators on mood during menopause. *Drugs & Aging*. 2003;20:85–100. DOI:10.2165/00002512-200320020-00001
- Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv (dokazatel'naya meditsina — klinicheskoi praktike). Pod red. S.N. Mosolova. M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl'; 2012:653–657. (In Russ.).
- Krasnov V.N. Rasstroistva affektivnogo spektra. M.: Prakticheskaya meditsina; 2011:156–160. (In Russ.).
- Bandelow B., Broocks A., Pekrun G., George A., Meyer T., Pralle L., Bartmann U., Hillmer-Vogel U., Rütger E. The use of the Panic and Agoraphobia Scale (P & A) in a controlled clinical trial. *Pharmacopsychiatry*. 2000;33:174–181. DOI:10.1055/s-2000-12982
- Raevskii K.S. Antidepressants: neurochemical aspects of the mechanism of action. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2001;5:162–166. (In Russ.).
- Bandelow B., Zohar J., Hollander E., Kasper S., Möller H.-J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders — First Revision. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2008;9(4):248–312. DOI:10.1080/15622970802465807
- Starcevic V. The reappraisal of benzodiazepines in the treatment of anxiety and related disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2014;14(11):1275–1286. DOI:10.1586/14737175.2014.963057
- Kalinin V.V. Alprazolam i klonazepam pri lechenii panicheskogo rasstroistva. *Novye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zabolevanii pod red. S.N. Mosolova*. M.: Binom, 2002;445–449. (In Russ.).
- Moroz G., Rosenbaum J.F. Efficacy, safety, and gradual discontinuation of clonazepam in panic disorder: a placebo-controlled, multicenter study using optimized dosages. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 1999;60:604–612. DOI:10.4088/jcp.v60n0907
- Noyes R., Burrows G.D., Reich J.H. et al. Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 1996;57:349–355.
- Schweizer E., Pohl R., Balon R., Fox I., Rickels K., Yeragani V.K. Lorazepam vs. alprazolam in the treatment of panic disorder. *Pharmacopsychiatry*. 1990; 23:90–93. DOI:10.1055/s-2007-1014489
- Avedisova A.S., Yastrebov D.V. Long-term use of benzodiazepine tranquilizers: prevalence and relationship with formation of drug dependence. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2010;1:17–24. (In Russ.).
- Hoffman E.J., Mathew S.J. Anxiety disorders: a comprehensive review of pharmacotherapies. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*. 2008;75:248–262. DOI:10.1002/msj.20041
- American Psychiatric Association: Treatment of Patients with Panic Disorder ed. 2. Washington, APA; 2009.

60. Michelson D., Allgulander C., Dantendorfer K. et al. Efficacy of usual antidepressant dosing regimens of fluoxetine in panic disorder: randomised, placebo-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*. 2001;179:514–518. DOI:10.1192/bjp.179.6.514
61. Asnis G.M., Hameedi F.A., Goddard A.W., Potkin S.G., Black D., Jameel M., Desagani K., Woods S.W. Fluvoxamine in the treatment of panic disorder: a multi-center, double-blind, placebo-controlled study in outpatients. *Psychiatry Research*. 2001;103:1–14. DOI:10.1016/s0165-1781(01)00265-7
62. Bandelow B. Sertraline and exposure therapy in social phobia. *The British Journal of Psychiatry*. 2004;184:271. DOI:10.1192/bjp.184.3.271
63. Pollack M., Mangano R., Entsuah R., Tzanis E., Simon N.M. A randomized controlled trial of venlafaxine ER and paroxetine in the treatment of outpatients with panic disorder. *Psychopharmacology*. 2007;194:233–242. DOI:10.1007/s00213-007-0821-0
64. Dhillon S., Scott L.G., Plosker G.L. Эсциталопрам. Обзор по применению препарата при лечении тревожных расстройств (часть I). *Психиатрия и Психофармакотерапия*. 2007;3(9):63–67.
65. Blaya C., Seganfredo A.C., Dornelles M., Torres M., Paludo A., Heldt E., Manfro G.G. The efficacy of milnacipran in panic disorder: an open trial. *International Clinical Psychopharmacology*. 2007;22:153–158. DOI:10.1097/yic.0b013e32802c7bf5
66. Ferguson J.M., Khan A., Mangano R., Entsuah R., Tzanis E. Relapse prevention of panic disorder in adult outpatient responders to treatment with venlafaxine extended release. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2007;68:58–68. DOI:10.4088/jcp.v68n0108
67. Simon N.M., Kaufman R.E., Hoge E.A., Worthington J.J., Herlands N.N., Owens M.E., Pollack M.H. Open-label support for duloxetine for the treatment of panic disorder. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2009; 15:19–23. DOI:10.1111/j.1755-5949.2008.00076.x
68. Бобров А.Е. Тревожные расстройства: их систематика, диагностика и фармакотерапия. *Российский медицинский журнал*. 2006;14(4):328–332.
69. Мосолов С.Н., Смулевич А.Б., Нуллер Ю.Л., Григорьевских В.С., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В., Колюцкая Е.В., Андрущенко А.В., Зеленина Е.В., Косинский В.П., Козловский В.Л., Быков С.И., Перерва И.Г. Новые достижения в терапии психических заболеваний под ред. С.Н. Мосолова. М.: ЗАО «Издательство БИНОМ»; 2002:451–468.
70. Emiliano A.B., Fudge J.L. From galactorrhea to osteopenia: rethinking serotonin-prolactin interactions. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(5):833–846. DOI:10.1038/sj.npp.1300412
71. Rittenhouse P.A., Levy A.D., Li Q., Bethea C.L., Van de Kar L.D. Neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus mediate the serotonergic stimulation of prolactin secretion via 5-HT<sub>1C/2</sub> receptors. *Endocrinology*. 1993; 133(2):661–667. DOI:10.1210/endo.133.2.8344205#sthash.qDnnpYL5.dpuf
72. Jorgensen H., Knigge U., Warberg J. Involvement of 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, and 5-HT<sub>3</sub> receptors in the mediation of the prolactin response to serotonin and 5-hydroxytryptophan. *Neuroendocrinology*. 1992;55(3):336–343. DOI:10.1159/000126134
- Michelson D., Allgulander C., Dantendorfer K. et al. Efficacy of usual antidepressant dosing regimens of fluoxetine in panic disorder: randomised, placebo-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*. 2001;179:514–518. DOI:10.1192/bjp.179.6.514
- Asnis G.M., Hameedi F.A., Goddard A.W., Potkin S.G., Black D., Jameel M., Desagani K., Woods S.W. Fluvoxamine in the treatment of panic disorder: a multi-center, double-blind, placebo-controlled study in outpatients. *Psychiatry Research*. 2001;103:1–14. DOI:10.1016/s0165-1781(01)00265-7
- Bandelow B. Sertraline and exposure therapy in social phobia. *The British Journal of Psychiatry*. 2004;184:271. DOI:10.1192/bjp.184.3.271
- Pollack M., Mangano R., Entsuah R., Tzanis E., Simon N.M. A randomized controlled trial of venlafaxine ER and paroxetine in the treatment of outpatients with panic disorder. *Psychopharmacology*. 2007;194:233–242. DOI:10.1007/s00213-007-0821-0
- Dhillon S., Scott L.G., Plosker G.L. Escitalopram. Review on the application of the drug in the treatment of anxiety disorders (part I). *Psikhatriya i Psikhofarmakoterapiya*. 2007;3(9):63–67. (In Russ.).
- Blaya C., Seganfredo A.C., Dornelles M., Torres M., Paludo A., Heldt E., Manfro G.G. The efficacy of milnacipran in panic disorder: an open trial. *International Clinical Psychopharmacology*. 2007;22:153–158. DOI:10.1097/yic.0b013e32802c7bf5
- Ferguson J.M., Khan A., Mangano R., Entsuah R., Tzanis E. Relapse prevention of panic disorder in adult outpatient responders to treatment with venlafaxine extended release. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2007;68:58–68. DOI:10.4088/jcp.v68n0108
- Simon N.M., Kaufman R.E., Hoge E.A., Worthington J.J., Herlands N.N., Owens M.E., Pollack M.H. Open-label support for duloxetine for the treatment of panic disorder. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2009; 15:19–23. DOI:10.1111/j.1755-5949.2008.00076.x
- Bobrov A.E. Anxiety disorders: their systematization, diagnostics and pharmacotherapy. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2006; 14(4):328–332. (In Russ.).
- Mosolov S.N., Smulevich A.B., Nuller Yu.L., Grigor'evskikh V.S., Kostyukova E.G., Kuzavkova M.V., Kolyutskaya E.V., Andryushchenko A.V., Zelenina E.V., Kosinskii V.P., Kozlovskii V.L., Bykov S.I., Pererva I.G. Novye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zaboolevaniy pod red. S.N. Mosolova. M.: ЗАО «Izdatel'stvo BINOM»; 2002:451–468. (In Russ.).
- Emiliano A.B., Fudge J.L. From galactorrhea to osteopenia: rethinking serotonin-prolactin interactions. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(5):833–846. DOI:10.1038/sj.npp.1300412
- Rittenhouse P.A., Levy A.D., Li Q., Bethea C.L., Van de Kar L.D. Neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus mediate the serotonergic stimulation of prolactin secretion via 5-HT<sub>1C/2</sub> receptors. *Endocrinology*. 1993; 133(2):661–667. DOI:10.1210/endo.133.2.8344205#sthash.qDnnpYL5.dpuf
- Jorgensen H., Knigge U., Warberg J. Involvement of 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, and 5-HT<sub>3</sub> receptors in the mediation of the prolactin response to serotonin and 5-hydroxytryptophan. *Neuroendocrinology*. 1992;55(3):336–343. DOI:10.1159/000126134

73. Fava G.A., Lisansky J., Buckman M.T., Kellner R., Pathak D., Fava M., Peake G.T. Prolactin, cortisol, and antidepressant treatment. *American Journal of Psychiatry*. 1988;145(3):358–360.
74. Meltzer H.Y., Fang V.S., Tricou B.J., Robertson A. Effect of antidepressants on neuroendocrine axis in humans. *Advances in biochemical psychopharmacology*. 1982;32:303–316.
75. Charney D.S., Heninger G.R., Sternberg D.E. Serotonin function and mechanism of action of antidepressant treatment: effects of amitriptyline and desipramine. *Archives of General Psychiatry*. 1984;41(4):359–365. DOI:10.1001/archpsyc.1984.01790150049008
76. Anderson I.M., Cowen P.J. Clomipramine enhances prolactin and growth hormone responses to L-tryptophan. *Psychopharmacology*. 1986;89(1):131–133. DOI:10.1007/BF00175205
77. Electronic Medicines Compendium. Anafranil capsules: summary of product characteristics [online]. Available at: <http://medicines.org.uk/emc>. Accessed 2010, May 6.
78. Egberts A.C., Meyboom R.H., De Koning F.H. et. al. Non-puerperal lactation associated with antidepressant drug use. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1997;44(3):277–281. DOI:10.1046/j.1365-2125.1997.00652.x
79. Kapitany T., Schindl M., Shindler S.D., Heßelmann B., Füreder T., Barnas C., Sieghart W., Kasper S.. The citalopram challenge test in patients with major depression and in healthy controls. *Psychiatry Research*. 1999;88(2):75–88. DOI:10.1016/S0165-1781(99)00082-7
80. Mondelli V., Gianotti L., Picu A., Daga G.A., Giordano R., Berardelli R., Pariante C.M., Fassino S., Ghigo E., Arvat E. Neuroendocrine effects of citalopram infusion in anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(10):1139–1148. DOI:10.1016/j.psyneuen.2006.08.006
81. Moeller O., Hetzel G., Rothermundt M., Michael N., Nyhuis P.W., Suslow T., Arolt V., Erfurth A. Oral citalopram and reboxetine challenge tests before and after selective antidepressant treatment. *Journal of Psychiatric Research*. 2003;37(3):261–262. DOI:10.1016/s0022-3956(02)00102-4
82. Bronzo M.R., Stahl S.M. Galactorrhea induced by sertraline. *American Journal of Psychiatry*. 1993;150(8):1269–1270. DOI:10.1176/ajp.150.8.1269a
83. Electronic Medicines Compendium. Lustral: summary of product characteristics [online]. Available at: <http://medicines.org.uk/emc>. Accessed 2010, May 6.
84. Electronic Medicines Compendium. Seroxat 10 mg, 20 mg, 30 mg tablets, 20mg/10mL oral suspension: summary of product characteristics [online]. Available at: <http://medicines.org.uk/emc> Accessed 2010, May 6.
85. Daffner-Bugia C., Laakmann G., Voderholzer U., Haag C., Baghai T., Kolmsee S., Schröder U., Munz T. The neuroendocrine effects of venlafaxine in healthy subject. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 1996;11:1–9. DOI:10.1002/(SICI)1099-1077(199601)11:1<1::AID-HUP732>3.0.CO;2-Z
86. Laakmann G., Schüle C., Baghai T., Waldvogel E., Bidlingmaier M., Strasburger C. Mirtazapine: an inhibitor of cortisol secretion that does not influence growth hormone and prolactin secretion. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2000;20:101–103. DOI:10.1097/00004714-200002000-00019
- Fava G.A., Lisansky J., Buckman M.T., Kellner R., Pathak D., Fava M., Peake G.T. Prolactin, cortisol, and antidepressant treatment. *American Journal of Psychiatry*. 1988;145(3):358–360.
- Meltzer H.Y., Fang V.S., Tricou B.J., Robertson A. Effect of antidepressants on neuroendocrine axis in humans. *Advances in biochemical psychopharmacology*. 1982;32:303–316.
- Charney D.S., Heninger G.R., Sternberg D.E. Serotonin function and mechanism of action of antidepressant treatment: effects of amitriptyline and desipramine. *Archives of General Psychiatry*. 1984;41(4):359–365. DOI:10.1001/archpsyc.1984.01790150049008
- Anderson I.M., Cowen P.J. Clomipramine enhances prolactin and growth hormone responses to L-tryptophan. *Psychopharmacology*. 1986;89(1):131–133. DOI:10.1007/BF00175205
- Electronic Medicines Compendium. Anafranil capsules: summary of product characteristics [online]. Available at: <http://medicines.org.uk/emc>. Accessed 2010, May 6.
- Egberts A.C., Meyboom R.H., De Koning F.H. et. al. Non-puerperal lactation associated with antidepressant drug use. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1997;44(3):277–281. DOI:10.1046/j.1365-2125.1997.00652.x
- Kapitany T., Schindl M., Shindler S.D., Heßelmann B., Füreder T., Barnas C., Sieghart W., Kasper S.. The citalopram challenge test in patients with major depression and in healthy controls. *Psychiatry Research*. 1999;88(2):75–88. DOI:10.1016/S0165-1781(99)00082-7
- Mondelli V., Gianotti L., Picu A., Daga G.A., Giordano R., Berardelli R., Pariante C.M., Fassino S., Ghigo E., Arvat E. Neuroendocrine effects of citalopram infusion in anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(10):1139–1148. DOI:10.1016/j.psyneuen.2006.08.006
- Moeller O., Hetzel G., Rothermundt M., Michael N., Nyhuis P.W., Suslow T., Arolt V., Erfurth A. Oral citalopram and reboxetine challenge tests before and after selective antidepressant treatment. *Journal of Psychiatric Research*. 2003;37(3):261–262. DOI:10.1016/s0022-3956(02)00102-4
- Bronzo M.R., Stahl S.M. Galactorrhea induced by sertraline. *American Journal of Psychiatry*. 1993;150(8):1269–1270. DOI:10.1176/ajp.150.8.1269a
- Electronic Medicines Compendium. Lustral: summary of product characteristics [online]. Available at: <http://medicines.org.uk/emc>. Accessed 2010, May 6.
- Electronic Medicines Compendium. Seroxat 10 mg, 20 mg, 30 mg tablets, 20mg/10mL oral suspension: summary of product characteristics [online]. Available at: <http://medicines.org.uk/emc> Accessed 2010, May 6.
- Daffner-Bugia C., Laakmann G., Voderholzer U., Haag C., Baghai T., Kolmsee S., Schröder U., Munz T. The neuroendocrine effects of venlafaxine in healthy subject. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 1996;11:1–9. DOI:10.1002/(SICI)1099-1077(199601)11:1<1::AID-HUP732>3.0.CO;2-Z
- Laakmann G., Schüle C., Baghai T., Waldvogel E., Bidlingmaier M., Strasburger C. Mirtazapine: an inhibitor of cortisol secretion that does not influence growth hormone and prolactin secretion. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2000;20:101–103. DOI:10.1097/00004714-200002000-00019

87. Schüle C., Baghai T., Goy J., Bidlingmaier M., Strasburger C., Laakmann G. The influence of mirtazapine on anterior pituitary hormone secretion in healthy male subjects. *Psychopharmacology*. 2002;163:95–101. DOI:10.1007/s00213-002-1148-5
88. Schüle C., Baghai T., Laakmann G. Mirtazapine decreases stimulatory effects of reboxetine on cortisol, adrenocorticotropin and prolactin in healthy male subject. *Neuroendocrinology*. 2004;79:54–62. DOI:10.1159/000076046
89. Baumgartner A., Campos-Barros A., Meinhold M.S.H. Chronic desipramine treatment enhances thyroxine deiodination in rat brain. *Psychiatry Research*. 1990;34:217–219. DOI:10.1016/0165-1781(90)90022-w
90. Joffe R.T., Singer W. The effects of tricyclic antidepressants on basal thyroid hormone levels in depressed patients. *Pharmacopsychiatry*. 1990;23:67–69. DOI:10.1055/s-2007-1014485
91. Rousseau A., Comby F., Buxeraud J., Raby C. Spectroscopic analysis of charge transfer complex formation and peroxidase inhibition with tricyclic antidepressant drugs: Potential anti-thyroid action. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 1996;19(5):726–728. DOI:10.1248/bpb.19.726
92. Shelton R. C., Winn S., Ekhatore N., Loosen P. T. The effects of antidepressants on the thyroid axis in depression. *Biological Psychiatry*. 1993;33:120–126. DOI:10.1016/0006-3223(93)90311-z
93. Scanlon M.F., Peters J., Foord S., Dieguez C., Hall R. The clinical relevance of TRH in diagnosis and investigation. In: Griffiths E.L., Bonnet G.W., eds. *Thyrotropin-Releasing-Hormone*. New York: Raven Press; 1983:303–314.
94. Brady K.T., Anton R.F. The thyroid axis and desipramine treatment in depression. *Biological Psychiatry*. 1989;25:703–709. DOI:10.1016/0006–3223(89)90241–2
95. Morley J.E., Brammer G.L., Sharp B., Yamada T., Yuwiler A., Hershman J.M. Neurotransmitter control of hypothalamic-pituitary-thyroid function in rats. *European Journal of Pharmacology*. 1981;70:263–271. DOI:10.1016/0014–2999(81)90159–x
96. Fatimi J., Lagorce J.F., Chabernaud M.L., Comby F., Buxeraud J., Raby C. Synthesis and antithyroid activity of 1,4,5-trialkyl 2-thioimidazole derivatives. *Pharmacology*. 1994;49(4):253–257.
97. Joffe R.T., Sokolov S.T. Thyroid hormones, the brain, and affective disorders. *Journal Critical Reviews in Neurobiology*. 1994;8(2):45–63.
98. Gitlin M., Altshuler L.L., Frye M.A. Peripheral thyroid hormones and response to selective serotonin reuptake inhibitors. *Journal Psychiatry Neuroscience*. 2004;29(5):383–386.
99. De Carvalho G.A., Bahls S.C., Boeving A., Graf H. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on thyroid function in depressed patients with primary hypothyroidism or normal thyroid function. *Thyroid*. 2009;19(7):691–697. DOI:10.1089/thy.2008.0261
100. Gambi F., De Berardis D., Sepede G., Campanella D., Galliani N., Carano A., La Rovere R., Salini G., Penna L., Cicconetti A., Spinella S., Quartesan R., Salerno R.M., Ferro F.M. Effect of mirtazapine on thyroid hormones in adult patients with major depression. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2005;18(4):737–744. DOI:10.1177/039463200501800417
- Schüle C., Baghai T., Goy J., Bidlingmaier M., Strasburger C., Laakmann G. The influence of mirtazapine on anterior pituitary hormone secretion in healthy male subjects. *Psychopharmacology*. 2002;163:95–101. DOI:10.1007/s00213-002-1148-5
- Schüle C., Baghai T., Laakmann G. Mirtazapine decreases stimulatory effects of reboxetine on cortisol, adrenocorticotropin and prolactin in healthy male subject. *Neuroendocrinology*. 2004;79:54–62. DOI:10.1159/000076046
- Baumgartner A., Campos-Barros A., Meinhold M.S.H. Chronic desipramine treatment enhances thyroxine deiodination in rat brain. *Psychiatry Research*. 1990;34:217–219. DOI:10.1016/0165-1781(90)90022-w
- Joffe R.T., Singer W. The effects of tricyclic antidepressants on basal thyroid hormone levels in depressed patients. *Pharmacopsychiatry*. 1990;23:67–69. DOI:10.1055/s-2007-1014485
- Rousseau A., Comby F., Buxeraud J., Raby C. Spectroscopic analysis of charge transfer complex formation and peroxidase inhibition with tricyclic antidepressant drugs: Potential anti-thyroid action. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 1996;19(5):726–728. DOI:10.1248/bpb.19.726
- Shelton R. C., Winn S., Ekhatore N., Loosen P. T. The effects of antidepressants on the thyroid axis in depression. *Biological Psychiatry*. 1993;33:120–126. DOI:10.1016/0006-3223(93)90311-z
- Scanlon M.F., Peters J., Foord S., Dieguez C., Hall R. The clinical relevance of TRH in diagnosis and investigation. In: Griffiths E.L., Bonnet G.W., eds. *Thyrotropin-Releasing-Hormone*. New York: Raven Press; 1983:303–314.
- Brady K.T., Anton R.F. The thyroid axis and desipramine treatment in depression. *Biological Psychiatry*. 1989;25:703–709. DOI:10.1016/0006–3223(89)90241–2
- Morley J.E., Brammer G.L., Sharp B., Yamada T., Yuwiler A., Hershman J.M. Neurotransmitter control of hypothalamic-pituitary-thyroid function in rats. *European Journal of Pharmacology*. 1981;70:263–271. DOI:10.1016/0014–2999(81)90159–x
- Fatimi J., Lagorce J.F., Chabernaud M.L., Comby F., Buxeraud J., Raby C. Synthesis and antithyroid activity of 1,4,5-trialkyl 2-thioimidazole derivatives. *Pharmacology*. 1994;49(4):253–257.
- Joffe R.T., Sokolov S.T. Thyroid hormones, the brain, and affective disorders. *Journal Critical Reviews in Neurobiology*. 1994;8(2):45–63.
- Gitlin M., Altshuler L.L., Frye M.A. Peripheral thyroid hormones and response to selective serotonin reuptake inhibitors. *Journal Psychiatry Neuroscience*. 2004;29(5):383–386.
- De Carvalho G.A., Bahls S.C., Boeving A., Graf H. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on thyroid function in depressed patients with primary hypothyroidism or normal thyroid function. *Thyroid*. 2009;19(7):691–697. DOI:10.1089/thy.2008.0261
- Gambi F., De Berardis D., Sepede G., Campanella D., Galliani N., Carano A., La Rovere R., Salini G., Penna L., Cicconetti A., Spinella S., Quartesan R., Salerno R.M., Ferro F.M. Effect of mirtazapine on thyroid hormones in adult patients with major depression. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2005;18(4):737–744. DOI:10.1177/039463200501800417

101. Eker S.S., Akkaya C., Cangur S., Sarandol A., Kirli S. Effects of various antidepressants on serum thyroid hormone levels in patients with major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2008;32(4):955–961. DOI:10.1016/j.pnpbp.2007.12.029
102. Serretti A., Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *Journal Clinical Psychiatry*. 2010;71:1259–1272. DOI:10.4088/JCP.09r05346blu
103. Khoza S., Barner J.C. Glucose dysregulation associated with antidepressant agents: an analysis of 17 published case reports. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2011;33:484–492. DOI:10.1007/s11096-011-9507-0
104. Sansone R.A., Sansone L.A. Driving on antidepressants: cruising for a crash? *Psychiatry (Edgmont)*. 2009;6:13–16.
105. Mezuk B., Johnson-Lawrence V., Lee H., Rafferty J.A., Abdou C.M., Uzogara E.E., Jackson J.S. Is ignorance bliss? Depression, antidepressants, and the diagnosis of prediabetes and type 2 diabetes. *Health Psychology*. 2013;32:254–263. DOI:10.1037/a0029014
106. Pyykkönen A.-J., Räikkönen K., Tuomi T., Eriksson J.G., Groop L., Isomaa B. Association between depressive symptoms and metabolic syndrome is not explained by antidepressant medication: results from the PPP-Botnia Study. *Annals of Medicine*. 2012;44:279–288. DOI:10.3109/07853890.2010.543921
107. Brown L.C., Majumdar S.R., Johnson J.A. Type of antidepressant therapy and risk of type 2 diabetes in people with depression. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008;79:61–67. DOI: 10.1016/j.diabres.2007.07.009
108. Khoza S., Barner J.C., Bohman T.M., Rascati K., Lawson K., Wilson J.P. Use of antidepressant agents and the risk of type 2 diabetes. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;68:1295–1302. DOI:10.1007/s00228-011-1168-3
109. Kivimäki M., Hamer M., Batty G.D., Geddes J.R., Tabak A.G., Pentti J., Virtanen M., Vahtera J. Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes: a populationbased study. *Diabetes Care*. 2010;33:2611–2616. DOI:10.2337/dc10-1187
110. Hennings J.M., Schaaf L., Fulda S. Glucose metabolism and antidepressant medication. *Current Pharmaceutical Design*. 2012;18:5900–5919. DOI:10.2174/138161212803523662
111. Prezegliński E., Budziszewska B. The effect of long-term treatment with antidepressant drugs on the hippocampal mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in rats. *Neuroscience Letters*. 1993;161:215–218. DOI:10.1016/0304-3940(93)90297-x
112. Seckl J.R., Fink G. Antidepressants increase glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in rat hippocampus in vivo. *Neuroendocrinology*. 1992;55:621–626. DOI:10.1159/000126180
113. Mitchell J.B., Rowe W., Boksa P., Meaney M.J. Serotonin regulates type II corticosteroid receptor binding in hippocampal cell cultures. *Journal of Neuroscience*. 1990;10:1745–1752.
114. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23:477–501. DOI:10.1016/s0893-133x(00)00159-7
- Eker S.S., Akkaya C., Cangur S., Sarandol A., Kirli S. Effects of various antidepressants on serum thyroid hormone levels in patients with major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2008;32(4):955–961. DOI:10.1016/j.pnpbp.2007.12.029
- Serretti A., Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *Journal Clinical Psychiatry*. 2010;71:1259–1272. DOI:10.4088/JCP.09r05346blu
- Khoza S., Barner J.C. Glucose dysregulation associated with antidepressant agents: an analysis of 17 published case reports. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2011;33:484–492. DOI:10.1007/s11096-011-9507-0
- Sansone R.A., Sansone L.A. Driving on antidepressants: cruising for a crash? *Psychiatry (Edgmont)*. 2009;6:13–16.
- Mezuk B., Johnson-Lawrence V., Lee H., Rafferty J.A., Abdou C.M., Uzogara E.E., Jackson J.S. Is ignorance bliss? Depression, antidepressants, and the diagnosis of prediabetes and type 2 diabetes. *Health Psychology*. 2013;32:254–263. DOI:10.1037/a0029014
- Pyykkönen A.-J., Räikkönen K., Tuomi T., Eriksson J.G., Groop L., Isomaa B. Association between depressive symptoms and metabolic syndrome is not explained by antidepressant medication: results from the PPP-Botnia Study. *Annals of Medicine*. 2012;44:279–288. DOI:10.3109/07853890.2010.543921
- Brown L.C., Majumdar S.R., Johnson J.A. Type of antidepressant therapy and risk of type 2 diabetes in people with depression. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008;79:61–67. DOI:10.1016/j.diabres.2007.07.009
- Khoza S., Barner J.C., Bohman T.M., Rascati K., Lawson K., Wilson J.P. Use of antidepressant agents and the risk of type 2 diabetes. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;68:1295–1302. DOI:10.1007/s00228-011-1168-3
- Kivimäki M., Hamer M., Batty G.D., Geddes J.R., Tabak A.G., Pentti J., Virtanen M., Vahtera J. Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes: a populationbased study. *Diabetes Care*. 2010;33:2611–2616. DOI:10.2337/dc10-1187
- Hennings J.M., Schaaf L., Fulda S. Glucose metabolism and antidepressant medication. *Current Pharmaceutical Design*. 2012;18:5900–5919. DOI:10.2174/138161212803523662
- Prezegliński E., Budziszewska B. The effect of long-term treatment with antidepressant drugs on the hippocampal mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in rats. *Neuroscience Letters*. 1993;161:215–218. DOI:10.1016/0304-3940(93)90297-x
- Seckl J.R., Fink G. Antidepressants increase glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in rat hippocampus in vivo. *Neuroendocrinology*. 1992;55:621–626. DOI:10.1159/000126180
- Mitchell J.B., Rowe W., Boksa P., Meaney M.J. Serotonin regulates type II corticosteroid receptor binding in hippocampal cell cultures. *Journal of Neuroscience*. 1990;10:1745–1752.
- Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23:477–501. DOI:10.1016/s0893-133x(00)00159-7

115. Pariante C.M., Miller A.H. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biological Psychiatry*. 2001;49:391–404. DOI:10.1016/s0006-3223(00)01088-x
116. Ratka A., Sutanto W., Bloemers M., De Kloet E.R. On the role of brain mineralocorticoid (type I) and glucocorticoid (type II) receptors in neuroendocrine regulation. *Neuroendocrinology*. 1989;50:117–123. DOI:10.1159/000125210
117. Fadda P., Pani L., Porcella A., Fratta W. Chronic imipramine, L-sulpiride and mianserin decrease corticotropin releasing factor levels in the rat brain. *Neuroscience Letters*. 1995;192:121–123. DOI:10.1016/0304-3940(95)11612-z
118. Holsboer F., Barden N. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocrine Reviews*. 1996;17:187–205. DOI:10.1210/edrv-17-2-187
119. De Bellis M.D., Gold P.W., Geraciotti T.D.Jr., Listwak S.J., Kling M.A. Association of fluoxetine treatment with reductions in CSF concentrations of corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in patients with major depression. *American Journal of Psychiatry*. 1993;150:656–657. DOI:10.1176/ajp.150.4.656
- Pariante C.M., Miller A.H. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biological Psychiatry*. 2001;49:391–404. DOI:10.1016/s0006-3223(00)01088-x
- Ratka A., Sutanto W., Bloemers M., De Kloet E.R. On the role of brain mineralocorticoid (type I) and glucocorticoid (type II) receptors in neuroendocrine regulation. *Neuroendocrinology*. 1989;50:117–123. DOI:10.1159/000125210
- Fadda P., Pani L., Porcella A., Fratta W. Chronic imipramine, L-sulpiride and mianserin decrease corticotropin releasing factor levels in the rat brain. *Neuroscience Letters*. 1995;192:121–123. DOI:10.1016/0304-3940(95)11612-z
- Holsboer F., Barden N. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocrine Reviews*. 1996;17:187–205. DOI:10.1210/edrv-17-2-187
- De Bellis M.D., Gold P.W., Geraciotti T.D.Jr., Listwak S.J., Kling M.A. Association of fluoxetine treatment with reductions in CSF concentrations of corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in patients with major depression. *American Journal of Psychiatry*. 1993;150:656–657. DOI:10.1176/ajp.150.4.656

Павлова Татьяна Алексеевна — психиатр, ФГКУ «1586 военный клинический госпиталь» Минобороны РФ, Подольск, РФ

E-mail: pava-6@yandex.ru

Доровских Игорь Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, ФГКУ «1586 военный клинический госпиталь» Минобороны РФ, Подольск, РФ

E-mail: ig.dorovskih@yandex.ru

Горобец Людмила Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом психиатрической эндокринологии, ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава РФ, Москва, РФ

E-mail: gorobetsln@mail.ru

Pavlova Tatyana — psychiatrist, FSCI «1586 military clinical hospital» of the Ministry of defence of the Russian Federation, Podolsk, RF

E-mail: pava-6@yandex.ru

Dorovskih Igor — PhD, MD, professor, FSCI «1586 military clinical hospital» of the Ministry of defence of the Russian Federation, Podolsk, RF

E-mail: ig.dorovskih@yandex.ru

Gorobets Lyudmila — PhD, MD, professor, head of psychiatric endocrinology department, FSBI «V. Serbsky Federal medical research centre for psychiatry and narcology» of the Ministry of health of the Russian Federation, Moscow, RF

E-mail: gorobetsln@mail.ru

**Александр Блок****Alexander Blok****Тиганов А.С.****ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ****Tiganov A.S.****FSBSI «Mental health research centre», Moscow, RF**

70



**А**лександр Александрович Блок был и остается одной из самых значительных фигур в русской литературе XX века. Несмотря на то что со времени его кончины прошло около ста лет, его литературное наследие продолжает оставаться в центре внимания литературоведов и любителей поэзии. Разнообразие жанров и тем, в значительной степени связанное с его душевным состоянием и меняющейся картиной окружающего мира, ставит его неоднозначную личность в особое положение в русской поэзии и литературе.

Поэт родился в 1880 г. в Петербурге, его детство прошло в подмосковной усадьбе Шахматово, где он был окружен вниманием и любовью своих близких.

Его дед А.Н. Бекетов, ректор Петербургского университета, ботаник с мировым именем, страстный лю-

битель поэзии. Мать Александра Андреевна, крайне порывистая, склонная к увлечениям, раздражительная, неуступчивая и эгоистичная, страдала истероэпилепсией. Отец Александр Львович, ученый-правовед, отличался крайне тяжелым характером, ревностью, деспотизмом, скупостью, приступами яростного гнева, что послужило причиной развода. Дед по линии отца неоднократно госпитализировался в психиатрические больницы, во время одной из госпитализаций скончался.

Александр Блок окончил гимназию в 1898 г. и поступил на юридический факультет Петербургского университета. Поэт считал полученное им юридическое образование чрезвычайно важным этапом в своей жизни, но тем не менее его интерес к литературе и истории был причиной перехода на историко-филологический факультет университета, который он закончил в 1906 г.

Литературным дебютом Блока стал цикл стихотворений «Перед рассветом», в которых ощущалось влияние В.А. Жуковского, А.А. Фета, А.Н. Апухтина и Я.П. Полонского.

Первая книга А. Блока, «Стихи о прекрасной даме», вышла в свет в 1904 г. и вызвала восторженный отзыв поэтов-символистов и читателей.

А. Блок писал, что Прекрасная дама — хранительница гармонии, избавительница от хаоса, мечта и загадка, символ чего-то радостного и высокого. З. Гиппиус считала, что в эти сложные дни «живительно увидеть нежную книжку молодых стихов. Такова книга Блока стихов о "Прекрасной даме". Книга эта родилась вне времени и вне современности».

В возрасте двадцати двух лет А. Блок познакомился с Любовью Дмитриевной Менделеевой, которую вскоре сильно полюбил. Поэт находился в это время в приподнято-экстатическом состоянии, что нашло свое отражение в письмах к возлюбленной и к друзьям. В одном из писем он писал о том, что в жизни его интересует только то, что интересует его возлюбленную, и он любит только то, что нравится ей. Блок

**50 лет после Манфреда Блейлера. Что мы знаем сегодня о поздней шизофрении? / A. Riecher-Roessler // *Nervenarzt*. 1997. 68. С. 159–170 (расширенный реферат)**

**50 Jahre nach Manfred Bleuler. Was wissen wir heute über die Spätschizophrenie(n)? / A. Riecher-Roessler // *Nervenarzt*. 1997. 68. S. 159–170 (detailed abstract)**

**Вяткина В.М.**

ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ, Москва, РФ

**Vyatkina V.M.**

FSBI «Central clinical hospital» Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, RF



74

Наше наследие

О клинических картинах поздней шизофрении вряд ли можно дать отчет, не вспоминая постоянно о том, как был прав Kraepelin, когда назвал учение о психозах позднего возраста «самой темной областью психиатрии». Действительно, при стремлении к борьбе за знание о поздних шизофрениях возникает растерянность, и основополагающие психиатрические понятия, как представляется, теряют смысл.

*Bleuler M., 1943*

Большая часть случаев шизофрении начинается до 40 лет. Этот факт повсеместно признается и признавался с тех пор, как шизофренические картины болезни были описаны в первый раз Kraepelin, тогда еще под названием *Dementia praecox*. Однако всегда наблюдалось, что подобное заболевание встречается и в старшем возрасте.

В 1943 г. Manfred Bleuler представил первую объемную эмпирическую работу по таким психозам и вычленил понятие «поздней шизофрении». Под этим заболеванием он понимал форму шизофренического психоза, возникающего лишь после 40 лет, при этом Manfred Bleuler, а также различные авторы после него, описывали известную разницу между поздними и рано начавшимися шизофрениями. В особенности сообщения о характерной психопатологической картине и отчетливом преобладании женщин, подверженных поздней шизофрении, заставляли задуматься над вопросом, не следует ли рассматривать позднюю шизофрению как отдельную диагностическую категорию с другими причинами (по меньшей мере отчасти), нежели рано начавшаяся шизофрения. В последующем поздняя шизофрения как клиническое понятие приобрела широкое признание. В 1987 г. понятие «шизофрения с поздним началом» (*late onset*) было введено в широко распространенную DSM.

Но что же мы фактически знаем об этой группе болезней? Существуют ли действительно значимые различия между ранними и поздними заболеваниями, позволяющие обоснованно применять для последних отдельное диагностическое обозначение?

По этому вопросу было проведено поиск литературы, включены все статьи и монографии о группе поздно

начинающихся шизофренических или параноидных заболеваний, опубликованные с начала XX в. на немецком или английском языках. С помощью различных поисковых компьютерных систем было идентифицировано 114 статей по этой тематике.

#### **ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ ЗАМЕЧАНИЯ**

Пояснительные замечания касаются, с одной стороны, концептуальной и понятийной путаницы в международном сообществе относительно этой группы заболеваний, с другой — методических недостатков эмпирических работ по этой теме. Обе проблемы ограничивают валидность столь часто цитируемых данных по этим картинам болезни.

#### **КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ И ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКАЯ ПУТАНИЦА**

Немецкая психиатрия переняла концепцию поздней шизофрении у Manfred Bleuler и определяет как позднюю шизофрению только такие клинические картины, которые похожи на шизофрению с началом в молодом возрасте. Англо-американские авторы причисляют к поздней шизофрении и параноидные психозы с началом после 60 лет. В британской традиции эти картины болезни определяются как поздняя парафрения, что приводит к увеличению путаницы понятий между поздней парафренией и шизофренией с поздним началом. Это означает, что в мире, как в исследованиях, так и в клинике, не проводят четкого различия в отноше-

**Научно-практическая конференция «Психическое здоровье: социальные, клиничко-организационные и научные аспекты», 31 октября 2016 г., Москва**

**Scientific and practical conference «Mental health: social, clinical, organizational and scientific aspects», October 31, 2016, Moscow**

*Бархатова А.Н., Изнак А.Ф., Морозова М.А., Сафарова Т.П., Солохина Т.А.*  
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

*Barkhatova A.N., Iznak A.F., Morozova M.A., Safarova T.P., Solokhina T.A.*  
FSBSI «Mental health research centre», Moscow, RF



82

**В** целях совершенствования оказываемой психиатрической помощи врачами-специалистами медицинских организаций государственной системы здравоохранения Москвы 31 октября 2016 года в Ломоносовском корпусе Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова состоялась научно-практическая конференция «Психическое здоровье: социальные, клиничко-организационные и научные аспекты». Организаторами этого знакового мероприятия стали ведущие учреждения России: МГУ им. М.В. Ломоносова, Российское общество психиатров, Российская ассоциация содействия науке, Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, а также ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Основной задачей конференции стало приглашение к диалогу профессионалов различных специальностей, деятельность которых связана с вопросами сохранения и укрепления психического здоровья. Конференция продемонстрировала уникальную возможность организовать интенсивный, многосторонний, междисциплинарный диалог, где все вовлеченные стороны — практикующие врачи, авторитетные ученые, и высококомпетентные эксперты в смежных областях смогут услышать друг друга.

В своем приветственном слове к участникам конференции В.А. Садовничий отметил, что Московский государственный университет является базой многих фундаментальных исследований в нашей стране, в том числе и в области изучения психического здоровья человека. Эффективная профилактика в сфере охраны психического здоровья, разработка современных методов лечения заболеваний, научные прорывы в этой сфере могут быть возможны только при условии постоянного профессионального общения, обмена мнениями и ознакомления с передовыми практиками, которые успешно тестируются и внедряются в различных странах мира.

Тематика пленарных докладов отражала все многообразие актуальных вопросов клинической психиатрии, фундаментальных исследований в области нейронаук, в области психологии, социологии, юриспруденции, журналистики, актуальные вопросы организации психиатрической помощи, общее состояние психического здоровья в России.

В своем сообщении академик РАН А.С. Тиганов (ФГБНУ НЦПЗ) затронул наиболее острые и обсуждаемые вопросы биологических аспектов психического здоровья. Оставаясь на позиции неоспоримой значимости глубокого анализа клинических закономерностей развития психических болезней, проблем общей психопатологии, А.С. Тиганов подчеркнул информативность и целесообразность привлечения комплексного подхода изучения этиологии и патогенеза психических расстройств и, в частности, биологических методов, таких как современные биохимические, морфологические нейробиологические и нейровизуализационные исследования. Важное место в докладе было отведено перспективам развития психиатрии. На основании тенденции динамики показателей распространенности психических заболеваний автор делает вывод о вовлеченности социальных условий и роли биологических исследований. Отдельным пунктом обсуждения, вызывающим неприменную дискуссию, стал вопрос создания современных классификаций психических болезней.

Отмечая, что диагностика отдельных нозологических форм становится более точной, А.С. Тиганов остановился на достижениях последних лет в таких областях, как детская, подростково-юношеская и гериатрическая психиатрия. К задачам, представляющимся актуальными на современном этапе, А.С. Тиганов относит исследования в области патоморфоза психических заболеваний и синдромологии в онтогенетическом аспекте. Говоря о вкладе достижений биологической психиатрии, докладчик подчеркнул важность исследований в области генетики, разработки биотехнологических подходов

в отношении новых средств лечения, включая создание методов и средств иммунотерапии, новых мишеней для психофармакологических препаратов, разработку пептидных препаратов с широким спектром действия. Кроме того, академик обратил особое внимание на важность создания системы медико-социальной помощи больным и их семьям.

А.С. Тиганов отметил, что каждый из поставленных вопросов может стать определенным направлением в психиатрии, каждая из этих проблем требует своего дальнейшего разрешения и дальнейшего внимания, и ряд их них должны быть вынесен на всеобщее обсуждение — симпозиумы в рамках работы конференции.

В пленарном докладе главного психиатра Москвы профессора Г.П. Костюка «Психическая заболеваемость, организация и основные направления совершенствования психиатрической помощи» приведены данные о динамике основных показателей психиатрической помощи в период с 1990 по 2016 г. Одним из направлений оптимизации организации помощи душевнобольным признано развитие общественно ориентированной психиатрии. Сообщено о сокращении числа коек в 8 раз в рамках процесса деинституализации и создании 6 крупных территориальных психиатрических объединений (ТПО). Число больных психическими расстройствами в Москве насчитывает 226 145 человек, т.е. 1854 на 100 тыс. населения. Под диспансерным наблюдением (Д-группа) находится 40,2%, из них 56,5% больны шизофренией. Шизофрения относится к наиболее затратным заболеваниям, 55% числа койко-дней приходится на страдающих шизофренией, из них 13% впервые заболевших. Первичная заболеваемость шизофренией составляет в Москве 95,8 на 100 тыс. населения, общая заболеваемость — 500 на 100 тыс. населения. Больные шизофренией составляют 57,5% всех инвалидов по психическому заболеванию. Бремя стоимости заболевания достигает 0,2% ВВП. 800 млн рублей отводится на льготное обеспечение больных шизофренией лекарственными средствами. Наибольший терапевтический эффект отмечается при лечении пациентов с первым эпизодом шизофрении, в Москве за год их около 800 человек. Поддерживая приоритетность биологических исследований шизофрении, выявления биомаркеров и определения их связи с паттернами поведения, профессор Г.П. Костюк считает необходимым создание пяти платформ для изучения полимодальных маркеров расстройств психотического спектра, включая поиск генов и полиморфизмов, иммунных и физиологических факторов на единой выборке пациентов. Докладчик инициирует разработку программы под названием «Атлас психического здоровья».

В ходе работы конференции поднимались и острые вопросы, например касающиеся проводимой в настоящее время реформы здравоохранения и ее влияния на качество медицинской помощи одной из наименее защищенных групп населения — психически больных, взвешивались плюсы и минусы преобразований. Обсуждались глобальные вопросы, выходящие за рамки текущих медицинских проблем, например адапцион-

ные ресурсы общества в условиях резких социальных изменений и способы профилактики их истощения.

На отдельных секционных заседаниях были представлены доклады на специальные темы. Ведущие специалисты в области биологической психиатрии обсуждали данные современных исследований в области генетики, психоэндокринологии и нейрофизиологии функциональных психических расстройств, а также терапии психических заболеваний. Секционное заседание «Биологические аспекты психического здоровья» прошло под председательством научного руководителя ФГБНУ НЦПЗ, академика РАН, профессора А.С. Тиганова, директора ФГБНУ НЦПЗ, профессора Т.П. Клюшник, профессора А.Б. Шмуклера (ФМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского) и профессора В.Е. Голимбет (ФГБНУ НЦПЗ).

Вводный доклад о биомаркерах шизофрении представил профессор А.Б. Шмуклер (ФМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского).

Наибольшее внимание на заседании было уделено генетическим механизмам и маркерам психических расстройств. В докладах профессоров В.Е. Голимбет (ФГБНУ НЦПЗ), И.Ю. Юрова (ФГБНУ НЦПЗ), кандидата медицинских наук А.М. Резник и кандидата медицинских наук Н.В. Захаровой с соавторами были рассмотрены новые данные, проблемы и перспективные направления исследования геноархитектоники психических расстройств, персонифицированной геномики расстройств аутистического спектра, ассоциации генетических отклонений и шизофрении, глубокого фенотипирования психопатологии. Авторы подчеркнули необходимость комплексного исследования генома пациентов с психическими расстройствами с использованием современных высокотехнологичных методов молекулярной генетики и биоинформатики, а также изучения взаимодействия геномных нарушений и средовых факторов в патогенезе психических расстройств.

Профессор Т.П. Клюшник и кандидат биологических наук С.А. Зозуля (ФГБНУ НЦПЗ) посвятили свое выступление на конференции современным представлениям об иммунологических механизмах психических заболеваний, в частности роли процессов нейровоспаления и нейропластичности в патогенезе шизофрении и аффективных расстройств и разработанных на этой основе иммунологических экспресс-методов оценки тяжести и остроты, а также прогноза развития психических расстройств.

В докладе профессора А.Ф. Изнака (ФГБНУ НЦПЗ) были представлены новые данные о высокой информативности методов количественной электроэнцефалографии для оценки ресурсов адаптации психически больных, в частности о возможности количественного прогноза эффективности синдромально обусловленной терапии пациентов с бредовыми расстройствами в рамках приступообразной шизофрении по параметрам исходной ЭЭГ.

Доктор биологических наук И.С. Лебедева (ФГБНУ НЦПЗ) представила новые данные о структурных аномалиях и функциональных нарушениях у пациентов

с расстройствами шизофренического спектра и в группах ультравысокого риска по развитию шизофрении, полученных методами структурной МРТ, МРТ-спектроскопии и МРТ-трактографии.

Профессор А.В. Латанов (МГУ) и доктор биологических наук М.В. Славуцкая (МГУ) рассмотрели вопросы использования глазодвигательных маркеров в инструментальной диагностике психических расстройств, в частности регистрации саккадических движений глаз при шизофрении, что дает возможность оценить наличие и степень нарушения функций как затылочных, так и фронтальных отделов коры головного мозга. В этом же аспекте структурно-функциональных расстройств был представлен доклад доктора филологических наук М.Ю. Сидоровой об исследованиях нарушений речи при шизофрении.

Доклад профессора А.Я. Каплана (МГУ) был посвящен перспективам использования в психиатрии нейроинтерфейсных технологий «мозг–компьютер» и методов нейробиоуправления, в частности в составе комплексной терапии аффективных расстройств, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и двигательных нарушений.

Особый интерес представило выступление кандидата биологических наук А.В. Малышева и профессора В.А. Дубынина на тему исследования механизмов аутистических расстройств при их моделировании в экспериментах на лабораторных животных.

Материалы секционного заседания подтвердили необходимость и перспективность клинично-нейробиологических исследований психических расстройств современными высокотехнологичными методами для выяснения и уточнения их патогенеза и разработки методов персонализированной и патогенетически обоснованной терапии.

Специальное внимание на конференции уделялось проблемам реабилитации и поддержания психического здоровья — эти темы развивали не только психиатры-реабилитологи, но и клинические психологи и психотерапевты.

На секционном заседании «Психиатрия и общество» доклады представили философы, журналисты, психиатры и юристы. Основная мысль, которая поддерживалась практически всеми докладчиками, сводилась к тому, что необходима консолидация усилий специалистов, представляющих различные сферы, — психиатрических служб, права, информации и печати — по формированию благоприятной среды для охраны психического здоровья человека. Эта работа должна быть направлена на преодоление негативного отношения окружающих к психически больным и к психиатрии, на привлечение внимания властных и общественных структур к актуальным проблемам психиатрии, к решению социальных вопросов психически больных, психиатрических институтов, всей психиатрической службы.

О состоянии психического здоровья в нашей стране, необходимости разработки комплекса мер его улучшения, включая профилактику психических расстройств, в своем сообщении говорила доктор медицинских наук А.Н. Бархатова (ФГБНУ НЦПЗ).

В докладе кандидата философских наук М.Л. Князевой «Пресса и суицид: опасности острой темы» поднимался вопрос о роли СМИ в снижении распространенности суицидального поведения, его профилактике, ответственности журналистов перед обществом при освещении этой социально-значимой для нашей страны проблемы. О возможном негативном влиянии СМИ на психическое здоровье общества говорила доктор философских наук Т.И. Фролова в своем выступлении на тему «СМИ: мир повседневности как территория угроз». А.В. Калиниченко, кандидат философских наук, представил доклад «Освещение темы сексуального насилия в СМИ как индикатор гендерных стереотипов и психического здоровья общества».

В ряде сообщений были представлены стратегии по решению проблемы стигматизации и дискриминации психически больных лиц, облегчению их интеграции в общество, по вопросам взаимодействия со СМИ и повышения психиатрической грамотности населения в целом. Так, в своем сообщении кандидат медицинских наук О.И. Боев рассказал о профилактике психических расстройств посредством СМИ. Профессор А.А. Шмилович представил результаты социологического опроса студентов московских вузов об их отношении к психиатрии, потребности студентов в психиатрической помощи, причинах, которые препятствуют обращению к психиатру. По результатам исследования А.А. Шмилович предложил программу по психогигиене, психопрофилактике и психопросвещению всех участников образовательного процесса в вузах.

Ряд выступающих среди основных причин, затрудняющих обращение за психиатрической помощью, также называли стигматизацию. Так, в докладе профессора В.С. Ястребова и доктора медицинских наук Т.А. Солохиной (ФГБНУ НЦПЗ) «Стигматизация в психиатрии» была показана роль СМИ в формировании стигматизации психиатрии как дисциплины в целом, а также психиатров, психически больных и членов их семей. Помимо этого, в докладе была представлена межведомственная программа дестигматизационных мер, направленных на повышение престижа психиатрии, изменение ее облика и облика психически больного человека через расширение взаимодействия психиатров с СМИ, проведение просветительской работы с представителями СМИ, смещение фокуса передачи информации о лицах с психическими расстройствами на популяризацию информации о достижениях современной психиатрии, психотерапии, создание институтов пресс-атташе при психиатрических учреждениях и пр.

На секции была также представлена серия докладов, касающихся совершенствования законодательства и правовой деятельности в сфере психического здоровья. Так, кандидат юридических наук Ю.Н. Аргунова осветила состояние правового положения граждан с психическими расстройствами, рассказала о законодательных нормах и практике их применения, отметила основные проблемы, которые необходимо решать для совершенствования правовой деятельности в отношении лиц с психическими расстройствами. Кандидат

юридических наук З.А. Кондратьева обсуждала правовые аспекты организации трудовой реабилитации лиц с психическими расстройствами, что является одной из актуальных проблем, связанных с повышением качества жизни психически больных, а кандидат юридических наук С.В. Романов отразил в своем докладе соотношение полномочий судей и иных должностных лиц при решении вопроса о применении принудительных мер медицинского характера.

Секционное заседание «Психическое здоровье в пожилом возрасте» было посвящено проблемам ранней диагностики дегенеративных заболеваний головного мозга, новым направлениям в лечении этих болезней, а также помощи пациентам с конечными стадиями заболеваний. Доклад профессора С.И. Гавриловой (ФГБНУ НЦПЗ) был посвящен вопросам диагностики и терапевтическим аспектам додементных нейродегенеративных расстройств. В докладе была подробно освещена современная концепция додементных когнитивных расстройств, изложен алгоритм проведения диагностики когнитивных расстройств на додементной стадии заболевания, показана важность раннего начала терапии когнитивных нарушений. В докладе были представлены современные направления фармакотерапии когнитивных расстройств с изложением преимуществ и недостатков имеющихся фармакологических средств. Представленный в докладе материал содержал новые результаты исследований, полученных в отделе гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ, и данные современной научной литературы. В докладе доктора медицинских наук Н.М. Михайловой (ФГБНУ НЦПЗ) «Современные подходы к диагностике и лечению сосудистой и смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменции» рассматривались вопросы эпидемиологии, диагностики, современной классификации и терапии сосудистой и сочетанной альцгеймеровско-сосудистой деменции. В докладе были представлены современные взгляды на клинические и параклинические (с использованием МРТ головного мозга) диагностические подходы к выявлению деменций разного типа, типологию деменций, клиническую значимость локализации областей сосудистого поражения головного мозга, течение и исходы сосудистой и альцгеймеровско-сосудистой деменции, кроме того, подробно освещались совре-

менные терапевтические подходы к лечению деменций разного типа. Выступление кандидата медицинских наук И.В. Колыхалова (ФГБНУ НЦПЗ) на тему «Некогнитивные психические расстройства при болезни Альцгеймера» было посвящено описанию поведенческих и психотических симптомов при данной болезни. Докладчик рассказал о распространенности и современной систематизации этих расстройств, об особенностях ведения таких больных и дал подробные рекомендации касательно современной психофармакологической и психосоциальной помощи больным. Кандидат медицинских наук Т.П. Сафарова (ФГБНУ НЦПЗ) в докладе «Новые возможности в лечении депрессий в позднем возрасте» рассматривала вопросы распространенности поздних депрессий, особенности проведения психофармакотерапии депрессивных расстройств у больных пожилого и старческого возраста, а также новые направления оптимизации терапии депрессий с использованием современных методов аугментации антидепрессивной терапии. Вопросам оказания паллиативной медицинской помощи в геронтопсихиатрии был посвящен доклад кандидата медицинских наук Д.В. Невзоровой. В исследовании был обобщен опыт работы двух открывшихся отделений паллиативной помощи на базе психиатрических больниц г. Москвы, а также рассматривались актуальные вопросы разработки и организации паллиативной помощи больным на стадии тяжелой деменции. В выступлении кандидата медицинских наук А.Г. Меркина на тему «Профилактика в психогериатрии» освещались вопросы мягких когнитивных расстройств на додементной стадии болезни Альцгеймера, особенности диагностики и поиск новых направлений терапии.

Широта охвата представленных на конференции тем и состав докладчиков из числа ведущих российских ученых и практиков в области психиатрии, наркологии и психотерапии обеспечили огромный интерес врачей, клинических психологов и научных работников. Несмотря на насыщенную программу, в кулуарах, в перерывах и после завершения заседаний, участники конференции продолжали активно обсуждать услышанное, делиться впечатлениями, спорить и договариваться о сотрудничестве. Конференция стала знаковым событием в отечественном здравоохранении.

*Бархатова Александра Николаевна* — доктор медицинских наук, ученый секретарь, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: abarkhatova@yandex.ru

*Изнак Андрей Федорович* — доктор биологических наук, заведующий лабораторией нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: iznak@inbox.ru

*Морозова Маргарита Алексеевна* — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией психофармакологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: margmorozova@gmail.com

*Сафарова Татьяна Петровна* — кандидат медицинских наук, заведующий отделом психозов позднего возраста ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: saftatiana@mail.ru

*Солохина Татьяна Александровна* — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела организации психиатрических служб ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ  
E-mail: tsolokhina@live.ru

*Barkhatova Alexandra* — PhD, MD, principal researcher, scientific secretary, FSBSI «Mental health research centre», Moscow, RF

E-mail: abarkhatova@yandex.ru

*Iznak Andrey* — PhD, doctor of biological sciences, professor, head of laboratory of neurophysiology, FSBSI «Mental health research centre», Moscow, RF

E-mail: iznak@inbox.ru

*Morozova Margarita* — PhD, MD, head of laboratory of psychopharmacology, FSBSI «Mental health research centre», Moscow, RF

E-mail: margmorozova@gmail.com

*Safarova Tatyana* — PhD, MD, candidate of medical sciences, head of old age psychoses department, FSBSI «Mental health research centre», Moscow, RF

E-mail: saftatiana@mail.ru

*Solokhina Tatyana* — PhD, MD, principal researcher, department of mental health services, FSBSI «Mental health research centre», Moscow, RF

E-mail: tsolokhina@live.ru

Дата поступления 30.11.2016

Дата принятия 15.12.2016

## Научно-практическая конференция «Психические расстройства в общей медицине. Эпидемиология, клиника, терапия», Москва, 9 ноября 2016 г.

*Scientific and practical conference «Mental health in general medicine. Epidemiology, clinics, treatment», November 9, 2016, Moscow*

Мухорина А.К.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Mukhorina A.K.

FSBSI «Mental health research centre» Moscow, RF



9 ноября 2016 г. в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» прошла научно-практическая конференция «Психические расстройства в общей медицине», организованная ФГБНУ НЦПЗ совместно с НОКЦ «Психосоматическая медицина», кафедрой психиатрии и психосоматики ИПО ФГБОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова», Российским обществом психиатров. Председателями двух проведенных заседаний выступили академик РАН А.С. Тиганов, академик РАН А.Б. Смулевич, профессора Т.П. Ключник, Н.Г. Незнанов, В.Н. Краснов, С.В. Иванов.

Открыл конференцию академик РАН А.С. Тиганов, выступивший с вступительным словом о психической и соматической составляющих психических расстройств в общей медицине.

В первом докладе на тему «Коморбидные депрессивные состояния (механизмы формирования) при соматических заболеваниях» профессор Н.Г. Незнанов обратился к обсуждению коморбидности как частного случая взаимоотношения психических и соматических расстройств. Докладчик обозначил проблему поздней диагностики депрессивных нарушений средней и тяжелой степени у пациентов с соматической патологией, подчеркнув, что, несмотря на высокую частоту такого сочетания (у каждого 4-го пациента соматической сети наблюдается коморбидность), определяющую последующую хронификацию, значимым остается несвоевременное оказание квалифицированной помощи. Основываясь на диатез-стрессовой модели, согласно которой у некоторых индивидов отмечается повышенная уязвимость к специфическим средовым факторам, Н.Г. Незнанов последовательно рассматривает проблему коморбидности депрессии с разными соматическими заболеваниями: сердечно-сосудистыми, онкологическими, нейродегенеративной патологией, сахарным диабетом, эпилепсией, — показывая негативное влияние аффективных расстройств на течение и исход соматической патологии и приходя к закономерному выводу о необходимости применения антидепрессантов.

Академик РАН А.Б. Смулевич в докладе, посвященном клинической систематике психосоматических расстройств, обратил внимание на ее валидность и применимость в клинической практике. Основанная на психопатологическом подходе, принимающая во внимание психосоматические соотношения, систематика создавалась с учетом принципа «билингвальности» — возможности использования как специалистами соматической медицины, так и врачами-психиатрами. Введя понятия «соматоперцептивной акцентуации» (конституционального базиса психосоматических расстройств) и «проприоцептивного диатеза» (искажения телесного «Я» при расстройствах шизофренического спектра) как особой «почвы» для формирования соответствующей патологии, А.Б. Смулевич выделил четыре основные клинические группы психосоматических расстройств: 1) психические расстройства, реализующиеся в соматическом пространстве; 2) психические расстройства, обусловленные соматической патологией; 3) соматические расстройства, спровоцированные психической патологией или психогенным воздействием и 4) психосоматические расстройства при конституциональной шизофрении и заболеваниях шизофренического спектра. Особое внимание докладчик уделил последней группе расстройств, значимость выделения которой обоснована высокой распространенностью этих нарушений в соматической сети (6,7%), клинической самостоятельностью соответствующих симптомокомплексов, реализующихся в виде синдрома эндоформных соматизированных расстройств и патологического поведения в болезни (одержимость с явлениями аутоагрессии, устойчивость к проявлениям соматической патологии — аберрантная ипохондрия, *detachment*-диссоциации со сверхценной идеей оптимального здоровья с формированием синдрома откладывания либо бреда приписанной болезни), влияющих на прогноз соматического заболевания. Дальнейшая траектория этих нарушений в представлении автора классификации в значительной части случаев осуществляется

## Конференция «Мультидисциплинарные подходы в изучении нейрокогнитивных расстройств и деменции», 11 ноября 2016, Москва

*Conference «Multidisciplinary approaches to studying of neurocognitive disorders and dementia», November 11, 2016, Moscow*

**Гантман М.В.**

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

**Gantman M.V.**

FSBSI «Mental health research centre», Moscow, RF



Ежегодно осенью в Москве по инициативе ФГБНУ НЦПЗ проходит конференция, посвященная проблемам изучения деменций позднего возраста. В этом году конференция была посвящена мультидисциплинарным подходам в изучении деменций и додементных когнитивных расстройств. Представлены результаты как клинических, так и фундаментальных работ в области нейронауки.

В первом заседании профессор С.И. Гаврилова, одна из председателей конференции, сообщила о современной диагностике болезни Альцгеймера на латентной (додементной) стадии и поиске подходов к предупреждению ее перехода в деменцию. Один из новейших разрабатываемых подходов к прогнозированию эффективности церебролизина как препарата, модифицирующего течение болезни Альцгеймера, — это определение уровня аутоантител к белку p75, который участвует в механизмах гибели нейронов. Профессор Т.П. Ключник осветила нейроиммунологические аспекты диагностики деменции при болезни Альцгеймера как заболевания, при котором нарушается эффекторная роль нейтрофилов.

Профессор Н.А. Дидковский рассмотрел роль нейротрофинов в формировании ответа на терапию церебролизином при мягком когнитивном снижении. В недавних исследованиях обнаружено изменение уровня нейротрофинов BDNF, IGF и NGF-β под действием церебролизина, при этом исходные уровни NGF-β и кортизола можно использовать как потенциальные предикторы эффекта препарата.

Доклад Н.М. Залуцкой был посвящен решению проблем долгосрочной терапии деменции. В России необходимую терапию получают только 1,6% пациентов с деменцией, что обусловлено не только финансовыми трудностями, но и низкой осведомленностью и эмоциональным выгоранием ухаживающих лиц и врачей.

Второе заседание открыл профессор из Барселоны Д. Крупински с докладом о возможностях предупреждения развития деменции у больных после инсульта за счет мультидисциплинарного подхода, современных средств нейровизуализации и реабилитации, основанных на новейших данных о нейропластичности. Член-корреспондент РАН профессор С.О. Бачурин рассказал о перспективах создания новых препаратов для лечения и предупреждения нейродегенеративных заболеваний. Н.Д. Селезнева изложила результаты многолетнего наблюдения за состоянием большой группы родственников первой степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера. В данной группе повышена частота снижения когнитивных функций на протяжении жизни, а также наблюдается высокий риск развития деменции, в связи с чем обоснованы превентивные стратегии терапии.

М.А. Савина рассказала про роль постинсультных психических расстройств в реабилитации и подчеркнула важность своевременного выявления и лечения постинсультных депрессий, которые ухудшают прогноз реабилитации. И.В. Колыхалов обобщил данные исследований эффективности различных схем фармакотерапии некогнитивных расстройств при болезни Альцгеймера, в которых показана наибольшая эффективность сочетания антипсихотиков и антидепрессантов с противодементными препаратами (ингибиторами ацетилхолинэстеразы и мемантином).

В докладе профессора И.Г. Смоленцевой были изложены методы коррекции осложнений нейролептической терапии у пожилых, а нейропсихолог И.Ф. Рощина рассказала об особенностях когнитивного функционирования, которые позволяют диагностировать лобно-височную деменцию.

*Гантман Мария Владимировна* — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ  
E-mail: hantman@mail.ru

*Gantman Maria* — PhD, MD, candidate of medical sciences, researcher, geriatric psychiatry department, FSBSI «Mental health research centre», Moscow, RF  
E-mail: hantman@mail.ru

Дата поступления 01.12.2016

Дата принятия 15.12.2016