

ПСИХИАТРИЯ

научно-практический журнал

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)**М.В. Иванов**, проф., д.м.н. (Санкт-Петербург, 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)**Г.П. Костюк**, проф., д. м. н. (Москва, 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)**К.К. Якин**, проф., д. м. н. (Респ. Татарстан, 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. ШюркUTE**, 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)**M.V. Ivanov**, Prof., PhD, MD (St. Petersburg, 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)**G.P. Kostyuk**, Prof., PhD, MD (Moscow, 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)**K.K. Yakhin**, Prof., PhD, MD (Tatarstan Rep., 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

Роль патологической реакции горя в развитии деменции позднего возраста Корнилов В.В.	5
Ферменты глутаматного обмена в лобной, лимбической коре и мозжечке: аномалии при шизофрении Савушкина О.К., Бокша И.С., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш.	16
Клинико-динамические особенности эндогенных аффективных заболеваний, протекающих с формированием апатических депрессий Сорокин С.А.	26
Психопатоподобные депрессии с истерическими расстройствами. Ч. 1 Субботская Н.В.	32
Анализ ассоциаций полиморфизмов G1444A гена PPARGC1A и A1166C гена AGTR1 с преморбидными особенностями личности при шизофрении Габаева М.В., Коровайцева Г.И., Тихонов Д.В., Каледа В.Г., Голиббет В.Е.	39
К проблеме послеродовых депрессий. Комментарии к статье Л.В. Васюк «Послеродовые депрессии: клиничко-психопатологические аспекты и типология» Рагимова А.А., Иванов С.В.	45



Научные обзоры

Когнитивные нарушения при сахарном диабете Левин О.С., Чимагомедова А.Ш.	51
Лобно-височная деменция Федорова Я.Б.	60
Негативные симптомы шизофрении: современные зарубежные концепции и патофизиологические механизмы. Ч. 1 Павличенко А.В.	86
Моделирование болезни Альцгеймера на животных Шмакова А.А., Андросова Л.В.	97
Современные концепции этиологии и нейрохимии тревожно-депрессивных расстройств. Ч. 1 Терещенко О.Н., Кост Н.В.	109
Механизмы действия, клинические аспекты и побочные эффекты антидепрессантов группы СИОЗС Вербенко В.А., Двирский А.А.	123



Творчество и психическое здоровье. Колонка главного редактора

Вацлав Фомич Нижинский (1890–1950) Тиганов А.С.	134
--	-----



Памятные даты

Юрий Федорович Поляков — ученый и организатор науки (к 90-летию со дня рождения) Мелешко Т.К.	137
--	-----



Юбилеи

_Олег Сергеевич Брусков.	140
-------------------------------	-----



Некрологи

_Юрий Борисович Юров (11.12.1951–12.12.2017).	142
--	-----



Рецензии

Смулевич А.Б. Малопрогрессирующая шизофрения и пограничные состояния. М., 2017. Рецензия на монографию Краснов В.Н.	144
--	-----



Информация

XVII Международный конгресс по психиатрии ВПА, Берлин, 8–12 октября 2017 г. Романов Д.В., Уранова Н.А.	146
---	-----

contents



Problems of Psychopathology, Clinical and Biological Psychiatry

The role of pathological grief reaction in the development of old age dementia Kornilov V.V.	5
Glutamate metabolizing enzymes in frontal, cingulate and cerebellar cortex: anomalies revealed in schizophrenia Savushkina O.K., Boksha I.S., Tereshkina E.B., Prokhorova T.A., Vorobyeva E.A., Burbaeva G.Sh.	16
Clinical and dynamic features of endogenous affective disorders occurring with apathetic depressions Sorokin S.A.	26
Psychopathy like depressions with hysterical disorders (part 1) Subbotskaya N.V.	32
Analysis of associations of G1444A polymorphisms of PPARGC1A gene and A1166C polymorphisms of AGTR1 gene with premorbid personality schizophrenia Gabaeva M.V., Korovaytseva G.I., Tikhonov D.V., Kaleda V.G., Golimbet V.E.	39
To the problem of postpartum depressions. Comments on the article by L.V. Vasyuk «Postpartum depressions: clinical and psychopathological aspects and typology» Ragimova A.A., Ivanov S.V.	45



Scientific Reviews

Cognitive impairment in diabetes Levin O.S., Chimagomedova A.Sh.	51
Frontotemporal dementia Fedorova Ya.B.	60
Negative symptoms of schizophrenia: the conceptualization and pathophysiological mechanisms. Part 1 Pavlichenko A.V.	86
Modeling Alzheimer's disease in animals Shmakova A.A., Androsova L.V.	97
Current view on the etiology and neurochemistry of anxiety-depressive disorders. Part 1 Tereshchenko O.N., Kost N.V.	109
The SSRI antidepressants: clinical aspects, new side effects and mechanisms of actions Verbenko V.A., Dvirsky A.A.	123



Creative Genius and Mental Health. A Column of Chief Editor

Vaslav Nijinsky (1890–1950) Tiganov A.S.	134
---	-----



Memorable Dates

Yuri Fedorovich Polyakov — scientist and organizer of science (to 90 anniversary from birthday) Meleshko T.K.	137
--	-----



Jubilee

Oleg Sergeevich Brusov	140
-------------------------------	-----



Obituary

_Yuri Borisovich Yourov (11.12.1951–12.12.2017)	142
--	-----



Review of Book

Smulevich A.B. Lights schizophrenia and borderline states, M., 2017. Review of book Krasnov V. N.	144
--	-----



Information

WPA XVII World congress of psychiatry, Berlin 2017 Romanov D.V., Uranova N.A.	146
--	-----

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-технических изданий РФ, рекомендованных для публикации результатов докторских диссертационных исследований.

Издатель: ООО «Издательство «Медицинское информационное 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

E-mail: medjournal@mail.ru

Адрес редакции:

115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34

Телефон/факс: (495)109-03-97

Сайт: www.psychiatry.ru

E-mail: L_Abramova@rambler.ru;

mikhaylovanm@yandex.ru

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

Приобрести журнал вы можете:

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

Подписка на 1-е полугодие 2018 г.

Подписной индекс в объединенном каталоге

«Пресса России» — 91790.

Журнал представлен в Российском индексе научного цитирования (www.e-library.ru).

Электронную версию архива журнала вы можете заказать на сайте Научной электронной библиотеки — www.e-library.ru.

Журнал рецензируется.

Журнал участвует в проекте CrossRef.

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

Мнение редакции журнала может не совпадать с точкой зрения авторов.

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Подписано в печать 27.04.2018

Формат 60×90/8

Бумага мелованная

Общий тираж 1000 экз.

ISSN 1683-8319 (Print)

ISSN 2618-6667 (Online)

ISSN 1683-8319

07004>



9 771683 831007



УДК 616.895

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-77-5-15

Роль патологической реакции горя в развитии деменции позднего возраста

The role of pathological grief reaction in the development of old age dementia

Корнилов В.В.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Kornilov V.V.

FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF



5

Обоснование: большое количество работ посвящено изучению патологической реакции горя (ПРГ) в позднем возрасте и ее исходам в аффективные расстройства, однако роль ПРГ в развитии деменции у лиц пожилого и старческого возраста исследована недостаточно.

Цель: изучить роль ПРГ в развитии деменции в позднем возрасте. Определить влияние психогении на течение, особенности клинической картины при болезни Альцгеймера (БА) и сосудистой деменции (СоД).

Материал: при сплошном обследовании 134 больных, впервые госпитализированных в гериатрические отделения клиники НЦПЗ с диагнозом деменции, отобраны 42 пациента (31,3% от общего числа госпитализированных больных), перенесших в позднем возрасте утрату эмоционально значимого лица. Из этого числа сформированы две группы — основная из 20 больных (46,7% от числа больных общей выборки), перенесших утрату значимого лица с ПРГ, и группа сравнения из 22 больных (53,3%), у которых утрата не сопровождалась ПРГ. Сравниваемые группы больных деменцией были сопоставимы по основным клиническим и демографическим параметрам.

Методы исследования: психопатологический, клинический, МРТ головного мозга, психометрический (MMSE), нейропсихологическое обследование.

Результаты: исследование показало, что у больных с ПРГ в анамнезе почти в два раза сокращаются сроки развития выраженных проявлений синдрома деменции. В структуре синдрома деменции сохраняются, хотя и в стертой форме, психогенные расстройства в виде симптомов ПРГ. Резидуальные симптомы ПРГ в структуре деменции обнаруживают некоторые отличия в зависимости от нозологической принадлежности деменции. При БА более часто встречаются психопатологические расстройства в виде бредовых идей и обманов восприятия, а при СоД симптомы имеют более выраженную аффективную окраску.

Заключение: ПРГ у лиц старшего возраста может являться триггером манифестации или быстрого нарастания деменции. Клиническая картина деменции осложняется резидуальными симптомами ПРГ. Риск манифестации деменции вслед за развитием ПРГ диктует необходимость тщательного исследования когнитивных функций у лиц, переживающих утрату в позднем возрасте, и своевременного начала противодементной терапии.

Ключевые слова: поздний возраст; ПРГ; деменция; БА, СоД; резидуальные симптомы ПРГ; синдром Прометея

Background: much research has been devoted to investigation of pathological grief reaction (PGR) in late age and its affective disorder outcomes, however the role of PGR in the development of dementia in the elderly and old age patients is studied insufficiently.

The aim of the study was to investigate the PGR role in the development of dementia in late age and to determine the impact of psychogenic experience on the course and specificities of the clinical picture in Alzheimer's disease (AD) and vascular dementia (VaD).

Material: during continuous examination of 134 patients, first hospitalized in geriatric departments of MHRC clinic due to dementia, 42 subjects were selected (31,3% from the total number of hospitalized patients), having endured bereavement of emotionally important person in late age. Two groups were formed from among of these patients: the main group, consisting of 20 patients (46,7% from the patients of general sample), having endured bereavement of important person with PGR, and comparison group, including 22 patients (53,3%), in whom bereavement was not accompanied with PGR. Two groups of patients with dementia syndrome in AD and VaD were comparable according to various clinical and demographic parameters.

Methods were used as follows: psychopathological, clinical, brain MRI, psychometric (MMSE), neuropsychological examination.

Results: the study showed, that in patients with PGR in the past medical history terms of development of marked manifestations of dementia syndrome reduced almost twice, and in the structure of the main disease reactive experiences were preserved in the form of PRG symptoms although in an erased state. Residual PRG symptoms in the structure of dementia have definite specific character depending on nosological belonging of dementia. In AD psychopathological disorders presented more often the form of delusions and perception illusion, and in VaD the symptoms bear more marked affective character.

Conclusion: PGR in aged may be a trigger of manifestation, or quick increase of dementia. The clinical picture of dementia is complicated by residual PGR symptoms. The risk of dementia manifestation following the development of pathological grief reaction makes it necessary to carefully study cognitive functions in individuals, enduring bereavement in old age, and timely beginning of anti dementia treatment.

Keywords: old age; PRG; dementia; AD; VaD; Prometheus syndrome

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1	Zisook S., Shear K. Grief and bereavement: what psychiatrists need to know. <i>J. World Psychiatry</i> . 2009;2:67–74. doi.org/10.1002/j.2051-5545.2009.tb00217.x	Zisook S., Shear K. Grief and bereavement: what psychiatrists need to know. <i>J. World Psychiatry</i> . 2009;2:67–74. doi.org/10.1002/j.2051-5545.2009.tb00217.x
2	Prigerson H.G., Maciejewski P.K. Rebuilding consensus on valid criteria for disordered grief. <i>JAMA Psychiatry</i> . 2017;74(5):435. doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0293	Prigerson H.G., Maciejewski P.K. Rebuilding consensus on valid criteria for disordered grief. <i>JAMA Psychiatry</i> . 2017;74(5):435. doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0293
3	Chouinard G., Chouinard V., Corruble E. Beyond DSM-IV bereavement exclusion criterion for major depressive disorder. <i>Psychotherapy and Psychosomatics</i> . 2011;80(1):4–9. doi.org/10.1159/000316966	Chouinard G., Chouinard V., Corruble E. Beyond DSM-IV bereavement exclusion criterion for major depressive disorder. <i>Psychotherapy and Psychosomatics</i> . 2011;80(1):4–9. doi.org/10.1159/000316966
4	Shear M.K., Simon N., Wall M., Zisook S. Complicated grief and related bereavement issues for DSM-5. <i>Depression and anxiety</i> . 2011; 28(2):103–117. doi: 10.1002/da.20780	Shear M.K., Simon N., Wall M., Zisook S. Complicated grief and related bereavement issues for DSM-5. <i>Depression and anxiety</i> . 2011; 28(2):103–117. doi: 10.1002/da.20780
5	Полищук Ю.И., Баранская И.В. Патологическая реакция на тяжелую утрату в позднем возрасте. <i>Клиническая геронтология</i> . 2004;8:63–69.	Polishhuk Ju.I., Baranskaja I.V. Patologicheskaja reakcija na tjazheluju utratu v pozdnem vozraste. <i>Klinicheskaja gerontologija</i> . 2004;8:63–69. (In Russ.).
6	Rooney L. Bereavement round-up: health and mortality effects of bereavement. <i>Bereavement Care</i> . 2016;35(2):83–84. doi.org/10.1080/02682621.2016.1218131	Rooney L. Bereavement round-up: health and mortality effects of bereavement. <i>Bereavement Care</i> . 2016;35(2):83–84. doi.org/10.1080/02682621.2016.1218131
7	Iglewicz A., Zisook S. Grief, complicated grief, and bereavement-related depression. <i>Psychiatric Care of the Medical Patient</i> . 2015;611–619. doi.org/10.1093/med/9780199731855.003.0029	Iglewicz A., Zisook S. Grief, complicated grief, and bereavement-related depression. <i>Psychiatric Care of the Medical Patient</i> . 2015;611–619. doi.org/10.1093/med/9780199731855.003.0029
8	Корнилов В.В. Патологическая реакция горя в позднем возрасте с исходом в аффективное расстройство. <i>Психиатрия</i> . 2017;74(2):10–24.	Kornilov V.V. Patologicheskaja reakcija gorja v pozdnem vozraste s isходом v affektivnoe rasstrojstvo. <i>Psihiatrija</i> . 2017;74(2):10–24. (In Russ.).
9	Михайлова Н.М. Субклинические психические нарушения у одиноко проживающих лиц пожилого и старческого возраста. <i>Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова</i> . 1992;2:23–27.	Mihajlova N.M. Subklinicheskie psihicheskie narushenija u odinoko prozhivajushhich lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta. <i>Zhurnal nevropatologii i psihiatriji im. S.S. Korsakova</i> . 1992;2:23–27. (In Russ.).
10	Друзь В.Ф., Олейникова И.Н. Особенности состояний одиночества психических больных позднего возраста и возможности их психосоциальной коррекции. <i>Сибирский вестник психиатрии и наркологии</i> . 2007;4:58–61.	Druz' V.F., Olejnikova I.N. Osobennosti sostojanij odinochestva psihicheskikh bol'nyh pozdnego vozrasta i vozmozhnosti ih psihosocial'noj korrekcii. <i>Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii</i> . 2007;4:58–61. (In Russ.).
11	Медведев А.В. <i>Руководство по психиатрии чрезвычайных ситуаций</i> . Под ред. З.И. Кекелидзе. 2-е изд. М., 2011.	Medvedev A.V. <i>Rukovodstvo po psihiatriji chrezvychajnyh situacij</i> . Pod red. Z.I. Kekelidze. 2-e izd. M., 2011. (In Russ.).
12	Bidzan M., Bidzan L., Bidzan-Bluma I. Neuropsychiatric symptoms and faster progression of cognitive impairments as predictors of risk of conversion of mild cognitive impairment to dementia. <i>Archives of Medical Science</i> . 2017;5:1168–1177. https://doi.org/10.5114/aoms.2017.68943	Bidzan M., Bidzan L., Bidzan-Bluma I. Neuropsychiatric symptoms and faster progression of cognitive impairments as predictors of risk of conversion of mild cognitive impairment to dementia. <i>Archives of Medical Science</i> . 2017;5:1168–1177. https://doi.org/10.5114/aoms.2017.68943
13	Russ T.C., Hamer M., Stramatakis E. et al. Psychological distress as a risk factor for dementia death. <i>Archives of Internal Medicine</i> . 2011; 171(20):1859. doi.org/10.1001/archinternmed.2011.521	Russ T.C., Hamer M., Stramatakis E. et al. Psychological distress as a risk factor for dementia death. <i>Archives of Internal Medicine</i> . 2011; 171(20):1859. doi.org/10.1001/archinternmed.2011.521
14	Max L., Stek D.J., Vinkers J. et al. Is depression in old age fatal only when people feel lonely? <i>American Journal of Psychiatry</i> . 2005;162:178–180. doi.org/10.1176/appi.ajp.162.1.178; doi.org/10.1521/pdps.2014.42.1.65	Max L., Stek D.J., Vinkers J. et al. Is depression in old age fatal only when people feel lonely? <i>American Journal of Psychiatry</i> . 2005;162:178–180. doi.org/10.1176/appi.ajp.162.1.178; doi.org/10.1521/pdps.2014.42.1.65
15	Alexopoulos G.S. Depression in the elderly. <i>The Lancet</i> . 2005; 365(9475):1961–1970.	Alexopoulos G.S. Depression in the elderly. <i>The Lancet</i> . 2005; 365(9475):1961–1970.
16	Notman M.T. Reflections on widowhood and its effects on the self. <i>Psychodynamic Psychiatry</i> . 2014;42(1):65–88.	Notman M.T. Reflections on widowhood and its effects on the self. <i>Psychodynamic Psychiatry</i> . 2014;42(1):65–88.
17	Пономарева Е.В. Депрессивные расстройства при болезни Альцгеймера. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова</i> . 2008;108(2):4–11.	Ponomarjova E.V. Depressivnye rasstrojstva pri bolezni Al'cgejmara. <i>Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova</i> . 2008;108(2):4–11. (In Russ.).
18	Дудук С.Л. Депрессивные нарушения при деменциях позднего возраста (болезни Альцгеймера и сосудистой деменции). <i>Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина</i> . 2012;6:36–40.	Duduk S.L. depressivnye narushenija pri demencijah pozdnego vozrasta (bolezni Al'cgejmara i sosudistoj demencii). <i>Psihiatrija i psihofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina</i> . 2012;6:36–40. (In Russ.).
19	Дюкова Г.М. Депрессии у неврологических больных пожилого возраста и принципы их терапии. <i>Consilium Medicum</i> . 2012;14(9):59–63.	Djukova G.M. Depressii u nevrologicheskikh bol'nyh pozhilogo vozrasta i principy ih terapii. <i>Consilium Medicum</i> . 2012;14(9):59–63. (In Russ.).
20	Кутько И.И., Рачкаускас Г.С., Линева А.Н. Стресс и психическое здоровье (психопатология и психосоматика психогенного стресса). <i>Журнал Новости медицины и фармации</i> (Киев). 2013;3(444):20–25.	Kut'ko I.I., Rachkauskas G.S., Linev A.N. Stress i psihicheskoe zdorov'e (psihopatologija i psihosomatika psihogenного stressa). <i>Zhurnal Novosti mediciny i farmacii</i> (Kiev). 2013;3(444):20–25. (In Russ.).
21	Spiru L., Turcu I. Conversion of mild cognitive impairment (MCI) to Alzheimer disease (AD): Risk factors. <i>J. Alzheimer's & Dementia</i> . 2009;5(4):388. doi.org/10.1016/j.jalz.2009.04.1124	Spiru L., Turcu I. Conversion of mild cognitive impairment (MCI) to Alzheimer disease (AD): Risk factors. <i>J. Alzheimer's & Dementia</i> . 2009;5(4):388. doi.org/10.1016/j.jalz.2009.04.1124
22	Пономарева Е.В. Клинико-патогенетические корреляции между депрессивными расстройствами в структуре деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера, и ее течением. <i>Психиатрия</i> . 2008;3(33):32–35.	Ponomarjova E.V. Kliniko-patogeneticheskie korreljacii mezhdru depressivnymi rasstrojstvami v strukture demencii, obuslovlennoj boleznu Al'cgejmara, i ee techeniem. <i>Psihiatrija</i> . 2008;3(33):32–35. (In Russ.).

23	Grief C.J., Myran D.D. Bereavement in cognitively impaired older adults: case series and clinical considerations. <i>Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology</i> . 2006;19(4):209–215. doi.org/10.1177/0891988706292753	Grief C.J., Myran D.D. Bereavement in cognitively impaired older adults: case series and clinical considerations. <i>Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology</i> . 2006;19(4):209–215. doi.org/10.1177/0891988706292753
24	Shear M.K., Simon N., Wall M., Zisook S. Complicated grief and related bereavement issues for DSM-5. <i>Depression and anxiety</i> . 2011; 28(2):103–117. doi: 10.1002/da.20780	Shear M.K., Simon N., Wall M., Zisook S. Complicated grief and related bereavement issues for DSM-5. <i>Depression and anxiety</i> . 2011; 28(2):103–117. doi: 10.1002/da.20780
25	McKhann G., Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., Stadlan E.M. Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA. <i>Neurology</i> . 1984;7(34):939–944.	McKhann G., Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., Stadlan E.M. Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA. <i>Neurology</i> . 1984;7(34):939–944.
26	Гаврилова С.И. Руководство по гериатрической психиатрии. М., 2011.	Gavrilova S.I. <i>Rukovodstvo po geriatricheskoy psixiatrii</i> . М., 2011.
27	Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T. et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Workshop. <i>Neurology</i> . 1993;43:250–260.	Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T. et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Workshop. <i>Neurology</i> . 1993;43:250–260.
28	Kalaria R. The neuropathology of vascular cognitive disorders. <i>Alzheimer's & Dementia</i> . 2012;8(4):727. doi.org/10.1016/j.jalz.2012.05.1958	Kalaria R. The neuropathology of vascular cognitive disorders. <i>Alzheimer's & Dementia</i> . 2012;8(4):727. doi.org/10.1016/j.jalz.2012.05.1958
29	Гаврилова С.И. Современное состояние и перспективы развития отечественной геронтопсихиатрии. <i>Социальная и клиническая психиатрия</i> . 2006;3:5–11.	Gavrilova S.I. Sovremennoe sostojanie i perspektivy razvitiya otechestvennoj gerontopsihiatrii. <i>Social'naja i klinicheskaja psixiatrija</i> . 2006;3:5–11. (In Russ.).
30	Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Корнилов В.В., Концевой В.А. Динамика нейрофизиологических показателей при терапии затяжной психогенно спровоцированной депрессии. <i>Психиатрия</i> . 2011;1:32–34.	Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Корнилов В.В., Концевой В.А. Динамика нейрофизиологических показателей при терапии затяжной психогенно спровоцированной депрессии. <i>Психиатрия</i> . 2011;1:32–34.
31	Пономарева Н.В., Митрофанов А.А., Андросова Л.В., Павлова О.А. Влияние стресса на межполушарное взаимодействие при нормальном старении и болезни Альцгеймера. <i>Асимметрия</i> . 2007;1(1):20–25.	Ponomareva N.V., Mitrofanov A.A., Androsova L.V., Pavlova O.A. Vlijanie stressa na mezhpolutsharnoe vzaimodejstvie pri normal'nom starenii i bolezni Al'cgejmerna. <i>Asimmetrija</i> . 2007;1(1):20–25. (In Russ.).
32	Butters M.A., Young J.B., Lopez O. et al. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. <i>Dialogues Clin. Neurosci.</i> 2008;10:345–357.	Butters M.A., Young J.B., Lopez O. et al. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. <i>Dialogues Clin. Neurosci.</i> 2008;10:345–357.
33	Diniz B.S., Butters M.A., Albert S.M., Dew M.A. et al. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. <i>The British Journal of Psychiatry</i> . 2013;202(5):329–335. doi: 10.1192/bjp.bp.112.118307	Diniz B.S., Butters M.A., Albert S.M., Dew M.A. et al. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. <i>The British Journal of Psychiatry</i> . 2013;202(5):329–335. doi: 10.1192/bjp.bp.112.118307
34	Пономарева Н.В., Фокин В.Ф., Павлова О.А., Андросова Л.В., Селезнева Н.Д. Анализ корреляции между нейрофизиологическими показателями и уровнем гормона стресса кортизола при нормальном старении. <i>Вестник РАМН</i> . 1999;46–49.	Ponomareva N.V., Fokin V.F., Pavlova O.A., Androsova L.V., Selezneva N.D. Analiz korrelyacii mezhdz nejrofiziologicheskimi pokazatelyami i urovнем гормона stressa kortizola pri normal'nom starenii. <i>Vestnik RAMN</i> . 1999;46–49. (In Russ.).
35	Cohen H., Kozlovsky N., Matar M.A. et al. The characteristic long-term upregulation of hippocampal NF-κB complex in PTSD-like behavioral stress response is normalized by high-dose corticosterone and pyrrolidine dithiocarbamate administered immediately after exposure. <i>Neuropsychopharmacology</i> . 2011;36(11):2286–2302.	Cohen H., Kozlovsky N., Matar M.A. et al. The characteristic long-term upregulation of hippocampal NF-κB complex in PTSD-like behavioral stress response is normalized by high-dose corticosterone and pyrrolidine dithiocarbamate administered immediately after exposure. <i>Neuropsychopharmacology</i> . 2011;36(11):2286–2302.
36	Аведисова А.С. Нейропластичность и патогенез депрессии: новые данные. <i>Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина</i> . 2004;6:6.	Avedisova A.S. Nejroplastichnost' i patogenez depressii: novye dannye. <i>Psixiatrija i psihofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina</i> . 2004;6:6. (In Russ.).
37	Lavretsky H., Sajatovic M., Reynolds Ch. Structural neuroimaging in late-life mood disorders. <i>Late-Life Mood Disorders</i> . 2013. doi.org/10.1093/med/9780199796816.003.0032	Lavretsky H., Sajatovic M., Reynolds Ch. Structural Neuroimaging in Late-Life Mood Disorders. <i>Late-Life Mood Disorders</i> . 2013. doi.org/10.1093/med/9780199796816.003.0032
38	Wilson R.S., Barnes L.L., Bennett C.F. et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. <i>Neurology</i> . 2002;59(3):364–370. doi.org/10.1212/wnl.59.3.364	Wilson R.S., Barnes L.L., Bennett C.F. et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. <i>Neurology</i> . 2002;59(3):364–370. doi.org/10.1212/wnl.59.3.364
39	Kumar B.R., Wilson R.S., Skarupski K. et al. Gene-behavior interaction of depressive symptoms and the Apolipoprotein E4 allele on cognitive decline. <i>Psychosomatic Medicine</i> . 2014;7:2:101–108. doi.org/10.1097/psy.0000000000000029	Kumar B.R., Wilson R.S., Skarupski K. et al. Gene-behavior interaction of depressive symptoms and the Apolipoprotein E4 allele on cognitive decline. <i>Psychosomatic Medicine</i> . 2014;7:2:101–108. doi.org/10.1097/psy.0000000000000029
40	Полищук Ю.И., Федотов Д.Д. Очерки пограничной геронтопсихиатрии. Смоленск, 2012.	Polishhuk Ju.I., Fedotov D.D. <i>Oчерки pogranichnoj gerontopsihiatrii</i> . Smolensk, 2012. (In Russ.).
41	Köhler S., Martin P.J. et al. Depressive symptoms and cognitive decline in community-dwelling older adults. <i>Journal of the American Geriatrics Society</i> . 2010;58(5):873–879. doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02807.x	Köhler S., Martin P.J. et al. Depressive symptoms and cognitive decline in community-dwelling older adults. <i>Journal of the American Geriatrics Society</i> . 2010;58(5):873–879. doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02807.x
42	Gallagher D., Kiss A., Lancot K., Herrmann N. Depressive symptoms and cognitive decline: A longitudinal analysis of potentially modifiable risk factors in community dwelling older adults. <i>Journal of Affective Disorders</i> . 2016;190:235–240. doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.046	Gallagher D., Kiss A., Lancot K., Herrmann N. Depressive symptoms and cognitive decline: A longitudinal analysis of potentially modifiable risk factors in community dwelling older adults. <i>Journal of Affective Disorders</i> . 2016;190:235–240. doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.046

Корнилов Владимир Владимирович — младший научный сотрудник, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «НЦПЗ», Москва, РФ
E-mail: kornilov-74@mail.ru

Kornilov Vladimir — junior researcher, geriatric psychiatry department, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF
E-mail: kornilov-74@mail.ru

Дата поступления 18.01.2018

Дата принятия 06.02.2018

УДК 616.89; 616.895.8

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-77-16-25

Ферменты глутаматного обмена в лобной, лимбической коре и мозжечке: аномалии при шизофрении**Glutamate metabolizing enzymes in frontal, cingulate and cerebellar cortex: anomalies revealed in schizophrenia****Савушкина О.К., Бокша И.С., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш.**
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ**Savushkina O.K., Boksha I.S., Tereshkina E.B., Prokhorova T.A., Vorobyeva E.A., Burbaeva G.Sh.**
FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

16

Цель исследования: сравнение распределения активности глутаминсинтетазы (ГС), глутаматдегидрогеназы (ГДГ) и количества их иммунореактивных форм в лобной, передней и задней лимбической коре и коре мозжечка больных шизофренией и в контрольной группе.

Материал и методы исследования: группа больных шизофренией: четыре мужчины и четыре женщины (36–80 лет) с диагнозами (по МКБ-10) по три пациента — F20.00 и F20.02, по одному — F20.31 и F20.50. Контрольная группа: восемь мужчин и одна женщина (29–79 лет). Группы достоверно не различались по возрасту, постмортальному интервалу ($p > 0,05$). Применены методы непараметрической статистики.

Результаты: в ферментативной активности ГС в исследованных структурах мозга достоверных межгрупповых различий не наблюдалось. Уровень иммунореактивной ГС у больных шизофренией по сравнению с контролем в лобной коре понижен (U-тест Манна-Уитни, $p < 0,001$), в передней лимбической коре не изменен, а в задней лимбической коре ($p < 0,001$) и мозжечке повышен ($p < 0,004$). Уровень иммунореактивного белка, подобного ГС (ГСПБ), повышен во всех четырех областях мозга ($p < 0,04$).

Ферментативная активность ГДГ при шизофрении по сравнению с контролем достоверно повышена в лобной коре ($p < 0,004$), задней лимбической коре ($p < 0,05$) и мозжечке ($p < 0,002$) и не изменена в передней лимбической коре. У больных шизофренией по сравнению с контролем установлено: в лобной коре повышение уровня иммунореактивных ГДГ_I, ГДГ_{II} и ГДГ_{III} ($p < 0,01$); в задней лимбической коре повышение уровня иммунореактивных форм ГДГ_I, ГДГ_{II} и ГДГ_{III} ($p < 0,02$); в мозжечке — увеличение уровня иммунореактивных форм ГДГ_{II} и ГДГ_{III} ($p < 0,02$ и $p < 0,001$ соответственно).

Заключение: изменение уровней ГС, ГСПБ и изоформ ГДГ в мозге больных шизофренией служит одной из причин нарушения глутаматного метаболизма в исследованных структурах мозга и может считаться важным аспектом патогенеза шизофрении.

Ключевые слова: глутаминсинтетаза; глутаматдегидрогеназа; шизофрения; мозг человека; ECL-иммуноблоттинг

Aim: to compare distributions of glutamine synthetase (GS) and glutamate dehydrogenase (GDH) activities and amounts of their immunoreactive forms amongst frontal, anterior, posterior cingulate, and cerebellar cortices in schizophrenia cases and controls.

Material and methods: group of patients with schizophrenia: 4 men and 4 women (36–80 years old) diagnosed according ICD-10 (F20.00, F20.02, F20.31, and F20.50 — 3, 3, 1 and 1 patient). Control group: 8 men and 1 woman (29–79 years old). No significant between-group differences were found in age and postmortem interval ($p > 0,05$). Non-parametric statistics was used.

Results: no significant between-group difference was observed in GS activity in investigated brain structures ($p > 0,05$). Following differences were found in schizophrenia compared with controls: amount of immunoreactive GS was decreased in frontal cortex ($p < 0,001$), it was increased in posterior cingulate cortex and cerebellum ($p < 0,001$ and $p < 0,004$), but unchanged in anterior cingulate cortex, whereas level of GS-like protein (GSLP) was significantly elevated in all four brain structures ($p < 0,004$, $p < 0,02$, $p < 0,04$, and $p < 0,001$).

When compared with controls, schizophrenia cases displayed elevated GDH activity in frontal, posterior cingulate cortex and cerebellum ($p < 0,004$, $p < 0,05$, and $p < 0,002$), but unchanged in anterior cingulate cortex. When compared with control, following differences were found in schizophrenia: elevation in levels of immunoreactive GDH_I, GDH_{II}, and GDH_{III} in frontal cortex ($p < 0,008$, $p < 0,003$, and $p < 0,001$); elevation in levels of immunoreactive GDH_I, GDH_{II}, and GDH_{III} in posterior cingulate cortex ($p < 0,004$, $p < 0,001$, and $p < 0,02$); elevation in levels of immunoreactive GDH_{II} and GDH_{III} in cerebellum ($p < 0,02$ and $p < 0,001$). No between-group differences in levels of immunoreactive GDH forms were found in anterior cingulate cortex.

Conclusion: alteration in levels of GS, GSLP, and GDH forms in brain of patients with schizophrenia is one of causes of glutamate metabolism disturbances in these brain structures and an important aspect of schizophrenia pathogenesis.

Keywords: glutamine synthetase; glutamate dehydrogenase; schizophrenia; human brain; ECL-immunoblotting

Глутамат (Глу), основной возбуждающий нейромедиатор в центральной нервной системе, участвует в синаптической передаче, оказывает влияние на про-

цессы дифференцировки и роста нейронов, вовлечен в синаптическую пластичность, механизмы обучения и формирования памяти.

Тот факт, что многие моноаминергические нейроны (дофаминовые, серотониновые, норадреналиновые, холинергические) образуют глутаматергические синапсы и высвобождают Глут в качестве второго нейромедиатора, позволяет рассматривать глутаматергическую систему как своеобразный регулятор/модулятор активности других нейромедиаторных систем.

Приведенные данные представляют интерес в связи с выявленными нарушениями функционирования различных нейромедиаторных систем при шизофрении. Можно предположить, что нарушение функционирования

той или иной медиаторной системы вызывает дисбаланс между остальными системами, что и наблюдается при этой патологии. Достижение баланса нейромедиаторных систем может стать одной из главных терапевтических стратегий в лечении шизофрении.

Исследование выполнено в рамках плановой тематики лаборатории нейробиологии ФГБНУ НЦПЗ без дополнительной финансовой поддержки со стороны других организаций или фондов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1	Gluck M.R., Thomas R.G., Davis K.L. et al. Implications for altered glutamate and GABA metabolism in the dorsolateral prefrontal cortex of aged schizophrenic patients. <i>Am. J. Psychiatry</i> . 2002;159:1165–1173. doi: 10.1176/appi.ajp.159.7.1165	Gluck M.R., Thomas R.G., Davis K.L. et al. Implications for altered glutamate and GABA metabolism in the dorsolateral prefrontal cortex of aged schizophrenic patients. <i>Am. J. Psychiatry</i> . 2002;159:1165–1173. doi: 10.1176/appi.ajp.159.7.1165
2	Hu W., MacDonald M.L., Elswick D.E., Sweet R.A. The glutamate hypothesis of schizophrenia: evidence from human brain tissue studies. <i>Ann. NY Acad. Sci.</i> 2015;1338:38–57. doi: 10.1111/nyas.12547	Hu W., MacDonald M.L., Elswick D.E., Sweet R.A. The glutamate hypothesis of schizophrenia: evidence from human brain tissue studies. <i>Ann. NY Acad. Sci.</i> 2015;1338:38–57. doi: 10.1111/nyas.12547
3	Mouchlianitis E., Bloomfield M.A., Law V., Beck K., Selvaraj S., Rasquinha N., Waldman A., Turkheimer F.E., Egerton A., Stone J., Howes O.D. Treatment-resistant schizophrenia patients show elevated anterior cingulate cortex glutamate compared to treatment-responsive. <i>Schizophr. Bull.</i> 2016;42(3):744–752. doi: 10.1093/schbul/sbv151	Mouchlianitis E., Bloomfield M.A., Law V., Beck K., Selvaraj S., Rasquinha N., Waldman A., Turkheimer F.E., Egerton A., Stone J., Howes O.D. Treatment-resistant schizophrenia patients show elevated anterior cingulate cortex glutamate compared to treatment-responsive. <i>Schizophr. Bull.</i> 2016;42(3):744–752. doi: 10.1093/schbul/sbv151
4	Funk A.J., Rumbaugh G., Harotunian V., McCullumsmith R.E., Meador-Woodruff J.H. Decreased expression of NMDA receptor-associated proteins in frontal cortex of elderly patients with schizophrenia. <i>Neuroreport</i> . 2009;20(11):1019–1022. http://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32832d30d9	Funk A.J., Rumbaugh G., Harotunian V., McCullumsmith R.E., Meador-Woodruff J.H. Decreased expression of NMDA receptor-associated proteins in frontal cortex of elderly patients with schizophrenia. <i>Neuroreport</i> . 2009;20(11):1019–1022. http://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32832d30d9
5	Derouiche A., Frotscher M. Astroglial processes around identified glutamatergic synapses contain glutamine synthetase, evidence for transmitter degradation. <i>Brain Res.</i> 1991;552(2):346–350.	Derouiche A., Frotscher M. Astroglial processes around identified glutamatergic synapses contain glutamine synthetase, evidence for transmitter degradation. <i>Brain Res.</i> 1991;552(2):346–350.
6	Boksha I.S., Tereshkina E.B., Burbaeva G.Sh. Glutamine synthetase and glutamine synthetase-like protein from human brain, purification and comparative characterization. <i>J. Neurochem.</i> 2000;75:2574–2582.	Boksha I.S., Tereshkina E.B., Burbaeva G.Sh. Glutamine synthetase and glutamine synthetase-like protein from human brain, purification and comparative characterization. <i>J. Neurochem.</i> 2000;75:2574–2582.
7	Shimizu E., Shirasawa H., Kodama K., Kuroyanagi H., Shirasawa T., Sato T., Simizu B. Glutamate dehydrogenase mRNA is immediately induced after phencyclidine treatment in the rat brain. <i>Schizophr. Res.</i> 1997;25(3):251–258.	Shimizu E., Shirasawa H., Kodama K., Kuroyanagi H., Shirasawa T., Sato T., Simizu B. Glutamate dehydrogenase mRNA is immediately induced after phencyclidine treatment in the rat brain. <i>Schizophr. Res.</i> 1997;25(3):251–258.
8	Smesny S., Gussew A., Biesel N.J., Schack S., Walther M., Rzan-ny R., Milleit B., Gaser C., Sobanski T., Schultz C.C., Amminger P., Hipler U.C., Sauer H., Reichenbach J.R. Glutamatergic dysfunction linked to energy and membrane lipid metabolism in frontal and anterior cingulate cortices of never treated first-episode schizophrenia patients. <i>Schizophr. Res.</i> 2015;168(1–2):322–329. http://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.013	Smesny S., Gussew A., Biesel N.J., Schack S., Walther M., Rzan-ny R., Milleit B., Gaser C., Sobanski T., Schultz C.C., Amminger P., Hipler U.C., Sauer H., Reichenbach J.R. Glutamatergic dysfunction linked to energy and membrane lipid metabolism in frontal and anterior cingulate cortices of never treated first-episode schizophrenia patients. <i>Schizophr. Res.</i> 2015;168(1–2):322–329. http://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.013
9	Reid M.A., Stoeckel L.E., White D.M., Avsar K.B., Bolding M.S., Akella N.S., Knowlton R.C., den Hollander J.A., Lahti A.C. Assessments of function and biochemistry of the anterior cingulate cortex in schizophrenia. <i>Biol. Psychiatry</i> . 2010;68(7):625–633. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.04.013	Reid M.A., Stoeckel L.E., White D.M., Avsar K.B., Bolding M.S., Akella N.S., Knowlton R.C., den Hollander J.A., Lahti A.C. Assessments of function and biochemistry of the anterior cingulate cortex in schizophrenia. <i>Biol. Psychiatry</i> . 2010;68(7):625–633. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.04.013
10	Mitelman S.A., Shihabuddin L., Brickman A.M., Hazlett E.A., Buchsbaum M.S. Volume of the cingulate and outcome in schizophrenia. <i>Schizophr. Res.</i> 2005;72(2–3):91–108.	Mitelman S.A., Shihabuddin L., Brickman A.M., Hazlett E.A., Buchsbaum M.S. Volume of the cingulate and outcome in schizophrenia. <i>Schizophr. Res.</i> 2005;72(2–3):91–108.
11	Востриков В.М., Артиухова О.А., Холмова М.А., Самородов А.В., Уранова Н.А. Пространственная организация олигодендроцитов и пирамидных нейронов в передней лимбической коре в норме и при шизофрении (новые возможности компьютерной морфометрии). <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова</i> . 2013;113(12):67–70.	Vostrikov V.M., Artiukhova O.A., Kholmova M.A., Samorodov A.V., Uranova N.A. The spatial organization of oligodendrocytes and pyramidal neurons in the frontal limbic cortex of patients with schizophrenia and healthy people: a computer morphometric study. <i>Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova</i> . 2013;113(12):67–70. (In Russ.).
12	Roberts R.S., Barksdale K.A., Roche J.K., Lanti A.C. Decreased synaptic and mitochondrial density in the postmortem anterior cingulate cortex in schizophrenia. <i>Schizophr. Res.</i> 2015;168(1–2):543–553. https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.016/	Roberts R.S., Barksdale K.A., Roche J.K., Lanti A.C. Decreased synaptic and mitochondrial density in the postmortem anterior cingulate cortex in schizophrenia. <i>Schizophr. Res.</i> 2015;168(1–2):543–553. https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.016/
13	Nelson B.D., Bjorkquist O.A., Olsen E.K., Herbener E.S. Schizophrenia symptom and functional correlates of anterior cingulate cortex activation to emotion stimuli: An fMRI investigation. <i>Psychiatry Research — Neuroimaging</i> . 2015;234(3):285–291. doi: 10.1016/j.psychres.2015.11.001	Nelson B.D., Bjorkquist O.A., Olsen E.K., Herbener E.S. Schizophrenia symptom and functional correlates of anterior cingulate cortex activation to emotion stimuli: An fMRI investigation. <i>Psychiatry Research — Neuroimaging</i> . 2015;234(3):285–291. doi: 10.1016/j.psychres.2015.11.001

14	Egerton A., Brugger S., Raffin M., Barker G.J., Lythgoe D.J., McGuire P.K., Stone J.M. Anterior cingulate glutamate levels related to clinical status following treatment in first-episode schizophrenia. <i>Neuropsychopharmacology</i> . 2012;37(11):2515–2521. doi: 10.1038/npp.2012.113	Egerton A., Brugger S., Raffin M., Barker G.J., Lythgoe D.J., McGuire P.K., Stone J.M. Anterior cingulate glutamate levels related to clinical status following treatment in first-episode schizophrenia. <i>Neuropsychopharmacology</i> . 2012;37(11):2515–2521. doi: 10.1038/npp.2012.113
15	Diamond A. Close interrelation of motor development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex. <i>Child Dev</i> . 2000;71(1):44–45.	Diamond A. Close interrelation of motor development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex. <i>Child Dev</i> . 2000;71(1):44–45.
16	Bolbecker A.R., Petersen I.T., Kent J.S., Howell J.M., O'Donnell B.F., Hetrick W.P. New insights into the nature of cerebellar-dependent eyeblink conditioning deficits in schizophrenia: A hierarchical linear modeling approach. <i>Front. Psychiatry</i> . 2016;25(7):4. http://doi.org/10.3389/fpsyt.2016.00004	Bolbecker A.R., Petersen I.T., Kent J.S., Howell J.M., O'Donnell B.F., Hetrick W.P. New insights into the nature of cerebellar-dependent eyeblink conditioning deficits in schizophrenia: A hierarchical linear modeling approach. <i>Front. Psychiatry</i> . 2016;25(7):4. http://doi.org/10.3389/fpsyt.2016.00004
17	Miquel M., Vazquez-Sanroman D., Carbo-Gas M., Gil-Miravet I., Sanchis-Segura C., Carulli D., Manzo J., Coria-Avila G.A. Have we been ignoring the elephant in the room? Seven arguments for considering the cerebellum as part of addiction circuitry. <i>Neurosci. Biobehav. Rev</i> . 2016;60:1–11. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.11.005	Miquel M., Vazquez-Sanroman D., Carbo-Gas M., Gil-Miravet I., Sanchis-Segura C., Carulli D., Manzo J., Coria-Avila G.A. Have we been ignoring the elephant in the room? Seven arguments for considering the cerebellum as part of addiction circuitry. <i>Neurosci. Biobehav. Rev</i> . 2016;60:1–11. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.11.005
18	Rasser P.E., Schall U., Peck G., Cohen M., Johnston P., Khoo K., Carr V.J., Ward P.B., Thompson P.M. Cerebellar grey matter deficits in first-episode schizophrenia mapped using cortical pattern matching. <i>Neuroimage</i> . 2010;53(4):1175–1180. http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.018	Rasser P.E., Schall U., Peck G., Cohen M., Johnston P., Khoo K., Carr V.J., Ward P.B., Thompson P.M. Cerebellar grey matter deficits in first-episode schizophrenia mapped using cortical pattern matching. <i>Neuroimage</i> . 2010;53(4):1175–1180. http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.018
19	Iqbal K., Ottaway J.H. Glutamine synthetase in muscle and kidney. <i>Biochem</i> . 1970;119:145–156.	Iqbal K., Ottaway J.H. Glutamine synthetase in muscle and kidney. <i>Biochem</i> . 1970;119:145–156.
20	Fahien L.A., Wiggert B.O., Cohen P.P. Crystallization and kinetic properties of glutamate dehydrogenase from frog liver. <i>J. Biol. Chem</i> . 1965;240:1083–1090.	Fahien L.A., Wiggert B.O., Cohen P.P. Crystallization and kinetic properties of glutamate dehydrogenase from frog liver. <i>J. Biol. Chem</i> . 1965;240:1083–1090.
21	Терешкина Е.Б., Бокша И.С., Савушкина О.К., Бурбаева Г.Ш. Глутаминсинтетаза и белок, подобный глутаминсинтетазе, в лобной коре при шизофрении. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова</i> . 2000;100(7):51–53.	Tereshkina E.B., Boksha I.S., Savushkina O.K., Burbaeva G.Sh. Glutamine synthetase and related protein in the frontal cortex in schizophrenia. <i>Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova</i> . 2000;100(7):51–53. (In Russ.).
22	Boksha I.S., Savushkina O.K., Tereshkina E.B., Prokhorova T.A., Mukaetova-Ladinska E.B. Enzymes of glutamate system. In: Parrot S., Denoroy L. (eds.) <i>Biochemical Approaches for Glutamatergic Neurotransmission</i> . <i>Neuromethods</i> , vol. 130. New York, NY, Humana Press; 2018:469–506. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7228-9_15	Boksha I.S., Savushkina O.K., Tereshkina E.B., Prokhorova T.A., Mukaetova-Ladinska E.B. Enzymes of Glutamate System. In: Parrot S., Denoroy L. (eds.) <i>Biochemical Approaches for Glutamatergic Neurotransmission</i> . <i>Neuromethods</i> , vol 130. New York, NY, Humana Press; 2018:469–506. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7228-9_15
23	Burbaeva G.S., Boksha I.S., Tereshkina E.B., Savushkina O.K., Starodubtseva L.I., Turishcheva M.S., Mukaetova-Ladinska E. Systemic neurochemical alterations in schizophrenic brain, glutamate metabolism in focus. <i>Neurochem. Res</i> . 2007;32(9):1434–1444. doi.org/10.1007/s11064-007-9328-7	Burbaeva G.S., Boksha I.S., Tereshkina E.B., Savushkina O.K., Starodubtseva L.I., Turishcheva M.S., Mukaetova-Ladinska E. Systemic neurochemical alterations in schizophrenic brain, glutamate metabolism in focus. <i>Neurochem. Res</i> . 2007;32(9):1434–1444. doi.org/10.1007/s11064-007-9328-7

Савушкина Ольга Константиновна — ведущий научный сотрудник, кандидат биологических наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (ФГБНУ НЦПЗ), лаборатория нейрехимии, Москва, РФ

E-mail: neurochem06@mail.ru; osavushkina1@yandex.ru

Бокша Ирина Сергеевна — главный научный сотрудник, доктор биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (ФГБНУ НЦПЗ), лаборатория нейрехимии, Москва, РФ

E-mail: neurochem06@mail.ru; boksha_irina@mail.ru

Терешкина Елена Борисовна — старший научный сотрудник, кандидат биологических наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (ФГБНУ НЦПЗ), лаборатория нейрехимии, Москва, РФ

E-mail: neurochem06@mail.ru; tereshkina.el@yandex.ru

Прохорова Татьяна Андреевна — научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (ФГБНУ НЦПЗ), лаборатория нейрехимии, Москва, РФ

E-mail: neurochem06@mail.ru; gnidra@mail.ru

Воробьева Елена Анатольевна — научный сотрудник, кандидат биологических наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (ФГБНУ НЦПЗ), лаборатория нейрехимии, Москва, РФ

E-mail: neurochem06@mail.ru; vaa-vea@yandex.ru

Бурбаева Гульнур Шингожиевна — доктор биологических наук, заведующая лабораторией нейрехимии, профессор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (ФГБНУ НЦПЗ), лаборатория нейрехимии, Москва, РФ

E-mail: neurochem06@mail.ru; gburb@mail.ru

Savushkina Olga — PhD in biology, leading researcher of the laboratory neurochemistry of Federal State Budgetary Scientific Institution «Mental Health Research Centre» (FSBSI MHRC), Moscow, RF

E-mail: neurochem06@mail.ru; osavushkina1@yandex.ru

Boksha Irina — PhD in biology, doctor of natural sciences, chief researcher of the laboratory neurochemistry of Federal State Budgetary Scientific Institution «Mental Health Research Centre» (FSBSI MHRC), Moscow, RF

E-mail: neurochem06@mail.ru; boksha_irina@mail.ru

Tereshkina Elena — PhD in biology, senior researcher of the laboratory neurochemistry of Federal State Budgetary Scientific Institution «Mental Health Research Centre» (FSBSI MHRC), Moscow, RF

E-mail: neurochem06@mail.ru; tereshkina.el@yandex.ru

Prokhorova Tatyana — researcher of the laboratory neurochemistry of Federal State Budgetary Scientific Institution «Mental Health Research Centre» (FSBSI MHRC), Moscow, RF

E-mail: neurochem06@mail.ru; gnidra@mail.ru

Vorobyeva Elena — PhD in biology, researcher of the laboratory neurochemistry of Federal State Budgetary Scientific Institution «Mental Health Research Centre» (FSBSI MHRC), Moscow, RF

E-mail: neurochem06@mail.ru; vaa-vea@yandex.ru

Burbaeva Gulnur — PhD in biology, doctor of natural sciences, professor, the laboratory neurochemistry of Federal State Budgetary Scientific Institution «Mental Health Research Centre» (FSBSI MHRC), Moscow, RF

E-mail: neurochem06@mail.ru; gburb@mail.ru

Дата поступления 18.12.2017

Дата принятия 06.02.2018

УДК 616.895.1; 616.895.4

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-77-26-31

Клинико-динамические особенности эндогенных аффективных заболеваний, протекающих с формированием апатических депрессий**Clinical and dynamic features of endogenous affective disorders occurring with apathetic depressions**

Сорокин С.А.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Sorokin S.A.

FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF



26

Цель исследования: изучить особенности динамики рекуррентного и биполярного аффективного расстройств, протекающих с развитием апатических депрессий; выявить общие характеристики и отличия в зависимости от моно- и биполярного течения; определить прогностические особенности каждой из форм.

Материал: были включены 25 больных (12 мужчин, 13 женщин), страдающих эндогенными апатическими депрессиями в рамках рекуррентного депрессивного (13 наблюдений) и биполярного аффективного расстройства (12 наблюдений).

Методы: клинико-психопатологический и клинико-катамнестический (длительность катамнестического наблюдения — до семи лет).

Результаты и заключение: проведенный анализ позволил установить как общие черты динамики эндогенных заболеваний аффективного круга, так и отличия, связанные с частотой и механизмом фазообразования, длительностью и выраженностью манифестных и повторных фаз, глубиной депрессий, качеством ремиссий и другими факторами. Рекуррентное депрессивное расстройство отличалось меньшей частотой фаз и выраженностью аффективной симптоматики, однако по длительности приступов преобладало над биполярной формой, вследствие чего прогностическая значимость обеих форм в отношении качества жизни была оценена как приблизительно равная.

Ключевые слова: депрессия; апатия; рекуррентное депрессивное расстройство; биполярное аффективное расстройство; динамика; апатическая депрессия

Aim of the study: investigation of dynamic features of endogenous affective disorders occurring with apathetic depressions, revealing common patterns and differences in mono- and bipolar patients, investigation of prognosis features in two groups.

Material: 25 patients (12 male, 13 female) suffering from endogenous apathetic depression were included (13 with recurrent depressive disorder and 12 with bipolar affective disorder).

Methods: psychopathological and catamnestic methods were used (follow-up period up to 7 years).

Results and conclusion: study results provided information about common dynamic patterns in endogenous affective disorders, and differences concerning frequency and development mechanism of affective phases, duration and intensity of manifest and recurrent affective states, intensity of depressions, quality of remissions and other features. In case of recurrent depressive disorder there was detected less frequency and intensity of affective states, but greater duration of depressions as compared with bipolar affective disorder, therefore life quality prognosis in two groups was evaluated as equal.

Keywords: depression; apathy; recurrent depressive disorder; bipolar affective disorder; dynamics; apathetic depression

ВВЕДЕНИЕ

Апатия является одним из самых часто встречающихся феноменов в картине эндогенных аффективных заболеваний. Ее распространенность в структуре психиатрических и неврологических заболеваний оценивается как 10–80% [1] (в зависимости от типа выборки и использованного оценочного инструмента), при этом распространенность апатии при аффективных заболеваниях вдвое превосходит встречаемость этого расстройства в рамках органических заболеваний головного мозга [2]. К основным психопатологическим характеристикам апатии относят снижение мотивации, интереса к окружающему и недостаток инициативы [3].

Упоминания об исследованиях, подтверждающих автономность апатии как отдельного варианта аффективного синдрома, начинают встречаться в психиатрической литературе во второй половине XX в. Так, большинством ученых апатические и апато-динамические депрессии выделяются в качестве самостоятельного типологического варианта при различных формах эндогенной аффективной патологии: в рамках маниакально-депрессивного психоза, биполярного и рекуррентного депрессивного расстройства [4, 5], циклотимии и дистимии [6], как ларвированных эндогенных депрессий [7]. В настоящее время доказано влияние апатии в структуре депрессии не только на уровень когнитивного функционирования [8] и все показатели качества

Таблица 3

Сопоставление клинико-динамических показателей у больных рекуррентным депрессивным и биполярным аффективным расстройствами

Показатель	Рекуррентное депрессивное расстройство	Биполярное аффективное расстройство
Возраст манифестации, лет	30 ≥ (84,6%)	< 30 (75,0%)
Преобладающий механизм развития фаз	Реактивный (86,2%)	Аутохтонный (78,9%)
Глубина манифестных депрессивных состояний	Умеренная и тяжелая	Легкая и умеренная
Глубина повторных депрессивных состояний	Легкая и умеренная	Умеренная и тяжелая
Корреляция числа приступов и длительности заболевания	Отсутствует	Имеется
Частота приступов	Редкая (один в три года)	Частая (два в год)
Средняя продолжительность ремиссии, лет	5,0	2,9
Доманифестная личностная структура	Преобладание гипертимного и гармоничного (69,2%)	Преобладание шизоидного склада (58,3%)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный клинико-катамнестический анализ позволил выявить как общие черты динамики эндогенных заболеваний аффективного круга, так и отличия, зависящие от типа его течения. К первым относится чередование апатических и иных по структуре депрессивных приступов, редкое сочетание апатических и выраженных адинамических расстройств, присутствие апатии на всем протяжении аффективного приступа, структурная простота депрессий, апатические расстройства по типу превалирования снижения интересов. Течение биполярной формы имеет особенности, отличающие его от динамики рекуррентного депрессивного расстройства: более ранний возраст манифестации заболевания, меньшая глубина манифестных аффективных фаз, более частое фазообразование, большая глубина и меньшая длительность повторных аффективных состояний, менее

продолжительные ремиссии, преобладание аутохтонных механизмов формирования депрессий, частая встречаемость шизоидной преморбидной акцентуации характера (в отличие от монополярной формы, при которой преобладают лица с гипертимной и гармоничной личностной структурой). Рекуррентное депрессивное расстройство отличалось меньшей частотой фаз и глубиной аффективной симптоматики, однако по длительности приступов преобладало над биполярной формой, вследствие чего прогностическая значимость обеих форм в отношении качества жизни была оценена как приблизительно равная. Необходимо отметить, что влияние на качество жизни было оценено на основании клинических данных без проведения формализованной психометрической оценки, что может стать предметом дальнейших исследований, касающихся проблемы апатических депрессий.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1	Chase T.N. Apathy in neuropsychiatric disease: diagnosis, pathophysiology, and treatment. <i>Neurotox. Res.</i> 2011;19(2):266–278. doi: 10.1007/s12640-010-9196-9	Chase T.N. Apathy in neuropsychiatric disease: diagnosis, pathophysiology, and treatment. <i>Neurotox. Res.</i> 2011;19(2):266–278. doi: 10.1007/s12640-010-9196-9
2	Mulin E., Leone E., Dujardin K., Delliaux M., Leentjens A., Nobili F., Dessi B., Tibile O., Agüera-Ortiz L., Osorio R.S., Yessavage J., Dachevsky D., Verhey F.R., Cruz Jentoft A.J., Blanc O., Llorca P.M., Robert P.H. Diagnostic criteria for apathy in clinical practice. <i>Int. J. Geriatr. Psychiatry.</i> 2011;26(2):158–165. doi: 10.1002/gps.2508	Mulin E., Leone E., Dujardin K., Delliaux M., Leentjens A., Nobili F., Dessi B., Tibile O., Agüera-Ortiz L., Osorio R.S., Yessavage J., Dachevsky D., Verhey F.R., Cruz Jentoft A.J., Blanc O., Llorca P.M., Robert P.H. Diagnostic criteria for apathy in clinical practice. <i>Int. J. Geriatr. Psychiatry.</i> 2011;26(2):158–165. doi: 10.1002/gps.2508
3	Ready R.E., Mather M.A., Santorelli G.D., Santospago B.P. Apathy, alexithymia, and depressive symptoms: Points of convergence and divergence. <i>Psychiatry Res.</i> 2016;244:306–311. doi: 10.1016/j.psychres.2016.07.046	Ready R.E., Mather M.A., Santorelli G.D., Santospago B.P. Apathy, alexithymia, and depressive symptoms: Points of convergence and divergence. <i>Psychiatry Res.</i> 2016;244:306–311. doi: 10.1016/j.psychres.2016.07.046
4	Пантелеева Г.П. Клиническая диагностика, прогноз и лечение эндогенных аффективных психозов: Метод. рек. М., 1992:37.	Panteleeva G.P. <i>Klinicheskaya diagnostika, prognoz i lechenie ehndogennyh affektivnyh psyhozov: Metod. rek. M., 1992:37. (In Russ.).</i>
5	Вертоградова О.П., Войцех В.Ф., Волошин В.М., Дементьева Н.Ф., Краснов В.Н., Матвеев А.В., Саленко Б.Б., Синицын В.Н., Суворов А.К. К психопатологической структуре депрессий. <i>Депрессия: психопатология, патогенез.</i> М., 1980:16–23.	Vertogradova O.P., Voycekh V.F., Voloshin V.M., Dementeva N.F., Krasnov V.N., Matveev A.V., Salenko B.B., Sinicyn V.N., Suvorov A.K. K psikhopatologicheskoy strukture depressiy. <i>Depressiya: psikhopatologiya, patogenez.</i> M., 1980:16–23. (In Russ.).
6	Weitbrecht H.J. Die chronische depression. <i>Wien Z. Nervenheilk.</i> 1967;24:265–281.	Weitbrecht H.J. Die chronische depression. <i>Wien Z. Nervenheilk.</i> 1967;24:265–281.
7	Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. М.: Практическая медицина, 2011:432.	Krasnov V.N. <i>Rasstrojstva affektivnogo spektra.</i> M.: Prakticheskaya medicina, 2011:432. (In Russ.).
8	Funes C.M., Lavretsky H., Ercoli L., St Cyr N., Siddarth P. Apathy mediates cognitive difficulties in geriatric depression. <i>Am. J. Geriatr. Psychiatry.</i> 2018;26(1):100–106. doi: 10.1016/j.jagp.2017.06.012	Funes C.M., Lavretsky H., Ercoli L., St Cyr N., Siddarth P. Apathy mediates cognitive difficulties in geriatric depression. <i>Am. J. Geriatr. Psychiatry.</i> 2018;26(1):100–106. doi: 10.1016/j.jagp.2017.06.012
9	Аведисова А.С., Захарова К.В., Гаскин В.В., Смотаева И.С., Аркуша И.А. Клинические и нейровизуализационные характеристики апатической депрессии. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.</i> 2017;8:11–17. doi: 10.17116/jnevro20171178111-17	Avedisova A.S., Zaharova K.V., Gaskin V.V., Samotaeva I.S., Arkusha I.A. Klinicheskie i nejrovizualizacionnye harakteristiki apaticheskoy depressii. <i>Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova.</i> 2017;8:11–17. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20171178111-17

10	Eyre H.A., Siddarth P., van Dyk K., St Cyr N., Baune B.T., Barrio J.R., Small G.W., Lavretsky H. Neural correlates of apathy in late-life depression: a pilot [18 F]FDDNP positron emission tomography study. <i>Psychogeriatrics</i> . 2017;17(3):186–193. doi: 10.1111/psyg.12213	Eyre H.A., Siddarth P., van Dyk K., St Cyr N., Baune B.T., Barrio J.R., Small G.W., Lavretsky H. Neural correlates of apathy in late-life depression: a pilot [18 F]FDDNP positron emission tomography study. <i>Psychogeriatrics</i> . 2017;17(3):186–193. doi: 10.1111/psyg.12213
11	Логвинович Г.В. Процессуальная динамика аффективных расстройств у больных шизофренией. <i>Эндогенная депрессия</i> . Иркутск. 1992:63–64.	Logvinovich G.V. Processualnaya dinamika affektivnykh rasstroystv u bolnykh shizofreniei. <i>Endogennaya depressiya</i> . Irkutsk. 1992:63–64. (In Russ.).
12	Вертоградова О.П., Кошкин К.А. Апатическая депрессия: структура и динамика. <i>Социальная и клиническая психиатрия</i> . 2010;2:26–32.	Vertogradova O.P., Koshkin K.A. Apaticheskaya depressiya: struktura i dinamika. <i>Sotsialnaya i klinicheskaya psikhatriya</i> . 2010;2:26–32. (In Russ.).
13	Арапбаева Ч.А. Психопатология эндогенных, апатических депрессий. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова</i> . 1995;4:47–50.	Arapbaeva Ch.A. Psikhopatologiya endogennykh, apaticheskikh depressiy. <i>Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova</i> . 1995;4:47–50. (In Russ.).
14	Hamilton M.Y. Psychopathology of depressions: quantitative aspects psychopathology of depression. Helsinki, 1980:201–205.	Hamilton M.Y. Psychopathology of depressions: quantitative aspects psychopathology of depression. Helsinki, 1980:201–205.
15	Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. <i>Br. J. Psychiatry</i> . 1979;134:382–389.	Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. <i>Br. J. Psychiatry</i> . 1979;134:382–389.
16	Lampe I.K., Sitskoorn M.M., Heeren T.J. Effects of recurrent major depressive disorder on behavior and cognitive function in female depressed patients. <i>Psychiatry Res</i> . 2004;125(2):73–79. doi: 10.1016/j.psychres.2003.12.004	Lampe I.K., Sitskoorn M.M., Heeren T.J. Effects of recurrent major depressive disorder on behavior and cognitive function in female depressed patients. <i>Psychiatry Res</i> . 2004;125(2):73–79. doi: 10.1016/j.psychres.2003.12.004
17	Rothschild A.J., Raskin J., Wang C.N., Marangell L.B., Fava M. The relationship between change in apathy and changes in cognition and functional outcomes in currently non-depressed SSRI-treated patients with major depressive disorder. <i>Compr. Psychiatry</i> . 2014;55(1):1–10. doi: 10.1016/j.comppsy.2013.08.008	Rothschild A.J., Raskin J., Wang C.N., Marangell L.B., Fava M. The relationship between change in apathy and changes in cognition and functional outcomes in currently non-depressed SSRI-treated patients with major depressive disorder. <i>Compr. Psychiatry</i> . 2014;55(1):1–10. doi: 10.1016/j.comppsy.2013.08.008
18	Сорокин С.А. Психопатологические особенности хронических апатических депрессий при шизофрении. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова</i> . 2015;11(2):57–61.	Sorokin S.A. Psikhopatologicheskie osobennosti khronicheskikh apaticheskikh depressiy pri shizofrenii. <i>Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova</i> . 2015;11(2):57–61.

Сорокин Сергей Александрович — старший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: sergeyncpz@mail.ru

Sorokin Sergey — senior researcher, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: sergeyncpz@mail.ru

Дата поступления 16.01.2018

Дата принятия 06.02.2018

УДК 616.895.1; 616.895.4

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-77-32-38

Психопатоподобные депрессии с истерическими расстройствами. Ч. 1**Psychopathy like depressions with hysterical disorders (part 1)**

Субботская Н.В.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ.

Subbotskaya N.V.

FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF



32

Цель исследования: изучить клинко-психопатологические особенности психопатоподобных депрессий с истерическими расстройствами, разработать их типологию, исследовать закономерности влияния истерических расстройств на глубину аффекта.

Пациенты. В исследование включены 55 больных (45 женщин и 10 мужчин) в возрасте 18–55 лет (средний возраст — 36,5 года). Критерий включения — наличие депрессивного состояния с доминированием истерической психопатоподобной симптоматики.

Методы: клинко-психопатологический; клинко-катамнестический.

Результаты и заключение: разработана типология эндогенных депрессий с истероформными психопатоподобными расстройствами: истеро-ипохондрические психопатоподобные депрессии, истеро-поведенческие психопатоподобные депрессии, истеро-психотические (диссоциативные) психопатоподобные депрессии. Анализ психопатологической структуры эндогенных депрессий с истероформными психопатоподобными расстройствами обнаружил их клинический полиморфизм. Различные симптомы конверсионно-диссоциативного симптомокомплекса варьируются от простых сенсорных, моторных и чувственных конверсий в структуре истеро-ипохондрической депрессии до патогенетически единых конверсий и ментальных (диссоциативных) нарушений при истеро-психотических депрессиях. Преобладание тревожного и апатического гипотимического радикала позволяет квалифицировать психопатоподобные истероформные депрессии как тревожно-апатические. Выделены три феноменологически различных варианта тревоги: 1) котимия (сочетание эндогенной, преимущественно пароксизмальной, и невротической тревоги) при истеро-ипохондрических депрессиях; 2) эндогенная тревога в сочетании с двигательным возбуждением в рамках аффективного смешанного состояния при истеро-поведенческих депрессиях; 3) эндогенная тревога с проекцией на внешние раздражители при истеро-психотических депрессиях.

Ключевые слова: депрессия; истеродепрессия; истерические расстройства; конверсионно-диссоциативный симптомокомплекс; тревога; апатия; ипохондрия

The aim of the study was to investigate the clinical-pathological specificities of psychopathy like depressions with hysterical disorders, to develop their typology, to study regularities of their dynamics, to reveal special features of their clinical picture in a case of various endogenous diseases, and to develop optimal therapeutic approaches.

Patients. A total of 55 patients (45 females and 10 males) aged 18–55 were included in the study. Inclusion criterion was the presence of depressive state with a predominance of hysterical psychopathy like symptomatology.

Methods: clinical-psychopathological; clinical and follow-up methods.

Results and conclusion: the analysis of psychopathological structure of endogenous depressions with hysteroform psychopathy like disorders detected their clinical polymorphism. Different symptoms of conversion-dissociative symptomocomplex vary from simple sensory, motor, and sensible conversions in the structure of hystero-hypochondriac depression to pathogenetically integral conversion and mental (dissociative) impairments in hystero-psychotic depressions. The predominance of anxiety and apathetic hypothymeric radical allows classifying of psychopathy like hysteroform depressions as anxiety-apatetic ones. The following three phenomenologically different anxiety variants were singled out: cothymia (combination of endogenous, predominantly paroxysmal, and neurotic anxiety) in a case of hystero-hypochondriac depressions; 2) endogenous anxiety in combination with motor agitation within the framework of affective-mixed state in hystero-behavioral depressions; 3) endogenous anxiety with projection to external stimuli in hystero-psychotic depressions.

Keywords: depression; hysteroid depression; hysterical disorders; conversion-dissociative symptomocomplex; anxiety, apathy; hypochondria; behavioral disorders

Взаимное влияние аффективных и психопатоподобных расстройств на высоте депрессивного состояния определяется как *перекрытие одних другими, или коммутация (замещение) первых последними*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование позволило разработать типологию психопатоподобных депрессий с истерическими расстройствами и выделить три типологических варианта: истеро-ипохондрические, истеро-поведенческие и истеро-психотические (диссоциативные) депрессии. Разработанная типология может быть значима для дифференциальной диагностики психопатоподобных депрессий, выбора оптимальной лечебной тактики. Проведенный анализ психопатологической структуры эндогенных депрессий с истероформными психопатоподобными расстройствами позволил квалифицировать их как полиморфные; констатировать различную глубину проявлений конверсионно-диссоциативного симптомокомплекса: от формирования простых сенсорных, моторных и чувственных конверсий в структуре истеро-ипохондрической депрессии до достижения патогенетического единства конверсий и ментальных нарушений (диссоциаций) при истеро-психотических психопатоподобных депрессиях.

Преобладание тревожного и апатического гипотимических радикалов позволяет квалифицировать психопатоподобные истероформные депрессии как тревожно-апатические. Тревога имеет различное феноменологическое происхождение во всех трех психопатологических вариантах: котимия (сочетание эндогенной, преимущественно пароксизмальной, и невротической тревоги) при истеро-ипохондрических депрессиях, эндогенная тревога в сочетании с моторным оживлением (в рамках аффективного смешанного состояния) при истеро-поведенческих психопатоподобных депрессиях; эндогенная тревога с проекцией на внешние раздражители при истеро-психотических психопатоподобных депрессиях.

Предварительно можно сделать вывод о принадлежности истероформных психопатоподобных депрессий к психопатологически особому аффективному синдрому, что обусловлено единым тревожно-апатическим радикалом в сочетании с конверсионно-диссоциативным симптомокомплексом, определяющим их структуру.

Планируется продолжение и углубление настоящего исследования в плане изучения клинко-динамических особенностей психопатоподобных депрессий с истерическими расстройствами, уточнения их нозологической принадлежности, а также создания комплекса оптимальных терапевтических рекомендаций.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1	Тиганов А.С. Эндогенные депрессии: вопросы классификации и систематики. В кн. Смелевич А.Б. <i>Депрессии и коморбидные расстройства</i> . М.:1997:12–26.	Tiganov A.S. Jendogennye depressii: voprosy klassifikacii i sistematiki. V kn. Smulevi A.B. <i>Depressii i komorbidnye rasstrojstva</i> . M.:1997:12–26. (In Russ.).
2	Тиганов А.С. Руководство по психиатрии. М.: Медицина, 2012. С. 45.	Tiganov A.S. Rukovodstvo po psihiatrii. Moskva: Medicina, 2012. S. 45. (In Russ.).
3	З. Шевченко Ю.С. Систематизация психических расстройств (отечественный взгляд на международную классификацию). <i>Практическая медицина</i> . 2009;6(38)11:5–12.	Shevchenko Ju.S. Sistematizacija psichicheskikh rasstrojstv (otechestvennyj vzgljad na mezhdunarodnuju klassifikaciju). <i>Prakticheskaja medicina</i> . 2009;6(38)11:5–12. (In Russ.).
4	Смелевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Ильина Н.А. Расстройство личности: актуальные аспекты систематики, динамики и терапии. <i>Психиатрия</i> . 2003;5:7–16.	Smulevich A.B., Dubnickaja Je.B., Il'ina N.A. Rasstrojstvo lichnosti: aktual'nye aspekty sistematiki, dinamiki i terapii. <i>Psihiatrija</i> . 2003;5:7–16. (In Russ.).
5	Дубницкая Э.Б. Некоторые аспекты клинической дифференциации депрессивных состояний с истерическими расстройствами. В кн.: <i>Материалы resp. научно-практ. конф. невропатологов и психиатров</i> . Ташкент, 1977: 203–205.	Dubnickaja Je.B. Nekotorye aspekty klinicheskoy differenciacii depressivnyh sostojanij s istericheskimi rasstrojstvami. V kn.: <i>Materialy resp. nauchno-prakt. konf. nevropatologov i psihiatrov</i> . Tashkent: 1977:203–205. (In Russ.).
6	Дубницкая Э.Б. О клинических особенностях синдрома истерической ипохондрии. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова</i> . 1977;5:733–738.	Dubnickaja Je.B. O klinicheskikh osobennostjah sindroma istericheskoy ipohondrii. <i>Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova</i> . 1977;5:733–738. (In Russ.).
7	López Ibor J.J. Masked depressions. <i>The British Journal of Psychiatry</i> . 1972;120(556):245–258. doi: 10.1192/bjp.556.245	López Ibor J.J. Masked depressions. <i>The British Journal of Psychiatry</i> . 1972;120(556):245–258. doi: 10.1192/bjp.556.245
8	Плотников С.М., Ковалев Ю.В. <i>Истерические маски циклотимии в климактерическом возрасте</i> . Ижевск: изд-во Удм. ун-та, 1992.	Plotnikov S.M., Kovalev Yu.V. <i>Istericheskie maski ciklotimii v klimaktericheskom vozraste</i> . Izhevsk: izd-vo Udm. un-ta, 1992. (In Russ.).
9	Алексеев А.В. Влияние истерической симптоматики на коморбидные истерические заболевания. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова</i> . 2015;115(8):23–27. doi: 10.17116/jnevro20151158123-27	Alekseev A.V. Vliianie istericheskoi simptomatiki na komorbidnye istericheskie zabolevaniia. <i>Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova</i> . 2015;115(8):23–27. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20151158123-27
10	Ильинский Ю.А. Псевдодеменция и ее комбинации с другими психогенными расстройствами при приступообразно-прогредиентной шизофрении. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова</i> . 1971;11:103–108.	Il'inskij Ju.A. Psevdodemenciya i ee kombinacii s drugimi psihogennymi rasstrojstvami pri pristupoobrazno-progredientnoj shizofrenii. <i>Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova</i> . 1971;11:103–108. (In Russ.).
11	Пшеничных И.В. Клинико-статистический анализ коморбидных аффективных и диссоциативно-конверсионных расстройств. <i>Сибирский вестник психиатрии и наркологии</i> . 2006;2(40):28–31.	Pshenichnyh I.V. Kliniko-statisticheskij analiz komorbidnyh affektivnyh i dissociativno-konversionnyh rasstrojstv. <i>Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii</i> . 2006;2(40):28–31. (In Russ.).
12	Обесенюк О.А., Обесенюк В.В., Корнилов А.А. Электрофизиологические сопоставления при истерических невротических	Obesenjuk O.A., Obesenjuk V.V., Kornilov A.A. Jelektrofiziologicheskie sopostovlenija pri istericheskikh nevroticheskikh sostojanijah

	состояниях у лиц с резидуальной органической недостаточностью ЦНС. <i>Сибирский вестник психиатрии и наркологии</i> . Томск. 2005;2:29–32. (In Russ.).	u lic s rezidual'noj organicheskoj nedostatochnost'ju CNS. <i>Sibirskij vestnik psichiatrii i narkologii</i> . Tomsk. 2005;2:29–32. (In Russ.).
13	Akiskal H.S. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-4. <i>J. Clin. Psychopharmacol.</i> 1996;16:Suppl2:4–14. doi: 10.1097/00004714199604001	Akiskal H.S. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-4. <i>J. Clin. Psychopharmacol.</i> 1996;16:Suppl2:4–14. doi: 10.1097/00004714199604001
14	Смулевич А.Б., Волель Б.А. Некоторые спорные проблемы расстройств личности. В сборнике научных работ «Б.В. Шостакович и проблемы современной психиатрии». 2008:99–108.	Smulevich A.B., Volel' B.A. Nekotorye spornye problemy rasstrojstv lichnosti. V sbornike nauchnyh rabot «B.V. Shostakovich i problemy sovremennoj psichiatrii». 2008:99–108. (In Russ.).
15	Шнайдер К. Клиническая психопатология. М.: Сфера, 1999. https://refdb.ru/look/2265648-pall.html	Shnajder K. Klinicheskaja psihopatologija. M.: Sfera, 1999. (In Russ.).
16	Сюсюкало О.О. Клинические особенности смешанных аффективных состояний и их место в динамике эндогенных аффективных и шизоаффективных психозов. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова</i> . 1989;12(89):59–64.	Sjusjukalo O.O. Klinicheskie osobennosti smeshannyh affektivnyh sostojanij i ih mesto v dinamike jendogennyh affektivnyh i shizoaffektivnyh psihozov. <i>Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova</i> . 1989;12(89):59–64. (In Russ.).
17	Аведисова А.С., Воробьев Р.В. Типология смешанных депрессивных состояний в клинике биполярного аффективного расстройства. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова</i> . 2014;1:16–25.	Avedisova A.S., Vorob'ev R.V. Tipologiya smeshannyh depressivnyh sostojanij v klinike bipolyarnogo affektivnogo rasstrojstva. <i>Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova</i> . 2014;1:16–25. (In Russ.).
18	Смулевич А.Б. К психопатологической характеристике вялотекущей шизофрении. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова</i> . 2009;11(109):4–15.	Smulevich A.B. K psihopatologicheskoj harakteristike vjalotekushhej shizofrenii. <i>Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova</i> . 2009;11(109):4–15. (In Russ.).
19	Ануфриев А.К. Скрытые эндогенные депрессии. Сообщение 1. Псевдоорганическая невросоматическая симптоматика. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова</i> . 1978;6:857–862.	Anufriev A.K. Skrytye ehndogennye depressii. Soobshchenie 1. Psevdoorganicheskaya nevrosomaticheskaya simptomatika. <i>Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova</i> . 1978;6:857–862. (In Russ.).
20	Ануфриев А.К. Скрытые эндогенные депрессии. Сообщение 2. Клиническая систематика. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова</i> . 1978;8:1202–1208.	Anufriev A.K. Skrytye ehndogennye depressii. Soobshchenie 2. Klinicheskaya sistematika. <i>Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova</i> . 1978;8:1202–1208. (In Russ.).
21	Ануфриев А.К. Скрытые эндогенные депрессии. Сообщение 3. Четыре компонента и четыре стадии скрытой эндогенной депрессии. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова</i> . 1978;9:1342–1347.	Anufriev A.K. Skrytye ehndogennye depressii. Soobshchenie 3. Psevdoorganicheskaya nevrosomaticheskaya simptomatika. <i>Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova</i> . 1978;9:1342–1347. (In Russ.).

Субботская Нелли Викторовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: snusmi@yandex.ru

Subbotskaya Nelly — PhD, MD, senior researcher, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: snusmi@yandex.ru

Дата поступления 12.01.2018

Дата принятия 06.02.2018

УДК 616.895.8; 616.092.6; 575.17

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-77-39-44

Анализ ассоциаций полиморфизмов G1444A гена PPARGC1A и A1166C гена AGTR1 с преморбидными особенностями личности при шизофрении

Analysis of associations of G1444A polymorphisms of PPARGC1A gene and A1166C polymorphisms of AGTR1 gene with premorbid personality schizophrenia

Габаева М.В., Коровайцева Г.И., Тихонов Д.В., Каледа В.Г., Голимбет В.Е.
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Gabaeva M.V., Korovaytseva G.I., Tikhonov D.V., Kaleda V.G., Golimbet V.E.
FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF



39

Обоснование: предполагается, что ряд метаболических изменений и начальных психопатологических аномалий больных эндогенными психозами формируется задолго до манифестации болезни, связан с наследственным, генетическим, компонентом и может находить отражение в конституциональных особенностях больного уже в преморбидном периоде и являться перспективным методом в отношении раннего его распознавания. Ранее неоднократно было показано участие генов *PPARGC1A* (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha) и *AGTR1* (Angiotensin II Receptor Type 1) в формировании как метаболических, так и морфофункциональных, нейродегенеративных, когнитивных и других психических нарушений.

Цель исследования: изучить распределение частот полиморфных маркеров G1444A гена *PPARGC1A* (rs8192678) и A1166C гена *AGTR1* (rs5186) у больных шизофренией (МКБ-10: F20, F25) в зависимости от выраженности преморбидных личностных аномалий: акцентуации — Акц, расстройства личности (или психопатии) — РЛ, псевдопсихопатии — ПП.

Материал и методы: выборка больных сформирована из больных мужского отделения клиники ФГБНУ НЦПЗ. Контрольной группой служили 290 здоровых мужчин.

Методы: генотипирование осуществляли методом стандартной ПЦР с дальнейшим анализом MspI-фрагментов рестрикции (для rs8192678) и DstDEI-фрагментов (для rs5186). Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты: выявлена ассоциация исследованных маркеров с выраженностью преморбидных аномалий личности больных. В подгруппе больных с РЛ обнаружено увеличение частоты генотипа CC (A1166C гена *AGTR1*) и уменьшение частоты генотипа GG (G1444A гена *PPARGC1A*) по сравнению с другими подгруппами; а в подгруппе больных с ПП — уменьшение частоты генотипа CC (A1166C гена *AGTR1*) и увеличение частоты генотипа GG (G1444A гена *PPARGC1A*).

Вывод: результаты исследования подтверждают возможное участие изученных генов в формировании психопатологических и биологических изменений у больных шизофренией на стадии, предшествующей манифестации заболевания.

Ключевые слова: шизофрения; личностные аномалии; генотипирование; rs8192678; rs5186; раннее распознавание

Background: it is assumed that a number of metabolic changes and initial psychopathological anomalies of patients with endogenous psychoses are formed long before the manifestation of the disease, is associated with a hereditary, genetic component and can be reflected in the constitutional features of the patients already in the premorbid period of the disease and be a promising method for early recognition. Previously, the participation of *PPARGC1A* (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) and *AGTR1* (Angiotensin II Receptor Type 1) genes in the formation of both metabolic and morphofunctional, neurodegenerative, cognitive and other mental disorders was repeatedly demonstrated.

The aim of study was to study the frequency distribution of the polymorphic markers G1444A of the *PPARGC1A* gene (rs8192678) and A1166C of the *AGTR1* gene (rs5186) in patients with schizophrenia (ICD-10: F20, F25), depending on their affiliation to the subgroups isolated according to the severity of premorbid personality anomalies: accentuated, with personality disorder (or psychopathy), with pseudopsychopathy.

Material: a sample of patients was formed of in-patients (all men) of clinical unit of FSBSI «Mental health research centre». The control group consisted of 290 healthy men. DNA for the study was isolated from the venous blood of the recipients.

Methods: genotyping was performed by standard PCR with further analysis of MspI restriction fragments (for rs8192678) and DstDEI fragments (for rs5186). Statistical processing of data was carried out using the program Statistica 6.0.

Results: the association of studied markers with the severity of premorbid personality anomalies in patients was revealed. Thus, in the subgroup of patients with personality disorder, an increase in the frequency of the CC genotype (A1166C of the *AGTR1* gene) and a decrease in the frequency of the GG genotype (G1444A of the *PPARGC1A* gene) compared to other subgroups; and in the subgroup of patients with pseudopsychopathy — a decrease in the frequency of the genotype CC (A1166C gene *AGTR1*) and an increase in the frequency of the genotype GG (G1444A gene *PPARGC1A*). This may indicate the possible involvement of these genes in the formation of psychopathological and biological changes in patients with schizophrenia at the stages preceding the manifestation of the disease.

Keywords: schizophrenia; premorbid personality anomalies; genotyping; rs8192678; rs5186; early recognition

транскрипционными факторами в коре головного мозга и гиппокампе. Так, в постмортальных образцах кортикальной ткани мозга больных шизофренией обнаружено снижение PGC-1 α -зависимых транскриптов без изменения самого PGC-1 α , чего не происходит в образцах здорового контроля [9]. В другой работе показано повышение уровня мРНК транскрипционного активатора PGC-1 α в префронтальной коре больных шизофренией [18]. Вероятно, механизмы подобных изменений могут отличаться в подгруппах больных с РЛ и ПП. Совместное наследование вариантов генотипов исследованных полиморфных маркеров не меняет характер их соотношений в подгруппах больных, наблюдаемых для каждого маркера по отдельности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно констатировать, что оба исследованных маркера ассоциированы со степенью

выраженности преморбидных аномалий личности у больных шизофренией, и, предположительно, отражают формирование основных, патогномоничных для болезни психопатологических расстройств на биологическом уровне. Для повышения уровня достоверности полученных данных и более глубокого понимания механизмов этих эффектов необходимо расширение выборки и дальнейшие исследования в этом направлении.

Ограничения исследования. В исследование включены только мужчины (для исключения гендерных отличий). В исследовании не ставилась задача по поиску различий между диагнозами (F20 и F25 по МКБ-10). Поправки на множественные сравнения при статистической обработке данных не использовали.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1	Каледа В.Г., Мезенцева О.Е., Крылова Е.С., Бархатова А.Н. Особенности доманифестного этапа эндогенного психоза с первым приступом в юношеском возрасте. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова</i> . 2012;112(5):22–28.	Kaleda V.G., Mezentseva O.E., Krylova E.S., Barkhatova A.N. Characteristics of the pre-manifest stage in young patients with the first episode endogenous psychosis. <i>Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova</i> . 2012;112(5):22–28. (In Russ.).
2	Горобец Л.Н., Буланов В.С., Василенко Л.М., Литвинов А.В., Поляковская Т.П. Метаболические расстройства у больных шизофренией в процессе терапии атипичными антипсихотическими препаратами. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова</i> . 2012;112(9):90.	Gorobets L.N., Bulanov V.S., Vasilenko L.M., Litvinov A.V., Polyakovskaya T.P. Metabolic disorders in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic drugs. <i>Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova</i> . 2012;112(9):90. (In Russ.).
3	Moreno-Santos I., Pérez-Belmonte L.M., Macías-González M., Mataró M.J., Castellano D., López-Garrido M., Porras-Martín C. Type 2 diabetes is associated with decreased PGC1 α expression in epicardial adipose tissue of patients with coronary artery disease. <i>J. Transl. Med.</i> 2016;Aug 19;14(1):243. doi: 10.1186/s12967-016-0999-1	Moreno-Santos I., Pérez-Belmonte L.M., Macías-González M., Mataró M.J., Castellano D., López-Garrido M., Porras-Martín C. Type 2 diabetes is associated with decreased PGC1 α expression in epicardial adipose tissue of patients with coronary artery disease. <i>J. Transl. Med.</i> 2016;Aug 19;14(1):243. doi: 10.1186/s12967-016-0999-1
4	Зотова Т.Ю., Азова М.М., Аисса А.А., Гиган О.О., Фролов В.А. Анализ полиморфизмов генов ангиотензиновой системы (ACE, AGTR1, AGT) и гена ITGB3 у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом. <i>Бюллетень экспериментальной биологии и медицины</i> . 2016;161(3):308–312. doi.org/10.1007/s10517-016-3408-0	Zotova T.Yu., Kubanova A.P., Azova M.M., Aissa A., Gigani O.O., Frolov V.A. Analysis of polymorphism of angiotensin system genes (ACE, AGTR1, and AGT) and Gene ITGB3 in patients with arterial hypertension in combination with metabolic syndrome. <i>Bulletin of Experimental Biology and Medicine</i> . 2016;161(3):308–312. (In Russ.). doi.org/10.1007/s10517-016-3408-0
5	Rani B., Kumar A., Bahl A., Sharma R., Prasad R., Khullar M. Renin-angiotensin system gene polymorphisms as potential modifiers of hypertrophic and dilated cardiomyopathy phenotypes. <i>Mol. Cell Biochem.</i> 2017;Mar;427(1–2):1–11. doi: 10.1007/s11010-016-2891-y	Rani B., Kumar A., Bahl A., Sharma R., Prasad R., Khullar M. Renin-angiotensin system gene polymorphisms as potential modifiers of hypertrophic and dilated cardiomyopathy phenotypes. <i>Mol. Cell Biochem.</i> 2017;Mar;427(1–2):1–11. doi: 10.1007/s11010-016-2891-y
6	Gaweda-Walerych K., Zekanowski C. The impact of mitochondrial DNA and nuclear genes related to mitochondrial functioning on the risk of Parkinson's disease. <i>Current Genomics</i> . 2013;4:543–559. doi: 10.2174/1389202914666131210211033	Gaweda-Walerych K., Zekanowski C. The impact of mitochondrial DNA and nuclear genes related to mitochondrial functioning on the risk of Parkinson's disease. <i>Current Genomics</i> . 2013;4:543–559. doi: 10.2174/1389202914666131210211033
7	Zannas A.S., McQuoid D.R., Payne M.E., MacFall J.R., Ashley-Koch A., Steffens D.C., Potter G.G., Taylor W.D. Association of gene variants of the renin-angiotensin system with accelerated hippocampal volume loss and cognitive decline in old age. <i>Am. J. Psychiatry</i> . 2014;Nov 1;171(11):1214–1221. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13111543	Zannas A.S., McQuoid D.R., Payne M.E., MacFall J.R., Ashley-Koch A., Steffens D.C., Potter G.G., Taylor W.D. Association of gene variants of the renin-angiotensin system with accelerated hippocampal volume loss and cognitive decline in old age. <i>Am. J. Psychiatry</i> . 2014;Nov 1;171(11):1214–1221. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13111543
8	Christoforou A., Hellard S.Le, Thomson P.A., Morris S.W., Tenesa A. Association analysis of the chromosome 4p15–p16 candidate region for bipolar disorder and schizophrenia. <i>Molecular Psychiatry</i> . 2007;12:1011–1025. doi.org/10.1038/sj.mp.4002003	Christoforou A., Hellard S.Le, Thomson P.A., Morris S.W., Tenesa A. Association analysis of the chromosome 4p15–p16 candidate region for bipolar disorder and schizophrenia. <i>Molecular Psychiatry</i> . 2007;12:1011–1025. doi.org/10.1038/sj.mp.4002003
9	McMeekin L.J., Lucas E.K., Meador-Woodruff J.H., McCullum-smith R.E., Hendrickson R.C., Gamble K.L., Cowell R.M. Cortical PGC-1 α -dependent transcripts are reduced in postmortem tissue from patients with schizophrenia. <i>Schizophr. Bull.</i> 2016. Jul;42(4):1009–1017. doi: 10.1093/schbul/sbv184	McMeekin L.J., Lucas E.K., Meador-Woodruff J.H., McCullum-smith R.E., Hendrickson R.C., Gamble K.L., Cowell R.M. Cortical PGC-1 α -dependent transcripts are reduced in postmortem tissue from patients with schizophrenia. <i>Schizophr. Bull.</i> 2016. Jul;42(4):1009–1017. doi: 10.1093/schbul/sbv184
10	Salminen L.E., Schofield P.R., Pierce K.D., Conturo T.E., Tate D.F., Lane E.M., Heaps J.M., Bolzenius J.D., Baker L.M., Akbudak E., Paul R.H. Impact of the AGTR1 A1166C polymorphism on subcortical hyperintensities and cognition in healthy older adults. <i>Age</i> . 2014;36(4):9664. doi: 10.1007/s11357-014-9664-x	Salminen L.E., Schofield P.R., Pierce K.D., Conturo T.E., Tate D.F., Lane E.M., Heaps J.M., Bolzenius J.D., Baker L.M., Akbudak E., Paul R.H. Impact of the AGTR1 A1166C polymorphism on subcortical hyperintensities and cognition in healthy older adults. <i>Age</i> . 2014;36(4):9664. doi: 10.1007/s11357-014-9664-x

11	Баранов В.С. <i>Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины</i> . СПб.: Изд-во Н-Л, 2009.	Baranov V.S. <i>Geneticheskij pasport — osnova individual'noj i prediktivnoj mediciny</i> . SPb.: Izd-vo N-L, 2009. (In Russ.).
12	Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Эволюция представлений о стресс-индуцированной артериальной гипертензии и применение антагонистов рецепторов ангиотензина II. <i>Кардиоваскулярная терапия и профилактика</i> . 2002;1:4–15.	Kobalava Zh.D., Gudkov K.M. Jevolucija predstavljenij o stress-inducirovannoj arterial'noj gipertonii i primenenie antagonistov receptorov angiotenzina II. <i>Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika</i> . 2002;1:4–15. (In Russ.).
13	Moussa A., Triki S., Hamdouni H., Fekih O., Ajmi M., Koubaa A., Nefati F., Omezzine A., Najjar M.F., Bouslama A. Genetic variation in the renin-angiotensin system and diabetic nephropathy in the Tunisian population. <i>Clin. Lab.</i> 2017;Mar 1;63(3):469–477. doi: 10.7754/Clin. Lab.2016.160819	Moussa A., Triki S., Hamdouni H., Fekih O., Ajmi M., Koubaa A., Nefati F., Omezzine A., Najjar M.F., Bouslama A. Genetic variation in the renin-angiotensin system and diabetic nephropathy in the Tunisian population. <i>Clin. Lab.</i> 2017;Mar 1;63(3):469–477. doi: 10.7754/Clin. Lab.2016.160819
14	Taylor W.D., Benjamin S., McQuoid D.R., Payne M.E., Krishnan R.R., MacFall J.R., Ashley-Koch A. AGTR1 gene variation: association with depression and frontotemporal morphology. <i>Psychiatry Res.</i> 2012;May 31;202(2):104–109. doi: 10.1016/j.psychres.2012.03.007	Taylor W.D., Benjamin S., McQuoid D.R., Payne M.E., Krishnan R.R., MacFall J.R., Ashley-Koch A. AGTR1 gene variation: association with depression and frontotemporal morphology. <i>Psychiatry Res.</i> 2012;May 31;202(2):104–109. doi: 10.1016/j.psychres.2012.03.007
15	Taylor W.D., Zhao Z., Ashley-Koch A., Payne M.E., Steffens D.C., Krishnan R.R., Hauser E., MacFall J.R. Fiber tract-specific white matter lesion severity Findings in late-life depression and by AGTR1 A1166C genotype. <i>Hum. Brain Mapp.</i> 2013;Feb;34(2):295–303. doi: 10.1002/hbm.21445	Taylor W.D., Zhao Z., Ashley-Koch A., Payne M.E., Steffens D.C., Krishnan R.R., Hauser E., MacFall J.R. Fiber tract-specific white matter lesion severity Findings in late-life depression and by AGTR1 A1166C genotype. <i>Hum. Brain Mapp.</i> 2013;Feb;34(2):295–303. doi: 10.1002/hbm.21445
16	Saab Y.B., Gard P.R., Yeoman M.S., Mfarrej B., El-Moalem H., Ingram M.J. Renin-angiotensin-system gene polymorphisms and depression. <i>Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.</i> 2007;Jun 30;31(5):1113–1118. Epub 2007 Apr 6. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.04.002	Saab Y.B., Gard P.R., Yeoman M.S., Mfarrej B., El-Moalem H., Ingram M.J. Renin-angiotensin-system gene polymorphisms and depression. <i>Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.</i> 2007;Jun 30;31(5):1113–1118. Epub 2007 Apr 6. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.04.002
17	Choi Y.S., Hong J.M., Lim S., Ko K.S., Pak Y.K. Impaired coactivator activity of the Gly482 variant of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha (PGC-1alpha) on mitochondrial transcription factor A (Tfam) promoter. <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> 2006;Jun 9;344(3):708–712. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.03.193	Choi Y.S., Hong J.M., Lim S., Ko K.S., Pak Y.K. Impaired coactivator activity of the Gly482 variant of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha (PGC-1alpha) on mitochondrial transcription factor A (Tfam) promoter. <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> 2006;Jun 9;344(3):708–712. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.03.193
18	Volk D.W., Edelson J.R., Lewis D.A. Altered expression of developmental regulators of parvalbumin and somatostatin neurons in the prefrontal cortex in schizophrenia. <i>Schizophr Res.</i> 2016;Nov;177(1–3):3–9. doi: 10.1016/j.schres.2016.03.001	Volk D.W., Edelson J.R., Lewis D.A. Altered expression of developmental regulators of parvalbumin and somatostatin neurons in the prefrontal cortex in schizophrenia. <i>Schizophr Res.</i> 2016;Nov;177(1–3):3–9. doi: 10.1016/j.schres.2016.03.001

Габеева Марина Владимировна — кандидат биологических наук, лаборатория клинической генетики ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ

E-mail: gabaeva@yandex.ru

Коровайцева Галина Ивановна — кандидат биологических наук, лаборатория клинической генетики ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ

E-mail: korovaitseva@mail.ru

Тихонов Денис Витальевич — врач-психиатр ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ

E-mail: denvt@list.ru

Каледа Василий Глебович — доктор медицинских наук, заместитель директора по развитию и инновационной деятельности ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ

E-mail: kaleda-vg@yandex.ru

Голимбет Вера Евгеньевна — доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории клинической генетики ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ

E-mail: golimbet@mail.ru

Gabaeva Marina — PhD, laboratory of clinical genetics, FSBSI MHRC, Moscow, RF

E-mail: gabaeva@yandex.ru

Korovaitseva Galina — PhD, laboratory of clinical genetics, FSBSI MHRC, Moscow, RF

E-mail: korovaitseva@mail.ru

Tikhonov Denis — psychiatrist, FSBSI MHRC, Moscow, RF

E-mail: denvt@list.ru

Kaleda Vasiliiy — PhD, MD, deputy director, FSBSI MHRC, Moscow, RF

E-mail: kaleda-vg@yandex.ru

Golimbet Vera — PhD, professor, head of the laboratory of clinical genetics, FSBSI MHRC, Moscow, RF

E-mail: golimbet@mail.ru

УДК 616.89-02-085

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-77-45-50

К проблеме послеродовых депрессий. Комментарии к статье Л.В. Васюк «Послеродовые депрессии: клинико-психопатологические аспекты и типология»¹

To the problem of postpartum depressions. Comments on the article by L.V. Vasyuk «Postpartum depressions: clinical and psychopathological aspects and typology»¹

Рагимова А.А.¹, Иванов С.В.^{1, 2}¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, РФ² ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФRagimova A.A.¹, Ivanov S.V.^{1, 2}¹ FSAEI HE First Moscow State Medical University of Russian Ministry of Health (Sechenov University), Moscow, RF² FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

45

Послеродовые депрессии представляются собой актуальную проблему психического здоровья женщин в связи с высокой распространенностью и значимым негативным влиянием на формирование связи мать–ребенок и благополучие новорожденного. Тем не менее аспекты психопатологии, динамики и нозологической принадлежности послеродовых депрессий остаются неуточненными. Настоящая публикация посвящена анализу современного состояния проблемы послеродовых депрессий на основании недавно опубликованной статьи Л.В. Васюк «Послеродовые депрессии: клинико-психопатологические аспекты и типология», данных других авторов и результатов собственного исследования.

Ключевые слова: депрессии; послеродовые депрессии; психогинекология; генеративный цикл; психосоматика

Postpartum depression is an prominent problem of women's mental health due to the high prevalence and substantial negative impact on the formation of mother–child communication and the well-being of the newborn. Nevertheless, the aspects of psychopathology, dynamics and nosology of postpartum depressions remain unspecified. This publication is devoted to a critical analysis of the current state of the problem of postpartum depression of the current state of the problem of postpartum depression on the basis of the recently published article «Postpartum Depressions: Clinico-psychopathological Aspects and Typology» by L.V. Vasyuk, literature data and the results of our own research.

Keywords: depression; postpartum depression; psychogynecology; generative cycle; psychosomatics

Послеродовая депрессия (ПРД) является серьезной проблемой психического здоровья женщин. Последствия ПРД влияют на благополучие семьи роженицы, развитие ребенка [1–3]. ПРД нарушает становление эмоциональной связи мать–ребенок, что, в свою очередь, отрицательно влияет на эмоциональное развитие ребенка и его социальную адаптацию в будущем [4], снижает качество жизни матери, изменяет уклад семьи, приводит дополнительные медицинские затраты. Повторные госпитализации (до 63%) в психиатрические и соматические отделения, увеличение сроков декретного отпуска и последующая длительная утрата работоспособности вследствие зачастую затяжного характера депрессий, связанных с родами, приводят к повышению нагрузки на родственников в связи с неспособностью матери самостоятельно вести уход за ребенком, на службы здравоохранения и общество в целом [5–7].

В настоящее время отмечается отчетливый дефицит клинических исследований ПРД. В связи с актуальностью и малой разработанностью проблемы ПРД особое значение приобретают опубликованные в журнале «Психиатрия» материалы клинического исследования Л.В. Васюк «Послеродовые депрессии: клинико-психо-

патологические аспекты и типология» [2017;75(03):14–21]. Данная работа заслуживает отдельного обсуждения, поскольку является одной из первых в отечественной литературе попыток систематизации и анализа клинической типологии ПРД и представляет оригинальный взгляд на синдромальную структуру ПРД. В дальнейшем в ходе анализа публикации Л.В. Васюк мы будем использовать как данные литературы, так и результаты собственного исследования ПРД при шизофрении [8].

Достойными внимания преимуществами работы являются широкий охват проанализированной литературы, использование данных различных клинических центров и больниц, а также большой объем выборки: 148 больных, обследованных клинико-психопатологическим методом в течение 18 лет в различных медицинских центрах. При отборе материала автор использует сроки, заложенные в критериях МКБ-10 для диагностики ПРД, — 6 нед. Данный критерий представляется нам адекватным для рутинной диагностики ПРД в клинической практике, но не отвечает интересам клинического исследования. В нашем исследовании мы продлевали срок развития клинически завершенной ПРД до 6 мес. после родов при условии, что на протяжении предшествующего послеродового периода выявлялись субкли-

¹ Журнал «Психиатрия» № 3 (75) за 2017 г.

ного отсутствия материнских чувств», при этом подчеркивается отсутствие эмоционального отклика на данные переживания и расширение психической анестезии и на других родственников.

В опубликованной ранее работе А.А. Рагимовой и С.В. Иванова «Клиническое исследование послеродовых депрессий при шизофрении» (2017) была предложена модель ПРД, в структуре которой ОЧР зависело в первую очередь от динамики шизофрении. Были выведены и детально описаны два типа ОЧР: деперсонализационный и дефицитарный, каждый из которых соотносится с характеристикой расстройств шизофренического спектра и преморбидным спектром личностных расстройств [8]. При первом (анестетическом) типе феномен ОЧР формируется как эквивалент болезненной психической анестезии (*anaesthesia psychica dolorosa*). В этих случаях ОЧР контрастирует с полноценным самостоятельным уходом за ребенком без аномальных изменений в поведении, проявления ОЧР обнаруживают неустойчивость, зависимость от внешних событий, например от наличия помощи по уходу за ребенком. Распространенным оказалось присоединение других симптомов дереализации и соотнесение с тяжестью депрессивного аффекта. Ощущение утраты чувств выступает как основной и единственный денотат идей самообвинения и самоуничтожения, обнаруживая параллелизм динамики с изменениями тяжести

депрессивной симптоматики: нарастание или ослабление ощущения утраты чувств к ребенку по мере утяжеления либо редукции аффективных расстройств соответственно. В период ремиссии отмечено полное обратное развитие анестезии с восстановлением материнских чувств.

При втором (дефицитарном) типе ОЧР формировалось в ряду эндогенно-процессуальных негативных изменений и сопровождалось объективными признаками значительного снижения материнской функции. Пациентки либо не участвовали в уходе за ребенком, либо полностью дистанцировались от материнских обязанностей, а также демонстрировали склонность к агрессии. ОЧР при данном типе было стойким в течение всего дня и не зависело от окружающих обстоятельств. В период после завершения депрессии феномен ОЧР сохранял стойкость; полноценной привязанности к ребенку не формировалось.

Не умаляя достоинств исследования Л.В. Васюк (большой объем выборки, детальное изложение предложенной концепции на фоне высокой актуальности темы психического неблагополучия в послеродовом периоде), следует отметить, что в нем не находят решения основополагающие вопросы клиники и систематики ПРД.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1	Boyce P. Postnatal depression. <i>New South Wales Public Health Bulletin</i> . 1999;10(11):152. doi: 10.1071/nb99067	Boyce P. Postnatal depression. <i>New South Wales Public Health Bulletin</i> . 1999;10(11):152. doi: 10.1071/nb99067
2	O'Hara M. Treatment of postpartum depression with interpersonal psychotherapy. <i>Arch. Gen. Psychiatry</i> . 1995;52(1):75. doi: 10.1001/archpsyc.1995.03950130075009	O'Hara M. Treatment of postpartum depression with interpersonal psychotherapy. <i>Arch. Gen. Psychiatry</i> . 1995;52(1):75. doi: 10.1001/archpsyc.1995.03950130075009
3	Norhayati M.N., Nik Hazlina N.H., Aniza A.A., Asrenee A.R. Severe maternal morbidity and postpartum depressive symptomatology: A prospective double cohort comparison study. <i>Res. Nurs. Health</i> . 2016;39(6):415–425. doi: 10.1002/nur.21741	Norhayati M.N., Nik Hazlina N.H., Aniza A.A., Asrenee A.R. Severe maternal morbidity and postpartum depressive symptomatology: A prospective double cohort comparison study. <i>Res. Nurs. Health</i> . 2016;39(6):415–425. doi: 10.1002/nur.21741
4	Баз Л.Л. Психическое развитие детей первого года жизни от матерей, страдающих послеродовой депрессией. Проблемы младенчества: нейропсихолого-педагогическая оценка развития и ранняя коррекция отклонений. Научно-практическая конференция; Март 15–16, Москва, 1999:23–26.	Baz L.L. Psihicheskoe razvitiye detej pervogo goda zhizni ot materej stradayushchih poslerodovoj depressiej. Problemy mladenchestva nejro psihologo-pedagogicheskaya ocenka razvitiya i rannaya korrekciya otklonenij. Nauchno-prakticheskaya konferenciya; Mart 15–16, Moskva, 1999:23–26. (In Russ.).
5	Garfield P., Kent A., Paykel E., Creighton F., Jacobson R. Outcome of postpartum disorders: a 10 year follow-up of hospital admissions. <i>Acta Psychiatr. Scand.</i> 2004;109(6):434–439. doi: 10.1111/j.1600-0047.2004.00267.x	Garfield P., Kent A., Paykel E., Creighton F., Jacobson R. Outcome of postpartum disorders: a 10 year follow-up of hospital admissions. <i>Acta Psychiatr. Scand.</i> 2004;109(6):434–439. doi: 10.1111/j.1600-0047.2004.00267.x
6	Xu F., Austin M., Reilly N., Hilder L., Sullivan E. Length of stay for mental and behavioural disorders postpartum in primiparous mothers: A Cohort Study. <i>Int. J. Environ. Res. Public Health</i> . 2014;11(12):3540–3552. doi: 10.3390/ijerph110403540	Xu F., Austin M., Reilly N., Hilder L., Sullivan E. Length of stay for mental and behavioural disorders postpartum in primiparous mothers: A Cohort Study. <i>Int. J. Environ. Res. Public Health</i> . 2014;11(12):3540–3552. doi: 10.3390/ijerph110403540
7	Cherry A., Mignogna M., Roddenberry Vaz A. et al. The contribution of maternal psychological functioning to infant length of stay in the Neonatal Intensive Care Unit. <i>Int. J. Womens Health</i> . 2016;8:233–242. doi: 10.2147/ijwh.s91632	Cherry A., Mignogna M., Roddenberry Vaz A. et al. The contribution of maternal psychological functioning to infant length of stay in the Neonatal Intensive Care Unit. <i>Int. J. Womens Health</i> . 2016;8:233–242. doi: 10.2147/ijwh.s91632
8	Рагимова А.А., Иванов С.В. Клиническое исследование послеродовых депрессий при шизофрении. <i>Психические расстройства в общей медицине</i> . 2017;1:4–11.	Ragimova A.A., Ivanov S.V. Clinical study of postpartum depression comorbid with schizophrenia. <i>Mental Disorders in General Medicine</i> . 2017;1:4–11. (In Russ.).
9	O'Hara M. Postpartum depression — causes and consequences. Berlin: Springer-Verlag Berlin An; 1994.	O'Hara M. Postpartum depression — causes and consequences. Berlin: Springer-Verlag Berlin An; 1994.
10	Pingo J., van den Heuvel L., Vythilingum B., Seedat S. Probable postpartum hypomania and depression in a South African cohort. <i>Arch. Womens Ment. Health</i> . 2017;20(3):427–437. doi: 10.1007/s00737-017-0719-8	Pingo J., van den Heuvel L., Vythilingum B., Seedat S. Probable postpartum hypomania and depression in a South African cohort. <i>Arch. Womens Ment. Health</i> . 2017;20(3):427–437. doi: 10.1007/s00737-017-0719-8
11	Diagnostic criteria from DSM-IV-TR / American Psychiatric Association. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000. URL: https://trove.nla.gov.au/version/44947582	Diagnostic criteria from DSM-IV-TR / American Psychiatric Association. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000. URL: https://trove.nla.gov.au/version/44947582

12	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Fifth Edition. American Psychiatric Association, 2013.	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Fifth Edition. American Psychiatric Association, 2013.
13	The ICD-10 Classification Of Mental And Behavioural Disorders. Geneva: World Health Organization, 1992.	The ICD-10 Classification Of Mental And Behavioural Disorders. Geneva: World Health Organization; Geneva, 1992.
14	Sharma V., Khan M., Smith A. A closer look at treatment resistant depression: is it due to a bipolar diathesis? <i>J. Affect. Disord.</i> 2005;84 (2-3):251-257. doi: 10.1016/j.jad.2004.01.015	Sharma V., Khan M., Smith A. A closer look at treatment resistant depression: is it due to a bipolar diathesis? <i>J. Affect. Disord.</i> 2005;84 (2-3):251-257. doi: 10.1016/j.jad.2004.01.015
15	Segre L., O'Hara M., Arndt S., Stuart S. The prevalence of postpartum depression. <i>Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.</i> 2007;42(4):316-321. doi: 10.1007/s00127-007-0168-1	Segre L., O'Hara M., Arndt S., Stuart S. The prevalence of postpartum depression. <i>Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.</i> 2007;42(4):316-321. doi: 10.1007/s00127-007-0168-1
16	Sharma V., Burt V., Ritchie H. Bipolar II postpartum depression: detection, diagnosis, and treatment. <i>Am. J. Psychiatry.</i> 2009;166(11):1217-1221. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.08121902	Sharma V., Burt V., Ritchie H. Bipolar II postpartum depression: detection, diagnosis, and treatment. <i>Am. J. Psychiatry.</i> 2009;166(11):1217-1221. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.08121902
17	Sharma V., Khan M. Identification of bipolar disorder in women with postpartum depression. <i>Bipolar Disord.</i> 2010;12(3):335-340. doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00809.x	Sharma V., & Khan, M. Identification of bipolar disorder in women with postpartum depression. <i>Bipolar Disord.</i> 2010;12(3):335-340. doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00809.x
18	Viguera A.C., Tondo L., Koukopoulos A.E., Reginaldi D., Lepri B., Baldessarini R.J. Episodes of mood disorders in 2,252 pregnancies and postpartum periods. <i>Am. J. Psychiatry.</i> 2011;168(11):1179-1185. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11010148	Viguera A.C., Tondo L., Koukopoulos A.E., Reginaldi D., Lepri B., Baldessarini R.J. Episodes of mood disorders in 2,252 pregnancies and postpartum periods. <i>Am. J. Psychiatry.</i> 2011;168(11):1179-1185. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11010148
19	Maina G., Rosso G., Aguglia A., Bogetto F. Recurrence rates of bipolar disorder during the postpartum period: a study on 276 medication-free Italian women. <i>Archives of Women's Mental Health.</i> 2014;17(5):367-372. doi: 10.1007/s00737-013-0405-4	Maina G., Rosso G., Aguglia A., Bogetto F. Recurrence rates of bipolar disorder during the postpartum period: a study on 276 medication-free Italian women. <i>Archives of Women's Mental Health.</i> 2014;17(5):367-372. doi: 10.1007/s00737-013-0405-4
20	Clark C.T., Sit D.K.Y., Driscoll K., Eng H.F., Confer A.L., Luther J.F., Wisner K.L. Does screening with the MDQ and EPDS improve identification of bipolar disorder in an obstetrical sample? <i>Depression and Anxiety.</i> 2015;32(7):518-526. doi: 10.1002/da.22373	Clark C.T., Sit D.K.Y., Driscoll K., Eng H.F., Confer A.L., Luther J.F., Wisner K.L. Does screening with the MDQ and EPDS improve identification of bipolar disorder in an obstetrical sample? <i>Depression and Anxiety.</i> 2015;32(7):518-526. doi: 10.1002/da.22373
21	Снежневский А.В. Шизофрения: мультидисциплинарное исследование. М.: Медицина, 1972.	Snezhevskij A.V. Shizofreniya: multidisciplinarnoe issledovanie. M.: Medicina, 1972. (In Russ.).
22	Jobst A., Krause D., Maiwald C., Härtl K., Myint A.-M., Kästner R., Müller N. Oxytocin course over pregnancy and postpartum period and the association with postpartum depressive symptoms. <i>Archives of Women's Mental Health.</i> 2016;19(4):571-579. doi: 10.1007/s00737-016-0644-2	Jobst A., Krause D., Maiwald C., Härtl K., Myint A.-M., Kästner R., Müller N. Oxytocin course over pregnancy and postpartum period and the association with postpartum depressive symptoms. <i>Archives of Women's Mental Health.</i> 2016;19(4):571-579. doi: 10.1007/s00737-016-0644-2
23	Marazziti D., Falaschi V., Baroni S., Catena Dell'Osso M., Dell'Osso, L., eds. The role of oxytocin in neuropsychiatric disorders. <i>Frontiers in Medicinal Chemistry.</i> 2015;107-133. doi: 10.2174/9781608059706115070006	Marazziti D., Falaschi V., Baroni S., Catena Dell'Osso M., Dell'Osso, L., eds. The role of oxytocin in neuropsychiatric disorders. <i>Frontiers in Medicinal Chemistry.</i> 2015;107-133. doi: 10.2174/9781608059706115070006
24	Weitbrecht H. Zur Typologie depressiver psychosen. <i>Fortsritte der NeurologiePsychiatrie und ihren Grenzgebiete.</i> 1952;6:247-269.	Weitbrecht H. Zur Typologie depressiver psychosen. <i>Fortsritte der NeurologiePsychiatrie und ihren Grenzgebiete.</i> 1952;6:247-269.
25	Тиганов А.С. Аффективные расстройства и синдромообразование. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999;1:8-10.	Tiganov A.S. Afektivnye rasstrojstva i sindromooobrazovanie. <i>Zhurnal nerologii i psichiatrii</i> im. S.S. Korsakova. 1999;1:8-10. (In Russ.).
26	Смуглевич А.Б., Дубницкая Э.Б. Депрессии: актуальные проблемы систематики. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;11:11-20.	Smulevich A.B., Dubnickaya E.B. Depressii: aktualnye problemy sistematiki. <i>Zhurnal nerologii i psichiatrii</i> im. S.S. Korsakova. 2012;11:11-20. (In Russ.).
27	Kopelman R., Stuart S. Psychological treatments for postpartum depression. <i>Psychiatric Annals.</i> 2005;35(7):556-566. doi: 10.3928/0048-5713-20050701-13	Kopelman R., Stuart S. Psychological treatments for postpartum depression. <i>Psychiatric Annals.</i> 2005;35(7):556-566. doi: 10.3928/0048-5713-20050701-13
28	Cox J.L., Holden J.M., Sagovsky R. Detection of Postnatal Depression. <i>British Journal of Psychiatry.</i> 1987;150(6):782-786. doi: 10.1192/bjp.150.6.782	Cox J.L., Holden J.M., Sagovsky R. Detection of Postnatal Depression. <i>British Journal of Psychiatry.</i> 1987;150(6):782-786. doi: 10.1192/bjp.150.6.782
29	Breen D. The birth of a first child: Towards an understanding of femininity. London: Tavistock. Brekhuis, Wayne. 1975.	Breen D. The birth of a first child: Towards an understanding of femininity. London: Tavistock. Brekhuis, Wayne. 1975.
30	Hafekost K., Lawrence D., O'Leary C., Bower C., O'Donnell M., Semmens J., Zubrick S.R. Maternal alcohol use disorder and subsequent child protection contact: A record-linkage population cohort study. <i>Child Abuse & Neglect.</i> 2017;72:206-214. doi: 10.1016/j.chiabu.2017.08.010	Hafekost K., Lawrence D., O'Leary C., Bower C., O'Donnell M., Semmens J., Zubrick S.R. Maternal alcohol use disorder and subsequent child protection contact: A record-linkage population cohort study. <i>Child Abuse & Neglect.</i> 2017;72:206-214. doi: 10.1016/j.chiabu.2017.08.010
31	Roca C.A., Schmidt P.J., Altemus M., Deuster P., Danaceau M.A., Putnam K., Rubinow D.R. Differential menstrual cycle regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with premenstrual syndrome and controls. <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.</i> 2003;88(7):3057-3063. doi: 10.1210/jc.2002-021570	Roca C.A., Schmidt P.J., Altemus M., Deuster P., Danaceau M.A., Putnam K., Rubinow D.R. Differential menstrual cycle regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with premenstrual syndrome and controls. <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.</i> 2003;88(7):3057-3063. doi: 10.1210/jc.2002-021570
32	Bloch M., Rubinow D.R., Schmidt P.J., Lotsika A., Chrousos G.P., Cizza G. Cortisol response to ovine corticotropin-releasing hormone in a model of pregnancy and parturition in euthymic women with and without a history of postpartum depression. <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.</i> 2005;90(2):695-699. doi: 10.1210/jc.2004-1388	Bloch M., Rubinow D.R., Schmidt P.J., Lotsika A., Chrousos G.P., Cizza G. Cortisol response to ovine corticotropin-releasing hormone in a model of pregnancy and parturition in euthymic women with and without a history of postpartum depression. <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.</i> 2005;90(2):695-699. doi: 10.1210/jc.2004-1388
33	Maguire J., Mody I. GABAAR plasticity during pregnancy: relevance to postpartum depression. <i>Neuron.</i> 2008;59(2):207-213. doi: 10.1016/j.neuron.2008.06.019	Maguire J., Mody I. GABAAR plasticity during pregnancy: relevance to postpartum depression. <i>Neuron.</i> 2008;59(2):207-213. doi: 10.1016/j.neuron.2008.06.019

34	Pawluski J.L., Charlier T.D., Lieblich S.E., Hammond G.L., Galea L.A.M. Reproductive experience alters corticosterone and CBG levels in the rat dam. <i>Physiology & Behavior</i> . 2009;96(1):108–114. doi: 10.1016/j.physbeh.2008.09.004	Pawluski J.L., Charlier T.D., Lieblich S.E., Hammond G.L., Galea L.A.M. Reproductive experience alters corticosterone and CBG levels in the rat dam. <i>Physiology & Behavior</i> . 2009;96(1):108–114. doi: 10.1016/j.physbeh.2008.09.004
35	Ribeiro A.B., Leite C.M., Kalil B., Franci C.R., Anselmo-Franci J.A., Szawka R.E. Kisspeptin regulates tuberoinfundibular dopaminergic neurones and prolactin secretion in an oestradiol-dependent manner in male and female rats. <i>Journal of Neuroendocrinology</i> . 2015;27(2):88–99. doi: 10.1111/jne.12242	Ribeiro A.B., Leite C.M., Kalil B., Franci C.R., Anselmo-Franci J.A., Szawka R.E. Kisspeptin regulates tuberoinfundibular dopaminergic neurones and prolactin secretion in an oestradiol-dependent manner in male and female rats. <i>Journal of Neuroendocrinology</i> . 2015;27(2):88–99. doi: 10.1111/jne.12242
36	Schiller C.E., Johnson S.L., Abate A. C., Schmidt P.J., Rubinow D.R. Reproductive steroid regulation of mood and behavior. <i>Comprehensive Physiology</i> . 2016;6:1135–1160. doi: 10.1002/cphy.c150014	Schiller C.E., Johnson S.L., Abate A. C., Schmidt P.J., Rubinow D.R. Reproductive steroid regulation of mood and behavior. <i>Comprehensive Physiology</i> . 2016;6:1135–1160. doi: 10.1002/cphy.c150014
37	Liu H., Zhang Y., Gao Y., Zhang Z. Elevated levels of Hs-CRP and IL-6 after delivery are associated with depression during the 6 months post partum. <i>Psychiatry Research</i> . 2016; 243:43–48. doi: 10.1016/j.psychres.2016.02.022	Liu H., Zhang Y., Gao Y., Zhang Z. Elevated levels of Hs-CRP and IL-6 after delivery are associated with depression during the 6 months post partum. <i>Psychiatry Research</i> . 2016; 243:43–48. doi: 10.1016/j.psychres.2016.02.022
38	Гуревич М.О. Психогенные реакции // Гуревич М.О. Психиатрия. М.: Медгиз; 1949.	Gurevich M.O. Psihogennyye reakcii. In: Gurevich M.O. Psihiatriya. M.: Medgiz; 1949. (In Russ.).
39	Жариков Н.М., Морозов Г.В., Хритинин Д.Ф. Судебная психиатрия. 3-е изд. М.: Норма; 2004.	Zharikov N. M., Morozov G.V. Hritinin D.F. Sudebnaya psihiatriya. 3-e izd. M.: Norma; 2004. (In Russ.).
40	Bleuler M. Endokrinologische Psychiatrie. Stuttgart: Thieme; 1954	Bleuler M. Endokrinologische Psychiatrie. Stuttgart: Thieme; 1954
41	Bonhoeffer K. Zur frage der exogenen Psychosen. <i>Zeutrbet. fur Nerv. und Psych. Neue Folge</i> . 1909;20:21.	Bonhoeffer K. Zur frage der exogenen Psychosen. <i>Zeutrbet fur Nerv. und Psych. Neue Folge</i> . 1909;20:21.
42	Жислин С.Г. Очерки клинической психиатрии. М.: Медицина; 1965.	Zhislin S.G. Ocherki klinicheskoy psihiatrii. M.: Medicina; 1965. (In Russ.).

Рagимова Айнуp Алигейдаровна — аспиpант, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрaва России (Сеченовский Университет), Москва, РФ

E-mail: ragimovaasia@gmail.com

Иванов Стaнислав Викторович — доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ НЦПЗ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрaва России (Сеченовский Университет), Москва, РФ

E-mail: stanislvi@gmail.com

Ragimova Ainur — postgraduate student, FSAEI HE First Moscow State Medical University of Russian Ministry of Health (Sechenov University), Moscow, RF

E-mail: ragimovaasia@gmail.com

Ivanov Stanislav — PhD, MD, professor, FSAEI HE First Moscow State Medical University of Russian Ministry of Health (Sechenov University); FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: stanislvi@gmail.com

Дата поступления 11.01.2018

Дата принятия 06.02.2018

УДК 616.89-008.464; 616.89-008.464
DOI: 10.30629/2618-6667-2018-77-51-59

Когнитивные нарушения при сахарном диабете

Cognitive impairment in diabetes

Левин О.С., Чимагомедова А.Ш.

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, РФ

Levin O.S., Chimagomedova A.Sh.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, RF



51

Обоснование. Сахарный диабет (СД) — одно из самых частых хронических заболеваний человека, поражающее до 10% населения. Риск развития деменции у пациентов с СД повышается в среднем в 1,6 раза, при этом риск развития сосудистой деменции возрастает в 2–2,6 раза, а риск развития болезни Альцгеймера (БА) — примерно в 1,5 раза, независимо от возраста начала СД.

Цель: представить обзор научных публикаций о роли гипергликемии в развитии когнитивной дисфункции.

Результаты: анализ современных работ показал, что непосредственно с гипергликемией удается связать лишь умеренный, преимущественно нейродинамический, когнитивный дефицит. По-видимому, более важное значение в развитии когнитивного снижения может играть цереброваскулярная или нейродегенеративная патология, ускоряемая метаболическими расстройствами, характерными для СД, а также гипогликемические эпизоды. Параллелизм в развитии СД и БА во многом объясняется нарушением функции инсулина. Снижение с возрастом концентрации инсулина и численности инсулиновых рецепторов в мозге частично объясняет возрастную когнитивную дисфункцию. Терапия, одновременно направленная на несколько ключевых патофизиологических звеньев развития диабетической энцефалопатии (ДЭ), по-видимому, является наиболее перспективной. Она может включать комбинацию препаратов, действующих на разные терапевтические мишени, либо те немногие многокомпонентные препараты, которые способны влиять сразу на несколько мишеней.

Вывод: современные представления о патогенезе когнитивных нарушений при СД определяют комплексное терапевтическое вмешательство.

Ключевые слова: сахарный диабет; когнитивные нарушения; деменция; болезнь Альцгеймера; диабетическая энцефалопатия; лечение; Церетон

Background. Diabetes mellitus is one of the most frequent chronic diseases, affecting up to 10% of the population. The risk of dementia in patients with diabetes increases by an average of 1,6 times, with the risk of vascular dementia 2–2,6 times, and the risk of Alzheimer's disease (AD) — about 1,5 times, regardless of age diabetes onset.

The aim was to review scientific publications on the role of hyperglycemia in the development of cognitive dysfunction.

Results: on shown that only a moderate, predominantly neurodynamic cognitive deficit can be associated with it. Apparently cerebrovascular or neurodegenerative pathology, accelerated by metabolic disorders in diabetes, and hypoglycemic episodes, can play a more important role in the development of cognitive decline. A parallelism in the development of diabetes and AD is largely explained by insulin dysfunction. The decrease with age of insulin concentration and the number of insulin receptors in the brain partially explains the age-related cognitive dysfunction. Therapy, simultaneously directed to several key pathophysiological links in the development of diabetic encephalopathy, appears to be the most promising. It can include a combination of drugs acting on different therapeutic targets, or those few multicomponent drugs that can directly affect several targets.

Conclusion: current conceptions of diabetes pathogenesis determine complex therapeutical intervention.

Keywords: diabetes; cognitive impairment; dementia; Alzheimer's disease; diabetic encephalopathy; treatment; Cereton

Сахарный диабет (СД) относится к самым частым хроническим заболеваниям человека, поражающим до 10% населения. Нервная система — одна из основных мишеней СД. Традиционно считалось, что, хотя при СД может вовлекаться центральная нервная система (ЦНС), но преимущественно страдает периферическая нервная система (ПНС). Перефразируя знаменитое изрече-

ние, можно было бы сказать, что СД «лижет» ЦНС, но «кусает» ПНС. В последние десятилетия выяснилось, что дисфункция головного мозга, в первую очередь выражающаяся в когнитивных нарушениях, — весьма частое явление при СД, однако ее патогенез, нозологический статус, прогноз, критерии диагностики, подходы к терапии остаются недостаточно изученными [1, 2].

Группа предшественников ацетилхолина исторически представляла первые холиномиметические средства, которые стали применяться при когнитивных нарушениях. Тем не менее клинические испытания предшественников ацетилхолина первого поколения — холина и фосфатидилхолина (лецитина) — оказались безуспешными (как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибитором холинэстеразы). Их неэффективность, возможно, объяснялась тем, что они способствовали повышению содержания ацетилхолина в мозге, но не стимулировали его высвобождение, а также плохо проникали через ГЭБ.

Препараты второго поколения (в том числе холина альфосцерат) лишены этого недостатка. Холина альфосцерат, попадая в организм, расщепляется на холин и глицерофосфат. Благодаря быстрому повышению концентрации в плазме и электрической нейтральности холин, освобождаясь при распаде холина альфосцерата, проникает через ГЭБ и участвует в биосинтезе ацетилхолина в мозге.

Холиномиметическая активность холина альфосцерата у человека подтверждена его стимулирующим влиянием на секрецию гормона роста. Кроме того, согласно экспериментальным данным, холина альфосцерат усиливает высвобождение ацетилхолина в гиппокампе крыс, улучшает память, нарушенную введением скополамина, восстанавливает маркеры холинергической передачи у старых крыс, оказывает нейропротекторное действие, улучшая выживаемость тканей [29]. Последнее может объясняться действием освобожденного при распаде холина альфосцерата глицерофосфата, который способен активизировать синтез фосфолипидов мембраны нейронов и тем самым повышать пластичность мембран и поддерживать функцию рецепторного аппарата. Наряду с препаратами некоторых других групп (серотонинергическими антидепрессантами, малыми дозами леводопы), холина альфосцерат способен стимулировать активность прогениторных клеток в гиппокампе и субвентрикулярной зоне и процессы неонейрогенеза. В контролируемых клинических испытаниях показано, что холина альфосцерат может

быть полезен при сосудистой и нейродегенеративной деменции, в том числе в комбинации с ингибиторами холинэстеразы и мемантином.

Несмотря на широкую популярность так называемых вазоактивных средств, их роль в лечении когнитивных нарушений у больных СД остается недоказанной. Их способность в долгосрочном плане улучшать перфузию мозга и прогноз заболевания вызывает серьезные сомнения. Ослабление реактивности пораженных мелких сосудов может быть серьезным препятствием на пути оказываемого лечебного эффекта.

Как одну из наиболее перспективных мишеней для терапевтического воздействия при микроваскулярной патологии можно рассматривать эндотелиальную дисфункцию, нарушающую функционирование нейроваскулярной единицы. На настоящий момент в эксперименте показано, что статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, а также некоторые холиномиметики способны повышать реактивность мелких сосудов и улучшать перфузию мозга, однако имеет ли этот эффект клиническое значение, остается неясным [30]. Антиоксиданты (в частности нейрокс), блокируя действие свободных радикалов, образуемых вследствие ишемии, потенциально могут увеличивать функциональную гиперемия и способствовать сопряжению нейронов и сосудов.

С целью нейропсихологической реабилитации применяют приемы, направленные на упражнение или «шунтирование» дефектной функции. Важное значение имеет коррекция аффективных и поведенческих нарушений, особенно депрессии, сопутствующих кардиоваскулярных и иных заболеваний (в первую очередь сердечной недостаточности). Важно помнить о необходимости отмены или минимизации доз средств, потенциально ухудшающих когнитивные функции, прежде всего обладающих холинолитическим или выраженным седативным действием.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1	Аметов А.С. Сахарный диабет 2-го типа. Основы патогенеза и терапии. М.; 2003.	Ametov A.S. <i>Sakharnyi diabet 2-go tipa. Osnovy patogeneza i terapii.</i> M.; 2003. (In Russ.).
2	Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М.; 2003.	Dedov, I.I., Shestakova, M.V. <i>Sakharnyi diabet.</i> M.; 2003. (In Russ.).
3	Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: Медпресс-информ; 2009.	Levin O.S. <i>Diagnostika i lechenie dementsii v klinicheskoi praktike.</i> M.: Medpress-inform; 2009. (In Russ.).
4	Biessels G.J., Staekenborg S., Brunner E., Brayne C., Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. <i>Lancet Neurol.</i> 2006;5:64–74. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70284-2	Biessels G.J., Staekenborg S., Brunner E., Brayne C., Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. <i>Lancet Neurol.</i> 2006;5:64–74. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70284-2
5	Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia. <i>Arch. Neurol.</i> 2009;66:300–305. doi: 10.1001/archneurol.2009.27	Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia. <i>Arch. Neurol.</i> 2009;66:300–305. doi: 10.1001/archneurol.2009.27
6	Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, Jacobson A.M., Musen G., Ryan C.M., Silvers N., Cleary P., Waberski B., Burwood A., Weinger K., Bayless M., Dahms W., Harth J. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. <i>New Engl. J. Med.</i> 2007;356:1842–1852. doi: 10.1056/NEJMoa066397	Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, Jacobson A.M., Musen G., Ryan C.M., Silvers N., Cleary P., Waberski B., Burwood A., Weinger K., Bayless M., Dahms W., Harth J. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. <i>New Engl. J. Med.</i> 2007;356:1842–1852. doi: 10.1056/NEJMoa066397
7	Mijnhout G.S., Scheltens P., Diamant M., Biessels G.J., Wessels A.M., Simsek S., Snoek F.J., Heine R.J. Diabetic encephalopathy: a concept in need of a definition. <i>Diabetologia.</i> 2006;49:1447–1448. doi: 10.1007/s00125-006-0221-8	Mijnhout G.S., Scheltens P., Diamant M., Biessels G.J., Wessels A.M., Simsek S., Snoek F.J., Heine R.J. Diabetic encephalopathy: a concept in need of a definition. <i>Diabetologia.</i> 2006;49:1447–1448. doi: 10.1007/s00125-006-0221-8

8	Irie F., Fitzpatrick A.L., Lopez O.L. Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE-4. <i>Arch. Neurol.</i> 2008;65:89–93. doi: 10.1001/archneurol.2007.29	Irie F., Fitzpatrick A.L., Lopez O.L. Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE-4. <i>Arch. Neurol.</i> 2008;65:89–93. doi: 10.1001/archneurol.2007.29
9	Kalaria R.N. Diabetes, microvascular pathology and Alzheimer disease. <i>Nature Rev. Neurology.</i> 2009;5:305–306. doi: 10.1038/nrneurol.2009.72	Kalaria R.N. Diabetes, microvascular pathology and Alzheimer disease. <i>Nature Rev. Neurology.</i> 2009;5:305–306. doi: 10.1038/nrneurol.2009.72
10	Luchsinger J.A., Tang M.X., Stern Y., Shea S., Mayeux R. Diabetes mellitus and risk of dementia in a multiethnic cohort. <i>Am. J. Epidemiol.</i> 2001;154:635–641.	Luchsinger J.A., Tang M.X., Stern Y., Shea S., Mayeux R. Diabetes mellitus and risk of dementia in a multiethnic cohort. <i>Am. J. Epidemiol.</i> 2001;154:635–641.
11	Sonnen J.A., Larson E.B., Brickell K., Crane P.K., Woltjer R., Montine T.J., Craft S. Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes. <i>Arch. Neurol.</i> 2009;66:315–322. doi: 10.1001/archneurol.2008.579	Sonnen J.A., Larson E.B., Brickell K., Crane P.K., Woltjer R., Montine T.J., Craft S. Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes. <i>Arch. Neurol.</i> 2009;66:315–322. doi: 10.1001/archneurol.2008.579
12	Whitmer R.A., Karter A.J., Yaffe K., Quesenberry C.P. Jr., Selby J.V. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. <i>JAMA.</i> 2009;301:1565–1572. doi: 10.1001/jama.2009.460	Whitmer R.A., Karter A.J., Yaffe K., Quesenberry C.P. Jr., Selby J.V. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. <i>JAMA.</i> 2009;301:1565–1572. doi: 10.1001/jama.2009.460
13	van Harten B., Oosterman J., Muslimovic D., van Loon B.J., Scheltens P., Weinstein H.C. Cognitive impairment MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Age and aging.</i> 2007;36:164–170. doi: 10.1093/ageing/af180	van Harten B., Oosterman J., Muslimovic D., van Loon B.J., Scheltens P., Weinstein H.C. Cognitive impairment MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Age and aging.</i> 2007;36:164–170. doi: 10.1093/ageing/af180
14	Barrett E.J., Liu Z., Khamaisi M. Diabetic microvascular disease: an Endocrine Society Scientific Statement. <i>J. Clin. Endocrinol. Metab.</i> 2017;102(12):4343–4410. doi: 10.1210/jc.2017-01922	Barrett E.J., Liu Z., Khamaisi M. Diabetic microvascular disease: an Endocrine Society Scientific Statement. <i>J. Clin. Endocrinol. Metab.</i> 2017;102(12):4343–4410. doi: 10.1210/jc.2017-01922
15	Nelson P.T., Smith C.D., Abner E.A., Schmitt F.A., Scheff S.W., Davis G.J., Keller J.N., Jicha G.A., Davis D., Wang-Xia W., Hartman A., Katz D.G., Markesbery W.R. Human cerebral neuropathology of type 2 diabetes mellitus. <i>Biochim. Biophys. Acta.</i> 2008;1792:454–469. doi: 10.1016/j.bbdis.2008.08.005	Nelson P.T., Smith C.D., Abner E.A., Schmitt F.A., Scheff S.W., Davis G.J., Keller J.N., Jicha G.A., Davis D., Wang-Xia W., Hartman A., Katz D.G., Markesbery W.R. Human cerebral neuropathology of type 2 diabetes mellitus. <i>Biochim. Biophys. Acta.</i> 2008;1792:454–469. doi: 10.1016/j.bbdis.2008.08.005
16	Strachan M.W.J., Reynolds R.M., Frier B.M. The relationship between type 2 diabetes and dementia. <i>British Medical Bulletin.</i> 2008;88:131–146. doi: 10.1093/bmb/ldn042	Strachan M.W.J., Reynolds R.M., Frier B.M. The relationship between type 2 diabetes and dementia. <i>British Medical Bulletin.</i> 2008;88:131–146. doi: 10.1093/bmb/ldn042
17	MacKnight C., Rockwood K., Awalt E., McDowell I. Diabetes mellitus and the risk of Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. <i>Dement. Geriatr. Cogn. Disord.</i> 2002;14:77–83. doi: 10.1159/000064928	MacKnight C., Rockwood K., Awalt E., McDowell I. Diabetes mellitus and the risk of Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. <i>Dement. Geriatr. Cogn. Disord.</i> 2002;14:77–83. doi: 10.1159/000064928
18	Alafuzoff I., Aho L., Helisalmi S., Mannermaa A., Soininen H. β -amyloid deposition in brains of subjects with diabetes. <i>Neuropathol. Appl. Neurobiol.</i> 2009;35:60–68. doi: 10.1111/j.1365-2990.2008.00948.x	Alafuzoff I., Aho L., Helisalmi S., Mannermaa A., Soininen H. β -amyloid deposition in brains of subjects with diabetes. <i>Neuropathol. Appl. Neurobiol.</i> 2009;35:60–68. doi: 10.1111/j.1365-2990.2008.00948.x
19	Musicco M., Palmer K., Salamone G., Lupo F., Perri R., Mosti S., Spalletta G., di Lulio F., Pettenati C., Cravello L., Caltagirone C. Predictors of progression of cognitive decline in Alzheimer's disease: the role of vascular and sociodemographic factors. <i>J. Neurol.</i> 2009;256:1288–1295. doi: 10.1007/s00415-009-5116-4	Musicco M., Palmer K., Salamone G., Lupo F., Perri R., Mosti S., Spalletta G., di Lulio F., Pettenati C., Cravello L., Caltagirone C. Predictors of progression of cognitive decline in Alzheimer's disease: the role of vascular and sociodemographic factors. <i>J. Neurol.</i> 2009;256:1288–1295. doi: 10.1007/s00415-009-5116-4
20	Kalaria R.N. The pathology and pathophysiology of vascular dementia. <i>Neuropharmacology.</i> 2017. pii: S0028-3908(17)30627-5. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.12.030	Kalaria R.N. The pathology and pathophysiology of vascular dementia. <i>Neuropharmacology.</i> 2017. pii: S0028-3908(17)30627-5. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.12.030
21	Левин О.С. Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии. М.: Медпресс-информ; 2009.	Levin O.S. <i>Osnovnye lekarstvennye sredstva, primenyaemye v neurologii</i> . M.: Medpress-inform; 2009. (In Russ.).
22	Ott V., Benedict C., Schultes B., Born J., Hallschmid M. Intranasal administration of insulin to the brain impacts cognitive function and peripheral metabolism. <i>Diabetes Obes. Metab.</i> 2012;14(3):214–221. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01490.x	Ott V., Benedict C., Schultes B., Born J., Hallschmid M. Intranasal administration of insulin to the brain impacts cognitive function and peripheral metabolism. <i>Diabetes Obes. Metab.</i> 2012;14(3):214–221. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01490.x
23	Zhang Y.W., Zhang J.Q., Liu C., Wei P., Zhang X., Yuan Q.Y., Yin X.T., Wei L.Q., Cui J.G., Wang J. Memory dysfunction in type 2 diabetes mellitus correlates with reduced hippocampal CA1 and subiculum volumes. <i>Chin. Med. J. (Engl).</i> 2015;128(4):465–471. doi: 10.4103/0366-6999.151082	Zhang Y.W., Zhang J.Q., Liu C., Wei P., Zhang X., Yuan Q.Y., Yin X.T., Wei L.Q., Cui J.G., Wang J. Memory dysfunction in type 2 diabetes mellitus correlates with reduced hippocampal CA1 and subiculum volumes. <i>Chin. Med. J. (Engl).</i> 2015;128(4):465–471. doi: 10.4103/0366-6999.151082
24	van der Flier W.M., Skoog I., Schneider J.A., Pantoni L., Mok V., Chen C.L.H., Scheltens P. Vascular cognitive impairment. <i>Nat. Rev. Dis. Primers.</i> 2018;4:18003. doi: 10.1038/nrdp.2018.3	van der Flier W.M., Skoog I., Schneider J.A., Pantoni L., Mok V., Chen C.L.H., Scheltens P. Vascular cognitive impairment. <i>Nat. Rev. Dis. Primers.</i> 2018;4:18003. doi: 10.1038/nrdp.2018.3
25	Stewart R., Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. <i>Diabet. Med.</i> 1999;16(2):93–112.	Stewart R., Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. <i>Diabet. Med.</i> 1999;16(2):93–112.
26	Li W., Huang E. An update on type 2 diabetes mellitus as a risk factor for dementia. <i>J. Alzheimers. Dis.</i> 2016;53(2):393–402. doi: 10.3233/JAD-160114	Li W., Huang E. An update on type 2 diabetes mellitus as a risk factor for dementia. <i>J. Alzheimers. Dis.</i> 2016;53(2):393–402. doi: 10.3233/JAD-160114
27	Riederer P., Korczyn A.D., Ali S.S., Bajenaru O., Choi M.S., Chopp M., Dermanovic-Dobrota V., Grünblatt E., Jellinger K.A., Kamal M.A., Kamal W., Leszek J., Sheldrick-Michel T.M., Mushtaq G., Meglic B., Natovich R., Pirtosek Z., Rakusa M., Salkovic-Petrisic M., Schmidt R., Schmitt A., Sridhar G.R., Vécsei L., Wojszel Z.B., Yaman H., Zhang Z.G., Cukierman-Yaffe T. The diabetic brain and cognition. <i>J. Neural. Transm. (Vienna).</i> 2017;124(11):1431–1454. doi: 10.1007/s00702-017-1763-2	Riederer P., Korczyn A.D., Ali S.S., Bajenaru O., Choi M.S., Chopp M., Dermanovic-Dobrota V., Grünblatt E., Jellinger K.A., Kamal M.A., Kamal W., Leszek J., Sheldrick-Michel T.M., Mushtaq G., Meglic B., Natovich R., Pirtosek Z., Rakusa M., Salkovic-Petrisic M., Schmidt R., Schmitt A., Sridhar G.R., Vécsei L., Wojszel Z.B., Yaman H., Zhang Z.G., Cukierman-Yaffe T. The diabetic brain and cognition. <i>J. Neural. Transm. (Vienna).</i> 2017;124(11):1431–1454. doi: 10.1007/s00702-017-1763-2

28	Einhorn D., Fonseca V. Revisiting the use of pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes. <i>Endocr. Pract.</i> 2016;22(11):1343–1346. doi: 10.4158/EP161409.CO	Einhorn D., Fonseca V. Revisiting the use of pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes. <i>Endocr. Pract.</i> 2016;22(11):1343–1346. doi: 10.4158/EP161409.CO
29	Sigala S., Imperato A., Rizzonelli P., Casolini P., Missale C., Spano P. L-alpha-glycerolphosphorylcholine antagonizes scopolamine-induced amnesia and enhances hippocampal cholinergic transmission in the rat. <i>Eur. J. Pharmacol.</i> 1992;211(3):351–358.	Sigala S., Imperato A., Rizzonelli P., Casolini P., Missale C., Spano P. L-alpha-glycerolphosphorylcholine antagonizes scopolamine-induced amnesia and enhances hippocampal cholinergic transmission in the rat. <i>Eur. J. Pharmacol.</i> 1992;211(3):351–358.
30	Tousoulis D., Simopoulou C., Papageorgiou N., Oikonomou E., Hatzis G., Siasos G., Tsiamis E., Stefanadis C. Endothelial dysfunction in conduit arteries and in microcirculation. Novel therapeutic approaches. <i>Pharmacol. Ther.</i> 2014;144(3):253–267. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.06.003	Tousoulis D., Simopoulou C., Papageorgiou N., Oikonomou E., Hatzis G., Siasos G., Tsiamis E., Stefanadis C. Endothelial dysfunction in conduit arteries and in microcirculation. Novel therapeutic approaches. <i>Pharmacol. Ther.</i> 2014;144(3):253–267. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.06.003

Левин Олег Семенович — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва, РФ

E-mail: neurolev@mail.ru

Чимагомедова Ачча Шахбулатовна — аспирант, ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ, Москва, РФ

E-mail: achcha5@mail.ru

Levin Oleg — PhD, MD, professor, FSBEI Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, RF

E-mail: neurolev@mail.ru

Chimagomedova Achcha — postgraduate student, FSBEI Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, RF

E-mail: achcha5@mail.ru

Дата поступления 10.01.2018

Дата принятия 06.02.2018

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

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-77-60-85

Лобно-височная деменция**Frontotemporal dementia****Федорова Я.Б.**

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Fedorova Ya.B.

FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

**Цель работы:** представить анализ современных научных публикаций по проблеме лобно-височной деменции (ЛВД).**Материал и методы:** по ключевым словам «лобно-височная деменция», «лобно-височная лобарная дегенерация» в научных базах PubMed, MEDLINE и других отобраны и проанализированы публикации за последние два десятилетия.**Результаты:** к настоящему времени в наиболее разработанном виде в литературе представлены феноменология и диагностические критерии основных типов ЛВД. Прогресс в распознавании заболевания, его отдельных типов основан на результатах изучения диагностической значимости современных методов нейровизуализации. ЛВД признается одной из ведущих причин раннего начала деменции, однако распространенность ЛВД в популяции старших возрастных групп изучена недостаточно. Успехи молекулярно-генетических исследований ЛВД определяют направления дальнейшего изучения патогенеза заболевания и совершенствования его систематики. Обоснована перспективность изучения отдельных факторов риска и их комбинаций в качестве актуальной задачи дальнейших клинических и популяционных исследований. Рассмотрены результаты симптоматической терапии с применением мемантина для лечения деменции и СИОЗС для коррекции поведенческих расстройств.**Вывод:** совершенствование систематики ЛВД и достижения нейронаук создают перспективы разработки эффективных методов симптоматической психофармакотерапии (мемантин, СИОЗС) и нозомодифицирующего терапевтического вмешательства с применением генных технологий.**Ключевые слова:** лобно-височная деменция; поведенческий вариант ЛВД; первичная прогрессирующая афазия; семантическая деменция; лечение; мемантин; СИОЗС**The aim of work** was to present the analysis of current scientific publications devoted to the problem of frontotemporal dementia.**Material and methods:** according to the key words «frontotemporal dementia» and «frontotemporal lobar degeneration» publications over the last two decades were chosen and analyzed in PubMed, MEDLINE, and other scientific bases.**Results:** at present the phenomenology and diagnostic criteria of the basic types of frontotemporal dementia (FTD) are presented in the literature in the most developed form. The progress in recognition of the disease and its separate types is based on the results of investigation of modern neuroimaging methods diagnostic significance. FTD is considered to be one of the leading reasons for early onset of dementia, however, the prevalence of FTD in the population of senior age groups has been studied insufficiently. Achievements of molecular-genetic FTD studies determine directions of further research of the pathogeny of the disease and perfection of its systematics. Prospectivity of investigation of separate risk factors and their combinations as an important task of further clinical and population studies was substantiated. The results of symptomatic therapy with application of memantin for the treatment of dementia as well as SSRI for correction of behavioral disorders were considered.**Conclusion:** the perfection of FTD systematics and the achievements of neurosciences create the prospects of the development of effective methods of symptomatic pharmacotherapy (memantin, SSRI) and nosomodifying therapeutic intervention with application of gene technologies.**Keywords:** frontotemporal dementia; FTD behavioral variant; primary progressive aphasia; semantic dementia; treatment; memantin; SSRI**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

А-ППА — аграмматический вариант первичной прогрессирующей афазии
 БА — болезнь Альцгеймера
 БАС — боковой амиотрофический склероз
 БКП — болезнь костей Педжета
 БП — болезнь Пика

ДТ МРТ — диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография
 КБД — кортикобазальная дегенерация
 ЛВД — лобно-височная деменция (frontotemporal dementia; FTD)
 ЛВД-TDP — ЛВД с трансактивным ДНК-связывающим белком
 ЛВД-tau — Тау-позитивный вариант ЛВД

3	Richter H. Eine besondere Art von Stirnhirnschwund mit Verblödung. <i>Z. Neurol.</i> 1918;38:127–159.	Richter H. Eine besondere Art von Stirnhirnschwund mit Verblödung. <i>Z. Neurol.</i> 1918;38:127–159.
4	Gans A. Betrachtungen über art und ausbreitung des krankhaften prozesses in einem Fall von Pickscher atrophie des stirnhirns. <i>Z. ges Neurol. Psychiat.</i> 1923;80:10–28.	Gans A. Betrachtungen über art und ausbreitung des krankhaften prozesses in einem fall von Pickscher atrophie des stirnhirns. <i>Z. ges Neurol. Psychiat.</i> 1923;80:10–28.
5	Van Mansvelt J. Piek's disease. A syndrome of lobar cerebral atrophy, its clinico-anatomical and histopathological types. Thesis University Utrecht, 1954.	Van Mansvelt J. Piek's disease. A syndrome of lobar cerebral atrophy, its clinico-anatomical and histopathological types. Thesis University Utrecht, 1954.
6	Constantinidis J., Richard J., Tissot R. Pick's disease: histological and clinical correlations. <i>Eur. Neurol.</i> 1974;11:208–217.	Constantinidis J., Richard J., Tissot R. Pick's disease: histological and clinical correlations. <i>Eur. Neurol.</i> 1974;11:208–217.
7	Mesulam M.M. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. <i>Ann. Neurol.</i> 1982;11:592–598.	Mesulam M.M. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. <i>Ann. Neurol.</i> 1982;11:592–598.
8	Morris J.C., Cole M., Banker B.Q., Wright D. Hereditary dysphasic dementia and the Pick-Alzheimer spectrum. <i>Ann. Neurol.</i> 1984. Oct;16(4):455–466. doi: 10.1002/ana.410160407	Morris J.C., Cole M., Banker B.Q., Wright D. Hereditary dysphasic dementia and the Pick-Alzheimer spectrum. <i>Ann. Neurol.</i> 1984. Oct;16(4):455–466. doi: 10.1002/ana.410160407
9	Brun A. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. I. Neuropathology. <i>Arch. Gerontol. Geriatr.</i> 1987;6:193–208.	Brun A. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. I. Neuropathology. <i>Arch. Gerontol. Geriatr.</i> 1987;6:193–208.
10	Neary D., Snowden J.S., Northen B., Goulding P. Dementia of frontal lobe type. <i>J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.</i> 1988;51:353–361.	Neary D., Snowden J.S., Northen B., Goulding P. Dementia of frontal lobe type. <i>J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.</i> 1988;51:353–361.
11	Miller B.L., Cummings J.L., Villanueva-Meyer J., Boone K., Mehninger C.M., Lesser I.M., Mena I. Frontal lobe degeneration: clinical, neuropsychological, and SPECT characteristics. <i>Neurology.</i> 1991 Sep;41(9):1374–1382.	Miller B.L., Cummings J.L., Villanueva-Meyer J., Boone K., Mehninger C.M., Lesser I.M., Mena I. Frontal lobe degeneration: clinical, neuropsychological, and SPECT characteristics. <i>Neurology.</i> 1991 Sep;41(9):1374–1382.
12	Lund and Manchester Groups Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. <i>J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.</i> 1994;57:416–418.	Lund and Manchester Groups Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. <i>J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.</i> 1994;57:416–418.
13	Neary D., Snowden J.S., Gustafson L., Passant U., Stuss D., Black S., Freedman M., Kertesz A., Robert P.H., Albert M., Boone K., Miller B.L., Cummings J., Benson D.F. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. <i>Neurology.</i> 1998; Dec;51(6):1546–1554.	Neary D., Snowden J.S., Gustafson L., Passant U., Stuss D., Black S., Freedman M., Kertesz A., Robert P.H., Albert M., Boone K., Miller B.L., Cummings J., Benson D.F. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. <i>Neurology.</i> 1998; Dec;51(6):1546–1554.
14	Rascovsky K., Hodges J.R., Knopman D., Mendez M.F., Kramer J.H., Van Swieten J.C., Seelaar H., Dopper E.G.P., Onyike C.U., Hillis A., Josephs K.A., Boeve B.F., Kertesz A., Seeley W.W., Rankin K., Johnson J.K., Tempini M.-L.G., Rosen H., Neuhaus J., Latham C., Lee A.S., Kipps C.M., Lillo P., Piguet O., Rohrer J.D., Rössor M., Galasko D., Salmon D.P., Black S.E., Mesulam M., Weintraub S., Dickerson B.C., Diehl-Schmid J., Pasquier F., Deramecourt V., Lebert F., Pijnenburg Y., Chow T.W., Manes F., Grafman J., Cappa S.F., Freedman M., Warren J.D., Fox N.C., Grossman M., Miller B.L. Sensitivity of diagnostic criteria in autopsy-confirmed patients with behavioral variant Frontotemporal Dementia (bvFTD): First Report of the International bvFTD Criteria Consortium (FTDC). <i>Neurology.</i> 2011;76:A262–263.	Rascovsky K., Hodges J.R., Knopman D., Mendez M.F., Kramer J.H., Van Swieten J.C., Seelaar H., Dopper E.G.P., Onyike C.U., Hillis A., Josephs K.A., Boeve B.F., Kertesz A., Seeley W.W., Rankin K., Johnson J.K., Tempini M.-L.G., Rosen H., Neuhaus J., Latham C., Lee A.S., Kipps C.M., Lillo P., Piguet O., Rohrer J.D., Rössor M., Galasko D., Salmon D.P., Black S.E., Mesulam M., Weintraub S., Dickerson B.C., Diehl-Schmid J., Pasquier F., Deramecourt V., Lebert F., Pijnenburg Y., Chow T.W., Manes F., Grafman J., Cappa S.F., Freedman M., Warren J.D., Fox N.C., Grossman M., Miller B.L. Sensitivity of diagnostic criteria in autopsy-confirmed patients with behavioral variant Frontotemporal Dementia (bvFTD): First Report of the International bvFTD Criteria Consortium (FTDC). <i>Neurology.</i> 2011;76:A262–263.
15	Knopman D.S., Boeve B.F., Parisi J.E., Dickson D.W., Smith G.E., Ivnik R.J., Josephs K.A., Petersen R.C. Antemortem diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. <i>Ann. neurol.</i> 2005;57:480–488. doi: 10.1002/ana.20425	Knopman D.S., Boeve B.F., Parisi J.E., Dickson D.W., Smith G.E., Ivnik R.J., Josephs K.A., Petersen R.C. Antemortem diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. <i>Ann. neurol.</i> 2005;57:480–488. doi: 10.1002/ana.20425
16	Mendez M.F., Shapira J.S., McMurtray A., Licht E., Miller B.L. Accuracy of the clinical evaluation for frontotemporal dementia. <i>Arch. Neurol.</i> 2007;64:830–835. doi: 10.1001/archneur.64.6.830	Mendez M.F., Shapira J.S., McMurtray A., Licht E., Miller B.L. Accuracy of the clinical evaluation for frontotemporal dementia. <i>Arch. Neurol.</i> 2007;64:830–835. doi: 10.1001/archneur.64.6.830
17	Piguet O., Hornberger M., Shelley B.P., Kipps C.M., Hodges J.R. Sensitivity of current criteria for the diagnosis of behavioral variant frontotemporal dementia. <i>Neurology.</i> 2009;72:732–737. doi: 10.1212/01.wnl.0000343004.98599.45	Piguet O., Hornberger M., Shelley B.P., Kipps C.M., Hodges J.R. Sensitivity of current criteria for the diagnosis of behavioral variant frontotemporal dementia. <i>Neurology.</i> 2009;72:732–737. doi: 10.1212/01.wnl.0000343004.98599.45
18	Pijnenburg Y.A., Mulder J.L., van Swieten J.C., Uitdehaag B.M., Stevens M., Scheltens P., Jonker C. Diagnostic accuracy of consensus diagnostic criteria for frontotemporal dementia in a memory clinic population. <i>Dement. Geriatr. Cogn. Disord.</i> 2008;25:157–64. doi: 10.1159/000112852	Pijnenburg Y.A., Mulder J.L., van Swieten J.C., Uitdehaag B.M., Stevens M., Scheltens P., Jonker C. Diagnostic accuracy of consensus diagnostic criteria for frontotemporal dementia in a memory clinic population. <i>Dement. Geriatr. Cogn. Disord.</i> 2008;25:157–64. doi: 10.1159/000112852
19	Snowden J.S., Thompson J.C., Stopford C.L., Richardson A.M., Gerhard A., Neary D., Mann D.M. The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. <i>Brain.</i> 2011;134:2478–2492. doi: 10.1093/brain/awr189	Snowden J.S., Thompson J.C., Stopford C.L., Richardson A.M., Gerhard A., Neary D., Mann D.M. The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. <i>Brain.</i> 2011;134:2478–2492. doi: 10.1093/brain/awr189
20	Yolande A.L. Pijnenburg. New diagnostic criteria for the behavioural variant dementia. <i>European Neurological Review. Touch Briffing.</i> 2011:234–237. doi: http://doi.org/10.17925/ENR.2011.06.04.234	Yolande A.L. Pijnenburg. New diagnostic criteria for the behavioural variant dementia. <i>European Neurological Review. Touch Briffing.</i> 2011:234–237. doi: http://doi.org/10.17925/ENR.2011.06.04.234
21	Román G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T., Cummings J.L., Masdeu J.C., García J.H., Amaducci L., Orgogozo J.M., Brun A., Hofman A., Moody D.M., O'Brien M.D., Yamaguchi T., Grafman J., Drayer B.P., Bennett D.A., Fisher M., Ogata J., Kokmen E., Bermejo F. & 11 others. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. <i>Neurology.</i> 1993;43:250–260.	Román G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T., Cummings J.L., Masdeu J.C., García J.H., Amaducci L., Orgogozo J.M., Brun A., Hofman A., Moody D.M., O'Brien M.D., Yamaguchi T., Grafman J., Drayer B.P., Bennett D.A., Fisher M., Ogata J., Kokmen E., Bermejo F. & 11 others. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. <i>Neurology.</i> 1993;43:250–260.

22	McKeith I.G., Dickson D.W., Lowe J., Emre M., O'Brien J.T., Feldman H., Cummings J., Duda J.E., Lippa C., Perry E.K., Aarsland D., Arai H., Ballard C.G., Boeve B., Burn D.J., Costa D., Del Ser T., Dubois B., Galasko D., Gauthier S., Goetz C.G., Gomez-Tortosa E., Halliday G., Hansen L.A., Hardy J., Iwatsubo T., Kalaria R.N., Kaufer D., Kenny R.A., Korczyn A., Kosaka K., Lee V.M., Lees A., Litvan I., Londos E., Lopez O.L., Minoshima S., Mizuno Y., Molina J.A., Mukaetova-Ladinska E.B., Pasquier F., Perry R.H., Schulz J.B., Trojanowski J.Q., Yamada M. Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. <i>Neurology</i> . 2005; 65:1863–1872. doi: 10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1	McKeith I.G., Dickson D.W., Lowe J., Emre M., O'Brien J.T., Feldman H., Cummings J., Duda J.E., Lippa C., Perry E.K., Aarsland D., Arai H., Ballard C.G., Boeve B., Burn D.J., Costa D., Del Ser T., Dubois B., Galasko D., Gauthier S., Goetz C.G., Gomez-Tortosa E., Halliday G., Hansen L.A., Hardy J., Iwatsubo T., Kalaria R.N., Kaufer D., Kenny R.A., Korczyn A., Kosaka K., Lee V.M., Lees A., Litvan I., Londos E., Lopez O.L., Minoshima S., Mizuno Y., Molina J.A., Mukaetova-Ladinska E.B., Pasquier F., Perry R.H., Schulz J.B., Trojanowski J.Q., Yamada M. Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. <i>Neurology</i> . 2005; 65:1863–1872. doi: 10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1
23	McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H., Hyman B.T., Jack C.R. Jr., Kawas C.H., Klunk W.E., Koroshetz W.J., Manly J.J., Mayeux R., Mohs R.C., Morris J.C., Rossor M.N., Scheltens P., Carrillo M.C., Thies B., Weintraub S., Phelps C.H. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. <i>Alzheimers Dement</i> . 2011;7:263–269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005	McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H., Hyman B.T., Jack C.R. Jr., Kawas C.H., Klunk W.E., Koroshetz W.J., Manly J.J., Mayeux R., Mohs R.C., Morris J.C., Rossor M.N., Scheltens P., Carrillo M.C., Thies B., Weintraub S., Phelps C.H. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. <i>Alzheimers Dement</i> . 2011;7:263–269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
24	Johnson J.K., Diehl J., Mendez M.F., Neuhaus J., Shapira J.S., Forman M., Chute D.J., Roberson E.D., Pace-Savitsky C., Neumann M., Chow T.W., Rosen H.J., Forstl H., Kurz A., Miller B.L. Frontotemporal lobar degeneration; demographic characteristics of 353 patients. <i>Arch. Neurol</i> . 2005;62:925–930. doi: 10.1001/archneur.62.6.925	Johnson J.K., Diehl J., Mendez M.F., Neuhaus J., Shapira J.S., Forman M., Chute D.J., Roberson E.D., Pace-Savitsky C., Neumann M., Chow T.W., Rosen H.J., Forstl H., Kurz A., Miller B.L. Frontotemporal lobar degeneration; demographic characteristics of 353 patients. <i>Arch. Neurol</i> . 2005;62:925–930. doi: 10.1001/archneur.62.6.925
25	Rascovsky K., Hodges J.R., Knopman D.S., Mendez M.F., Kramer J.H., Neuhaus J., van Swieten J.C., Seelaar H., Dopper E.G., Onyike C.U., Hillis A.E., Josephs K.A., Boeve B.F., Kertesz A., Seeley W.W., Rankin K.P., Johnson J.K., Gorno-Tempini M.L., Rosen H., Prileau-Latham C.E., Lee A., Kipps C.M., Lillo P., Piguet O., Rohrer J.D., Rossor M.N., Warren J.D., Fox N.C., Galasko D., Salmon D.P., Black S.E., Mesulam M., Weintraub S., Dickerson B.C., Diehl-Schmid J., Pasquier F., Deramecourt V., Lebert F., Pijnenburg Y., Chow T.W., Manes F., Grafman J., Cappa S.F., Freedman M., Grossman M., Miller B.L. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. <i>Brain</i> . 2011;134:2456–2477. doi: 10.1093/brain/awr179	Rascovsky K., Hodges J.R., Knopman D.S., Mendez M.F., Kramer J.H., Neuhaus J., van Swieten J.C., Seelaar H., Dopper E.G., Onyike C.U., Hillis A.E., Josephs K.A., Boeve B.F., Kertesz A., Seeley W.W., Rankin K.P., Johnson J.K., Gorno-Tempini M.L., Rosen H., Prileau-Latham C.E., Lee A., Kipps C.M., Lillo P., Piguet O., Rohrer J.D., Rossor M.N., Warren J.D., Fox N.C., Galasko D., Salmon D.P., Black S.E., Mesulam M., Weintraub S., Dickerson B.C., Diehl-Schmid J., Pasquier F., Deramecourt V., Lebert F., Pijnenburg Y., Chow T.W., Manes F., Grafman J., Cappa S.F., Freedman M., Grossman M., Miller B.L. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. <i>Brain</i> . 2011;134:2456–2477. doi: 10.1093/brain/awr179
26	Garcin B., Lillo P., Hornberger M., Piguet O., Dawson K., Nestor P.J., Hodges J.R. Determinants of survival in behavioral variant frontotemporal dementia. <i>Neurology</i> . 2009;73:1656–1661. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c1dee7	Garcin B., Lillo P., Hornberger M., Piguet O., Dawson K., Nestor P.J., Hodges J.R. Determinants of survival in behavioral variant frontotemporal dementia. <i>Neurology</i> . 2009;73:1656–1661. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c1dee7
27	Rascovsky K., Grossman M. Clinical diagnostic criteria and classification controversies in frontotemporal lobar degeneration. <i>Int. Rev. Psychiatry</i> . 2013;25:145–158. doi: 10.3109/09540261.2013.763341	Rascovsky K., Grossman M. Clinical diagnostic criteria and classification controversies in frontotemporal lobar degeneration. <i>Int. Rev. Psychiatry</i> . 2013;25:145–158. doi: 10.3109/09540261.2013.763341
28	Seeley W.W., Crawford R., Rascovsky K., Kramer J.H., Weiner M., Miller B.L., Gorno-Tempini M.L. Frontal paralimbic network atrophy in very mild behavioral variant frontotemporal dementia. <i>Arch. Neurol</i> . 2008;65:249–255. doi: 10.1001/archneur.2007.38	Seeley W.W., Crawford R., Rascovsky K., Kramer J.H., Weiner M., Miller B.L., Gorno-Tempini M.L. Frontal paralimbic network atrophy in very mild behavioral variant frontotemporal dementia. <i>Arch. Neurol</i> . 2008;65:249–255. doi: 10.1001/archneur.2007.38
29	Rosen H.J., Gorno-Tempini M.L., Goldman W.P. et al. Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. <i>Neurology</i> . 2002;58:198–208.	Rosen H.J., Gorno-Tempini M.L., Goldman W.P. et al. Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. <i>Neurology</i> . 2002;58:198–208.
30	Boccardi M., Sabatelli F., Laakso M.P., Testa C., Rossi R., Beltramello A., Soininen H., Frisoni G.B. Frontotemporal dementia as a neural system disease. <i>Neurobiol. Aging</i> . 2005;26:37–44. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.02.019	Boccardi M., Sabatelli F., Laakso M.P., Testa C., Rossi R., Beltramello A., Soininen H., Frisoni G.B. Frontotemporal dementia as a neural system disease. <i>Neurobiol. Aging</i> . 2005;26:37–44. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.02.019
31	Schroeter M.L., Raczka K., Neumann J., von Cramon D.Y. Neural networks in frontotemporal dementia: a meta-analysis. <i>Neurobiol. Aging</i> . 2008;29:418–426. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.023	Schroeter M.L., Raczka K., Neumann J., von Cramon D.Y. Neural networks in frontotemporal dementia: a meta-analysis. <i>Neurobiol. Aging</i> . 2008;29:418–426. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.023
32	Rabinovici G.D., Seeley W.W., Kim E.J., Gorno-Tempini M.L., Rascovsky K., Pagliaro T.A., Allison S.C., Halabi C., Kramer J.H., Johnson J.K., Weiner M.W., Forman M.S., Trojanowski J.Q., Dearmond S.J., Miller B.L., Rosen H.J. Distinct MRI atrophy patterns in autopsy-proven Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. <i>Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement</i> . 2007;22:474–488. doi: 10.1177/1533317507308779	Rabinovici G.D., Seeley W.W., Kim E.J., Gorno-Tempini M.L., Rascovsky K., Pagliaro T.A., Allison S.C., Halabi C., Kramer J.H., Johnson J.K., Weiner M.W., Forman M.S., Trojanowski J.Q., Dearmond S.J., Miller B.L., Rosen H.J. Distinct MRI atrophy patterns in autopsy-proven Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. <i>Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement</i> . 2007;22:474–488. doi: 10.1177/1533317507308779
33	Rosen H.J., Allison S.C., Schauer G.F., Gorno-Tempini M.L., Weiner M.W., Miller B.L. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. <i>Brain</i> . 2005;128:2612–2625. doi: 10.1093/brain/awh628	Rosen H.J., Allison S.C., Schauer G.F., Gorno-Tempini M.L., Weiner M.W., Miller B.L. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. <i>Brain</i> . 2005;128:2612–2625. doi: 10.1093/brain/awh628
34	Woolley J.D., Khan B.K., Murthy N.K., Miller B.L., Rankin K.P. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease; rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. <i>Clin. Psychiatry</i> . 2011;72:126–133. doi: 10.4088/JCP.10m06382oli	Woolley J.D., Khan B.K., Murthy N.K., Miller B.L., Rankin K.P. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease; rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. <i>Clin. Psychiatry</i> . 2011;72:126–133. doi: 10.4088/JCP.10m06382oli
35	Hodges J.R., Patterson K., Oxbury S., Funnell E. Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. <i>Brain</i> . 1992;115:1783–1806.	Hodges J.R., Patterson K., Oxbury S., Funnell E. Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. <i>Brain</i> . 1992;115:1783–1806.

36	Snowden J.S., Neary D., Mann D.M., Goulding P.J., Testa H.J. Progressive language disorder due to lobar atrophy. <i>Ann. Neurol.</i> 1992;31:174–183.	Snowden J.S., Neary D., Mann D.M., Goulding P.J., Testa H.J. Progressive language disorder due to lobar atrophy. <i>Ann. Neurol.</i> 1992;31:174–183.
37	Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S., Kertesz A., Mendez M., Cappa S.F., Ogar J.M., Rohrer J.D., Black S., Boeve B.F., Manes F., Dronkers N.F., Vandenberghe R., Rascovsky K., Patterson K., Miller B.L., Knopman D.S., Hodges J.R., Mesulam M.M., Grossman M. Classification of primary progressive aphasia and its variants. <i>Neurology.</i> 2011;76:1006–1014. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6	Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S., Kertesz A., Mendez M., Cappa S.F., Ogar J.M., Rohrer J.D., Black S., Boeve B.F., Manes F., Dronkers N.F., Vandenberghe R., Rascovsky K., Patterson K., Miller B.L., Knopman D.S., Hodges J.R., Mesulam M.M., Grossman M. Classification of primary progressive aphasia and its variants. <i>Neurology.</i> 2011;76:1006–1014. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6
38	Ikeda M., Patterson K., Graham K.S., Ralph M.A., Hodges J.R. A horse different colour: Do patient with semantic dementia recognize different versions of the object as the same? <i>Neuropsychologia.</i> 2006;44:566–575. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.07.006	Ikeda M., Patterson K., Graham K.S., Ralph M.A., Hodges J.R. A horse different colour: Do patient with semantic dementia recognize different versions of the object as the same? <i>Neuropsychologia.</i> 2006;44:566–575. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.07.006
39	Brambati S.M., Ogar J., Neuhaus J., Miller B.L., Corno-Tempini M.L. Reading disorders in primary progressive aphasia: a behavioral and neuroimaging study. <i>Neuropsychologia.</i> 2009;47(8–9):1893–1900. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.033	Brambati S.M., Ogar J., Neuhaus J., Miller B.L., Corno-Tempini M.L. Reading disorders in primary progressive aphasia: a behavioral and neuroimaging study. <i>Neuropsychologia.</i> 2009;47(8–9):1893–1900. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.033
40	Meteyard L., Patterson K. The relation between content and structure in language production: an analysis of speech errors in semantic dementia. <i>Brain Lang.</i> 2009;110(3):121–134. doi: 10.1016/j.bandl.2009.03.007	Meteyard L., Patterson K. The relation between content and structure in language production: an analysis of speech errors in semantic dementia. <i>Brain Lang.</i> 2009;110(3):121–134. doi: 10.1016/j.bandl.2009.03.007
41	Wilson S.M., Henry M.L., Besbris M., Ogar J.M., Dronkers N.F., Jarrold W., Miller B.L., Gorno-Tempini M.L. Connected speech production in three variants of primary progressive aphasia. <i>Brain.</i> 2010;133(Pt 7):2069–2088. doi: 10.1093/brain/awq129	Wilson S.M., Henry M.L., Besbris M., Ogar J.M., Dronkers N.F., Jarrold W., Miller B.L., Gorno-Tempini M.L. Connected speech production in three variants of primary progressive aphasia. <i>Brain.</i> 2010;133(Pt 7):2069–2088. doi: 10.1093/brain/awq129
42	Mesulam M.M., Wieneke C., Hurley R., Rademaker A., Thompson C.K., Weintraub S., Rogalski E.J. Words and objects at the tip of the left temporal lobe in primary progressive aphasia. <i>Brain.</i> 2013;139(Pt 2):601–618. doi: 10.1093/brain/awt336	Mesulam M.M., Wieneke C., Hurley R., Rademaker A., Thompson C.K., Weintraub S., Rogalski E.J. Words and objects at the tip of the left temporal lobe in primary progressive aphasia. <i>Brain.</i> 2013;139(Pt 2):601–618. doi: 10.1093/brain/awt336
43	Gainotti G. Why are the right and left hemisphere conceptual representations different? <i>Behav. Neurol.</i> 2014;2014:603134. doi: 10.1155/2014/603134	Gainotti G. Why are the right and left hemisphere conceptual representations different? <i>Behav. Neurol.</i> 2014;2014:603134. doi: 10.1155/2014/603134
44	Wilson S.M., Brambati S.M., Henry R.G., Handwerker D.A., Agosta F., Miller B.L., Wilkins D.P., Ogar J.M., Gorno-Tempini M.L. The neural basis of surface dyslexia in semantic dementia. <i>Brain.</i> 2009;132(Pt 1):71–86. doi: 10.1093/brain/awn300	Wilson S.M., Brambati S.M., Henry R.G., Handwerker D.A., Agosta F., Miller B.L., Wilkins D.P., Ogar J.M., Gorno-Tempini M.L. The neural basis of surface dyslexia in semantic dementia. <i>Brain.</i> 2009;132(Pt 1):71–86. doi: 10.1093/brain/awn300
45	Gorno-Tempini M.L., Murray R.C., Rankin K.P., Weiner M.W., Miller B.L. Clinical, cognitive and anatomical evolution from nonfluent progressive aphasia to corticobasal syndrome: a case report. <i>Neurocase.</i> 2004;10(6):426–436. doi: 10.1080/13554790490894011	Gorno-Tempini M.L., Murray R.C., Rankin K.P., Weiner M.W., Miller B.L. Clinical, cognitive and anatomical evolution from nonfluent progressive aphasia to corticobasal syndrome: a case report. <i>Neurocase.</i> 2004;10(6):426–436. doi: 10.1080/13554790490894011
46	Agosta F., Henry R.G., Migliaccio R., Neuhaus J., Miller B.L., Dronkers N.F., Brambati S.M., Filippi M., Ogar J.M., Wilson S.M., Gorno-Tempini M.L. Language networks in semantic dementia. <i>Brain.</i> 2010;133(Pt 1):286–299. doi: 10.1093/brain/awp233	Agosta F., Henry R.G., Migliaccio R., Neuhaus J., Miller B.L., Dronkers N.F., Brambati S.M., Filippi M., Ogar J.M., Wilson S.M., Gorno-Tempini M.L. Language networks in semantic dementia. <i>Brain.</i> 2010;133(Pt 1):286–299. doi: 10.1093/brain/awp233
47	Mummery C.J., Patterson K., Price C.J., Ashburner J., Frackowiak R.S.J., Hodges J.R. A voxel-based morphometry study of semantic dementia: relationship between temporal lobe atrophy and semantic dementia. <i>Ann. Neurol.</i> 2000;47:36–45.	Mummery C.J., Patterson K., Price C.J., Ashburner J., Frackowiak R.S.J., Hodges J.R. A voxel-based morphometry study of semantic dementia: relationship between temporal lobe atrophy and semantic dementia. <i>Ann. Neurol.</i> 2000;47:36–45.
48	Galton C.J., Patterson K., Graham K., Lambon-Ralph M.A., Williams G., Antoun N., Sahakian B.J., Hodges J.R. Differing patterns of temporal atrophy in Alzheimer's disease and semantic dementia. <i>Neurology.</i> 2001;57(2):216–225.	Galton C.J., Patterson K., Graham K., Lambon-Ralph M.A., Williams G., Antoun N., Sahakian B.J., Hodges J.R. Differing patterns of temporal atrophy in Alzheimer's disease and semantic dementia. <i>Neurology.</i> 2001;57(2):216–225.
49	Chan D., Fox N.C., Scahill R.I., Crum W.R., Whitwell J.L., Leschizner G., Rossor A.M., Stevens J.M., Cipolotti L., Rossor M.N. Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. <i>Ann. Neurol.</i> 2001;49(4):433–442.	Chan D., Fox N.C., Scahill R.I., Crum W.R., Whitwell J.L., Leschizner G., Rossor A.M., Stevens J.M., Cipolotti L., Rossor M.N. Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. <i>Ann. Neurol.</i> 2001;49(4):433–442.
50	Rosen H.J., Allison S.C., Ogar J.M., Amici S., Rose K., Dronkers N., Miller B.L., Gorno-Tempini M.L. Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasia. <i>Neurology.</i> 2006;67(10):1752–1756. doi: 10.1212/01.wnl.0000247630.29222.34	Rosen H.J., Allison S.C., Ogar J.M., Amici S., Rose K., Dronkers N., Miller B.L., Gorno-Tempini M.L. Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasia. <i>Neurology.</i> 2006;67(10):1752–1756. doi: 10.1212/01.wnl.0000247630.29222.34
51	Diehl J., Grimmer T., Drzezga A., Riemenschneider M., Forstl H., Kurz A. Cerebral metabolic patterns at early stages of frontotemporal dementia and semantic dementia. A PET study. <i>Neurobiol. Aging.</i> 2004;25(8):1051–1056. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2003.10.007	Diehl J., Grimmer T., Drzezga A., Riemenschneider M., Forstl H., Kurz A. Cerebral metabolic patterns at early stages of frontotemporal dementia and semantic dementia. A PET study. <i>Neurobiol. Aging.</i> 2004;25(8):1051–1056. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2003.10.007
52	Galantucci S., Tartaglia M.C., Wilson S.M., Henry M.L., Filippi M., Agosta F., Dronkers N.F., Henry R.G., Ogar J.M., Miller B.L., Gorno-Tempini M.L. White matter damage in primary progressive aphasia: a diffusion tensor tractography study. <i>Brain.</i> 2011;134(Pt 10):3011–3029. doi: 10.1093/brain/awr099	Galantucci S., Tartaglia M.C., Wilson S.M., Henry M.L., Filippi M., Agosta F., Dronkers N.F., Henry R.G., Ogar J.M., Miller B.L., Gorno-Tempini M.L. White matter damage in primary progressive aphasia: a diffusion tensor tractography study. <i>Brain.</i> 2011;134(Pt 10):3011–3029. doi: 10.1093/brain/awr099
53	Whitwell J.L., Avula R., Senjem M.L., Kantarci K., Weigand S.D., Samikoglu A., Edmonson H.A., Vemuri P., Knopman D.S., Boeve B.F., Petersen R.C., Josephs K.A., Jack C.R. Jr. Gray and white matter water diffusion in the syndromic variants of frontotemporal demen-	Whitwell J.L., Avula R., Senjem M.L., Kantarci K., Weigand S.D., Samikoglu A., Edmonson H.A., Vemuri P., Knopman D.S., Boeve B.F., Petersen R.C., Josephs K.A., Jack C.R. Jr. Gray and white matter water diffusion in the syndromic variants of frontotemporal demen-

	tia. <i>Neurology</i> . 2010;74(16):1279–1287. doi: 10.1212/WNL.0b013e-3181d9edde	tia. <i>Neurology</i> . 2010;74(16):1279–1287. doi: 10.1212/WNL.0b013e-3181d9edde
54	Josephs K.A., Whitwell J.L., Knopman D.S., Boeve B.F., Vemuri P., Senjem M.L., Parisi J.E., Ivnik R.J., Dickson D.W., Petersen R.C., Jack C.R. Jr. Two distinct subtypes of right temporal variant frontotemporal dementia. <i>Neurology</i> . 2009;73(18):1443–1450. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bf9945	Josephs K.A., Whitwell J.L., Knopman D.S., Boeve B.F., Vemuri P., Senjem M.L., Parisi J.E., Ivnik R.J., Dickson D.W., Petersen R.C., Jack C.R. Jr. Two distinct subtypes of right temporal variant frontotemporal dementia. <i>Neurology</i> . 2009;73(18):1443–1450. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bf9945
55	Mackenzie I.R., Neumann M., Baborie A., Sampathu D.M., Du Plessis D., Jaros E., Perry R.H., Trojanowski J.Q., Mann D.M., Lee V.M. A harmonized classification system for FTLD-TDP pathology. <i>Acta Neuropathol</i> . 2011;122(1):111–113. doi: 10.1007/s00401-011-0845-8	Mackenzie I.R., Neumann M., Baborie A., Sampathu D.M., Du Plessis D., Jaros E., Perry R.H., Trojanowski J.Q., Mann D.M., Lee V.M. A harmonized classification system for FTLD-TDP pathology. <i>Acta Neuropathol</i> . 2011;122(1):111–113. doi: 10.1007/s00401-011-0845-8
56	Hodges J.R., Mitchell J., Dawson K., Spillantini M.G., Xuereb J.H., McMonagle P., Nestor P.J., Patterson K. Semantic dementia: demography, familial factors and survival in a consecutive series of 100 cases. <i>Brain</i> . 2010;133(Pt I):300–306. doi: 10.1093/brain/awp248	Hodges J.R., Mitchell J., Dawson K., Spillantini M.G., Xuereb J.H., McMonagle P., Nestor P.J., Patterson K. Semantic dementia: demography, familial factors and survival in a consecutive series of 100 cases. <i>Brain</i> . 2010;133(Pt I):300–306. doi: 10.1093/brain/awp248
57	Knibb J.A., Xuereb J.H., Patterson K., Hodges J.R. Clinical and pathological characterization of progressive aphasia. <i>Ann. Neurol</i> . 2006;59:156–165. doi: 10.1002/ana.20700	Knibb J.A., Xuereb J.H., Patterson K., Hodges J.R. Clinical and pathological characterization of progressive aphasia. <i>Ann. Neurol</i> . 2006;59:156–165. doi: 10.1002/ana.20700
58	Gorno-Tempini M.L., Dronkers N.F., Rankin K.P., Ogar J.M., Phen-grasamy L., Rosen H.J., Johnson J.K., Weiner M.W., Miller B.L. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. <i>Ann. Neurol</i> . 2004;55:335–346. doi: 10.1002/ana.10825	Gorno-Tempini M.L., Dronkers N.F., Rankin K.P., Ogar J.M., Phen-grasamy L., Rosen H.J., Johnson J.K., Weiner M.W., Miller B.L. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. <i>Ann. Neurol</i> . 2004;55:335–346. doi: 10.1002/ana.10825
59	Rogalski E., Cobia D., Harrison T.M., Wieneke C., Weintraub S., Mesulam M.M. Progression of language decline and cortical atrophy in subtypes of primary progressive aphasia. <i>Neurology</i> . 2011;76:1804–1810. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821ccd3c	Rogalski E., Cobia D., Harrison T.M., Wieneke C., Weintraub S., Mesulam M.M. Progression of language decline and cortical atrophy in subtypes of primary progressive aphasia. <i>Neurology</i> . 2011;76:1804–1810. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821ccd3c
60	Cappa S.F., Perani D., Messa C., Miozzo A., Fazio F. Varieties of progressive non-fluent aphasia. <i>Ann. N. Y. Acad. Sci</i> . 1996;777:243–284.	Cappa S.F., Perani D., Messa C., Miozzo A., Fazio F. Varieties of progressive non-fluent aphasia. <i>Ann. N. Y. Acad. Sci</i> . 1996;777:243–284.
61	Grossman M. The non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia. <i>Lancet Neurol</i> . 2012;11(6):545–555. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70099-6	Grossman M. The non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia. <i>Lancet Neurol</i> . 2012;11(6):545–555. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70099-6
62	Ogar J.M., Willock S., Baldo J., Wilkins D., Ludy C., Dronkers N. Clinical and anatomical correlates of apraxia of speech. <i>Brain Lang</i> . 2006;97:343–350. doi: 10.1016/j.bandl.2006.01.008	Ogar J.M., Willock S., Baldo J., Wilkins D., Ludy C., Dronkers N. Clinical and anatomical correlates of apraxia of speech. <i>Brain Lang</i> . 2006;97:343–350. doi: 10.1016/j.bandl.2006.01.008
63	Ogar J.M., Dronkers N.F., Brambati S.M., Miller B.L., Gorno-Tempini M.L. Progressive nonfluent aphasia and its characteristic motor speech deficits. <i>Alzheimer Dis. Assoc. Disord</i> . 2007;21:S23–30. doi: 10.1097/WAD.0b013e31815d19fe	Ogar J.M., Dronkers N.F., Brambati S.M., Miller B.L., Gorno-Tempini M.L. Progressive nonfluent aphasia and its characteristic motor speech deficits. <i>Alzheimer Dis. Assoc. Disord</i> . 2007;21:S23–30. doi: 10.1097/WAD.0b013e31815d19fe
64	Josephs K.A., Duffy J.R., Strand E.A., Whitwell J.L., Layton K.F., Parisi J.E., Hauser M.E., Witte R.J., Boeve B.F., Knopman D.S., Dickson D.W., Jack C.R.Jr., Petersen R.C. Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. <i>Brain</i> . 2006;129:1385–1398. doi: 10.1093/brain/awl078	Josephs K.A., Duffy J.R., Strand E.A., Whitwell J.L., Layton K.F., Parisi J.E., Hauser M.E., Witte R.J., Boeve B.F., Knopman D.S., Dickson D.W., Jack C.R.Jr., Petersen R.C. Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. <i>Brain</i> . 2006;129:1385–1398. doi: 10.1093/brain/awl078
65	Benson D.F., Ardila A. Aphasia: A clinical perspective. Oxford, England: Oxford University Press; 1996.	Benson D.F., Ardila A. Aphasia: A clinical perspective. Oxford, England: Oxford University Press; 1996.
66	Hillis A.E., Oh S., Ken L. Deterioration of naming nouns versus verbs in primary progressive aphasia. <i>Ann. Neurol</i> . 2004;55:268–275. doi: 10.1002/ana.10812	Hillis A.E., Oh S., Ken L. Deterioration of naming nouns versus verbs in primary progressive aphasia. <i>Ann. Neurol</i> . 2004;55:268–275. doi: 10.1002/ana.10812
67	Gorno-Tempini M.L., Ogar J.M., Brambati S.M., Wang P., Jeong J.H., Rankin K.P., Dronkers N.P., Miller B.L. Anatomical correlates of early mutism in progressive nonfluent aphasia. <i>Neurology</i> . 2006;67:1849–1851. doi: 10.1212/01.wnl.0000237038.55627.5b	Gorno-Tempini M.L., Ogar J.M., Brambati S.M., Wang P., Jeong J.H., Rankin K.P., Dronkers N.P., Miller B.L. Anatomical correlates of early mutism in progressive nonfluent aphasia. <i>Neurology</i> . 2006;67:1849–1851. doi: 10.1212/01.wnl.0000237038.55627.5b
68	Gorno-Tempini M.L., Brambati S.M., Ginex V., Ogar J., Dronkers N.F., Marcone A., Perani D., Garibotto V., Cappa S.F., Miller B.L. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. <i>Neurology</i> . 2008;71(16):1227–1234. doi: 10.1212/01.wnl.0000320506.79811.da	Gorno-Tempini M.L., Brambati S.M., Ginex V., Ogar J., Dronkers N.F., Marcone A., Perani D., Garibotto V., Cappa S.F., Miller B.L. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. <i>Neurology</i> . 2008;71(16):1227–1234. doi: 10.1212/01.wnl.0000320506.79811.da
69	Бэддели А. Рабочая память // Психология памяти / Под ред. Ю.Б. Гиппенрейтер, В.Я. Романова. 3-е изд. М.: Астрель, 2008.	Bjeddeli A. Rabochaja pamjat' // Psihologija pamjati / Pod red. Ju.B. Gippenrejter, V.Ja. Romanova. 3-e izd. M.: Astrel', 2008. (In Russ.).
70	Charles D., Olm C., Powers J., Ash S., Irwin D.J., McMillan C.T., Rascovsky K., Grossman M. Grammatical comprehension deficits in non-fluent/agrammatic primary progressive aphasia. <i>Neurol. Neurosurg. Psychiatry</i> . 2014;85(3):249–256. doi: 10.1136/jnnp-2013-305749	Charles D., Olm C., Powers J., Ash S., Irwin D.J., McMillan C.T., Rascovsky K., Grossman M. Grammatical comprehension deficits in non-fluent/agrammatic primary progressive aphasia. <i>Neurol. Neurosurg. Psychiatry</i> . 2014;85(3):249–256. doi: 10.1136/jnnp-2013-305749
71	Kohn S.E. Conduction Aphasia. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates; 1992.	Kohn S.E. Conduction Aphasia. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates; 1992.
72	Sapolsky D., Bakkour A., Negreira A., Nalipinski P., Weintraub S., Mesulam M.M., Caplan D., Dickerson B.C. Cortical neuroanatomic correlates of symptom severity in primary progressive aphasia. <i>Neurology</i> . 2010;75(4):358–366. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ea15e8	Sapolsky D., Bakkour A., Negreira A., Nalipinski P., Weintraub S., Mesulam M.M., Caplan D., Dickerson B.C. Cortical neuroanatomic correlates of symptom severity in primary progressive aphasia. <i>Neurology</i> . 2010;75(4):358–366. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ea15e8
73	Josephs K.A., Duffy J.R., Fossett T.R., Strand E.A., Claassen D.O., Whitwell J.L., Peller P.J. Fluorodeoxyglucose F18 positron emission tomography in progressive apraxia of speech and primary	Josephs K.A., Duffy J.R., Fossett T.R., Strand E.A., Claassen D.O., Whitwell J.L., Peller P.J. Fluorodeoxyglucose F18 positron emission tomography in progressive apraxia of speech and primary

	progressive aphasia variants. <i>Arch. Neurol.</i> 2010;67(5):596–605. doi: 10.1001/archneurol.2010.78	progressive aphasia variants. <i>Arch. Neurol.</i> 2010;67(5):596–605. doi: 10.1001/archneurol.2010.78
74	Rabinovici G.D., Jagust W.J., Furst A.J., Ogar J.M., Racine C.A., Mormino E.C., O'Neil J.P., Lal R.A., Dronkers N.F., Miller B.L., Gorno-Tempini M.L. Abeta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. <i>Ann Neurol.</i> 2008;64(4):388–401. doi: 10.1002/ana.21451	Rabinovici G.D., Jagust W.J., Furst A.J., Ogar J.M., Racine C.A., Mormino E.C., O'Neil J.P., Lal R.A., Dronkers N.F., Miller B.L., Gorno-Tempini M.L. Abeta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. <i>Ann Neurol.</i> 2008;64(4):388–401. doi: 10.1002/ana.21451
75	Mesulam M., Wicklund A., Johnson N., Rogalski E., Léger G.C., Rademaker A., Weintraub S., Bigio E.H. Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. <i>Ann. Neurol.</i> 2008;63(6):709–719. doi: 10.1002/ana.21388	Mesulam M., Wicklund A., Johnson N., Rogalski E., Léger G.C., Rademaker A., Weintraub S., Bigio E.H. Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. <i>Ann. Neurol.</i> 2008;63(6):709–719. doi: 10.1002/ana.21388
76	Teichmann M., Kas A., Boutet C., Ferrieux S., Nogues M., Samri D., Rogan C., Dormont D., Dubois B., Migliaccio R. Deciphering logopenic primary progressive aphasia: a clinical, imaging and biomarker investigation. <i>Brain.</i> 2013;136(Pt II):3474–3488. doi: 10.1093/brain/awt266	Teichmann M., Kas A., Boutet C., Ferrieux S., Nogues M., Samri D., Rogan C., Dormont D., Dubois B., Migliaccio R. Deciphering logopenic primary progressive aphasia: a clinical, imaging and biomarker investigation. <i>Brain.</i> 2013;136(Pt II):3474–3488. doi: 10.1093/brain/awt266
77	Sajjadi S.A., Patterson K., Arnold R.J., Watson P.C., Nestor P.J. Primary progressive aphasia: a tale of two syndromes and the rest. <i>Neurology.</i> 2012;78(21):1670–1677. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182574f79	Sajjadi S.A., Patterson K., Arnold R.J., Watson P.C., Nestor P.J. Primary progressive aphasia: a tale of two syndromes and the rest. <i>Neurology.</i> 2012;78(21):1670–1677. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182574f79
78	Rohrer J.D., Rossor M.N., Warren J.D. Alzheimer's pathology in primary progressive aphasia. <i>Neurobiol. Aging.</i> 2012;33(4):744–752. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.020	Rohrer J.D., Rossor M.N., Warren J.D. Alzheimer's pathology in primary progressive aphasia. <i>Neurobiol. Aging.</i> 2012;33(4):744–752. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.020
79	Hodges' Frontotemporal Dementia. 2nd ed. / Ed. C. Bradford. Dickerson Cambridge. University press. 2016.	Hodges' Frontotemporal Dementia. 2nd ed. / Ed. C. Bradford. Dickerson Cambridge. University press. 2016.
80	Международная классификация болезней (10-й пересмотр) — МКБ-10: Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике / Пер. на рус. яз. под ред. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. ВОЗ, Россия, СПб., 1994.	Mezhdunarodnaja klassifikacija boleznej (10-j peresmotr) — МКБ-10: Klassifikacija psihicheskikh i povedencheskikh rasstrojstv. Klinicheskie opisaniya i ukazaniya po diagnostike / Per. na rus. jaz. pod red. Ju.L. Nullera, S.Ju. Cirkina. VOZ, Rossija, SPb., 1994. (In Russ.).
81	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
82	WHO. Dementia fact sheet. March, 2015. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/ (accessed Nov 10, 2014).	WHO. Dementia fact sheet. March, 2015. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/ (accessed Nov 10, 2014).
83	Vieira R.T., Caixeta L., Machado S., Silva A.C., Nardi A.E., Arias-Carrión O., Carta M.G. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. <i>Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health.</i> 2013;9:88–95. doi: 10.2174/1745017901309010088	Vieira R.T., Caixeta L., Machado S., Silva A.C., Nardi A.E., Arias-Carrión O., Carta M.G. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. <i>Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health.</i> 2013;9:88–95. doi: 10.2174/1745017901309010088
84	Ratnavalli E., Brayne C., Dawson K., Hodges J.R. The prevalence of fronto-temporal dementia. <i>Neurology.</i> 2002;58(11):1615–1621.	Ratnavalli E., Brayne C., Dawson K., Hodges J.R. The prevalence of fronto-temporal dementia. <i>Neurology.</i> 2002;58(11):1615–1621.
85	Knopman D.S., Roberts R.O. Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population. <i>J. Mol. Neurosci.</i> 2011;45(3):330–335. doi: 10.1007/s12031-011-9538-y	Knopman D.S., Roberts R.O. Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population. <i>J. Mol. Neurosci.</i> 2011;45(3):330–335. doi: 10.1007/s12031-011-9538-y
86	Lambert M.A., Bickel H., Prince M., Fratiglioni L., Von Strauss E., Frydecka D., Kiejna A., Georges J., Reynish E.L. Estimating the burden of early onset dementia; systematic review of disease prevalence. <i>Eur. J. Neurol.</i> 2014;21(4):563–569. doi: 10.1111/ene.12325	Lambert M.A., Bickel H., Prince M., Fratiglioni L., Von Strauss E., Frydecka D., Kiejna A., Georges J., Reynish E.L. Estimating the burden of early onset dementia; systematic review of disease prevalence. <i>Eur. J. Neurol.</i> 2014;21(4):563–569. doi: 10.1111/ene.12325
87	Hodges J.R., Davies R., Xuereb J., Kril J., Halliday G. Survival in frontotemporal dementia. <i>Neurology.</i> 2003;61:349–354.	Hodges J.R., Davies R., Xuereb J., Kril J., Halliday G. Survival in frontotemporal dementia. <i>Neurology.</i> 2003;61:349–354.
88	Bang J., Spina S., Miller B.L. Frontotemporal dementia. <i>Lancet.</i> 2015; 386:1672–1682. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00461-4	Bang J., Spina S., Miller B.L. Frontotemporal dementia. <i>Lancet.</i> 2015; 386:1672–1682. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00461-4
89	Михайлова Н.М., Гаврилова С.И. Альцгеймеровский центр — инновационная модель амбулаторной помощи пожилым больным с когнитивными расстройствами и деменцией. <i>Психиатрия.</i> 2016;(3):42–51.	Mihajlova N.M., Gavrilova S.I. Al'cgejmerovskij centr — innovacionnaja model' ambulatornoj pomoshhi pozhilym bol'nym s kognitivnymi rasstrojstvami i demenciej. <i>Psichiatrija.</i> 2016;(3):42–51. (In Russ.).
90	Le Ber I. Genetics of frontotemporal lobar degeneration: an update and diagnosis algorithm. <i>Rev. Neurol.</i> 2013;169:811–819. doi: 10.1016/j.neurol.2013.07.014	Le Ber I. Genetics of frontotemporal lobar degeneration: an update and diagnosis algorithm. <i>Rev. Neurol.</i> 2013;169:811–819. doi: 10.1016/j.neurol.2013.07.014
91	Rohrer J.D., Guerreiro R., Vandrovicova J., Uphill J., Reiman D., Beck J., Isaacs A.M., Authier A., Ferrari R., Fox N.C., Mackenzie I.R., Warren J.D., de Silva R., Holton J., Revesz T., Hardy J., Mead S., Rossor M.N. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. <i>Neurology.</i> 2009;73:1451–1456. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bf997a	Rohrer J.D., Guerreiro R., Vandrovicova J., Uphill J., Reiman D., Beck J., Isaacs A.M., Authier A., Ferrari R., Fox N.C., Mackenzie I.R., Warren J.D., de Silva R., Holton J., Revesz T., Hardy J., Mead S., Rossor M.N. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. <i>Neurology.</i> 2009;73:1451–1456. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bf997a
92	Le Ber I. Genetics of frontotemporal lobar degeneration: an update and diagnosis algorithm. <i>Rev. Neurol.</i> 2013;169:811–819. doi: 10.1016/j.neurol.2013.07.014	Le Ber I. Genetics of frontotemporal lobar degeneration: an update and diagnosis algorithm. <i>Rev. Neurol.</i> 2013;169:811–819. doi: 10.1016/j.neurol.2013.07.014
93	Goldman J.S., Rademakers R., Huey E.D., Boxer A.L., Mayeux R., Miller B.L., Boeve B.F. An algorithm for genetic testing of frontotemporal lobar degeneration. <i>Neurology.</i> 2011;76:475–483. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820a0d13	Goldman J.S., Rademakers R., Huey E.D., Boxer A.L., Mayeux R., Miller B.L., Boeve B.F. An algorithm for genetic testing of frontotemporal lobar degeneration. <i>Neurology.</i> 2011;76:475–483. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820a0d13
94	Rademakers R., Neumann M., Mackenzie I.R. Advances in understanding the molecular basis of frontotemporal dementia. <i>Nat. Rev. Neurol.</i> 2012;8(8):423–434. doi: 10.1038/nrneurol.2012.117	Rademakers R., Neumann M., Mackenzie I.R. Advances in understanding the molecular basis of frontotemporal dementia. <i>Nat. Rev. Neurol.</i> 2012;8(8):423–434. doi: 10.1038/nrneurol.2012.117

95	Hutton M., Lendon C.L., Rizzu P., Baker M., Froelich S., Houlden H., Pickering-Brown S., Chakraverty S., Isaacs A., Grover A., Hackett J., Adamson J., Lincoln S., Dickson D., Davies P., Petersen R.C., Stevens M., de Graaff E., Wauters E., van Baren J., Hillebrand M., Joosse M., Kwon J.M., Nowotny P., Che L.K., Norton J., Morris J.C., Reed L.A., Trojanowski J., Basun H., Lannfelt L., Neystat M., Fahn S., Dark F., Tannenber T., Dodd P.R., Hayward N., Kwok J.B., Schofield P.R., Andreadis A., Snowden J., Craufurd D., Neary D., Owen F., Oostra B.A., Hardy J., Goate A., van Swieten J., Mann D., Lynch T., Heutink P. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. <i>Nature</i> . 1998; 393(6686):702-705. doi: 10.1038/31508	Hutton M., Lendon C.L., Rizzu P., Baker M., Froelich S., Houlden H., Pickering-Brown S., Chakraverty S., Isaacs A., Grover A., Hackett J., Adamson J., Lincoln S., Dickson D., Davies P., Petersen R.C., Stevens M., de Graaff E., Wauters E., van Baren J., Hillebrand M., Joosse M., Kwon J.M., Nowotny P., Che L.K., Norton J., Morris J.C., Reed L.A., Trojanowski J., Basun H., Lannfelt L., Neystat M., Fahn S., Dark F., Tannenber T., Dodd P.R., Hayward N., Kwok J.B., Schofield P.R., Andreadis A., Snowden J., Craufurd D., Neary D., Owen F., Oostra B.A., Hardy J., Goate A., van Swieten J., Mann D., Lynch T., Heutink P. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. <i>Nature</i> . 1998; 393(6686):702-705. doi: 10.1038/31508
96	Gijssels I., Van Broeckhoven C., Cruts M. Granulin mutations associated with frontotemporal lobar degeneration and related disorders: an update. <i>Hum. Mutat.</i> 2008;29(12):1373-1386. doi: 10.1002/humu.20785	Gijssels I., Van Broeckhoven C., Cruts M. Granulin mutations associated with frontotemporal lobar degeneration and related disorders: an update. <i>Hum. Mutat.</i> 2008;29(12):1373-1386. doi: 10.1002/humu.20785
97	Shankaran S.S., Capell A., Hruscha A.T., Fellerer K., Neumann M., Schmid B., Haass C. Missense mutations in the progranulin gene linked to frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-immunoreactive inclusions reduce progranulin production and secretion. <i>J. Biol. Chem.</i> 2008;18;283(3):1744-1753. doi: 10.1074/jbc.M705115200	Shankaran S.S., Capell A., Hruscha A.T., Fellerer K., Neumann M., Schmid B., Haass C. Missense mutations in the progranulin gene linked to frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-immunoreactive inclusions reduce progranulin production and secretion. <i>J. Biol. Chem.</i> 2008;18;283(3):1744-1753. doi: 10.1074/jbc.M705115200
98	Toh H., Chitramuthu B.P., Bennett H.P., Bateman A. Structure, function, and mechanism of progranulin; the brain and beyond. <i>J. Mol. Neurosci.</i> 2011;45(3):538-548. doi: 10.1007/s12031-011-9569-4	Toh H., Chitramuthu B.P., Bennett H.P., Bateman A. Structure, function, and mechanism of progranulin; the brain and beyond. <i>J. Mol. Neurosci.</i> 2011;45(3):538-548. doi: 10.1007/s12031-011-9569-4
99	Tang W., Lu Y., Tian Q.Y., Zhang Y., Guo F.J., Liu G.Y., Syed N.M., Lai Y., Lin E.A., Kong L., Su J., Yin F., Ding A.H., Zanin-Zhorov A., Dustin M.L., Tao J., Craft J., Yin Z., Feng J.Q., Abramson S.B., Yu X.P., Liu C.J. The growth factor progranulin binds to TNF receptors and is therapeutic against inflammatory arthritis in mice. <i>Science</i> . 2011; 332(6028):478-484. doi: 10.1126/science.1199214	Tang W., Lu Y., Tian Q.Y., Zhang Y., Guo F.J., Liu G.Y., Syed N.M., Lai Y., Lin E.A., Kong L., Su J., Yin F., Ding A.H., Zanin-Zhorov A., Dustin M.L., Tao J., Craft J., Yin Z., Feng J.Q., Abramson S.B., Yu X.P., Liu C.J. The growth factor progranulin binds to TNF receptors and is therapeutic against inflammatory arthritis in mice. <i>Science</i> . 2011; 332(6028):478-484. doi: 10.1126/science.1199214
100	Miller Z.A., Rankin K.P., Graff-Radford N.R., Takada L.T., Sturm V.E., Cleveland C.M., Criswell L.A., Jaeger P.A., Stan T., Heggli K.A., Hsu S.C., Karydas A., Khan B.K., Grinberg L.T., Gorno-Tempini M.L., Boxer A.L., Rosen H.J., Kramer J.H., Coppola G., Geschwind D.H., Rademakers R., Seeley W.W., Wyss-Coray T., Miller B.L. TDP-43 frontotemporal lobar degeneration and autoimmune disease. <i>J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry</i> . 2013;84(9):956-962. doi: 10.1136/jnnp-2012-304644	Miller Z.A., Rankin K.P., Graff-Radford N.R., Takada L.T., Sturm V.E., Cleveland C.M., Criswell L.A., Jaeger P.A., Stan T., Heggli K.A., Hsu S.C., Karydas A., Khan B.K., Grinberg L.T., Gorno-Tempini M.L., Boxer A.L., Rosen H.J., Kramer J.H., Coppola G., Geschwind D.H., Rademakers R., Seeley W.W., Wyss-Coray T., Miller B.L. TDP-43 frontotemporal lobar degeneration and autoimmune disease. <i>J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry</i> . 2013;84(9):956-962. doi: 10.1136/jnnp-2012-304644
101	DeJesus-Hernandez M., Mackenzie I.R., Boeve B.F., Boxer A.L., Baker M., Rutherford N.J., Nicholson A.M., Finch N.A., Flynn H., Adamson J., Kouri N., Wojtas A., Sengdy P., Hsiung G.Y., Karydas A., Seeley W.W., Josephs K.A., Coppola G., Geschwind D.H., Wszolek Z.K., Feldman H., Knopman D.S., Petersen R.C., Miller B.L., Dickson D.W., Boylan K.B., Graff-Radford N.R., Rademakers R. Expanded GGGG-CC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9orf72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. <i>Neuron</i> . 2011;72(2):245-256. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.011	DeJesus-Hernandez M., Mackenzie I.R., Boeve B.F., Boxer A.L., Baker M., Rutherford N.J., Nicholson A.M., Finch N.A., Flynn H., Adamson J., Kouri N., Wojtas A., Sengdy P., Hsiung G.Y., Karydas A., Seeley W.W., Josephs K.A., Coppola G., Geschwind D.H., Wszolek Z.K., Feldman H., Knopman D.S., Petersen R.C., Miller B.L., Dickson D.W., Boylan K.B., Graff-Radford N.R., Rademakers R. Expanded GGGG-CC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9orf72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. <i>Neuron</i> . 2011;72(2):245-256. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.011
102	Renton A.E., Majounie E., Waite A., Simón-Sánchez J., Rollinson S., Gibbs J.R., Schymick J.C., Laaksovirta H., van Swieten J.C., Myllykangas L., Kalimo H., Paetau A., Abramson Y., Remes A.M., Kaganovich A., Scholz S.W., Duckworth J., Ding J., Harmer D.W., Hernandez D.G., Johnson J.O., Mok K., Ryten M., Trabzuni D., Guerreiro R.J., Orrell R.W., Neal J., Murray A., Pearson J., Jansen I.E., Sondervan D., Seelaar H., Blake D., Young K., Halliwell N., Callister J.B., Toulson G., Richardson A., Gerhard A., Snowden J., Mann D., Neary D., Nalls M.A., Peuralinna T., Jansson L., Isoviita V.M., Kaivorinne A.L., Hölttä-Vuori M., Ikonen E., Sulkava R., Benatar M., Wu J., Chiò A., Restagno G., Borghero G., Sabatelli M.; ITALSGEN Consortium, Heckerman D., Rogaeva E., Zinman L., Rothstein J.D., Sendtner M., Drepper C., Eichler E.E., Alkan C., Abdullaev Z., Pack S.D., Dutra A., Pak E., Hardy J., Singleton A., Williams N.M., Heutink P., Pickering-Brown S., Morris H.R., Tienari P.J., Traynor B.J. A hexanucleotide repeat expansion in C9orf72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. <i>Neuron</i> . 2011.Oct 20;72(2):257-268. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.010	Renton A.E., Majounie E., Waite A., Simón-Sánchez J., Rollinson S., Gibbs J.R., Schymick J.C., Laaksovirta H., van Swieten J.C., Myllykangas L., Kalimo H., Paetau A., Abramson Y., Remes A.M., Kaganovich A., Scholz S.W., Duckworth J., Ding J., Harmer D.W., Hernandez D.G., Johnson J.O., Mok K., Ryten M., Trabzuni D., Guerreiro R.J., Orrell R.W., Neal J., Murray A., Pearson J., Jansen I.E., Sondervan D., Seelaar H., Blake D., Young K., Halliwell N., Callister J.B., Toulson G., Richardson A., Gerhard A., Snowden J., Mann D., Neary D., Nalls M.A., Peuralinna T., Jansson L., Isoviita V.M., Kaivorinne A.L., Hölttä-Vuori M., Ikonen E., Sulkava R., Benatar M., Wu J., Chiò A., Restagno G., Borghero G., Sabatelli M.; ITALSGEN Consortium, Heckerman D., Rogaeva E., Zinman L., Rothstein J.D., Sendtner M., Drepper C., Eichler E.E., Alkan C., Abdullaev Z., Pack S.D., Dutra A., Pak E., Hardy J., Singleton A., Williams N.M., Heutink P., Pickering-Brown S., Morris H.R., Tienari P.J., Traynor B.J. A hexanucleotide repeat expansion in C9orf72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. <i>Neuron</i> . 2011.Oct 20;72(2):257-268. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.010
103	Lattante S., Rouleau G.A., Kabashi E. TARDBP and FUS mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis: summary and update. <i>Hum. Mutat.</i> 2013;34(6):812-826. doi: 10.1002/humu.22319	Lattante S., Rouleau G.A., Kabashi E. TARDBP and FUS mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis: summary and update. <i>Hum. Mutat.</i> 2013;34(6):812-826. doi: 10.1002/humu.22319
104	Duncan J.E., Goldstein L.S. The genetics of axonal transport and axonal transport disorders. <i>PLoS Genet.</i> 2006.Sep 29;2(9):e124. PMID 17009871 doi: 10.1371/journal.pgen.0020124	Duncan J.E., Goldstein L.S. The genetics of axonal transport and axonal transport disorders. <i>PLoS Genet.</i> 2006.Sep 29;2(9):e124. PMID 17009871 doi: 10.1371/journal.pgen.0020124
105	Golimbostok A., Cámpora N., Rojas J.I., Fernandez M.C., Elizondo C., Soriano E., Cristiano E. Cardiovascular risk factors and frontotemporal dementia: a case-control study. <i>Transl. Neuro.</i> 2014;3:13. doi: 10.1186/2047-9158-3-13	Golimbostok A., Cámpora N., Rojas J.I., Fernandez M.C., Elizondo C., Soriano E., Cristiano E. Cardiovascular risk factors and frontotemporal dementia: a case-control study. <i>Transl. Neuro.</i> 2014;3:13. doi: 10.1186/2047-9158-3-13

106	Borroni B., Alberici A., Agosti C., Premi E., Padovani A. Education plays a different role in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. <i>Int. J. Ger. Psychiatry</i> . 2008;23(8):796–80026. doi: 10.1002/gps.1974	Borroni B., Alberici A., Agosti C., Premi E., Padovani A. Education plays a different role in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. <i>Int. J. Ger. Psychiatry</i> . 2008;23(8):796–80026. doi: 10.1002/gps.1974
107	Nyberg J., Åberg M.A., Schiöler L., Nilsson M., Wallin A., Torén K., Kuhn H.G. Cardiovascular and cognitive fitness at age 18 and risk of early-onset dementia. <i>Brain</i> . 2014;137(Pt 5):1514–1523. doi: 10.1093/brain/awu041	Nyberg J., Åberg M.A., Schiöler L., Nilsson M., Wallin A., Torén K., Kuhn H.G. Cardiovascular and cognitive fitness at age 18 and risk of early-onset dementia. <i>Brain</i> . 2014;137(Pt 5):1514–1523. doi: 10.1093/brain/awu041
108	Barbier M., Camuzat A., Houot M., Clot F., Caroppo P., Clémence F., Rinaldi D., Pasquier F., Hannequin D., Pariente J., Larcher K., Brice A., Génin E., Sabbagh A., Le Ber I. Factors influencing the age at onset in familial frontotemporal lobar dementia Important weight of genetics. <i>Neurol. Genet</i> . 2017;3:e203. doi: 10.1212/NXG.0000000000000203	Barbier M., Camuzat A., Houot M., Clot F., Caroppo P., Clémence F., Rinaldi D., Pasquier F., Hannequin D., Pariente J., Larcher K., Brice A., Génin E., Sabbagh A., Le Ber I. Factors influencing the age at onset in familial frontotemporal lobar dementia Important weight of genetics. <i>Neurol. Genet</i> . 2017;3:e203. doi: 10.1212/NXG.0000000000000203
109	Boxer A.L., Boeve B.F. Frontotemporal dementia treatment: current symptomatic therapies and implications of recent genetic, biochemical, and neuroimaging studies. <i>Alzheimer Dis. Assoc. Disord</i> . 2007;21(4):S79–87. doi: 10.1097/WAD.0b013e31815c345e	Boxer A.L., Boeve B.F. Frontotemporal dementia treatment: current symptomatic therapies and implications of recent genetic, biochemical, and neuroimaging studies. <i>Alzheimer Dis. Assoc. Disord</i> . 2007;21(4):S79–87. doi: 10.1097/WAD.0b013e31815c345e
110	Nardell M., Tampi R.R. Pharmacological treatments for frontotemporal dementias: a systematic review of randomized controlled trials. <i>Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement</i> . 2014;29(2):123–132. doi: 10.1177/1533317513507375	Nardell M., Tampi R.R. Pharmacological treatments for frontotemporal dementias: a systematic review of randomized controlled trials. <i>Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement</i> . 2014;29(2):123–132. doi: 10.1177/1533317513507375
111	López-Pousa S., Calvó-Perxas L., Lejarreta S., Culléll M., Meléndez R., Hernández E., Bisbe J., Perkal H., Manzano A., Roig A.M., Turró-Garriga O., Vilalta-Franch J., Garre-Olmo J.; Registry of Dementias of Girona Study Group (ReDeGi Study Group). Use of antedementia drugs in frontotemporal lobar degeneration. <i>Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement</i> . 2012;27(4):260–266. doi: 10.1177/1533317512447887	López-Pousa S., Calvó-Perxas L., Lejarreta S., Culléll M., Meléndez R., Hernández E., Bisbe J., Perkal H., Manzano A., Roig A.M., Turró-Garriga O., Vilalta-Franch J., Garre-Olmo J.; Registry of Dementias of Girona Study Group (ReDeGi Study Group). Use of antedementia drugs in frontotemporal lobar degeneration. <i>Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement</i> . 2012;27(4):260–266. doi: 10.1177/1533317512447887
112	Huey E.D., Putnam K.T., Grafman J. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. <i>Neurology</i> . 2006;66(1):17–22. doi: 10.1212/01.wnl.0000191304.55196.4d	Huey E.D., Putnam K.T., Grafman J. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. <i>Neurology</i> . 2006;66(1):17–22. doi: 10.1212/01.wnl.0000191304.55196.4d
113	Swartz J.R., Miller B.L., Lesser I.M., Darby A.L. Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. <i>J. Clin. Psychiatry</i> . 1997;58(5):212–216.	Swartz J.R., Miller B.L., Lesser I.M., Darby A.L. Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. <i>J. Clin. Psychiatry</i> . 1997;58(5):212–216.
114	Mendez M.F. Frontotemporal dementia: therapeutic interventions. <i>Front. Neurol. Neurosci</i> . 2009;24:168–178. doi: 10.1159/000197896	Mendez M.F. Frontotemporal dementia: therapeutic interventions. <i>Front. Neurol. Neurosci</i> . 2009;24:168–178. doi: 10.1159/000197896
115	Fellgiebel A., Müller M.J., Hiemke C., Bartenstein P., Schreckenberger M. Clinical improvement in a case of frontotemporal dementia under aripiprazole treatment corresponds to partial recovery of disturbed frontal glucose metabolism. <i>World J. Biol. Psychiatry</i> . 2007;8(2):123–126. doi: 10.1080/15622970601016538	Fellgiebel A., Müller M.J., Hiemke C., Bartenstein P., Schreckenberger M. Clinical improvement in a case of frontotemporal dementia under aripiprazole treatment corresponds to partial recovery of disturbed frontal glucose metabolism. <i>World J. Biol. Psychiatry</i> . 2007;8(2):123–126. doi: 10.1080/15622970601016538
116	Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Griggio S, Bava A. Olanzapine as a treatment of neuropsychiatric disorders of Alzheimer's disease and other dementias: a 24-month follow-up of 68 patients. <i>Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement</i> . 2003;18(4):205–214. doi: 10.1177/153331750301800410	Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Griggio S, Bava A. Olanzapine as a treatment of neuropsychiatric disorders of Alzheimer's disease and other dementias: a 24-month follow-up of 68 patients. <i>Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement</i> . 2003;18(4):205–214. doi: 10.1177/153331750301800410
117	Mendez M.F., Shapira J.S., McMurtray A., Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. <i>Am. J. Geriatr. Psychiatry</i> . 2007;15(1):84–87. doi: 10.1097/01.JGP.0000231744.69631.33	Mendez M.F., Shapira J.S., McMurtray A., Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. <i>Am. J. Geriatr. Psychiatry</i> . 2007;15(1):84–87. doi: 10.1097/01.JGP.0000231744.69631.33
118	Kertesz A., Morlog D., Light M., Blair M., Davidson W., Jesso S., Brashear R. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. <i>Dement. Geriatr. Cogn. Disord</i> . 2008;25(2):178–185. doi: 10.1159/000113034	Kertesz A., Morlog D., Light M., Blair M., Davidson W., Jesso S., Brashear R. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. <i>Dement. Geriatr. Cogn. Disord</i> . 2008;25(2):178–185. doi: 10.1159/000113034
119	O'Brien J.T., Burns A.; BAP Dementia Consensus Group. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. <i>J. Psychopharmacol</i> . 2011;25(8):997–1019. doi: 10.1177/0269881110387547	O'Brien J.T., Burns A.; BAP Dementia Consensus Group. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. <i>J. Psychopharmacol</i> . 2011;25(8):997–1019. doi: 10.1177/0269881110387547
120	Mecocci P., Bladstrom A., Stender K. Effects of memantine on cognition in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: post-hoc analyses of ADAS-cog and SIB total and single-item scores from six randomized, double-blind, placebo-controlled studies. <i>Int. J. Geriatr. Psychiatry</i> . 2009;24(5):532–538. doi: 10.1002/gps.2226	Mecocci P., Bladstrom A., Stender K. Effects of memantine on cognition in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: post-hoc analyses of ADAS-cog and SIB total and single-item scores from six randomized, double-blind, placebo-controlled studies. <i>Int. J. Geriatr. Psychiatry</i> . 2009;24(5):532–538. doi: 10.1002/gps.2226
121	Ferris S., Ihl R., Robert P., Winblad B., Gatz G., Tennigkeit F., Gauthier S. Treatment effects of Memantine on language in moderate to severe Alzheimer's disease patients. <i>Alzheimers Dement</i> . 2009;5(5):369–374. doi: 10.1016/j.jalz.2009.05.604	Ferris S., Ihl R., Robert P., Winblad B., Gatz G., Tennigkeit F., Gauthier S. Treatment effects of Memantine on language in moderate to severe Alzheimer's disease patients. <i>Alzheimers Dement</i> . 2009;5(5):369–374. doi: 10.1016/j.jalz.2009.05.604
122	Grossberg G.T., Pejović V., Miller M.L., Graham S.M. Memantine therapy of behavioral symptoms in community-dwelling patients with moderate to severe Alzheimer's disease. <i>Dement. Geriatr. Cogn. Disord</i> . 2009;27(2):164–172. doi: 10.1159/000200013	Grossberg G.T., Pejović V., Miller M.L., Graham S.M. Memantine therapy of behavioral symptoms in community-dwelling patients with moderate to severe Alzheimer's disease. <i>Dement. Geriatr. Cogn. Disord</i> . 2009;27(2):164–172. doi: 10.1159/000200013

123	Swanberg M.M. Memantine for behavioral disturbances in frontotemporal dementia: a case series. <i>Alzheimer Dis. Assoc. Disord.</i> 2007;21(2):164–166. doi: 10.1097/WAD.0b013e318047df5d	Swanberg M.M. Memantine for behavioral disturbances in frontotemporal dementia: a case series. <i>Alzheimer Dis. Assoc. Disord.</i> 2007;21(2):164–166. doi: 10.1097/WAD.0b013e318047df5d
124	Boxer A.L., Knopman D.S., Kaufer D.I., Grossman M., Onyike C., Graf-Radford N., Mendez M., Kerwin D., Lerner A., Wu C.K., Koestler M., Shapira J., Sullivan K., Klepac K., Lipowski K., Ullah J., Fields S., Kramer J.H., Merrilees J., Neuhaus J., Mesulam M.M., Miller B.L. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2013;12(2):149–156. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70320-4	Boxer A.L., Knopman D.S., Kaufer D.I., Grossman M., Onyike C., Graf-Radford N., Mendez M., Kerwin D., Lerner A., Wu C.K., Koestler M., Shapira J., Sullivan K., Klepac K., Lipowski K., Ullah J., Fields S., Kramer J.H., Merrilees J., Neuhaus J., Mesulam M.M., Miller B.L. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2013;12(2):149–156. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70320-4
125	Chow T.W., Fam D., Graff-Guerrero A., Verhoeff N.P., Tang-Wai D.F., Masellis M., Black S.E., Wilson A.A., Houle S., Pollock B.G. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in semantic dementia after 6 months of memantine: an open-label pilot study. <i>Int. J. Geriatr. Psychiatry.</i> 2013;28(3):319–325. doi: 10.1002/gps.3832. Epub 2012 Jun 4	Chow T.W., Fam D., Graff-Guerrero A., Verhoeff N.P., Tang-Wai D.F., Masellis M., Black S.E., Wilson A.A., Houle S., Pollock B.G. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in semantic dementia after 6 months of memantine: an open-label pilot study. <i>Int. J. Geriatr. Psychiatry.</i> 2013;28(3):319–325. doi: 10.1002/gps.3832. Epub 2012 Jun 4
126	Kishi T., Matsunaga S., Iwata N. Memantine for the treatment of frontotemporal dementia: a meta-analysis. <i>Neuropsychiatr. Dis. Treat.</i> 2015;12(11):2883–2885. doi: 10.2147/NDT.S94430	Kishi T., Matsunaga S., Iwata N. Memantine for the treatment of frontotemporal dementia: a meta-analysis. <i>Neuropsychiatr. Dis. Treat.</i> 2015 12;11:2883-5. doi: 10.2147/NDT.S94430
127	Ikedo M., Shigenobu K., Fukuhara R., Hokoishi K., Maki N., Nebu A., Komori K., Tanabe H. Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptoms in FTLD patients. <i>Dement. Geriatr. Cogn. Disord.</i> 2004;17:117–121. doi: 10.1159/000076343	Ikedo M., Shigenobu K., Fukuhara R., Hokoishi K., Maki N., Nebu A., Komori K., Tanabe H. Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptoms in FTLD patients. <i>Dement. Geriatr. Cogn. Disord.</i> 2004;17:117–121. doi: 10.1159/000076343
128	Cummings J.L., Mega M., Gray K., Rosenberg-Thompson S., Carusi D.A., Gornbein J. The neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. <i>Neurology.</i> 1994;44(12):2308–2314.	Cummings J.L., Mega M., Gray K., Rosenberg-Thompson S., Carusi D.A., Gornbein J. The neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. <i>Neurology.</i> 1994;44(12):2308–2314.
129	Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State. A practical method of grading the cognitive state of patients for the clinician. <i>Journal of Psychiatry Research.</i> 1975;12(3):189–198.	Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State. A practical method of grading the cognitive state of patients for the clinician. <i>Journal of Psychiatry Research.</i> 1975;12(3):189–198.
130	Lebert F., Stekke W., Hasenbroekx C., Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomized, controlled trial with trazodone. <i>Dement. Geriatr. Cogn. Disord.</i> 2004;17:335–359. doi: 10.1159/000077171	Lebert F., Stekke W., Hasenbroekx C., Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomized, controlled trial with trazodone. <i>Dement. Geriatr. Cogn. Disord.</i> 2004;17:335–359. doi: 10.1159/000077171
131	Moretti R., Torre P., Antonello R.M., Cazzato G., Bava A. Frontotemporal dementia: Paroxetine as a possible treatment of behavioral symptoms. A randomized, controlled, open 14-month study. <i>Eur. Neurol.</i> 2003;18(4):205–214. doi: 10.1159/000067021	Moretti R., Torre P., Antonello R.M., Cazzato G., Bava A. Frontotemporal dementia: Paroxetine as a possible treatment of behavioral symptoms. A randomized, controlled, open 14-month study. <i>Eur. Neurol.</i> 2003;18(4):205–214. doi: 10.1159/000067021
132	Deakin J.B., Rahman S., Nestor P.J., Hodges J.R., Sahakian B.J. Paroxetine does not improve symptoms and impairs cognition in frontotemporal dementia: a double-blind randomized controlled trial. <i>Psychopharmacology.</i> 2004;172(4):400–408. doi: 10.1007/s00213-003-1686-5	Deakin J.B., Rahman S., Nestor P.J., Hodges J.R., Sahakian B.J. Paroxetine does not improve symptoms and impairs cognition in frontotemporal dementia: a double-blind randomized controlled trial. <i>Psychopharmacology.</i> 2004;172(4):400–408. doi: 10.1007/s00213-003-1686-5
133	Fellgiebel A., Müller M.J., Hiemke C., Bartenstein P., Schreckenberger M. Clinical improvement in a case of frontotemporal dementia under aripiprazole treatment corresponds to partial recovery of disturbed frontal glucose metabolism. <i>World J. Biol. Psychiatry.</i> 2007;8(2):123–126. doi: 10.1080/15622970601016538	Fellgiebel A., Müller M.J., Hiemke C., Bartenstein P., Schreckenberger M. Clinical improvement in a case of frontotemporal dementia under aripiprazole treatment corresponds to partial recovery of disturbed frontal glucose metabolism. <i>World J. Biol. Psychiatry.</i> 2007;8(2):123–126. doi: 10.1080/15622970601016538
134	Pijnenburg Y.A., Sampson E.L., Harvey R.J., Fox N.C., Rossor M.N. Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobar degeneration. <i>Int. J. Geriatr. Psychiatry.</i> 2003;18(1):67–72. doi: 10.1002/gps.774	Pijnenburg Y.A., Sampson E.L., Harvey R.J., Fox N.C., Rossor M.N. Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobar degeneration. <i>Int. J. Geriatr. Psychiatry.</i> 2003;18(1):67–72. doi: 10.1002/gps.774
135	Jesso S., Morlog D., Ross S., Pell M.D., Pasternak S.H., Mitchell D.G., Kertesz A., Finger E.C. The effects of oxytocin on social cognition and behaviour in frontotemporal dementia. <i>Brain.</i> 2011;134(Pt 9):2493–2501. doi: 10.1093/brain/awr171	Jesso S., Morlog D., Ross S., Pell M.D., Pasternak S.H., Mitchell D.G., Kertesz A., Finger E.C. The effects of oxytocin on social cognition and behaviour in frontotemporal dementia. <i>Brain.</i> 2011;134(Pt 9):2493–2501. doi: 10.1093/brain/awr171
136	Dolder C.R., Davis L.N., McKinsey J. Use of psychostimulants in patients with dementia. <i>Pharmacother.</i> 2010;44(10):1624–1632. doi: 10.1345/aph.1P341	Dolder C.R., Davis L.N., McKinsey J. Use of psychostimulants in patients with dementia. <i>Pharmacother.</i> 2010;44(10):1624–1632. doi: 10.1345/aph.1P341
137	Seeley W.W., Crawford R.K., Zhou J., Miller B.L., Greicius M.D. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. <i>Neuron.</i> 2009;62(1):42–52. doi: 10.1016/j.neuron.2009.03.024	Seeley W.W., Crawford R.K., Zhou J., Miller B.L., Greicius M.D. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. <i>Neuron.</i> 2009;62(1):42–52. doi: 10.1016/j.neuron.2009.03.024
138	Sanders D.W., Kaufman S.K., DeVos S.L., Sharma A.M., Mirbaha H., Li A., Barker S.J., Foley A.C., Thorpe J.R., Serpell L.C., Miller T.M., Grinberg L.T., Seeley W.W., Diamond M.I. Distinct tau prion strains propagate in cells and mice and define different tauopathies. <i>Neuron.</i> 2014;82(6):1271–1288. doi: 10.1016/j.neuron.2014.04.047	Sanders D.W., Kaufman S.K., DeVos S.L., Sharma A.M., Mirbaha H., Li A., Barker S.J., Foley A.C., Thorpe J.R., Serpell L.C., Miller T.M., Grinberg L.T., Seeley W.W., Diamond M.I. Distinct tau prion strains propagate in cells and mice and define different tauopathies. <i>Neuron.</i> 2014;82(6):1271–1288. doi: 10.1016/j.neuron.2014.04.047
139	Yanamandra K., Kfoury N., Jiang H., Mahan T.E., Ma S., Maloney S.E., Wozniak D.F., Diamond M.I., Holtzman D.M. Anti-tau antibodies that block tau aggregate seeding in vitro markedly decrease pathology and improve cognition <i>in vivo</i> . <i>Neuron.</i> 2013;80(2):402–414. doi: 10.1016/j.neuron.2013.07.046	Yanamandra K., Kfoury N., Jiang H., Mahan T.E., Ma S., Maloney S.E., Wozniak D.F., Diamond M.I., Holtzman D.M. Anti-tau antibodies that block tau aggregate seeding in vitro markedly decrease pathology and improve cognition <i>in vivo</i> . <i>Neuron.</i> 2013;80(2):402–414. doi: 10.1016/j.neuron.2013.07.046
140	Wischik C.M., Harrington C.R., Storey J.M. Tau-aggregation inhibitor therapy for Alzheimer's disease. <i>Biochem. Pharmacol.</i> 2014;88(4):529–539. doi: 10.1016/j.bcp.2013.12.008	Wischik C.M., Harrington C.R., Storey J.M. Tau-aggregation inhibitor therapy for Alzheimer's disease. <i>Biochem. Pharmacol.</i> 2014;88(4):529–539. doi: 10.1016/j.bcp.2013.12.008

141	Chan J.H., Lim S., Wong W.S. Antisense oligonucleotide: from design to therapeutic application. <i>Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology</i> . 2006;33(5-6):533-540. doi: 10.1111/j.1440-1681.2006.04403.x	Chan J.H., Lim S., Wong W.S. Antisense oligonucleotide: from design to therapeutic application. <i>Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology</i> . 2006;33(5-6):533-540. doi: 10.1111/j.1440-1681.2006.04403.x
142	Lagier-Tourenne C., Baughn M., Rigo F., Sun S., Liu P., Li H.R., Jiang J., Watt A.T., Chun S., Katz M., Qiu J., Sun Y., Ling S.C., Zhu Q., Polymenidou M., Drenner K., Artates J.W., McAlonis-Downes M., Markmiller S., Hutt K.R., Pizzo D.P., Cady J., Harms M.B., Baloh R.H., Vandenberg S.R., Yeo G.W., Fu X.D., Bennett C.F., Cleveland D.W., Ravits J. Targeted degradation of sense and antisense C9orf72 RNA foci as therapy for ALS and frontotemporal degeneration. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> . 2013;110:E4530-45339. doi: 10.1073/pnas.1318835110	Lagier-Tourenne C., Baughn M., Rigo F., Sun S., Liu P., Li H.R., Jiang J., Watt A.T., Chun S., Katz M., Qiu J., Sun Y., Ling S.C., Zhu Q., Polymenidou M., Drenner K., Artates J.W., McAlonis-Downes M., Markmiller S., Hutt K.R., Pizzo D.P., Cady J., Harms M.B., Baloh R.H., Vandenberg S.R., Yeo G.W., Fu X.D., Bennett C.F., Cleveland D.W., Ravits J. Targeted degradation of sense and antisense C9orf72 RNA foci as therapy for ALS and frontotemporal degeneration. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> . 2013;110:E4530-45339. doi: 10.1073/pnas.1318835110
143	DeVos S.L., Goncharoff D.K., Chen G., Kebodeaux C.S., Yamada K., Stewart F.R., Schuler D.R., Maloney S.E., Wozniak D.F., Rigo F., Bennett C.F., Cirrito J.R., Holtzman D.M., Miller T.M. Antisense reduction of tau in adult mice protects against seizures. <i>J. Neurosci</i> . 2013;33(31):12887-12897. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2107-13.2013	DeVos S.L., Goncharoff D.K., Chen G., Kebodeaux C.S., Yamada K., Stewart F.R., Schuler D.R., Maloney S.E., Wozniak D.F., Rigo F., Bennett C.F., Cirrito J.R., Holtzman D.M., Miller T.M. Antisense reduction of tau in adult mice protects against seizures. <i>J. Neurosci</i> . 2013;33(31):12887-12897. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2107-13.2013
144	Genik B., Sephton C.F., Dewey C.M., Xian X., Wei S., Yu K., Niu W., Coppola G., Coughlin S.E., Lee S.E., Dries D.R., Almeida S., Geschwind D.H., Gao F.B., Miller B.L., Farese R.V. Jr, Posner B.A., Yu G., Herz J. Suberoylanilide hydroxamic acid (vorinostat) up-regulates progranulin transcription: rational therapeutic approach to frontotemporal dementia. <i>J. Biol. Chem</i> . 2011;286(18):16101-16108. doi: 10.1074/jbc.M110.193433	Genik B., Sephton C.F., Dewey C.M., Xian X., Wei S., Yu K., Niu W., Coppola G., Coughlin S.E., Lee S.E., Dries D.R., Almeida S., Geschwind D.H., Gao F.B., Miller B.L., Farese R.V. Jr, Posner B.A., Yu G., Herz J. Suberoylanilide hydroxamic acid (vorinostat) up-regulates progranulin transcription: rational therapeutic approach to frontotemporal dementia. <i>J. Biol. Chem</i> . 2011;286(18):16101-16108. doi: 10.1074/jbc.M110.193433
145	Capell A., Liebscher S., Fellerer K., Brouwers N., Willem M., Lam-mich S., Gijssels I., Bittner T., Carlson A.M., Sasse F., Kunze B., Steinmetz H., Jansen R., Dormann D., Sleegers K., Cruts M., Hermis J., Van Broeckhoven C., Haass C. Rescue of progranulin deficiency associated with frontotemporal lobar degeneration by alkalinizing reagents and inhibition of vacuolar ATPase. <i>J. Neuro</i> . 2011;31(5):1885-1894. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5757-10.2011	Capell A., Liebscher S., Fellerer K., Brouwers N., Willem M., Lam-mich S., Gijssels I., Bittner T., Carlson A.M., Sasse F., Kunze B., Steinmetz H., Jansen R., Dormann D., Sleegers K., Cruts M., Hermis J., Van Broeckhoven C., Haass C. Rescue of progranulin deficiency associated with frontotemporal lobar degeneration by alkalinizing reagents and inhibition of vacuolar ATPase. <i>J. Neuro</i> . 2011;31(5):1885-1894. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5757-10.2011
146	Bang J., Spina S., Miller B.L. Frontotemporal dementia. <i>Lancet</i> . 2015;386(10004):1672-1682. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00461-4	Bang J., Spina S., Miller B.L. Frontotemporal dementia. <i>Lancet</i> . 2015;386(10004):1672-1682. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00461-4
147	Roberson E.D., Hesse J.H., Rose K.D., Slama H., Johnson J.K., Yaffe K., Forman M.S., Miller C.A., Trojanowski J.Q., Kramer J.H., Miller B.L. Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease. <i>Neurology</i> . 2005;65(5):719-725. doi: 10.1212/01.wnl.0000173837.82820.9f	Roberson E.D., Hesse J.H., Rose K.D., Slama H., Johnson J.K., Yaffe K., Forman M.S., Miller C.A., Trojanowski J.Q., Kramer J.H., Miller B.L. Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease. <i>Neurology</i> . 2005;65(5):719-725. doi: 10.1212/01.wnl.0000173837.82820.9f
148	Rascovsky K., Salmon D.P., Lipton A.M., Leverenz J.B., DeCarli C., Jagust W.J., Clark C.M., Mendez M.F., Tang-Wai D.F., Graff-Radford N.R., Galasko D. Rate of progression differs in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. <i>Neurology</i> . 2005;65(3):397-403. doi: 10.1212/01.wnl.0000171343.43314.6e	Rascovsky K., Salmon D.P., Lipton A.M., Leverenz J.B., DeCarli C., Jagust W.J., Clark C.M., Mendez M.F., Tang-Wai D.F., Graff-Radford N.R., Galasko D. Rate of progression differs in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. <i>Neurology</i> . 2005;65(3):397-403. doi: 10.1212/01.wnl.0000171343.43314.6e
149	Riedl L., Mackenzie I.R., Förstl H., Kurz A., Diehl-Schmid J. Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives. <i>Neuropsychiatr. Dis. Treat.</i> 2014;10:297-310. doi: 10.2147/NDT.S38706	Riedl L., Mackenzie I.R., Förstl H., Kurz A., Diehl-Schmid J. Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives. <i>Neuropsychiatr. Dis. Treat.</i> 2014;10:297-310.
150	Chiu W.Z., Kaat L.D., Seelaar H., Rosso S.M., Boon A.J., Kamp-horst W., van Swieten J.C. Survival in progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. <i>J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry</i> . 2010; 81(4):441-445. doi: 10.1136/jnnp.2009.195719	Chiu W.Z., Kaat L.D., Seelaar H., Rosso S.M., Boon A.J., Kamp-horst W., van Swieten J.C. Survival in progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. <i>J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry</i> . 2010; 81(4):441-445. doi: 10.1136/jnnp.2009.195719
151	Nunne-mann S., Last D., Schuster T., Förstl H., Kurz A., Diehl-Schmid J. Survival in a German population with frontotemporal lobar degeneration. <i>Neuroepidemiology</i> . 2011;37(3-4):160-165. doi: 10.1159/000331485	Nunne-mann S., Last D., Schuster T., Förstl H., Kurz A., Diehl-Schmid J. Survival in a German population with frontotemporal lobar degeneration. <i>Neuroepidemiology</i> . 2011;37(3-4):160-165. doi: 10.1159/000331485
152	Hodges J.R., Davies R., Xuereb J., Kril J., Halliday G. Survival in frontotemporal dementia. <i>Neurology</i> . 2003;61(3):349-354.	Hodges J.R., Davies R., Xuereb J., Kril J., Halliday G. Survival in frontotemporal dementia. <i>Neurology</i> . 2003;61(3):349-354.
153	Xie S.X., Forman M.S., Farmer J., Moore P., Wang Y., Wang X., Clark C.M., Coslett H.B., Chatterjee A., Arnold S.E., Rosen H., Kar-lawish J.H., Van Deerlin V.M., Lee V.M., Trojanowski J.Q., Grossman M. Factors associated with survival probability in autopsy-proven frontotemporal lobar degeneration. <i>J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry</i> . 2008;79(2):126-129. doi: 10.1136/jnnp.2006.110288	Xie S.X., Forman M.S., Farmer J., Moore P., Wang Y., Wang X., Clark C.M., Coslett H.B., Chatterjee A., Arnold S.E., Rosen H., Kar-lawish J.H., Van Deerlin V.M., Lee V.M., Trojanowski J.Q., Grossman M. Factors associated with survival probability in autopsy-proven frontotemporal lobar degeneration. <i>J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry</i> . 2008;79(2):126-129. doi: 10.1136/jnnp.2006.110288

Федорова Яна Борисовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ
E-mail: yfedorova@yandex.ru

Fedorova Yana — PhD, MD, candidate of medical sciences, senior researcher, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF
E-mail: yfedorova@yandex.ru

УДК 616.895.8

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-77-86-96

Негативные симптомы шизофрении: современные зарубежные концепции и патофизиологические механизмы. Ч. 1**Negative symptoms of schizophrenia: the conceptualization and pathophysiological mechanisms. Part 1****Павличенко А.В.**

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, РФ

Pavlichenko A.V.

A.I. Jevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, RF



86

Данный обзор подготовлен по материалам 25-го конгресса Европейской психиатрической ассоциации (апрель 2017 г., Флоренция) участником проекта «Восточноевропейская академия Всемирной психиатрической ассоциации и компании «Сервье» специально для психиатрических журналов Зоны 10 ВПА (East European Educational WPA — Servier Academy — «EEE WPA-Servier Academy»).

Концепция негативных расстройств претерпела существенные изменения в последние годы. Одними из значимых достижений в данной области стала дифференциация негативных расстройств на первичные (связанные с болезненным процессом) и вторичные (связанные с другими причинами, такими как позитивные симптомы, депрессия, побочные эффекты препаратов), а также выделение двух кластеров симптомов: абулии (включая отсутствие мотивации, ангедонию и снижение социальной активности) и снижения экспрессии (включая притупление аффекта и бедность речи), которые могут оказывать различное влияние на функциональные исходы болезни.

Ключевые слова: шизофрения; домены негативных расстройств; первичные и вторичные негативные симптомы

The conceptualization of negative symptoms has evolved in recent years; it is largely recognized that negative symptoms may be primary (related to the disease process) or secondary to other factors (i.e. positive symptoms, depression, side effects of drug treatment) and cluster in two dimensions: avolition (including amotivation, anhedonia and asociality) and deficit of expression (including affective flattening and alogia) that might have a different impact on functional outcome.

Keywords: schizophrenia; domains of negative symptoms; primary and secondary negative symptoms; pathophysiology

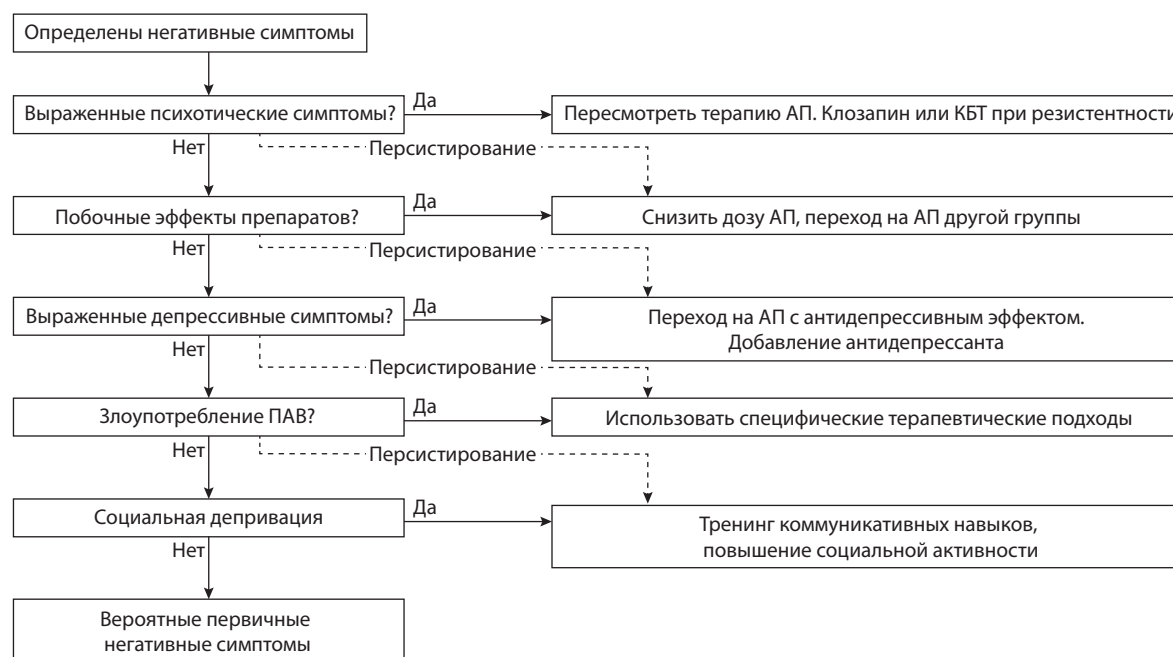
ВВЕДЕНИЕ

В классической психиатрии начала — середины XX в. негативные симптомы рассматривались как ключевые признаки шизофрении. С другой стороны, во второй половине XX в. отмечается снижение интереса к изучению негативных симптомов, и акцент в диагностике этого заболевания был сделан на психотических симптомах, которые легче идентифицировать в клинической практике. В последние годы отмечается оживление интереса исследователей к проблемам негативных расстройств и осознание того факта, что именно негативные расстройства могут быть связаны со снижением качества жизни, социального функционирования и исхода болезни в целом и, возможно, представляют отдельную нейробиологическую форму шизофрении. В конце 70-х гг. прошлого века британским исследователем Т. Crow [1] была предпринята попытка выделить негативный подтип шизофрении (тип II) на основании клинических аспектов болезни и ответа на антипсихотическую терапию (табл. 1). Признание ключевой роли негативных симптомов в отношении функциональных исходов на-

ходит все большее подтверждение в работах последних лет. Однако разнообразие в диагностических подходах, оценке и экспериментальных моделях негативных расстройств у разных исследователей существенно замедляет прогресс в данной области.

Хорошо известно, что негативные симптомы могут появляться значительно раньше психотических, а во время психотических состояний они могут маскироваться ими. Согласно эпидемиологическим данным, один или несколько негативных симптомов встречались у 57,6% амбулаторных больных шизофренией, а первичные негативные симптомы — у 12,9% больных [2]. У больных с первым психотическим эпизодом распространенность стойких негативных симптомов варьировала в диапазоне 3,8–31,5%, что объясняется различиями в дефиниции и оценке длительности этих симптомов [3]. В большом европейском исследовании EUFEST (European First Episode Schizophrenia Trial), включающем 345 пациентов, этот показатель составил 6,7% [4]. В течение первого года терапии стабильность первичных негативных симптомов оставалась низкой и заметно усиливалась в дальнейшем: в конце трехлетнего катамнестического

Схема 1. Адаптированный алгоритм выявления вторичных негативных симптомов [35]



того, какие признаки следует включить в дименсию «негативные расстройства»: бедность речи, притупленный аффект, ангедония, снижение социальных контактов и абулия. Концепции, оценки и экспериментальные модели негативных расстройств характеризуются разнообразием, и чтобы идентифицировать патофизиологические механизмы и эффективные стратегии лечения как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе, необходимо улучшить их определение и оценку. В последние годы была выдвинута концепция негативной, или дефицитарной, шизофрении и концепция «устойчивых негативных симптомов». Такой подход позволяет различать устойчивые и транзиторные негативные симптомы, однако требуется исключение основных видов вторичных негативных симптомов. Кроме того, эти концепции обладают другими преимуществами, такими как возможность использовать валидные рейтинговые шкалы

в повседневной клинической практике и обнаруживать тесную взаимосвязь основных симптомов, что позволит в будущем тестировать новые терапевтические подходы.

Исследования последних лет помогли лучше понять причины вторичных негативных симптомов, в частности, какую роль в генезе негативных симптомов играют психотические симптомы, депрессия, прием антипсихотиков, социальная депривация и злоупотребление ПАВ. Однако число исследований, направленных на изучение вторичных негативных симптомов, остается небольшим. Так как механизмы, лежащие в основе вторичных негативных симптомов пока изучены недостаточно, необходимы новые психопатологические инструменты для того, чтобы выделить домены негативных расстройств, связанные со специфическими причинами вторичных негативных симптомов.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1	Crow T.J. Positive and negative schizophrenia symptoms and the role of dopamine. <i>The British Journal of Psychiatry</i> . 1981;139(3):251–254. doi: 10.1192/bjp.139.3.251	Crow T.J. Positive and negative schizophrenia symptoms and the role of dopamine. <i>The British Journal of Psychiatry</i> . 1981;139(3):251–254. doi: 10.1192/bjp.139.3.251
2	Mäkinen J., Miettunen J., Isohanni M., Koponen H. Negative symptoms in schizophrenia: A review. <i>Nordic Journal of Psychiatry</i> . 2008;62(5):334–341. doi: 10.1080/08039480801959307	Mäkinen J., Miettunen J., Isohanni M., Koponen H. Negative symptoms in schizophrenia: A review. <i>Nordic Journal of Psychiatry</i> . 2008;62(5):334–341. doi: 10.1080/08039480801959307
3	Pogue-Geile M.F., Zubin J. Negative symptomatology and schizophrenia: A conceptual and empirical review. <i>International Journal of Mental Health</i> . 1987;16(4):3–45. doi: 10.1080/00207411.1987.11449074	Pogue-Geile M.F., & Zubin J. Negative symptomatology and schizophrenia: A conceptual and empirical review. <i>International Journal of Mental Health</i> . 1987;16(4):3–45. doi: 10.1080/00207411.1987.11449074
4	Galderisi S., Mucci A., Bitter I., Libiger J., Bucci P., Fleischacker W., for the EUFEST Study Group. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: Results from the European First Episode Schizophrenia Trial. <i>European Neuropsychopharmacology</i> . 2013;23(3):196–204. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.04.019	Galderisi S., Mucci A., Bitter I., Libiger J., Bucci P., Fleischacker W., for the EUFEST Study Group. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: Results from the European First Episode Schizophrenia Trial. <i>European Neuropsychopharmacology</i> . 2013;23(3):196–204. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.04.019
5	Chen L., Johnston J.A., Kinon B.J., Stauffer V., Succop P., Marques T.R., Ascher-Svanum H. The longitudinal interplay between negative and positive symptom trajectories in patients under antipsychotic treatment: a post hoc analysis of data from a randomized, 1-year pragmatic trial. <i>BMC Psychiatry</i> . 2013;13(1). doi: 10.1186/1471-244x-13-320	Chen L., Johnston J.A., Kinon B.J., Stauffer V., Succop P., Marques T.R., Ascher-Svanum H. The longitudinal interplay between negative and positive symptom trajectories in patients under antipsychotic treatment: a post hoc analysis of data from a randomized, 1-year pragmatic trial. <i>BMC Psychiatry</i> . 2013;13(1). doi: 10.1186/1471-244x-13-320

6	Cornblatt B., Obuchowski M. The hillside study of risk and early detection in schizophrenia: Early findings. <i>Schizophrenia Research</i> . 1998;29(1-2):10. doi: 10.1016/s0920-9964(97)88309-0	Cornblatt B., Obuchowski M. The hillside study of risk and early detection in schizophrenia: Early findings. <i>Schizophrenia Research</i> . 1998;29(1-2):10. doi: 10.1016/s0920-9964(97)88309-0
7	Kirkpatrick B., Fenton W.S., Carpenter W.T., Marder S.R. The NIMH-MATRICS Consensus Statement on Negative Symptoms. <i>Schizophrenia Bulletin</i> . 2006;32(2):214-219. doi: 10.1093/schbul/sbj053	Kirkpatrick B., Fenton W.S., Carpenter W.T., Marder S.R. The NIMH-MATRICS Consensus Statement on Negative Symptoms. <i>Schizophrenia Bulletin</i> . 2006;32(2):214-219. doi: 10.1093/schbul/sbj053
8	Carpenter Jr.W.T., Heinrichs D.W., Wagman A.M. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. <i>American Journal of Psychiatry</i> . 1988;145(5):578-583. doi: 10.1176/ajp.145.5.578	Carpenter Jr.W.T., Heinrichs D.W., Wagman A.M. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. <i>American Journal of Psychiatry</i> . 1988;145(5):578-583. doi: 10.1176/ajp.145.5.578
9	Galderisi S., Färden A., Kaiser S. Dissecting negative symptoms of schizophrenia: History, assessment, pathophysiological mechanisms and treatment. <i>Schizophrenia Research</i> . 2017;186:1-2. doi: 10.1016/j.schres.2016.04.046	Galderisi S., Färden A., Kaiser S. Dissecting negative symptoms of schizophrenia: History, assessment, pathophysiological mechanisms and treatment. <i>Schizophrenia Research</i> . 2017;186:1-2. doi: 10.1016/j.schres.2016.04.046
10	Buchanan R.W. Persistent negative symptoms in schizophrenia: An overview. <i>Schizophrenia Bulletin</i> . 2007;33(4):1013-1022. doi: 10.1093/schbul/sbl057	Buchanan R.W. Persistent negative symptoms in schizophrenia: An overview. <i>Schizophrenia Bulletin</i> . 2007;33(4):1013-1022. doi: 10.1093/schbul/sbl057
11	Galderisi S., Bucci P., Mucci A., Kirkpatrick B., Pini S., Rossi A., Maj M. Categorical and dimensional approaches to negative symptoms of schizophrenia: Focus on long-term stability and functional outcome. <i>Schizophrenia Research</i> . 2013;147(1):157-162. doi: 10.1016/j.schres.2013.03.020	Galderisi S., Bucci P., Mucci A., Kirkpatrick B., Pini S., Rossi A., Maj M. Categorical and dimensional approaches to negative symptoms of schizophrenia: Focus on long-term stability and functional outcome. <i>Schizophrenia Research</i> . 2013;147(1):157-162. doi: 10.1016/j.schres.2013.03.020
12	Couture S.M., Granholm E.L., Fish S.C. A path model investigation of neurocognition, theory of mind, social competence, negative symptoms and real-world functioning in schizophrenia. <i>Schizophrenia Research</i> . 2011;125(2-3):152-160. doi: 10.1016/j.schres.2010.09.020	Couture S.M., Granholm E.L., Fish S.C. A path model investigation of neurocognition, theory of mind, social competence, negative symptoms and real-world functioning in schizophrenia. <i>Schizophrenia Research</i> . 2011;125(2-3):152-160. doi: 10.1016/j.schres.2010.09.020
13	Galderisi S., Rossi A., Rocca P., Bertolino A., Mucci A., Bucci P. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. <i>World Psychiatry</i> . 2014;13(3):275-287. doi: 10.1002/wps.20167	Galderisi S., Rossi A., Rocca P., Bertolino A., Mucci A., Bucci P. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. <i>World Psychiatry</i> . 2014;13(3):275-287. doi: 10.1002/wps.20167
14	Strassnig M.T., Raykov T., O'Gorman C., Bowie C.R., Sabbag S., Durand D., Harvey P.D. Determinants of different aspects of everyday outcome in schizophrenia: The roles of negative symptoms, cognition, and functional capacity. <i>Schizophrenia Research</i> . 2015;165(1):76-82. doi: 10.1016/j.schres.2015.03.033	Strassnig M.T., Raykov T., O'Gorman C., Bowie C.R., Sabbag S., Durand D., Harvey P.D. Determinants of different aspects of everyday outcome in schizophrenia: The roles of negative symptoms, cognition, and functional capacity. <i>Schizophrenia Research</i> . 2015;165(1):76-82. doi: 10.1016/j.schres.2015.03.033
15	Stahl S.M., Buckley P.F. Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. <i>Acta Psychiatr. Scand.</i> 2007; Jan;115(1):4-11.	Stahl S.M., Buckley P.F. Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. <i>Acta Psychiatr. Scand.</i> 2007; Jan;115(1):4-11.
16	Kirkpatrick B., Strauss G.P., Nguyen L., Fischer B.A., Daniel D.G., Cienfuegos A., Marder S.R. The Brief Negative Symptom Scale: Psychometric properties. <i>Schizophrenia Bulletin</i> . 2010;37(2):300-305. doi: 10.1093/schbul/sbq059	Kirkpatrick B., Strauss G.P., Nguyen L., Fischer B.A., Daniel D.G., Cienfuegos A., Marder S.R. The Brief Negative Symptom Scale: Psychometric properties. <i>Schizophrenia Bulletin</i> . 2010;37(2):300-305. doi: 10.1093/schbul/sbq059
17	Kring A.M., Gur R.E., Blanchard J.J., Horan W.P., Reise S.P. The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): Final development and validation. <i>American Journal of Psychiatry</i> . 2013;170(2):165-172. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12010109	Kring A.M., Gur R.E., Blanchard J.J., Horan W.P., Reise S.P. The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): Final development and validation. <i>American Journal of Psychiatry</i> . 2013;170(2):165-172. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12010109
18	Lyne J., Renwick L., O'Donoghue B., Kinsella A., Malone K., Turner N., Clarke M. Negative symptom domain prevalence across diagnostic boundaries: The relevance of diagnostic shifts. <i>Psychiatry Research</i> . 2015;228(3):347-354. doi: 10.1016/j.psychres.2015.05.086	Lyne J., Renwick L., O'Donoghue B., Kinsella A., Malone K., Turner N., Clarke M. Negative symptom domain prevalence across diagnostic boundaries: The relevance of diagnostic shifts. <i>Psychiatry Research</i> . 2015;228(3):347-354. doi: 10.1016/j.psychres.2015.05.086
19	Kirkpatrick B. Developing concepts in negative symptoms. <i>The Journal of Clinical Psychiatry</i> . 2014;75(suppl. 1):3-7. doi: 10.4088/jcp.13049su1c.01	Kirkpatrick B. Developing concepts in negative symptoms. <i>The Journal of Clinical Psychiatry</i> . 2014;75(suppl. 1):3-7. doi: 10.4088/jcp.13049su1c.01
20	Chen L., Johnston J.A., Kinon B.J., Stauffer V., Succop P., Marques T.R., Ascher-Svanum H. The longitudinal interplay between negative and positive symptom trajectories in patients under antipsychotic treatment: a post hoc analysis of data from a randomized, 1-year pragmatic trial. <i>BMC Psychiatry</i> . 2013;13(1). doi: 10.1186/1471-244x-13-320	Chen L., Johnston J.A., Kinon B.J., Stauffer V., Succop P., Marques T.R., Ascher-Svanum H. The longitudinal interplay between negative and positive symptom trajectories in patients under antipsychotic treatment: a post hoc analysis of data from a randomized, 1-year pragmatic trial. <i>BMC Psychiatry</i> . 2013;13(1). doi: 10.1186/1471-244x-13-320
21	Kelley M.E., van Kammen D.P., Allen D.N. Empirical validation of primary negative symptoms: independence from effects of medication and psychosis. <i>Am. J. Psychiatry</i> . 1999;156:406-411.	Kelley M.E., van Kammen D.P., Allen D.N. Empirical validation of primary negative symptoms: independence from effects of medication and psychosis. <i>Am. J. Psychiatry</i> . 1999;156:406-411.
22	Tandon R., DeQuardo J.R. Phasic and enduring negative symptoms in schizophrenia: biological markers and relationship to outcome. <i>Schizophr. Res.</i> 2000;45:191-201.	Tandon R., DeQuardo J.R. Phasic and enduring negative symptoms in schizophrenia: biological markers and relationship to outcome. <i>Schizophr. Res.</i> 2000;45:191-201.
23	Siris S.G., Addington D., Azorin J.-M., Falloon I.R., Gerlach J., Hirsch S.R. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. <i>Schizophrenia Research</i> . 2001;47(2-3):185-197. doi: 10.1016/s0920-9964(00)00135-3	Siris S.G., Addington D., Azorin J.-M., Falloon I. R., Gerlach J., Hirsch S.R. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. <i>Schizophrenia Research</i> . 2001;47(2-3):185-197. doi: 10.1016/s0920-9964(00)00135-3
24	Kuck J., Zisook S. Negative symptomatology in schizophrenic outpatients. <i>The Journal of Nervous and Mental Disease</i> . 1992;180(8):510-515. doi: 10.1097/00005053-199208000-00006	Kuck J., Zisook S. Negative symptomatology in schizophrenic outpatients. <i>The Journal of Nervous and Mental Disease</i> . 1992;180(8):510-515. doi: 10.1097/00005053-199208000-00006

25	Lancon C. Study of the concurrent validity of the Calgary Depression Scale for Schizophrenics (CDSS). <i>Journal of Affective Disorders</i> . 2000; 58(2):107–115. doi: 10.1016/s0165-0327(99)00075-0	Lancon C. Study of the concurrent validity of the Calgary Depression Scale for Schizophrenics (CDSS). <i>Journal of Affective Disorders</i> . 2000; 58(2):107–115. doi: 10.1016/s0165-0327(99)00075-0
26	Siris S.G. Depression in schizophrenia: perspective in the era of «atypical» antipsychotic agents. <i>Am. J. Psychiatry</i> . 2000;157:1379–1389.	Siris S.G. Depression in schizophrenia: perspective in the era of «atypical» antipsychotic agents. <i>Am. J. Psychiatry</i> . 2000;157:1379–1389.
27	Lako I.M., Bruggeman R. A systematic review of instruments to measure depressive symptoms in patients with schizophrenia. <i>J. Affect. Disord.</i> 2012;140:38–47. doi: 10.1016/j.jad.2011.10.014	Lako I.M., Bruggeman R. A systematic review of instruments to measure depressive symptoms in patients with schizophrenia. <i>J. Affect. Disord.</i> 2012;140:38–47. doi: 10.1016/j.jad.2011.10.014
28	Leucht S., Arbtter D., Engel R.R., Kissling W., Davis J.M. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. <i>Molecular Psychiatry</i> . 2008;14(4):429–447. doi: 10.1038/sj.mp.4002136	Leucht S., Arbtter D., Engel R.R., Kissling W., Davis J.M. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. <i>Molecular Psychiatry</i> . 2008;14(4):429–447. doi: 10.1038/sj.mp.4002136
29	Hasan A., Falkai P., Wobrock T., Lieberman J., Glenthøj B., Gattaz W.F. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. <i>The World Journal of Biological Psychiatry</i> . 2015;16(3):142–170. doi: 10.3109/15622975.2015.1009163	Hasan A., Falkai P., Wobrock T., Lieberman J., Glenthøj B., Gattaz W.F. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. <i>The World Journal of Biological Psychiatry</i> . 2015;16(3):142–170. doi: 10.3109/15622975.2015.1009163
30	Pani L., Gessa G.L. The substituted benzamides and their clinical potential on dysthymia and on the negative symptoms of schizophrenia. <i>Molecular Psychiatry</i> . 2002;7(3):247–253. doi: 10.1038/sj.mp.4001040	Pani L., Gessa G.L. The substituted benzamides and their clinical potential on dysthymia and on the negative symptoms of schizophrenia. <i>Molecular Psychiatry</i> . 2002;7(3):247–253. doi: 10.1038/sj.mp.4001040
31	Buchanan R.W., Kreyenbuhl J., Kelly D.L., Noel J.M., Boggs D.L., Fischer B.A., Keller W. The 2009 Schizophrenia PORT Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements. <i>Schizophrenia Bulletin</i> . 2009;36(1):71–93. doi: 10.1093/schbul/sbp116	Buchanan R.W., Kreyenbuhl J., Kelly D.L., Noel J.M., Boggs D.L., Fischer B.A., Keller W. The 2009 Schizophrenia PORT Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements. <i>Schizophrenia Bulletin</i> . 2009;36(1):71–93. doi: 10.1093/schbul/sbp116
32	Park C.-H., Park T.-W., Yang J.C., Lee K.-H., Huang G.-B., Tong Z., Chung Y.-C. No negative symptoms in healthy volunteers after single doses of amisulpride, aripiprazole, and haloperidol. <i>International Clinical Psychopharmacology</i> . 2012;27(2):114–120. doi: 10.1097/yc.0b013e3283502773	Park C.-H., Park T.-W., Yang J.C., Lee K.-H., Huang G.-B., Tong Z., Chung Y.-C. No negative symptoms in healthy volunteers after single doses of amisulpride, aripiprazole, and haloperidol. <i>International Clinical Psychopharmacology</i> . 2012;27(2):114–120. doi: 10.1097/yc.0b013e3283502773
33	Fusar-Poli P., Papanastasiou E., Stahl D., Rocchetti M., Carpenter W., Shergill S., McGuire P. Treatments of negative symptoms in schizophrenia: Meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials. <i>Schizophrenia Bulletin</i> . 2014;41(4):892–899. doi: 10.1093/schbul/sbu170	Fusar-Poli P., Papanastasiou E., Stahl D., Rocchetti M., Carpenter W., Shergill S., McGuire P. Treatments of negative symptoms in schizophrenia: Meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials. <i>Schizophrenia Bulletin</i> . 2014;41(4):892–899. doi: 10.1093/schbul/sbu170
34	Peralta V., Cuesta M.J., Martinez-Larrea A., Serrano J.F. Differentiating primary from secondary negative symptoms in schizophrenia: A study of neuroleptic-naïve patients before and after treatment. <i>American Journal of Psychiatry</i> . 2000;157(9):1461–1466. doi: 10.1176/appi.ajp.157.9.1461	Peralta V., Cuesta M.J., Martinez-Larrea A., Serrano J.F. Differentiating primary from secondary negative symptoms in schizophrenia: A study of neuroleptic-naïve patients before and after treatment. <i>American Journal of Psychiatry</i> . 2000;157(9):1461–1466. doi: 10.1176/appi.ajp.157.9.1461
35	Kirschner M., Aleman A., Kaiser S. Secondary negative symptoms: A review of mechanisms, assessment and treatment. <i>Schizophrenia Research</i> . 2017;186:29–38. doi: 10.1016/j.schres.2016.05.003	Kirschner M., Aleman A., Kaiser S. Secondary negative symptoms: A review of mechanisms, assessment and treatment. <i>Schizophrenia Research</i> . 2017;186:29–38. doi: 10.1016/j.schres.2016.05.003
36	Fervaha G., Takeuchi H., Lee J., Foussias G., Fletcher P.J., Agid O., Remington G. Antipsychotics and amotivation. <i>Neuropsychopharmacology</i> . 2015;40(6):1539–1548. doi: 10.1038/npp.2015.3	Fervaha G., Takeuchi H., Lee J., Foussias G., Fletcher P.J., Agid O., Remington G. Antipsychotics and amotivation. <i>Neuropsychopharmacology</i> . 2015;40(6):1539–1548. doi: 10.1038/npp.2015.3
37	Takeuchi H., Suzuki T. Effects of risperidone and olanzapine dose reduction on cognitive function in stable patients with schizophrenia: an open-label, randomized, controlled, pilot study. <i>Schizophr. Bull.</i> 2013;39:993–998.	Takeuchi H., Suzuki T. Effects of risperidone and olanzapine dose reduction on cognitive function in stable patients with schizophrenia: an open-label, randomized, controlled, pilot study. <i>Schizophr. Bull.</i> 2013;39:993–998.
38	Oshima I., Mino Y. Effects of environmental deprivation on negative symptoms of schizophrenia: a nationwide survey in Japan's psychiatric hospitals. <i>Psychiatry Res.</i> 2005;136:163–171. doi: 10.1016/j.psychres.2005.06.001	Oshima I., Mino Y. Effects of environmental deprivation on negative symptoms of schizophrenia: a nationwide survey in Japan's psychiatric hospitals. <i>Psychiatry Res.</i> 2005;136:163–171. doi: 10.1016/j.psychres.2005.06.001
39	Nordentoft M., Welcher B., Knudsen H.C., Krasnik A., Jessen-Petersen B., Treufeldt P. CAPP-Copenhagen Community Psychiatric Project. <i>Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology</i> . 1996;31(6):336–344. doi: 10.1007/bf00783422	Nordentoft M., Welcher B., Knudsen H.C., Krasnik A., Jessen-Petersen B., Treufeldt P. CAPP-Copenhagen Community Psychiatric Project. <i>Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology</i> . 1996;31(6):336–344. doi: 10.1007/bf00783422
40	Elis O., Caponigro J.M., Kring A.M. Psychosocial treatments for negative symptoms in schizophrenia: Current practices and future directions. <i>Clinical Psychology Review</i> . 2013;33(8):914–928. doi: 10.1016/j.cpr.2013.07.001	Elis O., Caponigro J.M., Kring A.M. Psychosocial treatments for negative symptoms in schizophrenia: Current practices and future directions. <i>Clinical Psychology Review</i> . 2013;33(8):914–928. doi: 10.1016/j.cpr.2013.07.001
41	Rovai L., Maremmi A.G. Negative dimension in psychiatry. Amotivational syndrome as a paradigm of negative symptoms in substance abuse. <i>Riv. Psichiatr.</i> 2013;48:1–9. doi: 10.1708/1228.13610	Rovai L., Maremmi A.G. Negative dimension in psychiatry. Amotivational syndrome as a paradigm of negative symptoms in substance abuse. <i>Riv. Psichiatr.</i> 2013;48:1–9. doi: 10.1708/1228.13610
42	Garfield J.B.B., Lubman D.I., Yücel M. Anhedonia in substance use disorders: A systematic review of its nature, course and clinical correlates. <i>Australian & New Zealand Journal of Psychiatry</i> . 2013;48(1):36–51. doi: 10.1177/0004867413508455	Garfield J.B.B., Lubman D.I., Yücel M. Anhedonia in substance use disorders: A systematic review of its nature, course and clinical correlates. <i>Australian & New Zealand Journal of Psychiatry</i> . 2013;48(1):36–51. doi: 10.1177/0004867413508455

Павличенко Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, РФ

E-mail: apavlichenko76@gmail.com

Pavlichenko Alexey — PgD, MD, assistant professor, A.I. Jevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, RF

E-mail: apavlichenko76@gmail.com

Дата поступления 11.01.2018

Дата принятия 06.02.2018

УДК 616.894-053.8; 616-092.9

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-77-97-108

Моделирование болезни Альцгеймера на животных**Modeling Alzheimer's disease in animals****Шмакова А.А., Андросова Л.В.**

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Shmakova A.A., Androsova L.V.

FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF



97

Болезнь Альцгеймера (БА) — распространенное нейродегенеративное заболевание, которое характеризуется нарушениями памяти и прогрессирующим неизлечимым снижением когнитивных функций. Моделирование БА на животных позволяет изучать патогенез заболевания, проводить доклинические испытания лекарственных препаратов, искать возможные способы приостановить развитие и прогрессирование заболевания. Так как этиология БА остается неизвестной, то не существует «естественной» биологической модели, позволяющей полностью отразить совокупность патологических нарушений, возникающих у человека с данной патологией, а среди разнообразия вариантов патогенетических моделей нет общепринятой.

В настоящем обзоре приведен анализ данных литературы о современных подходах к моделированию БА на животных. Разобраны важные аспекты заболевания, которые необходимо учитывать при моделировании (нарушения метаболизма β -амилоида и тау-белка, роль воспалительных реакций и др.). Рассмотрены такие распространенные модели, как использование трансгенных животных первого и второго поколений, экспрессирующих человеческие гены с мутациями, обнаруженными при семейной форме заболевания; модели естественного и ускоренного старения; инъекционные модели, заключающиеся во внутрижелудочковом введении нейротоксинов. Обсуждены и более редкие хирургические модели, фенотипически имитирующие картину БА. Анализируется важная роль воспалительных реакций в патогенезе заболевания, обуславливающая интерес к моделям нейровоспаления, манифестирующего до развития других патологических нарушений, характерных для БА. Оценены преимущества и недостатки каждой модели, особенности их применения, основные результаты, полученные с их помощью, перспективные направления для дальнейших исследований.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера (БА); экспериментальные модели; доклинические модели; модели на животных

Alzheimer's disease is a common neurodegenerative disease characterized by memory impairment and a progressive incurable cognitive decline. Modeling Alzheimer's disease in animals allows to study the pathogenesis of the disease, to conduct preclinical studies, to search for possible ways to stop the development and progression of the disease. Since the etiology of Alzheimer's disease remains unknown, there is no «natural» biological model that fully reflects the set of pathological disorders that occur in a person with this pathology, and among a variety of options of pathogenetic models there is no generally accepted one.

This review provides an analysis of data on modern approaches to modeling Alzheimer's disease in animals. The important aspects to be taken into account in modeling (metabolic disorders of β -amyloid and tau protein, the role of inflammatory reactions, etc.) have been analyzed. We review such widespread models as the use of transgenic animals of the first and second generations expressing human genes with mutations found in the family form of the disease; models of natural aging and senescence-accelerated animals; intraventricular neurotoxin injection models. We also discuss more rare surgical models that phenotypically simulate some aspects of Alzheimer's disease. An important role of inflammatory reactions in the pathogenesis of the disease is analyzed, which causes interest in models of neuroinflammation that manifests itself before the development of other pathological disorders characteristic for Alzheimer's disease. We assess the advantages and limitations of each model, the features of their application, the main results obtained with their help, promising directions for further researches.

Keywords: Alzheimer's disease; experimental models; preclinical studies; animal models

2017 год стал 110-летней годовщиной открытия Алоисом Альцгеймером нового заболевания, позже названного в его честь [1]. Болезнь Альцгеймера (БА) — распространенное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся нарушениями памяти и прогрессирующим неизлечимым снижением когнитивных функций [2, 3]. В настоящее время ВОЗ рассматривает борьбу с деменцией в качестве одного из

приоритетов общественного здравоохранения, так как это психическое расстройство оказывает значительное социальное и экономическое влияние на общество и, согласно прогнозам ВОЗ, количество людей с данным заболеванием к 2050 г. увеличится почти в три раза, достигнув по прогнозам 132 млн человек [4].

Моделирование БА на животных необходимо для понимания молекулярно-генетических механизмов патогенеза

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1	Gulyaeva N.V., Bobkova N.V., Kolosova N.G., Samokhin A.N., Stepanichev M.Y., Stefanova N.A. Molecular and cellular mechanisms of sporadic Alzheimer's disease: Studies on Rodent Models <i>in vivo</i> . <i>Biochemistry (Mosc)</i> . 2017;82(10):1088–1102. doi: 10.1371/journal.pone.0080706	Gulyaeva N.V., Bobkova N.V., Kolosova N.G., Samokhin A.N., Stepanichev M.Y., Stefanova N.A. Molecular and cellular mechanisms of sporadic Alzheimer's disease: Studies on Rodent Models <i>in vivo</i> . <i>Biochemistry (Mosc)</i> . 2017;82(10):1088–1102. doi: 10.1371/journal.pone.0080706
2	Scheltens P., Blennow K., Breteler M.M., de Strooper B., Frisoni G.B., Salloway S., Van der Flier W.M. Alzheimer's disease. <i>Lancet</i> . 2016;388(10043):505–517. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01124-1	Scheltens P., Blennow K., Breteler M.M., de Strooper B., Frisoni G.B., Salloway S., Van der Flier W.M. Alzheimer's disease. <i>Lancet</i> . 2016;388(10043):505–517. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01124-1
3	Winblad B., Amouyel P., Andrieu S., Ballard C., Brayne C., Brodaty H., Cedazo-Minguez A., Dubois B., Edvardsson D., Feldman H., Fratiglioni L., Frisoni G.B., Gauthier S., Georges J., Graff C., Iqbal K., Jessen F., Johansson G., Jönsson L., Kivipelto M., Knapp M., Mangialasche F., Melis R., Nordberg A., Rikkert M.O., Qiu C., Sakmar T.P., Scheltens P., Schneider L.S., Sperling R., Tjernberg L.O., Walde-mar G., Wimo A., Zetterberg H. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. <i>Lancet Neurol</i> . 2016;15(5):455–532. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00062-4	Winblad B., Amouyel P., Andrieu S., Ballard C., Brayne C., Brodaty H., Cedazo-Minguez A., Dubois B., Edvardsson D., Feldman H., Fratiglioni L., Frisoni G.B., Gauthier S., Georges J., Graff C., Iqbal K., Jessen F., Johansson G., Jönsson L., Kivipelto M., Knapp M., Mangialasche F., Melis R., Nordberg A., Rikkert M.O., Qiu C., Sakmar T.P., Scheltens P., Schneider L.S., Sperling R., Tjernberg L.O., Walde-mar G., Wimo A., Zetterberg H. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. <i>Lancet Neurol</i> . 2016;15(5):455–532. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00062-4
4	Деменция. Информационный бюллетень ВОЗ. Декабрь 2017 г. URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/ru/ . Ссылка активна на 15.01.2018.	Dementia. Fact sheet of WHO. December, 2017. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/ru/ . Accessed January 15, 2018.
5	Hyman B.T., Phelps C.H., Beach T.G., Bigio E.H., Cairns N.J., Car-rillo M.C., Dickson D.W., Duyckaerts C., Frosch M.P., Masliah E., Mirra S.S., Nelson P.T., Schneider J.A., Thal D.R., Thies B., Tro-janowski J.Q., Vinters H.V., Montine T.J. National Institute on Ag-ing-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic as-sessment of Alzheimer's disease. <i>Alzheimers Dement</i> . 2012;8(1):1–13. doi: 10.1016/j.jalz.2011.10.007	Hyman B.T., Phelps C.H., Beach T.G., Bigio E.H., Cairns N.J., Car-rillo M.C., Dickson D.W., Duyckaerts C., Frosch M.P., Masliah E., Mirra S.S., Nelson P.T., Schneider J.A., Thal D.R., Thies B., Tro-janowski J.Q., Vinters H.V., Montine T.J. National Institute on Ag-ing-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic as-sessment of Alzheimer's disease. <i>Alzheimers Dement</i> . 2012;8(1):1–13. doi: 10.1016/j.jalz.2011.10.007
6	LaFerla F.M., Green K.N. Animal models of Alzheimer disease. <i>Cold Spring Harb Perspect. Med</i> . 2012;2(11). doi: 10.1101/cshperspect.a006320	LaFerla F.M., Green K.N. Animal models of Alzheimer disease. <i>Cold Spring Harb Perspect. Med</i> . 2012;2(11). doi: 10.1101/cshperspect.a006320
7	Kumar K., Kumar A., Keegan R.M., Deshmukh R. Recent advan-ces in the neurobiology and neuropharmacology of Alzheimer's disease. <i>Biomed Pharmacother</i> . 2017;98:297–307. doi: 10.1016/j.biopha.2017.12.053	Kumar K., Kumar A., Keegan R.M., Deshmukh R. Recent advan-ces in the neurobiology and neuropharmacology of Alzheimer's disease. <i>Biomed Pharmacother</i> . 2017;98:297–307. doi: 10.1016/j.biopha.2017.12.053
8	Sasaguri H., Nilsson P., Hashimoto S., Nagata K., Saito T., De Strooper B., Hardy J., Vassar R., Winblad B., Saido T.C. APP mouse models for Alzheimer's disease preclinical studies. <i>EMBO J</i> . 2017;36(17):2473–2487. doi: 10.15252/embj.201797397	Sasaguri H., Nilsson P., Hashimoto S., Nagata K., Saito T., De Strooper B., Hardy J., Vassar R., Winblad B., Saido T.C. APP mouse models for Alzheimer's disease preclinical studies. <i>EMBO J</i> . 2017;36(17):2473–2487. doi: 10.15252/embj.201797397
9	Campion D., Dumanchin C., Hannequin D., Dubois B., Belliard S., Puel M., Thomas-Anterion C., Michon A., Martin C., Charbonnier F., Raux G., Camuzat A., Penet C., Mesnage V., Martinez M., Clerget-Darpoux F., Brice A., Frebourg T. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. <i>Am. J. Hum. Genet</i> . 1999;65(3):664–670. doi: 10.1086/302553	Campion D., Dumanchin C., Hannequin D., Dubois B., Belliard S., Puel M., Thomas-Anterion C., Michon A., Martin C., Charbonnier F., Raux G., Camuzat A., Penet C., Mesnage V., Martinez M., Clerget-Darpoux F., Brice A., Frebourg T. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. <i>Am. J. Hum. Genet</i> . 1999;65(3):664–670. doi: 10.1086/302553
10	Priller C., Bauer T., Mitteregger G., Krebs B., Kretzschmar H.A., Herms J. Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein. <i>J. Neurosci</i> . 2006;26(27):7212–7221. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1450-06.2006	Priller C., Bauer T., Mitteregger G., Krebs B., Kretzschmar H.A., Herms J. Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein. <i>J. Neurosci</i> . 2006;26(27):7212–7221. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1450-06.2006
11	Turner P.R., O'Connor K., Tate W.P., Abraham W.C. Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. <i>Prog. Neurobiol</i> . 2003;70(1):1–32.	Turner P.R., O'Connor K., Tate W.P., Abraham W.C. Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. <i>Prog. Neurobiol</i> . 2003;70(1):1–32.
12	Benedikz E., Kloskowska E., Winblad B. The rat as an animal model of Alzheimer's disease. <i>J. Cell Mol. Med</i> . 2009;13(6):1034–1042. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00781.x	Benedikz E., Kloskowska E., Winblad B. The rat as an animal model of Alzheimer's disease. <i>J. Cell Mol. Med</i> . 2009;13(6):1034–1042. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00781.x
13	Chávez-Gutiérrez L., Bammens L., Benilova I., Vandersteen A., Benurwar M., Borgers M., Lismont S., Zhou L., Van Cleynebreugel S., Esselmann H., Wiltfang J., Serneels L., Karran E., Gijzen H., Schymkowitz J., Rousseau F., Broersen K., De Strooper B. The mechanism of γ-secretase dysfunction in familial Alzheimer disease. <i>EMBO J</i> . 2012;31(10):2261–2274. doi: 10.1007/s12035-012-8375-5	Chávez-Gutiérrez L., Bammens L., Benilova I., Vandersteen A., Benurwar M., Borgers M., Lismont S., Zhou L., Van Cleynebreugel S., Esselmann H., Wiltfang J., Serneels L., Karran E., Gijzen H., Schymkowitz J., Rousseau F., Broersen K., De Strooper B. The mechanism of γ-secretase dysfunction in familial Alzheimer disease. <i>EMBO J</i> . 2012;31(10):2261–2274. doi: 10.1007/s12035-012-8375-5
14	Rosenberg R.N., Lambrecht-Washington D., Yu G., Xia W. Genomics of Alzheimer disease: a review. <i>JAMA Neurol</i> . 2016;73(7):867–874. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0301	Rosenberg R.N., Lambrecht-Washington D., Yu G., Xia W. Genomics of Alzheimer disease: a review. <i>JAMA Neurol</i> . 2016;73(7):867–874. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0301
15	Wisniewski T., Goñi F. Immunotherapeutic approaches for Alzheimer's disease. <i>Neuron</i> . 2015;85(6):1162–1176. doi: 10.1016/j.neuron.2014.12.064	Wisniewski T., Goñi F. Immunotherapeutic approaches for Alzheimer's disease. <i>Neuron</i> . 2015;85(6):1162–1176. doi: 10.1016/j.neuron.2014.12.064
16	Cavanaugh S.E., Pippin J.J., Barnard N.D. Animal models of Alzheimer disease: historical pitfalls and a path forward. <i>ALTEX</i> . 2014;31(3):279–302. doi: 10.14573/altex.1310071	Cavanaugh S.E., Pippin J.J., Barnard N.D. Animal models of Alzheimer disease: historical pitfalls and a path forward. <i>ALTEX</i> . 2014;31(3):279–302. doi: 10.14573/altex.1310071
17	Heppner F.L., Ransohoff R.M., Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. <i>Nat. Rev. Neurosci</i> . 2015;16(6):358–372. doi: 10.1038/nrn3880	Heppner F.L., Ransohoff R.M., Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. <i>Nat. Rev. Neurosci</i> . 2015;16(6):358–372. doi: 10.1038/nrn3880

18	Клюшник Т.П., Андросова Л.В., Михайлова Н.М., Соколов А.В., Костевич В.А., Захарова Е.Т., Васильев В.Б. Потенциальные маркеры болезни Альцгеймера, ассоциированные с воспалением. <i>Психиатрия</i> . 2014;1:28–34.	Kliushnik T.P., Androsova L.V., Mikhailova N.M., Sokolov A.V., Kostevich V.A., Zakharova E.T., Vasil'ev V.B. Potential markers of Alzheimer's disease associated with inflammation. <i>Psikhiatriya</i> . 2014;1:28–34. (In Russ.).
19	Клюшник Т.П., Андросова Л.В., Дупин А.М. Врожденный иммунитет и болезнь Альцгеймера. <i>Психиатрия</i> . 2011;1:52–58.	Kliushnik T.P., Androsova L.V., Dupin A.M. Innate immunity and Alzheimer's disease. <i>Psikhiatriya</i> . 2011;1:52–58. (In Russ.).
20	Андросова Л.В., Михайлова Н.М., Зозуля С.А., Дупин А.М., Рассадина Г.А., Лаврентьева Н.В., Клюшник Т.П. Маркеры воспаления при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова</i> . 2013;113(2):49–53.	Androsova L.V., Mikhailova N.M., Zozulya S.A., Dupin A.M., Ras-sadina G.A., Lavrent'eva N.V., Kliushnik T.P. Inflammatory markers in Alzheimer's disease and vascular dementia. <i>Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova</i> . 2013;113(2):49–53. (In Russ.).
21	Nazem A., Sankowski R., Bacher M., Al-Abed Y. Rodent models of neuroinflammation for Alzheimer's disease. <i>J. Neuroinflammation</i> . 2015;12:74. doi: 10.1186/s12974-015-0291-y	Nazem A., Sankowski R., Bacher M., Al-Abed Y. Rodent models of neuroinflammation for Alzheimer's disease. <i>J. Neuroinflammation</i> . 2015;12:74. doi: 10.1186/s12974-015-0291-y
22	Pizza V., Agresta A., D'Acunto C.W., Festa M., Capasso A. Neuroinflamm-aging and neurodegenerative diseases: an overview. <i>CNS Neurol. Disord. Drug Targets</i> . 2011;10(5):621–634.	Pizza V., Agresta A., D'Acunto C.W., Festa M., Capasso A. Neuroinflamm-aging and neurodegenerative diseases: an overview. <i>CNS Neurol. Disord. Drug Targets</i> . 2011;10(5):621–634.
23	Franceschi C., Capri M., Monti D., Giunta S., Olivieri F., Sevini F., Panourgia M.P., Invidia L., Celani L., Scurti M., Cevenini E., Castellani G.C., Salvioli S. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. <i>Mech. Ageing Dev.</i> 2007;128(1):92–105. doi: 10.1016/j.mad.2006.11.016	Franceschi C., Capri M., Monti D., Giunta S., Olivieri F., Sevini F., Panourgia M.P., Invidia L., Celani L., Scurti M., Cevenini E., Castellani G.C., Salvioli S. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. <i>Mech. Ageing Dev.</i> 2007;128(1):92–105. doi: 10.1016/j.mad.2006.11.016
24	Krstic D., Knuesel I. Deciphering the mechanism underlying late-onset Alzheimer disease. <i>Nat. Rev. Neurol.</i> 2013;9(1):25–34. doi: 10.1038/nrneurol.2012.236	Krstic D., Knuesel I. Deciphering the mechanism underlying late-onset Alzheimer disease. <i>Nat. Rev. Neurol.</i> 2013;9(1):25–34. doi: 10.1038/nrneurol.2012.236
25	Воронина Т.А., Островская Р.У. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р.У. Хабриева. М.: Медицина; 2005:308–320.	Voronina T.A., Ostrovskaya R.U. Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu nootropnoi aktivnosti farmakologicheskikh veshchestv. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv pod obshchei redaktsiei chlena-korrespondenta RAMN, professora R.U. Khabrieva. Moskva: Meditsina; 2005:308–320. (In Russ.).
26	Stepanichev M.Y., Moiseeva Y.V., Lazareva N.A., Gulyaeva N.V. Studies of the effects of fragment (25–35) of beta-amyloid peptide on the behavior of rats in a radial maze. <i>Neurosci. Behav. Physiol.</i> 2005;35(5):511–518.	Stepanichev M.Y., Moiseeva Y.V., Lazareva N.A., Gulyaeva N.V. Studies of the effects of fragment (25–35) of beta-amyloid peptide on the behavior of rats in a radial maze. <i>Neurosci. Behav. Physiol.</i> 2005;35(5):511–518.
27	Tang F., Nag S., Shiu S.Y., Pang S.F. The effects of melatonin and Ginkgo biloba extract on memory loss and choline acetyltransferase activities in the brain of rats infused intracerebroventricularly with beta-amyloid 1-40. <i>Life Sci.</i> 2002;71(22):2625–2631.	Tang F., Nag S., Shiu S.Y., Pang S.F. The effects of melatonin and Ginkgo biloba extract on memory loss and choline acetyltransferase activities in the brain of rats infused intracerebroventricularly with beta-amyloid 1-40. <i>Life Sci.</i> 2002;71(22):2625–2631.
28	Hashimoto M., Hossain S., Shimada T., Sugioka K., Yamasaki H., Fujii Y., Ishibashi Y., Oka J., Shido O. Docosahexaenoic acid provides protection from impairment of learning ability in Alzheimer's disease model rats. <i>J. Neurochem.</i> 2002;81(5):1084–1091.	Hashimoto M., Hossain S., Shimada T., Sugioka K., Yamasaki H., Fujii Y., Ishibashi Y., Oka J., Shido O. Docosahexaenoic acid provides protection from impairment of learning ability in Alzheimer's disease model rats. <i>J. Neurochem.</i> 2002;81(5):1084–1091.
29	Haque A.M., Hashimoto M., Katakura M., Hara Y., Shido O. Green tea catechins prevent cognitive deficits caused by Abeta1-40 in rats. <i>J. Nutr. Biochem.</i> 2008;19(9):619–626. doi: 10.1016/j.jnutbio.2007.08.008	Haque A.M., Hashimoto M., Katakura M., Hara Y., Shido O. Green tea catechins prevent cognitive deficits caused by Abeta1-40 in rats. <i>J. Nutr. Biochem.</i> 2008;19(9):619–626. doi: 10.1016/j.jnutbio.2007.08.008
30	Колобов В.В., Сторожева З.И. Современные фармакологические модели болезни Альцгеймера. <i>Анналы клинической и экспериментальной неврологии</i> . 2014;8(3):38–44.	Kolobov V.V., Storozheva Z.I. Modern pharmacological models of Alzheimer's disease. <i>Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii</i> . 2014;8(3):38–44. (In Russ.).
31	de la Monte S.M., Wands J.R. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. <i>J. Alzheimers Dis.</i> 2005;7(1):45–61.	de la Monte S.M., Wands J.R. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. <i>J. Alzheimers Dis.</i> 2005;7(1):45–61.
32	Salkovic-Petrisic M., Knezovic A., Hoyer S., Riederer P. What have we learned from the streptozotocin-induced animal model of sporadic Alzheimer's disease, about the therapeutic strategies in Alzheimer's research. <i>J. Neural. Transm. (Vienna)</i> . 2013;120(1):233–252. doi: 10.1007/s00702-012-0877-9	Salkovic-Petrisic M., Knezovic A., Hoyer S., Riederer P. What have we learned from the streptozotocin-induced animal model of sporadic Alzheimer's disease, about the therapeutic strategies in Alzheimer's research. <i>J. Neural. Transm. (Vienna)</i> . 2013;120(1):233–252. doi: 10.1007/s00702-012-0877-9
33	Salkovic-Petrisic M., Osmanovic-Barilar J., Brückner M.K., Hoyer S., Arendt T., Riederer P. Cerebral amyloid angiopathy in streptozotocin rat model of sporadic Alzheimer's disease: a long-term follow up study. <i>J. Neural. Transm. (Vienna)</i> . 2011;118(5):765–772. doi: 10.1007/s00702-011-0651-4	Salkovic-Petrisic M., Osmanovic-Barilar J., Brückner M.K., Hoyer S., Arendt T., Riederer P. Cerebral amyloid angiopathy in streptozotocin rat model of sporadic Alzheimer's disease: a long-term follow up study. <i>J. Neural. Transm. (Vienna)</i> . 2011;118(5):765–772. doi: 10.1007/s00702-011-0651-4
34	Grieb P. Intracerebroventricular streptozotocin injections as a model of Alzheimer's disease: in search of a relevant mechanism. <i>Mol. Neurobiol.</i> 2016;53(3):1741–1752. doi: 10.1134/S0006297917100029	Grieb P. Intracerebroventricular streptozotocin injections as a model of Alzheimer's disease: in search of a relevant mechanism. <i>Mol. Neurobiol.</i> 2016;53(3):1741–1752. doi: 10.1134/S0006297917100029
35	Krügel U., Bigl V., Eschrich K., Bigl M. Deafferentation of the septo-hippocampal pathway in rats as a model of the metabolic events in Alzheimer's disease. <i>Int. J. Dev. Neurosci.</i> 2001;19(3):263–277.	Krügel U., Bigl V., Eschrich K., Bigl M. Deafferentation of the septo-hippocampal pathway in rats as a model of the metabolic events in Alzheimer's disease. <i>Int. J. Dev. Neurosci.</i> 2001;19(3):263–277.
36	Hu J., Wang X., Liu D., Wang Q., Zhu L.Q. Olfactory deficits induce neurofilament hyperphosphorylation. <i>Neurosci Lett.</i> 2012;506(2):180–183. doi: 10.1016/j.neulet.2011.10.076	Hu J., Wang X., Liu D., Wang Q., Zhu L.Q. Olfactory deficits induce neurofilament hyperphosphorylation. <i>Neurosci Lett.</i> 2012;506(2):180–183. doi: 10.1016/j.neulet.2011.10.076

37	Avetisyan A.V., Samokhin A.N., Alexandrova I.Y., Zinovkin R.A., Simonyan R.A., Bobkova N.V. Mitochondrial dysfunction in neocortex and hippocampus of olfactory bulbectomized mice, a model of Alzheimer's disease. <i>Biochemistry (Mosc)</i> . 2016;81(6):615–623. doi: 10.1134/S0006297916060080	Avetisyan A.V., Samokhin A.N., Alexandrova I.Y., Zinovkin R.A., Simonyan R.A., Bobkova N.V. Mitochondrial dysfunction in neocortex and hippocampus of olfactory bulbectomized mice, a model of Alzheimer's disease. <i>Biochemistry (Mosc)</i> . 2016;81(6):615–623. doi: 10.1134/S0006297916060080
38	Casas C., Sergeant N., Itier J.M., Blanchard V., Wirths O., van der Kolk N., Vingtdoux V., van de Steeg E., Ret G., Canton T., Drobacq H., Clark A., Bonici B., Delacourte A., Benavides J., Schmitz C., Tremp G., Bayer T. A., Benoit P., Pradier L. Massive CA1/2 neuronal loss with intraneuronal and N-terminal truncated Abeta42 accumulation in a novel Alzheimer transgenic model. <i>Am. J. Pathol.</i> 2004;165(4):1289–1300.	Casas C., Sergeant N., Itier J.M., Blanchard V., Wirths O., van der Kolk N., Vingtdoux V., van de Steeg E., Ret G., Canton T., Drobacq H., Clark A., Bonici B., Delacourte A., Benavides J., Schmitz C., Tremp G., Bayer T. A., Benoit P., Pradier L. Massive CA1/2 neuronal loss with intraneuronal and N-terminal truncated Abeta42 accumulation in a novel Alzheimer transgenic model. <i>Am. J. Pathol.</i> 2004;165(4):1289–1300.
39	Oakley H., Cole S.L., Logan S., Maus E., Shao P., Craft J., Guillozet-Bongaarts A., Ohno M., Disterhoft J., Van Eldik L., Berry R., Vassar R. Intraneuronal beta-amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: potential factors in amyloid plaque formation. <i>J. Neurosci.</i> 2006;26(40):10129–10140. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1202-06.2006	Oakley H., Cole S.L., Logan S., Maus E., Shao P., Craft J., Guillozet-Bongaarts A., Ohno M., Disterhoft J., Van Eldik L., Berry R., Vassar R. Intraneuronal beta-amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: potential factors in amyloid plaque formation. <i>J. Neurosci.</i> 2006;26(40):10129–10140. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1202-06.2006
40	Ohno M., Cole S.L., Yasvoina M., Zhao J., Citron M., Berry R., Disterhoft J.F., Vassar R. BACE1 gene deletion prevents neuron loss and memory deficits in 5XFAD APP/PS1 transgenic mice. <i>Neurobiol. Dis.</i> 2007;26(1):134–145. doi: 10.1016/j.nbd.2006.12.008	Ohno M., Cole S.L., Yasvoina M., Zhao J., Citron M., Berry R., Disterhoft J.F., Vassar R. BACE1 gene deletion prevents neuron loss and memory deficits in 5XFAD APP/PS1 transgenic mice. <i>Neurobiol. Dis.</i> 2007;26(1):134–145. doi: 10.1016/j.nbd.2006.12.008
41	Cebers G., Alexander R.C., Haeberlein S.B., Han D., Goldwater R., Ereshefsky L., Olsson T., Ye N., Rosen L., Russell M., Maltby J., Eketjäll S., Kugler A.R. AZD3293: Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in healthy subjects and patients with Alzheimer's disease. <i>J. Alzheimers Dis.</i> 2017;55(3):1039–1053. doi: 10.3233/JAD-160701	Cebers G., Alexander R.C., Haeberlein S.B., Han D., Goldwater R., Ereshefsky L., Olsson T., Ye N., Rosen L., Russell M., Maltby J., Eketjäll S., Kugler A.R. AZD3293: Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in healthy subjects and patients with Alzheimer's disease. <i>J. Alzheimers Dis.</i> 2017;55(3):1039–1053. doi: 10.3233/JAD-160701
42	Götz J., Deters N., Doldissen A., Bokhari L., Ke Y., Wiesner A., Schonrock N., Ittner L.M. A decade of tau transgenic animal models and beyond. <i>Brain Pathol.</i> 2007;17(1):91–103. doi: 10.1007/s12035-015-9132-3	Götz J., Deters N., Doldissen A., Bokhari L., Ke Y., Wiesner A., Schonrock N., Ittner L.M. A decade of tau transgenic animal models and beyond. <i>Brain Pathol.</i> 2007;17(1):91–103. doi: 10.1007/s12035-015-9132-3
43	Oddo S., Caccamo A., Shepherd J.D., Murphy M.P., Golde T.E., Kaye R., Metherate R., Mattson M.P., Akbari Y., LaFerla F.M. Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular Abeta and synaptic dysfunction. <i>Neuron.</i> 2003;39(3):409–421. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00276.x	Oddo S., Caccamo A., Shepherd J.D., Murphy M.P., Golde T.E., Kaye R., Metherate R., Mattson M.P., Akbari Y., LaFerla F.M. Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular Abeta and synaptic dysfunction. <i>Neuron.</i> 2003;39(3):409–421. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00276.x
44	Oddo S. The ubiquitin-proteasome system in Alzheimer's disease. <i>J. Cell Mol. Med.</i> 2008;12(2):363–373.	Oddo S. The ubiquitin-proteasome system in Alzheimer's disease. <i>J. Cell Mol. Med.</i> 2008;12(2):363–373.
45	Keller J.N., Hanni K.B., Markesbery W.R. Impaired proteasome function in Alzheimer's disease. <i>J. Neurochem.</i> 2000;75(1):436–439.	Keller J.N., Hanni K.B., Markesbery W.R. Impaired proteasome function in Alzheimer's disease. <i>J. Neurochem.</i> 2000;75(1):436–439.
46	Janelins M.C., Mastrangelo M.A., Oddo S., LaFerla F.M., Federoff H.J., Bowers W.J. Early correlation of microglial activation with enhanced tumor necrosis factor-alpha and monocyte chemoattractant protein-1 expression specifically within the entorhinal cortex of triple transgenic Alzheimer's disease mice. <i>J. Neuroinflammation.</i> 2005;2:23. doi: 10.1186/1742-2094-2-23	Janelins M.C., Mastrangelo M.A., Oddo S., LaFerla F.M., Federoff H.J., Bowers W.J. Early correlation of microglial activation with enhanced tumor necrosis factor-alpha and monocyte chemoattractant protein-1 expression specifically within the entorhinal cortex of triple transgenic Alzheimer's disease mice. <i>J. Neuroinflammation.</i> 2005;2:23. doi: 10.1186/1742-2094-2-23
47	Saito T.C., Iwatsubo T., Mann D.M., Shimada H., Ihara Y., Kawashima S. Dominant and differential deposition of distinct beta-amyloid peptide species, A beta N3(pE), in senile plaques. <i>Neuron.</i> 1995;14(2):457–466.	Saito T.C., Iwatsubo T., Mann D.M., Shimada H., Ihara Y., Kawashima S. Dominant and differential deposition of distinct beta-amyloid peptide species, A beta N3(pE), in senile plaques. <i>Neuron.</i> 1995;14(2):457–466.
48	Saito T., Matsuba Y., Mihira N., Takano J., Nilsson P., Itohara S., Iwata N., Saito T.C. Single App knock-in mouse models of Alzheimer's disease. <i>Nat. Neurosci.</i> 2014;17(5):661–663. doi: 10.1038/nn.3697	Saito T., Matsuba Y., Mihira N., Takano J., Nilsson P., Itohara S., Iwata N., Saito T.C. Single App knock-in mouse models of Alzheimer's disease. <i>Nat. Neurosci.</i> 2014;17(5):661–663. doi: 10.1038/nn.3697
49	Masuda A., Kobayashi Y., Kogo N., Saito T., Saito T.C., Itohara S. Cognitive deficits in single App knock-in mouse models. <i>Neurobiol. Learn Mem.</i> 2016;135:73–82. doi: 10.1016/j.nlm.2016.07.001	Masuda A., Kobayashi Y., Kogo N., Saito T., Saito T.C., Itohara S. Cognitive deficits in single App knock-in mouse models. <i>Neurobiol. Learn Mem.</i> 2016;135:73–82. doi: 10.1016/j.nlm.2016.07.001
50	Zhang H., Wu L., Pchitskaya E., Zakharova O., Saito T., Saito T., Bezprozvanny I. Neuronal store-operated calcium entry and mushroom spine Loss in amyloid precursor protein knock-in mouse model of Alzheimer's disease. <i>J. Neurosci.</i> 2015;35(39):13275–13286. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1034-15.2015	Zhang H., Wu L., Pchitskaya E., Zakharova O., Saito T., Saito T., Bezprozvanny I. Neuronal store-operated calcium entry and mushroom spine Loss in amyloid precursor protein knock-in mouse model of Alzheimer's disease. <i>J. Neurosci.</i> 2015;35(39):13275–13286. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1034-15.2015
51	Andorfer C., Kress Y., Espinoza M., de Silva R., Tucker K.L., Barde Y.A., Duff K., Davies P. Hyperphosphorylation and aggregation of tau in mice expressing normal human tau isoforms. <i>J. Neurochem.</i> 2003;86(3):582–590.	Andorfer C., Kress Y., Espinoza M., de Silva R., Tucker K.L., Barde Y.A., Duff K., Davies P. Hyperphosphorylation and aggregation of tau in mice expressing normal human tau isoforms. <i>J. Neurochem.</i> 2003;86(3):582–590.
52	Guo Q., Li H., Cole A.L., Hur J.Y., Li Y., Zheng H. Modeling Alzheimer's disease in mouse without mutant protein overexpression: cooperative and independent effects of Aβ and tau. <i>PLoS One.</i> 2013;8(11):e80706. doi: 10.1111/j.1750-3639.2007.00051.x	Guo Q., Li H., Cole A.L., Hur J.Y., Li Y., Zheng H. Modeling Alzheimer's disease in mouse without mutant protein overexpression: cooperative and independent effects of Aβ and tau. <i>PLoS One.</i> 2013;8(11):e80706. doi: 10.1111/j.1750-3639.2007.00051.x
53	Schor N.F. What the halted phase III γ-secretase inhibitor trial may (or may not) be telling us. <i>Ann. Neurol.</i> 2011;69(2):237–239. doi: 10.1002/ana.22365	Schor N.F. What the halted phase III γ-secretase inhibitor trial may (or may not) be telling us. <i>Ann. Neurol.</i> 2011;69(2):237–239. doi: 10.1002/ana.22365

54	Hu X., Hicks C.W., He W., Wong P., Macklin W.B., Trapp B.D., Yan R. Bace1 modulates myelination in the central and peripheral nervous system. <i>Nat. Neurosci.</i> 2006;9(12):1520–1525. doi: 10.1038/n1797	Hu X., Hicks C.W., He W., Wong P., Macklin W.B., Trapp B.D., Yan R. Bace1 modulates myelination in the central and peripheral nervous system. <i>Nat. Neurosci.</i> 2006;9(12):1520–1525. doi: 10.1038/n1797
55	Cheng X.R., Zhou W.X., Zhang Y.X. The behavioral, pathological and therapeutic features of the senescence-accelerated mouse prone 8 strain as an Alzheimer's disease animal model. <i>Ageing Res. Rev.</i> 2014;13:13–37. doi: 10.1038/emboj.2012.79	Cheng X.R., Zhou W.X., Zhang Y.X. The behavioral, pathological and therapeutic features of the senescence-accelerated mouse prone 8 strain as an Alzheimer's disease animal model. <i>Ageing Res. Rev.</i> 2014;13:13–37. doi: 10.1038/emboj.2012.79
56	Manich G., del Valle J., Cabezon I., Camins A., Pallàs M., Pelegrí C., Vilaplana J. Presence of a neo-epitope and absence of amyloid beta and tau protein in degenerative hippocampal granules of aged mice. <i>Age</i> . 2014;36(1):151–165. doi: 10.1007/s11357-013-9560-9	Manich G., del Valle J., Cabezon I., Camins A., Pallàs M., Pelegrí C., Vilaplana J. Presence of a neo-epitope and absence of amyloid beta and tau protein in degenerative hippocampal granules of aged mice. <i>Age</i> . 2014;36(1):151–165. doi: 10.1007/s11357-013-9560-9
57	Bosch M.N., Pugliese M., Gimeno-Bayón J., Rodríguez M.J., Mahy N. Dogs with cognitive dysfunction syndrome: a natural model of Alzheimer's disease. <i>Curr. Alzheimer Res.</i> 2012;9(3):298–314.	Bosch M.N., Pugliese M., Gimeno-Bayón J., Rodríguez M.J., Mahy N. Dogs with cognitive dysfunction syndrome: a natural model of Alzheimer's disease. <i>Curr. Alzheimer Res.</i> 2012;9(3):298–314.
58	Sparks D.L., Schreurs B.G. Trace amounts of copper in water induce beta-amyloid plaques and learning deficits in a rabbit model of Alzheimer's disease. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i> 2003;100(19):11065–11069. doi: 10.1073/pnas.1832769100	Sparks D.L., Schreurs B.G. Trace amounts of copper in water induce beta-amyloid plaques and learning deficits in a rabbit model of Alzheimer's disease. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i> 2003;100(19):11065–11069. doi: 10.1073/pnas.1832769100
59	Van Dam D., De Deyn P.P. Non human primate models for Alzheimer's disease-related research and drug discovery. <i>Expert Opin. Drug Discov.</i> 2017;12(2):187–200. doi: 10.1080/17460441.2017.1271320	Van Dam D., De Deyn P.P. Non human primate models for Alzheimer's disease-related research and drug discovery. <i>Expert Opin. Drug Discov.</i> 2017;12(2):187–200. doi: 10.1080/17460441.2017.1271320
60	Krstic D., Madhusudan A., Doeber J., Vogel P., Notter T., Imhof C., Manalastas A., Hilfiker M., Pfister S., Schwerdel C., Riether C., Meyer U., Knuesel I. Systemic immune challenges trigger and drive Alzheimer-like neuropathology in mice. <i>J. Neuroinflammation.</i> 2012;9:151. doi: 10.1186/1742-2094-9-151	Krstic D., Madhusudan A., Doeber J., Vogel P., Notter T., Imhof C., Manalastas A., Hilfiker M., Pfister S., Schwerdel C., Riether C., Meyer U., Knuesel I. Systemic immune challenges trigger and drive Alzheimer-like neuropathology in mice. <i>J. Neuroinflammation.</i> 2012;9:151. doi: 10.1186/1742-2094-9-151
61	Kraska A., Santin M.D., Dorieux O., Joseph-Mathurin N., Bourrin E., Petit F., Jan C., Chaigneau M., Hantraye P., Lestage P., Dhenain M. In vivo cross-sectional characterization of cerebral alterations induced by intracerebroventricular administration of streptozotocin. <i>PLoS One.</i> 2012;7(9):e46196. doi: 10.1371/journal.pone.0046196	Kraska A., Santin M.D., Dorieux O., Joseph-Mathurin N., Bourrin E., Petit F., Jan C., Chaigneau M., Hantraye P., Lestage P., Dhenain M. In vivo cross-sectional characterization of cerebral alterations induced by intracerebroventricular administration of streptozotocin. <i>PLoS One.</i> 2012;7(9):e46196. doi: 10.1371/journal.pone.0046196
62	Chen Y., Liang Z., Blanchard J., Dai C.L., Sun S., Lee M.H., Grundke-Iqbal I., Iqbal K., Liu F., Gong C.X. A non-transgenic mouse model (icv-STZ mouse) of Alzheimer's disease: similarities to and differences from the transgenic model (3xTg-AD mouse). <i>Mol. Neurobiol.</i> 2013;47(2):711–725. doi: 10.1016/j.jarr.2013.10.002	Chen Y., Liang Z., Blanchard J., Dai C.L., Sun S., Lee M.H., Grundke-Iqbal I., Iqbal K., Liu F., Gong C.X. A non-transgenic mouse model (icv-STZ mouse) of Alzheimer's disease: similarities to and differences from the transgenic model (3xTg-AD mouse). <i>Mol. Neurobiol.</i> 2013;47(2):711–725. doi: 10.1016/j.jarr.2013.10.002
63	Kamat P.K., Rai S., Swarnkar S., Shukla R., Nath C. Molecular and cellular mechanism of okadaic acid (OKA)-induced neurotoxicity: a novel tool for Alzheimer's disease therapeutic application. <i>Mol. Neurobiol.</i> 2014;50(3):852–865. doi: 10.1007/s12035-014-8699-4	Kamat P.K., Rai S., Swarnkar S., Shukla R., Nath C. Molecular and cellular mechanism of okadaic acid (OKA)-induced neurotoxicity: a novel tool for Alzheimer's disease therapeutic application. <i>Mol. Neurobiol.</i> 2014;50(3):852–865. doi: 10.1007/s12035-014-8699-4
64	Kumar A., Seghal N., Naidu P.S., Padi S.S., Goyal R. Colchicines-induced neurotoxicity as an animal model of sporadic dementia of Alzheimer's type. <i>Pharmacol. Rep.</i> 2007;59(3):274–283.	Kumar A., Seghal N., Naidu P.S., Padi S.S., Goyal R. Colchicines-induced neurotoxicity as an animal model of sporadic dementia of Alzheimer's type. <i>Pharmacol. Rep.</i> 2007;59(3):274–283.
65	Ahljani M.K., Barrezueta N.X., Williams R.D., Jakowski A., Kowysz K.P., McCarthy S., Coskran T., Carlo A., Seymour P.A., Burkhart J.E., Nelson R.B., McNeish J.D. Hyperphosphorylated tau and neurofilament and cytoskeletal disruptions in mice overexpressing human p25, an activator of cdk5. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i> 2000;97(6):2910–2915. doi: 10.1073/pnas.040577797	Ahljani M.K., Barrezueta N.X., Williams R.D., Jakowski A., Kowysz K.P., McCarthy S., Coskran T., Carlo A., Seymour P.A., Burkhart J.E., Nelson R.B., McNeish J.D. Hyperphosphorylated tau and neurofilament and cytoskeletal disruptions in mice overexpressing human p25, an activator of cdk5. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i> 2000;97(6):2910–2915. doi: 10.1073/pnas.040577797
66	Sundaram J.R., Chan E.S., Poore C.P., Pareek T.K., Cheong W.F., Shui G., Tang N., Low C.M., Wenk M.R., Kesavapany S. Cdk5/p25-induced cytosolic PLA2-mediated lysophosphatidylcholine production regulates neuroinflammation and triggers neurodegeneration. <i>J. Neurosci.</i> 2012;32(3):1020–1034. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5177-11.2012	Sundaram J.R., Chan E.S., Poore C.P., Pareek T.K., Cheong W.F., Shui G., Tang N., Low C.M., Wenk M.R., Kesavapany S. Cdk5/p25-induced cytosolic PLA2-mediated lysophosphatidylcholine production regulates neuroinflammation and triggers neurodegeneration. <i>J. Neurosci.</i> 2012;32(3):1020–1034. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5177-11.2012
67	Muyllaert D., Terwel D., Kremer A., Sennvik K., Borghgraef P., Devijver H., Dewachter I., Van Leuven F. Neurodegeneration and neuroinflammation in cdk5/p25-inducible mice: a model for hippocampal sclerosis and neocortical degeneration. <i>Am. J. Pathol.</i> 2008;172(2):470–485. doi: 10.2353/ajpath.2008.070693	Muyllaert D., Terwel D., Kremer A., Sennvik K., Borghgraef P., Devijver H., Dewachter I., Van Leuven F. Neurodegeneration and neuroinflammation in cdk5/p25-inducible mice: a model for hippocampal sclerosis and neocortical degeneration. <i>Am. J. Pathol.</i> 2008;172(2):470–485. doi: 10.2353/ajpath.2008.070693
68	Fischer A., Sananbenesi F., Pang P.T., Lu B., Tsai L.H. Opposing roles of transient and prolonged expression of p25 in synaptic plasticity and hippocampus-dependent memory. <i>Neuron.</i> 2005;48(5):825–838. doi: 10.1016/j.neuron.2005.10.033	Fischer A., Sananbenesi F., Pang P.T., Lu B., Tsai L.H. Opposing roles of transient and prolonged expression of p25 in synaptic plasticity and hippocampus-dependent memory. <i>Neuron.</i> 2005;48(5):825–838. doi: 10.1016/j.neuron.2005.10.033
69	De Rosa R., Garcia A.A., Braschi C., Capsoni S., Maffei L., Berardi N., Cattaneo A. Intranasal administration of nerve growth factor (NGF) rescues recognition memory deficits in AD11 anti-NGF transgenic mice. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i> 2005;102(10):3811–3816. doi: 10.1073/pnas.0500195102	De Rosa R., Garcia A.A., Braschi C., Capsoni S., Maffei L., Berardi N., Cattaneo A. Intranasal administration of nerve growth factor (NGF) rescues recognition memory deficits in AD11 anti-NGF transgenic mice. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i> 2005;102(10):3811–3816. doi: 10.1073/pnas.0500195102
70	Houeland G., Romani A., Marchetti C., Amato G., Capsoni S., Cattaneo A., Marie H. Transgenic mice with chronic NGF deprivation and Alzheimer's disease-like pathology display hippocampal region-specific impairments in short- and long-term plasticity	Houeland G., Romani A., Marchetti C., Amato G., Capsoni S., Cattaneo A., Marie H. Transgenic mice with chronic NGF deprivation and Alzheimer's disease-like pathology display hippocampal region-specific impairments in short- and long-term plasticity

	ties. <i>J. Neurosci.</i> 2010;30(39):13089–13094. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0457-10.2010	ties. <i>J. Neurosci.</i> 2010;30(39):13089–13094. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0457-10.2010
71	Capsoni S., Brandi R., Arisi I., D'Onofrio M., Cattaneo A. A dual mechanism linking NGF/proNGF imbalance and early inflammation to Alzheimer's disease neurodegeneration in the AD11 anti-NGF mouse model. <i>CNS Neurol. Disord. Drug Targets.</i> 2011;10(5):635–647.	Capsoni S., Brandi R., Arisi I., D'Onofrio M., Cattaneo A. A dual mechanism linking NGF/proNGF imbalance and early inflammation to Alzheimer's disease neurodegeneration in the AD11 anti-NGF mouse model. <i>CNS Neurol. Disord. Drug Targets.</i> 2011;10(5):635–647.

Шмакова Анна Андреевна — лаборант-исследователь, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: anya.shmakova@list.ru

Андросова Любовь Васильевна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: androsL@mail.ru

Shmakova Anna — assistant researcher, laboratory of neuroimmunology, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: anya.shmakova@list.ru

Androsova Lyubov — PhD, candidate of biological sciences, leading researcher, laboratory of neuroimmunology, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: androsL@mail.ru

Дата поступления 25.01.2018

Дата принятия 06.02.2018

УДК 616.891

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-71-109-122

Современные концепции этиологии и нейрохимии тревожно-депрессивных расстройств. Ч. 1

Current view on the etiology and neurochemistry of anxiety-depressive disorders. Part 1

Терещенко О.Н., Кост Н.В.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Tereshchenko O.N., Kost N.V.

FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF



109

В 1-й части представлен обзор современных зарубежных и отечественных публикаций по проблеме этиологии, нейрохимии и патофизиологии тревожно-депрессивных расстройств. Обсуждаются теории возникновения, нейромедиаторные системы и анатомические структуры, задействованные в патогенезе тревожно-депрессивных расстройств. На основании этого во 2-й части обзора будут изложены современные тенденции патогенетической терапии тревоги.

Ключевые слова: тревога; патогенез; нейрохимия; тревожно-депрессивные расстройства; депрессия

The 1 part deals with the review of current foreign and domestic views on the etiology, neurochemistry, and pathophysiology of anxiety-depressive disorders. Theories of emergence, neuromediator systems, and anatomic structures, engaged in the pathogenesis of anxiety-depressive disorders, were discussed. On this basis current trends of pathogenetic therapy of anxiety will be presented in the second part.

Keywords: anxiety; pathogenesis; neurochemistry; anxiety-depressive disorders; depressive disorder

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-HT	— 5-гидрокситриптамин
АР	— адренорецепторы
БП	— болезнь Паркинсона
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота
ГТР	— генерализованное тревожное расстройство
МАО	— моноаминоксидаза
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НА	— норадреналин
ПКЛ	— приподнятый крестообразный лабиринт
СИОЗС	— селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ХЦК	— холецистокинины
NMDA	— N-метил-D-аспартат

Паническое расстройство, агорафобию, социальную фобию, специфические фобии, генерализованное тревожное расстройство (ГТР), а также тревожно-депрессивное расстройство, составляющие таксона тревожных расстройств [1], объединяет наличие физических и психических симптомов тревоги, не являющихся вторичными по отношению к имеющемуся органическому поражению головного мозга либо психическому заболеванию [2]. Традиционно отечественная систематика относит тревожные расстройства к группе неврозов,

психогенно обусловленных болезненных состояний, для которых типичны парциальность и эгодистонность всех многообразных клинических симптомов, а также восприятие своей болезни без изменения личностного самосознания. Тревожные расстройства могут считаться определенным феноменом психопатологии благодаря своей обширности, гетерогенности [1, 3–5], неспецифичности [6], что дает им численное лидерство в когорте психических расстройств в популяции [7] и, соответственно, становятся тяжким социальным и экономическим бременем [7, 8] для любого общества, любой системы здравоохранения.

Потребность в лечении в связи с тревожными расстройствами испытывает ежегодно 10–11% населения в мире [9, 10], по данным исследований в США, — 17,2% [11]. Распространенность этих нарушений с 1990 по 2013 г. возросла приблизительно на 50% во всем мире — с 416 до 615 млн человек [9]. 10% людей в популяции, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), страдают паническим расстройством [12], а показатели в 2,7–8,6% популяции принадлежат ГТР [13]. В США первичная заболеваемость ГТР составляет 3,1%, а за период жизни, по данным отдельных исследований в разных странах, — от 1,9 до 10,5% [14–17].

Практически во всех случаях тревожно-депрессивных расстройств поводом для обращения к врачу становятся симптомы тревоги [18], как субъективно более интенсивные, выступая в роли так называемого тревож-

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1	Краснов В.Н. Тревожные расстройства: их место в современной систематике и подходы к терапии. <i>Социальная и клиническая психиатрия</i> . 2008;18(3):33–38.	Krasnov V.N. Trevozhnye rasstrojstva: ih mesto v sovremennoj sistematike i podhody k terapii. <i>Sotsial'naya i klinicheskaya psihiatriya</i> . 2008;18(3):33–38. (In Russ.).
2	Андрух П.Г. Этиология, нейрохимия и клиника современных форм тревожно-депрессивных расстройств. <i>Медицинские исследования</i> . 2001;1(1):109–110.	Andruh P.G. Ehtiologiya, nejrohimiya i klinika sovremennyh form trevozhno-depressivnyh rasstrojstv. <i>Medicinskie issledovaniya</i> . 2001;1(1):109–110. (In Russ.).
3	Gorman J. M. Anxiety disorders: Introduction and overview. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 17th ed. on CD-ROM. Lippincott: Williams & Wilkins, 2000.	Gorman J. M. Anxiety disorders: Introduction and overview. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 17th ed. on CD-ROM. Lippincott: Williams & Wilkins, 2000.
4	Klein D.F. Historical aspects of anxiety. <i>Dialogues Clin. Neurosci.</i> 2002;4(3):295–304.	Klein D.F. Historical aspects of anxiety. <i>Dialogues Clin. Neurosci.</i> 2002;4:295–304.
5	Lambert M.V., Senior C., Fewtrell W.D., Phillips M.L., David A.S. Primary and secondary depersonalisation disorder: a psychometric study. <i>J. Affect. Dis.</i> 2001;63(1–3):249–256.	Lambert M.V., Senior C., Fewtrell W.D., Phillips M.L., David A.S. Primary and secondary depersonalisation disorder: a psychometric study. <i>J. Affect. Dis.</i> 2001;63(1–3):249–256.
6	Снежневский А.В. Руководство по психиатрии. М.: Медицина, 1983. Т. 1.	Snezhnnevskij A.V. Rukovodstvo po psihiatrii. M.: Medicina, 1983. T. 1. (In Russ.).
7	Barlow D.H. Anxiety and its disorders: the nature and treatment of anxiety and panic. 2 nd ed. New York: Guilford Press, 2001.	Barlow D.H. Anxiety and its disorders: the nature and treatment of anxiety and panic. 2 nd ed. New York: Guilford Press, 2001.
8	Chisholm D., Sweeny K., Sheehan P., Rasmussen B., Smit F., Cuijpers P., Saxena S. Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. <i>The Lancet Psychiatry</i> . 2016;3(5):415–424.	Chisholm D., Sweeny K., Sheehan P., Rasmussen B., Smit F., Cuijpers P., Saxena S. Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. <i>The Lancet Psychiatry</i> . 2016;3(5):415–424.
9	Программа ВОЗ по заполнению пробелов в области охраны психического здоровья. URL: http://www.who.int/ru/ [сайт ВОЗ]	Programma VOZ po zapolneniyu probelov v oblasti ohrany psihicheskogo zdorov'ya. URL: http://www.who.int/ru/ [sajt VOZ] (In Russ.)
10	Bijl R. V., Ravelli A., van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). <i>Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.</i> 1998;33(12):587–595.	Bijl R. V., Ravelli A., van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). <i>Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.</i> 1998;33(12):587–595.
11	Kessler R.C., McGonagle K.A., Zhao S., Nelson C.B., Hughes M., Ehleman S., Wittchen H.U., Kendler K.S. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. <i>Arch. Gen. Psychiatry</i> . 1994;51(1):8–19.	Kessler R.C., McGonagle K.A., Zhao S., Nelson C.B., Hughes M., Ehleman S., Wittchen H.U., Kendler K.S. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. <i>Arch. Gen. Psychiatry</i> . 1994;51(1):8–19.
12	Sartorius N., Ustün T.B., Lecrubier Y., Wittchen H.U. Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care. <i>British journal of psychiatry</i> . 1996;168(30):38–43.	Sartorius N., Ustün T.B., Lecrubier Y., Wittchen H.U. Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care. <i>British journal of psychiatry</i> . 1996;168(30):38–43.
13	Blazer D.G., Hughes D., George L.K., Swartz M., Boyer R. Generalized anxiety disorder. Psychiatric disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area study / Eds. L.N. Robins, D.A. Regier. New York: Free Press, 1991:180–203.	Blazer D.G., Hughes D., George L.K., Swartz M., Boyer R. Generalized anxiety disorder. Psychiatric disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area study / Eds. L.N. Robins, D.A. Regier. New York: Free Press, 1991:180–203.
14	Faravelli C., Guerrini Degl'Innocenti B., Giardinelli L. Epidemiology of anxiety disorders in Florence. <i>Acta Psychiatr. Scand.</i> 1989;79(4):308–312.	Faravelli C., Guerrini Degl'Innocenti B., Giardinelli L. Epidemiology of anxiety disorders in Florence. <i>Acta Psychiatr. Scand.</i> 1989;79(4):308–312.
15	Hwu H.G., Yeh E.K., Chang L.Y. Prevalence of psychiatric disorders in Taiwan defined by the Chinese Diagnostic Interview Schedule. <i>Acta Psychiatr. Scand.</i> 1989;79(2):136–147.	Hwu H.G., Yeh E.K., Chang L.Y. Prevalence of psychiatric disorders in Taiwan defined by the Chinese Diagnostic Interview Schedule. <i>Acta Psychiatr. Scand.</i> 1989;79(2):136–147.
16	Lee C.K., Kwak Y.S., Yamamoto J., Rhee H., Kim Y.S., Han J.H., Choi J.O., Lee Y.H. Psychiatric epidemiology in Korea. Part I: Gender and age differences in Seoul. <i>J. Nerv. Ment. Dis.</i> 1990;178(4):242–246.	Lee C.K., Kwak Y.S., Yamamoto J., Rhee H., Kim Y.S., Han J.H., Choi J.O., Lee Y.H. Psychiatric epidemiology in Korea. Part I: Gender and age differences in Seoul. <i>J. Nerv. Ment. Dis.</i> 1990;178(4):242–246.
17	Uhlenhuth E.H., Balter M.B., Mellinger G.D. Symptom checklist syndromes in the general population. Correlations with psychotherapeutic drug use. <i>Arch. Gen. Psychiatry</i> . 1983;40(11):1167–1173.	Uhlenhuth E.H., Balter M.B., Mellinger G.D. Symptom checklist syndromes in the general population. Correlations with psychotherapeutic drug use. <i>Arch. Gen. Psychiatry</i> . 1983;40(11):1167–1173.
18	Spitzer R.L., Kroenke K., Linzer M., Hahn S.R., Williams J.B., deGruy F.V et al. Health-related quality of life in primary care patients with mental disorders: Results from the PRIME MD 1000 Study. <i>Journal of American Medical Association</i> . 1995;274(19):1511–1517.	Spitzer R.L., Kroenke K., Linzer M., Hahn S.R., Williams J.B., deGruy F.V et al. Health-related quality of life in primary care patients with mental disorders: Results from the PRIME MD 1000 Study. <i>Journal of American Medical Association</i> . 1995;274(19):1511–1517.
19	Roy-Byrne P.P., Katon W. Generalized anxiety disorder in primary care: the precursor/modifier pathway to increased health care utilization. <i>Journal of Clinical Psychiatry</i> . 1997;58(3):34–38.	Roy-Byrne P.P., Katon W. Generalized anxiety disorder in primary care: the precursor/modifier pathway to increased health care utilization. <i>Journal of Clinical Psychiatry</i> . 1997;58(3):34–38.
20	Kessler R.C., Chiu W.T., Demler O., Merikangas K.R., Walters E.E. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. <i>Arch. Gen. Psychiatry</i> . 2005;Jun;62(6):617–627. doi: 10.1001/archpsyc.62.6.617	Kessler R.C., Chiu W.T., Demler O., Merikangas K.R., Walters E.E. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. <i>Arch. Gen. Psychiatry</i> . 2005;Jun;62(6):617–627. doi: 10.1001/archpsyc.62.6.617
21	Wittchen H.U., Carter R.M., Pfister H. et al. Disabilities and quality of life in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression in a national survey. <i>Int. Clin. Psychopharmacol.</i> 2000;15(6):319–328.	Wittchen H.U., Carter R.M., Pfister H. et al. Disabilities and quality of life in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression in a national survey. <i>Int. Clin. Psychopharmacol.</i> 2000;15(6):319–328.
22	Аведисова А.С. Контролирование симптомов тревоги и лечение тревожно-фобических расстройств — альтернатива или нет? <i>Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина</i> . 2006;8(5):23–28.	Avedisova A.S. Kontrolirovanie simptomov trevogi i lechenie trevozhno-fobicheskikh rasstrojstv — al'ternativa ili net? <i>Psihiatriya i psihofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina</i> . 2006;8(5):23–28. (In Russ.).

23	Вертоградова О.П. Тревожно-фобические расстройства и депрессия. Тревога и обсессии / Под ред. А.Б. Смулевича. М.: НЦПЗ РАМН, 1998:113–131.	Vertogradova O.P. Trevozhno-fobicheskie rasstrojstva i depressiya. Trevoga i obsessii / Pod red. A.B. Smulevicha. M.: NCPZ RAMN, 1998: 113–131. (In Russ.).
24	Maj M., Akiskal H.S., Lopez-Ibor J.J., Okasha A. (Eds.). Phobias. Chichester: John Wiley & Sons, 2004.	Maj M., Akiskal H.S., Lopez-Ibor J.J., Okasha A. (Eds.). Phobias. Chichester: John Wiley & Sons, 2004.
25	Nutt D.J., Rickels K., Stein D.J. Generalized anxiety disorders: symptomatology, pathogenesis and management. London: Martin Dunitz, 2002.	Nutt D.J., Rickels K., Stein D.J. Generalized anxiety disorders: symptomatology, pathogenesis and management. London: Martin Dunitz, 2002.
26	Starcevic V. Anxiety disorders in adults. A clinical guide. Oxford etc: Oxford University Press, 2005.	Starcevic V. Anxiety disorders in adults. A clinical guide. Oxford etc: Oxford University Press, 2005.
27	Stein D.J., Hollander E., Rothbaum B.O. Textbook of anxiety disorders. Washington etc: American Psychiatric Publishing, 2002.	Stein D.J., Hollander E., Rothbaum B.O. Textbook of anxiety disorders. Washington etc: American Psychiatric Publishing, 2002.
28	Лапин И.П. Стресс. Тревога. Депрессия. Алкоголизм. Эпилепсия. СПб.: ДЕАН, 2004.	Lapin I.P. Stress. Trevoga. Depressiya. Alkogolizm. Ehpilepsiya. SPb.: DEAN, 2004. (In Russ.).
29	Gorman J.M., Sloan R.P. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. <i>Am. Heart J.</i> 2000;Oct;140(4):77–83.	Gorman J.M., Sloan R.P. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. <i>Am. Heart J.</i> 2000;Oct;140(4):77–83.
30	Gorwood P. Generalized anxiety disorder and major depressive disorder comorbidity: An example of genetic pleiotropy? <i>European Psychiatry.</i> 2004;19(1):27–33. doi: 10.1016/j.eurpsy.2003.10.002	Gorwood P. Generalized anxiety disorder and major depressive disorder comorbidity: An example of genetic pleiotropy? <i>European Psychiatry.</i> 2004;19(1):27–33. doi: 10.1016/j.eurpsy.2003.10.002
31	Kendler K.S. Major depression and generalized anxiety disorder. Same genes (partly) different environments — revisited. <i>Br. J. Psychiatry.</i> 1996;June;30:68–75.	Kendler K.S. Major depression and generalized anxiety disorder. Same genes (partly) different environments — revisited. <i>Br. J. Psychiatry.</i> 1996;June;30:68–75.
32	Lewis A. The state of psychiatry: essay and addresses. New York: Science House, 1967:179–194.	Lewis A. The state of psychiatry: essay and addresses. New York: Science House, 1967:179–194.
33	Schlegel S., Steinert H., Bocksich A. et al. Decreased benzodiazepine receptor binding in panic disorder measured by lomazenil-SPECT. A preliminary report. <i>Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.</i> 1994;244(1):49–51.	Schlegel S., Steinert H., Bocksich A. et al. Decreased benzodiazepine receptor binding in panic disorder measured by lomazenil-SPECT. A preliminary report. <i>Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.</i> 1994;244(1):49–51.
34	Weissman M.M., Klerman G.L., Markowitz J.S., Ouellette R. Suicidal ideation and suicide attempts in panic disorder and attacks. <i>New England Journal of Medicine.</i> 1989;321(18):1209–1214.	Weissman M.M., Klerman G.L., Markowitz J.S., Ouellette R. Suicidal ideation and suicide attempts in panic disorder and attacks. <i>New England Journal of Medicine.</i> 1989;321(18):1209–1214.
35	Краснов В.Н. Научно-практическая программа «Выявление и лечение депрессий в первичной медицинской сети». Социальная и клиническая психиатрия. 1999;9(4):5–9.	Krasnov V.N. Nauchno-prakticheskaya programma «Vyyavlenie i lechenie depressij v pervichnoj medicinskoj seti». <i>Social'naya i klinicheskaya psihiatriya.</i> 1999;9(4):5–9. (In Russ.).
36	Краснов В.Н., Бобров А.Е., Довженко Т.И., Вельтищев Д.Ю., Шишков С.Н., Антипова О.С., Яльцева Н.В., Банников Г.С., Холмогорова А.Б., Гаранян Н.Г. Совершенствование методов ранней диагностики психических расстройств (на основе взаимодействия со специалистами первичного звена здравоохранения) / Под ред. В.Н. Краснова. М.: Медпрактика-М, 2008.	Krasnov V.N., Bobrov A.E., Dovzhenko T.I., Vel'tishchev D.Yu., Shishkov S.N., Antipova O.S., Yal'ceva N.V., Bannikov G.S., Holmogorova A.B., Garanyan N.G. Sovershenstvovanie metodov rannej diagnostiki psichicheskikh rasstrojstv (na osnove vzaimodejstviya so specialistami pervichnogo zvena zdavoohraneniya) / Pod red. V.N. Krasnova. M.: Medpraktika-M, 2008. (In Russ.).
37	Hirschfeld R.M. A. placebo response in the treatment of panic disorder. <i>Bulletin of the Menninger Clinic.</i> 1996;60(2):A76–A86.	Hirschfeld R.M. A. placebo response in the treatment of panic disorder. <i>Bulletin of the Menninger Clinic.</i> 1996;60(2):A76–A86.
38	Keller M.B., Baker L.A. The clinical course of panic disorder and depression. <i>Journal of Clinical Psychiatry.</i> 1992;53:5–8.	Keller M.B., Baker L.A. The clinical course of panic disorder and depression. <i>Journal of Clinical Psychiatry.</i> 1992;53:5–8.
39	Marks I., Lader M. Anxiety states (anxiety neurosis): A review. <i>Journal of Nervous and Mental Disease.</i> 1973;156(1):3–18.	Marks I., Lader M. Anxiety states (anxiety neurosis): A review. <i>Journal of Nervous and Mental Disease.</i> 1973;156(1):3–18.
40	Noyes R., Jr., Clancy J., Hoenk P.R., Slymen D.J. The prognosis of anxiety neurosis. <i>Archives of General Psychiatry.</i> 1980;37(2):173–178.	Noyes R., Jr., Clancy J., Hoenk P.R., Slymen D.J. The prognosis of anxiety neurosis. <i>Archives of General Psychiatry.</i> 1980;37(2):173–178.
41	British National Formulary № 31. British Medical association and Royal pharmaceutical society of Great Britain. London, 1996.	British National Formulary № 31. British Medical association and Royal pharmaceutical society of Great Britain. London, 1996.
42	Wittchen H.U., Kessler R.C., Pfister H., Lieb R. Why do people with anxiety disorders become depressed? A prospective longitudinal community study. <i>Acta Psychiatr. Scand.</i> 2000;102(406):14–23.	Wittchen H.U., Kessler R.C., Pfister H., Lieb R. Why do people with anxiety disorders become depressed? A prospective longitudinal community study. <i>Acta Psychiatr. Scand.</i> 2000;102(406):14–23.
43	Blalock J.E. The syntax of immune-neuroendocrine communication. <i>Immunol. Today.</i> 1994;15:504–511.	Blalock J.E. The syntax of immune-neuroendocrine communication. <i>Immunol. Today.</i> 1994;15:504–511.
44	Kessler R.C., Du Pont R.L., Berglund P., Wittchen H.U. Impairment in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression at 12 months in two national surveys. <i>Am. J. Psychiatry.</i> 1999;156(12):1915–1923.	Kessler R.C., Du Pont R.L., Berglund P., Wittchen H.U. Impairment in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression at 12 months in two national surveys. <i>Am. J. Psychiatry.</i> 1999;156(12):1915–1923.
45	Kessler R.C., Keller M.B., Wittchen H.U. The epidemiology of generalized anxiety disorder. <i>Psychiatr. Clin. North Am.</i> 2001;24(1):19–39.	Kessler R.C., Keller M.B., Wittchen H.U. The epidemiology of generalized anxiety disorder. <i>Psychiatr. Clin. North Am.</i> 2001;24(1):19–39.
46	Coryell W., Noyes R., House J.D. Mortality among outpatients with anxiety disorders. <i>American Journal of Psychiatry.</i> 1986;143(4):508–510.	Coryell W., Noyes R., House J.D. Mortality among outpatients with anxiety disorders. <i>American Journal of Psychiatry.</i> 1986;143(4):508–510.
47	Katsura M., Ohkuma S. Functional involvement of endogenous anxiogenic neuropeptide in brains. <i>Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi.</i> 2004;Jun;24(3):119–123.	Katsura M., Ohkuma S. Functional involvement of endogenous anxiogenic neuropeptide in brains. <i>Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi.</i> 2004;Jun;24(3):119–123.
48	Gaynes B.N., Rush A.J., Trivedi M.H., Wisniewski S.R., Balasubramani G.K., Spencer D.C., Petersen T., Klinkman M., Warden D., Nicholas L., Fava M. Major depression symptoms in primary care and psychiatric care settings: A cross-sectional analysis. <i>Ann. Family Medicine.</i> 2007;5:126–134. doi: 10.1370/afm.641	Gaynes B.N., Rush A.J., Trivedi M.H., Wisniewski S.R., Balasubramani G.K., Spencer D.C., Petersen T., Klinkman M., Warden D., Nicholas L., Fava M. Major depression symptoms in primary care and psychiatric care settings: A cross-sectional analysis. <i>Ann. Family Medicine.</i> 2007;5:126–134. doi: 10.1370/afm.641

49	Hofmann S.G., Barlow D.H. The costs of anxiety disorders: Implications for psychosocial interventions. Cost-effectiveness of psychotherapy: A guide for practitioners, researchers, and policymakers / Ed. N.E. Miller, K.M. Magruder. New York: Oxford University Press, 1999:224–234.	Hofmann S.G., Barlow D.H. The costs of anxiety disorders: Implications for psychosocial interventions. Cost-effectiveness of psychotherapy: A guide for practitioners, researchers, and policymakers / Ed. N.E. Miller, K.M. Magruder. New York: Oxford University Press, 1999:224–234.
50	Всемирная организация здравоохранения. Доклад о состоянии здравоохранения в мире — 2001. Психическое здоровье: Новое понимание, новая надежда. Женева: ВОЗ, 2001;215.	Vsemirnaya organizaciya zdavoohraneniya. Doklad o sostoyanii zdavoohraneniya v mire — 2001. Psihicheskoe zdorov'e: Novoe ponimanie, novaya nadezhda. Zheneva: VOZ 2001;215. (In Russ.).
51	Данилова Н.Н., Крылова А.Л. Физиология высшей нервной деятельности. Ростов н/Д: Феникс, 2005.	Danilova H.H., Krylova A.L. Fiziologiya vysshei nervnoi deiatel'nosti. Rostov n/D: Feniks, 2005.
52	Schulkin J. Neuroendocrine regulation of behavior. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1999.	Schulkin J. Neuroendocrine regulation of behavior. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1999.
53	Shekhar A., McCann U.D., Meaney M.J., Blanchard D.C., Davis M., Frey K.A., Liberzon I., Overall K.L., Shear M.K., Tecott L.H., Winsky L. Summary of a National Institute of Mental Health workshop: developing animal models of anxiety disorders. <i>Psychopharmacology (Berl.)</i> . 2001;Oct;157(4):327–339. doi: 10.1007/s002130100859	Shekhar A., McCann U.D., Meaney M.J., Blanchard D.C., Davis M., Frey K.A., Liberzon I., Overall K.L., Shear M.K., Tecott L.H., Winsky L. Summary of a National Institute of Mental Health workshop: developing animal models of anxiety disorders. <i>Psychopharmacology (Berl.)</i> . 2001;Oct;157(4):327–339. doi: 10.1007/s002130100859
54	Shekhar A., Sajdyk T.S., Keim S.R., Yoder K.K., Sanders S.K. A role of the basolateral amygdala in panic disorder. <i>Ann. N.-Y. Acad. Sci.</i> 1999;Jun 29;877:747–750.	Shekhar A., Sajdyk T.S., Keim S.R., Yoder K.K., Sanders S.K. A role of the basolateral amygdala in panic disorder. <i>Ann. N.-Y. Acad. Sci.</i> 1999;Jun 29;877:747–750.
55	Song C., Leonard B.E. The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. <i>Neurosci. Biobehav. Rev.</i> 2005;29(4–5):627–647. doi: 10.1016/j.neubiorev.2005.03.010	Song C., Leonard B.E. The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. <i>Neurosci. Biobehav. Rev.</i> 2005;29(4–5):627–647. doi: 10.1016/j.neubiorev.2005.03.010
56	Barad M. Fear extinction in rodents: basic insight to clinical promise. <i>Curr. Opin. Neurobiol.</i> 2005;Dec;15(6):710–715. doi: 10.1016/j.conb.2005.10.005	Barad M. Fear extinction in rodents: basic insight to clinical promise. <i>Curr. Opin. Neurobiol.</i> 2005;Dec;15(6):710–715. doi: 10.1016/j.conb.2005.10.005
57	Chrousos G.P., Gold P.W. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. <i>JAMA.</i> 1992;Mar 4;267(9):1244–1252.	Chrousos G.P., Gold P.W. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. <i>JAMA.</i> 1992;Mar 4;267(9):1244–1252.
58	Отеллин В.А., Арушанян Э. Нигрострионигральная система. М., 1989.	Otellin V.A., Arushanyan E. Nigrostrionigral'naya sistema M., 1989. (In Russ.).
59	Vythilingam M., Anderson E.R., Goddard A., Woods S.W., Staib L.H., Charney D.S., Bremner J.D. Temporal lobe volume in panic disorder — a quantitative magnetic resonance imaging study. <i>Psychiatry Res.</i> 2000;Aug28;99(2):75–82.	Vythilingam M., Anderson E.R., Goddard A., Woods S.W., Staib L.H., Charney D.S., Bremner J.D. Temporal lobe volume in panic disorder — a quantitative magnetic resonance imaging study. <i>Psychiatry Res.</i> 2000;Aug28;99(2):75–82.
60	Amaro K., Tanikawa T., Iseki H., Notami M., Kawamura H., Kitamura K. Single neuron analysis of the human midbrain tegmentum. Rostral mesencephalic reticulotomy for pain relief. <i>Appl. Neurophysiol.</i> 1978;41:66–78.	Amaro K., Tanikawa T., Iseki H., Notami M., Kawamura H., Kitamura K. Single neuron analysis of the human midbrain tegmentum. Rostral mesencephalic reticulotomy for pain relief. <i>Appl. Neurophysiol.</i> 1978;41:66–78.
61	Bonne O., Grillon C., Vythilingam M., Neumeister A., Charney D.S. Adaptive and maladaptive psychobiological responses to severe psychological stress: implications for the discovery of novel pharmacotherapy. <i>Neuroscience and Biobehavioral Reviews.</i> 2004; Mar;28(1):65–94. doi: 10.1016/j.neubiorev.2003.12.001	Bonne O., Grillon C., Vythilingam M., Neumeister A., Charney D.S. Adaptive and maladaptive psychobiological responses to severe psychological stress: implications for the discovery of novel pharmacotherapy. <i>Neuroscience and Biobehavioral Reviews.</i> 2004; Mar;28(1):65–94. doi: 10.1016/j.neubiorev.2003.12.001
62	Сторожакова Я.А. Психовегетативные кризы и их связь с пролапсом митрального клапана (обзор литературы). «Союзмединформ», Экспресс-информация, серия «Терапия». М., 1990. Вып. 2.	Storozhakova Ya.A. Psihovegetativnye krizy i ih svyaz' s prolapsom mitral'nogo klapana (obzor literatury). «Soyuzmedinform», <i>Ehkspress-informaciya, seriya «Terapiya»</i> . M., 1990. Vyp. 2. (In Russ.).
63	Laakmann G. Psychopharmacoendocrinology and depression research. Berlin: Springer, 1991.	Laakmann G. Psychopharmacoendocrinology and depression research. Berlin: Springer, 1991.
64	Meltzer H.Y., Lowy M.T. The serotonin hypothesis of depression. <i>Psychopharmacology: The third generation of progress.</i> N.Y.: Raven Press, 1987:513–526.	Meltzer H.Y., Lowy M. T. The serotonin hypothesis of depression. <i>Psychopharmacology: The third generation of progress.</i> N.Y.: Raven Press, 1987:513–526.
65	Randrup A., Braestrup C. Uptake inhibition of biogenic amines by newer antidepressant drugs: relevance to the dopamine hypothesis of depression. <i>Psychopharmacology.</i> 1977;53(3):309–314.	Randrup A., Braestrup C. Uptake inhibition of biogenic amines by newer antidepressant drugs: relevance to the dopamine hypothesis of depression. <i>Psychopharmacology.</i> 1977;53(3):309–314.
66	Praag H.M. Monoamines and depression. <i>Pharmacopsychiatry.</i> 1969;2:151–160.	Praag H.M. Monoamines and depression. <i>Pharmacopsychiatry.</i> 1969;2:151–160.
67	Hales R.E., Yudofsky S.C., Talbott J.A. Textbook of Psychiatry. 3rd ed. Washington: American Psychiatric Press, 1999.	Hales R.E., Yudofsky S.C., Talbott J.A. Textbook of Psychiatry. 3rd ed. Washington: American Psychiatric Press, 1999.
68	Cloninger C.R., Zohar A.H., Hirschmann S., Dahan D. The psychological costs and benefits of being highly persistent: personality profiles distinguish mood disorders from anxiety disorders. <i>J. Affect. Disord.</i> 2012;Feb;136(3):758–766. doi: 10.1016/j.jad.2011.09.046.	Cloninger C.R., Zohar A.H., Hirschmann S., Dahan D. The psychological costs and benefits of being highly persistent: personality profiles distinguish mood disorders from anxiety disorders. <i>J. Affect. Disord.</i> 2012;Feb;136(3):758–766. doi: 10.1016/j.jad.2011.09.046.
69	Akiyoshi J. Neuropharmacological and genetic study of panic disorder. <i>Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi.</i> 1999;Jul;19(3):93–99.	Akiyoshi J. Neuropharmacological and genetic study of panic disorder. <i>Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi.</i> 1999;Jul;19(3):93–99.
70	Albert P.R., Fiori L.M. Transcriptional dys-regulation in anxiety and major depression: 5-HT1A gene promoter architecture as a therapeutic opportunity. <i>Curr. Pharm. Des.</i> 2014;20(23):3738–3750.	Albert P.R., Fiori L.M. Transcriptional dys-regulation in anxiety and major depression: 5-HT1A gene promoter architecture as a therapeutic opportunity. <i>Curr. Pharm. Des.</i> 2014;20(23):3738–3750.

71	Holmes A. Genetic variation in cortico-amygdala serotonin function and risk for stress-related disease. <i>Neurosci. Biobehav. Rev.</i> 2008; Sep;32(7):1293–1314. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.03.006	Holmes A. Genetic variation in cortico-amygdala serotonin function and risk for stress-related disease. <i>Neurosci. Biobehav. Rev.</i> 2008; Sep;32(7):1293–1314. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.03.006
72	Aouizerate B., Martin-Guehl C., Tignol J. Neurobiology and pharmacotherapy of social phobia. <i>Encephale.</i> 2004;Jul-Aug;30(4):301–313.	Aouizerate B., Martin-Guehl C., Tignol J. Neurobiology and pharmacotherapy of social phobia. <i>Encephale.</i> 2004;Jul-Aug;30(4):301–313.
73	Аведисова А.С., Захарова К.В., Марачев М.П. Эффективность вальдоксана (агомелатина) при лечении пациентов с тревожной депрессией в рамках большого депрессивного расстройства: результаты обсервационной программы «Джаз». <i>Психиатрия и психофарм.</i> 2009;6:15–19.	Avedisova A. S., Zaharova, K. V., Marachev M. P. Effektivnost' val'dok-sana (agomelatina) pri lechenii pacientov s trevoznoy depressiej v ramkah bol'shogo depressivnogo rasstrojstva: rezul'taty observacionnoj programmy «Dzhaz». <i>Psihiatriya i psihofarm.</i> 2009;6:15–19. (In Russ.).
74	Goto K. Melatonin. <i>Nihon Rinsho.</i> 2005;Aug;63(8):585–587.	Goto K. Melatonin. <i>Nihon Rinsho.</i> 2005;Aug;63(8):585–587.
75	Brewerton T.D., Lydiard R.B., Johnson M., Ballenger J.C., Fossey M.D., Zealberg J.J., Roberts J.E. CSF serotonin: diagnostic and seasonal differences. <i>Biol. Psychiatry.</i> 1995;37(9):655–655.	Brewerton T.D., Lydiard R.B., Johnson M., Ballenger J.C., Fossey M.D., Zealberg J.J., Roberts J.E. CSF serotonin: diagnostic and seasonal differences. <i>Biol. Psychiatry.</i> 1995;37(9):655–655.
76	Ашмарин И.П. Биохимия мозга: Уч. пос. / Под ред. И.П. Ашмарина, П.В. Стукалова, Н.Д. Ещенко. СПб.: Изд-во СПб. ун-та, 1999.	Ashmarin I.P. Biohimiya mozga: Uch. posobie / Pod red. I.P. Ashmarina, P.V. Stukalova, N.D. Eshchenko. SPb.: Izd-vo SPb. un-ta, 1999. (In Russ.).
77	Van Bockstaele E.G., Bajic D., Proudfit H., Valentino R.J. Topographic architecture of stress-related pathways targeting the noradrenergic locus coeruleus. <i>Physiol. Behav.</i> 2001 Jun;73(3):273–283.	Van Bockstaele E.G., Bajic D., Proudfit H., Valentino R. J. Topographic architecture of stress-related pathways targeting the noradrenergic locus coeruleus. <i>Physiol. Behav.</i> 2001;Jun;73(3):273–283.
78	Mitchelson F.J. The pharmacology of McN-A-343. <i>Pharmacol. Ther.</i> 2012;Aug;135(2):216–245. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.05.008	Mitchelson F.J. The pharmacology of McN-A-343. <i>Pharmacol. Ther.</i> 2012;Aug;135(2):216–245. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.05.008
79	Wall P.M., Flinn J., Messier C. Infralimbic muscarinic M1 receptors modulate anxiety-like behaviour and spontaneous working memory in mice. <i>Psychopharmacology (Berl.)</i> . 2001;Apr;155(1):58–68.	Wall P.M., Flinn J., Messier C. Infralimbic muscarinic M1 receptors modulate anxiety-like behaviour and spontaneous working memory in mice. <i>Psychopharmacology (Berl.)</i> . 2001;Apr;155(1):58–68.
80	Picciotto M.R., Mineur Y.S. Molecules and circuits involved in nicotine addiction: The many faces of smoking. <i>Neuropharmacology.</i> 2014;Jan;76 Pt B:545–553. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.028	Picciotto M. R., Mineur Y. S. Molecules and circuits involved in nicotine addiction: The many faces of smoking. <i>Neuropharmacology.</i> 2014;Jan;76 Pt B:545–553. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.028
81	Salgado-Pineda P., Delaveau P., Blin O., Nieoullon A. Dopaminergic contribution to the regulation of emotional perception. <i>Clin. Neuropharmacol.</i> 2005;Sep-Oct;28(5):228–237.	Salgado-Pineda P., Delaveau P., Blin O., Nieoullon A. Dopaminergic contribution to the regulation of emotional perception. <i>Clin. Neuropharmacol.</i> 2005;Sep-Oct;28(5):228–237.
82	Beaulieu J.M., Gainetdinov R.R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. <i>Pharmacol. Rev.</i> 2011; Mar;63(1):182–217. doi: 10.1124/pr.110.002642	Beaulieu J.M., Gainetdinov R.R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. <i>Pharmacol. Rev.</i> 2011; Mar;63(1):182–217. doi: 10.1124/pr.110.002642
83	Alex K.D., Yavanian G.J., McFarlane H.G. Modulation of dopamine release by striatal 5-HT _{2C} receptors. <i>Synapse.</i> 2005;Mar15;55(4):242–251. doi: 10.1002/syn.20109	Alex K.D., Yavanian G.J., McFarlane H.G. Modulation of dopamine release by striatal 5-HT _{2C} receptors. <i>Synapse.</i> 2005;Mar15;55(4):242–251. doi: 10.1002/syn.20109
84	Argyropoulos S.V., Bell C.J., Nutt D.J. Brain function in social anxiety disorder. <i>Psychiatr. Clin. North Am.</i> 2001;Dec;24(4):707–722.	Argyropoulos S.V., Bell C.J., Nutt D.J. Brain function in social anxiety disorder. <i>Psychiatr. Clin. North Am.</i> 2001;Dec;24(4):707–722.
85	Яхно Н.Н., Преображенская И.С. Проноран в лечении больных с ранними стадиями болезни Паркинсона. <i>Неврологический журнал.</i> 2004;9(6):34–38.	Yahno N.N., Preobrazhenskaya I.S. Pronoran v lechenii bol'nyh s rannimi stadiyami bolezni Parkinsona. <i>Nevrologicheskij zhurnal.</i> 2004;9(6):34–38. (In Russ.).
86	Семьянов А.В. ГАМКергическое торможение в ЦНС: типы ГАМК-рецепторов и механизмы тонического ГАМК-опосредованного тормозного действия. <i>Нейрофизиология/Neurophysiology.</i> 2002;34(1):82–92.	Sem'yanov, A.V. GAMK-ehrgicheskoe tormozhenie v CNS: tipy GAMK-receptorov i mekhanizmy tonicheskogo GAMK-oposredovannogo tormoznogo dejstviya. <i>Nejrofiziologiya/Neurophysiology.</i> 2002;34(1):82–92. (In Russ.).
87	Смулевич А.Б., Дробизhev М.Ю., Иванов С.В. Транквилизаторы — производные бензодиазепина в психиатрии и общей медицине. М.: Медиа Сфера, 1999.	Smulevich A.B., Drobizhev M.Yu., Ivanov S.V. Trankvilizatory – proizvodnye benzodiazepina v psichiatrii i obshej medicine. M.: Media Sfera, 1999. (In Russ.).
88	Schlegel S., Steinert H., Bocksich A., Hahn K., Schloesser R., Benkert O. Decreased benzodiazepine receptor binding in panic disorder measured by lomazenil-SPECT. A preliminary report. <i>Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.</i> 1994;244(1):49–51.	Schlegel S., Steinert H., Bocksich A., Hahn K., Schloesser R., Benkert O. Decreased benzodiazepine receptor binding in panic disorder measured by lomazenil-SPECT. A preliminary report. <i>Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.</i> 1994;244(1):49–51.
89	Медведев В.Э., Фролова В.И., Епифанов А.В. Новые возможности фармакотерапии психических расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.</i> 2014;9:30–37.	Medvedev V.E., Frolova V.I., Epifanov A.V. Novye vozmozhnosti farmakoterapii psichicheskikh rasstrojstv u pacientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. <i>Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova.</i> 2014;9:30–37. (In Russ.).
90	Смулевич А.Б., Волель Б.А., Терновая Е.С., Никитина Ю.М. Применение препарата пантогам актив (D-, L-гопантеновая кислота) в терапии когнитивных и тревожных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.</i> 2015;12:40–49. doi: 10.17116/jnevro201511511240-49	Smulevich A.B., Volel' B.A., Ternovaya E.S., Nikitina Yu.M. Prime-nenie preparata pantogam aktiv (D-, L-gopantenovaya kislota) v terapii kognitivnyh i trevoznyh rasstrojstv u pacientov s arterial'noj gipertenziej. <i>Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova.</i> 2015;12:40–49. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201511511240-49
91	Chojnacka-Wójcik E., Kłodzinska A., Pilc A. Glutamate receptor ligands as anxiolytics. <i>Curr. Opin. Investig. Drugs.</i> 2001;Aug;2(8):1112–1119.	Chojnacka-Wójcik E., Kłodzinska A., Pilc A. Glutamate receptor ligands as anxiolytics. <i>Curr. Opin. Investig. Drugs.</i> 2001;Aug;2(8):1112–1119.

Терещенко Олеся Николаевна — младший научный сотрудник, лаборатория патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: Tereshchenko.Olessya@yandex.ru

Кост Наталья Всеволодовна — доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, лаборатория патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: nat-kost@yandex.ru

Tereshchenko Olessya — MD, junior researcher, laboratory of pathophysiology, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: Tereshchenko.Olessya@yandex.ru

Kost Natalia — PhD, doctor of biological sciences, professor, chief researcher, laboratory of pathophysiology, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: nat-kost@yandex.ru

Дата поступления 10.01.2018

Дата принятия 06.02.2018

УДК 616.89-02-085; 616.89-02-07

DOI: 10.30629/2618-6667-2018-77-123-133

Механизмы действия, клинические аспекты и побочные эффекты антидепрессантов группы СИОЗС**The SSRI antidepressants: clinical aspects, new side effects and mechanisms of actions****Вербенко В.А., Двирский А.А.**

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, РФ

Verbenko V.A., Dvirsky A.A.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, RF



123

Цель: рассмотреть логические связи между нейробиологическими моделями, экспериментальными данными и клиническим применением СИОЗС при лечении тревожных и депрессивных расстройств.

Метод: систематический обзор.

Результаты: достижения экспериментальной нейробиологии являются основанием интерпретации различных вариантов поведения, ассоциированных с тревожными и депрессивными расстройствами. Особое внимание уделено нейробиологическим основам клинических и побочных эффектов антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Описаны клинические инструменты, которые бы позволили использовать рецепторные профили препаратов группы СИОЗС и данные доказательной медицины при назначении терапии.

Вывод: приведенные данные могут служить рекомендациями для использования врачами в рутинной практике.

Ключевые слова: психофармакотерапия; антидепрессанты; СИОЗС; нейромедиаторные системы; побочные явления

The aim was to create a logical connection between neurobiological models, experimental data and the clinical use of SSRIs to the treatment of anxiety and depressive disorders.

Method: a systematic review and an analysis of scientific publications.

Results: data of clinical investigations give a presentation on mechanisms of action, clinical aspects and side effects of SSRI antidepressants. Attention has been paid to the interpretation of the various behaviors, associated with these disorders through the prism of experimental neurobiology. Particular attention is paid to the neurobiological basis of the clinical and side effects of serotonin reuptake group antidepressants. There are background recommendations to use receptor profiles of SSRIs for good clinical therapeutic results.

Conclusion: this knowledge would be used in routine clinical practice.

Keywords: psychopharmacotherapy; antidepressants; SSRI; neurotransmitter systems; side effects; adverse events

ВВЕДЕНИЕ

Нейротрансмиттеры дофамин (DA) и серотонин (5-HT) играют важную роль в функционировании головного мозга, они вырабатываются очень малым количеством нейронов, но каждый нейрон имеет большое количество аксонов в разных отделах мозга (большую проекцию в разных участках мозга). Например, соотношение количества 5-HT-нейронов к общему количеству нейронов 1/1 млн [1]. Дофаминергические нейроны (DA) представлены в очень небольшой популяции подкорково-корковых нейронов, но, так же как и 5-HT-нейроны, выполняют чрезвычайно важные функции в центральной нервной системе (ЦНС), отвечая за произвольные движения, настроение, систему поощрения, обучение, аддикции, реакции на стресс, гормональную регуляцию, работу сердечно-сосудистой, выделительной систем и др. [2]. Представленность DA-нейронов в головном мозге менее 1% от их общего количества [2]. Следует от-

метить, что расстройства сердечно-сосудистой системы, легкие когнитивные расстройства относятся к ведущим симптомам тревожных и депрессивных расстройств, а двигательная заторможенность и когнитивные нарушения часто встречаются при депрессивных расстройствах. Интересной особенностью дофаминергических нейронов является их высокий кислородный метаболизм и склонность к анаболическому стрессу.

Серотонин (5-HT) участвует во многих центрально-регулируемых функциях организма человека, а так же играет важную роль в биологических механизмах формирования аффективных расстройств. В различных отделах ЦНС и тела одни и те же 5-HT-рецепторы выполняют совершенно различные функции. Прогресс в области фармакологии и молекулярной нейробиологии подтвердил концепцию гетерогенности 5-HT-рецепторов и позволил более точно сформировать концепцию действия серотонинергических препаратов. Однако до настоящего времени клонировано только 13 подтипов

и соматические факторы. Прекращение приема СИОЗС может происходить по разным причинам (например, выздоровление и плановая отмена, отсутствие приема препарата в течение нескольких дней по забывчивости, прекращение вследствие побочных эффектов и др.). Выраженность симптомов может варьировать в широких пределах. Продолжительность с выздоровлением без клинического вмешательства до двух недель. Реакция пациента на синдром индивидуальна и зависит от его психофизиологических характеристик. Лечение проводится с возобновлением приема того лекарственного вещества, которое пациент принимал ранее с перерывами в несколько дней и в течение нескольких раз или однократное использование 20 мг флуоксетина (fluoxetine). Следует тщательно проводить дифференциальную диагностику между синдромом прекращения использования СИОЗС и симптомами основного заболевания (депрессия/тревожные расстройства). Основным диагностическим критерием служит быстрое исчезновение симптомов при повторном использовании СИОЗС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обсуждаемом контексте не отмечено наиболее эффективного антидепрессанта из группы СИОЗС. В то же время спектр побочных эффектов антидепрессантов зависит от химической формулы препарата, рецепторной активности, селективности взаимодействия с нейромедиаторными системами даже внутри одной классификационной составляющей. Эффективность каждого антидепрессанта зависит не только от индивидуальных особенностей личности, клинической картины психического и/или поведенческого расстройства, психологического контекста болезни, длительности стрессогенного воздействия, но и от значительной роли таких составляющих, как пол, возраст, этническая принадлежность, наличие коморбидной патологии, злоупотребление психоактивными веществами, пищевыми добавками, соматический профиль, особенности пищевого поведения, употребление жидкостей, время года, температура окружающей среды и др. Иногда развитие побочных эффектов, таких, например, как повышение массы тела, влияние на развитие плода, синдром прекращения использования антидепрессанта, нивелирует эффективность проведенного лечения.

Важную роль в патологии и регенерации нервной системы играют так называемые факторы выживания и роста нервной системы (*survival and growth-promoting factors*). Первый такой фактор был открыт в 1950-х гг. прошлого столетия и, как выяснилось, он отвечает за трофику и выживание сенсорных и симпатических нейронов [41]. Начиная с 1982 г. появились работы по

выделению нового фактора, отвечающего за рост и регенерацию нервной ткани, который позже получил название BDNF [42, 44]. BDNF оказывает важную роль в механизмах развития нервной системы, синаптической модуляции, обучения/научения и памяти [45, 46]. На протяжении последних десятилетий сформировалось новое представление о возможном механизме действия СИОЗС. По мнению исследователей [47], помимо классических представлений о действии антидепрессантов на 5-HT NE- и DOPA-рецепторы авторы многих работ рассматривают накопление фактов о том, что нейротрофический фактор, продуцируемый мозгом (BDNF), служит в качестве связующего элемента между антидепрессантом и нейропластическими изменениями, которые приводят к уменьшению симптомов депрессии. Гиппокамп является одним из основных регионов мозга, где увеличивается концентрация BDNF. Авторы другой работы [46] считают, что мозговой нейротрофический фактор (BDNF) и серотонин (5-HT) представляют собой две, по-видимому, различные сигнальные системы, которые играют регуляторную роль во многих функциях нейронов, включая выживаемость, нейрогенез и синаптическую пластичность. Общей чертой этих двух систем является их способность регулировать развитие и пластичность нейронных цепей, связанных с расстройствами настроения. В статье [48] акцентировано внимание на то, что BDNF способствует выживанию и дифференциации нейронов 5-HT. И наоборот, введение антидепрессантов группы СИОЗС усиливает экспрессию гена BDNF. Доказан синергизм между BDNF и генами транспортера серотонина, выявлено изменение экспрессии BDNF, вызываемое антидепрессантами [49–52]. О связи между снижением BDNF и депрессией говорят результаты работы [53], в которой выявлено снижение уровня BDNF у пациентов с депрессией, не получавших лечение, в сравнении с группой, получавшей терапию, и контрольной группой. Важную роль играет BDNF и в процессе регуляции сна у пациентов с депрессией [54–56]. Важные клинические данные показаны в работе [57], где доказана связь между терапией агомелатином (agomelatin) и повышением уровня BDNF уже после 2 нед. терапии.

Представленный в обзоре анализ данных публикаций о проведенных исследованиях позволит дифференцированно с учетом индивидуальных особенностей и риска развития нежелательных побочных явлений подходить к применению антидепрессантов группы СИОЗС в терапии психических и поведенческих расстройств в повседневной врачебной практике.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1	Jacob B.L., Azmita E.C. Structure and function of the brain serotonin system. <i>Physiology Review</i> . 1992;72(1):165–229. doi: 10.1152/physrev.1992.72.1.165	Jacob B.L., Azmita E.C. Structure and function of the brain serotonin system. <i>Physiology Review</i> . 1992; 72(1):165–229. doi: 10.1152/physrev.1992.72.1.165
2	Chinta S.J., Andersen J.K. Dopaminergic neurons. <i>J. Biochem. Cell Biol.</i> 2005;7(5):942–946. doi: 10.1016/j.biocel.2004.09.009	Chinta S.J., Andersen J.K. Dopaminergic neurons. <i>J. Biochem. Cell Biol.</i> 2005;7(5):942–946. doi: 10.1016/j.biocel.2004.09.009

3	Martin P., Lemonnier F. The role of type 2 serotonin receptors, 5-HT _{2A} and 5-HT _{2C} , in depressive disorders: effect of medifoxamine. <i>Encephale</i> . 1994;7–8,20(4):427–435. PMID:7988407	Martin P., Lemonnier F. The role of type 2 serotonin receptors, 5-HT _{2A} and 5-HT _{2C} , in depressive disorders: effect of medifoxamine. <i>Encephale</i> . 1994;7–8,20(4):427–435. PMID:7988407
4	Ichikawa J., Ishii H., Bonaccorso S., Fowler W.L., O'Laughlin I.A., Meltzer H.Y. 5-HT _{2A} and D-2 receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT _{1A} receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. <i>J. Neurochem</i> . 2001;76:1521–1531. PMID:11238736	Ichikawa J., Ishii H., Bonaccorso S., Fowler W.L., O'Laughlin I.A., Meltzer H.Y. 5-HT _{2A} and D-2 receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT _{1A} receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. <i>J. Neurochem</i> . 2001;76:1521–1531. PMID:11238736
5	Halberstadt A.L., Sindhunata I.S., Scheffers K., Flynn A.D., Sharp R.F., Geyer M.A., Young J.W. Effect of 5-HT _{2A} and 5-HT _{2C} receptors on temporal discrimination by mice. <i>Neuropharmacology</i> . 2016;107(8):364–375. doi: 10.1016/j.	Halberstadt A.L., Sindhunata I.S., Scheffers K., Flynn A.D., Sharp R.F., Geyer M.A., Young J.W. Effect of 5-HT _{2A} and 5-HT _{2C} receptors on temporal discrimination by mice. <i>Neuropharmacology</i> . 2016;107(8):364–375. doi: 10.1016/j.
6	Porras G., Di Matteo V., Fracasso C., Lucas G., De Deurwaerdère P., Caccia S., Esposito E., Spampinato U. 5-HT _{2A} and 5-HT _{2C/2B} receptor subtypes modulate dopamine release induced in vivo by amphetamine and morphine in both the rat nucleus accumbens and striatum. <i>Neuropsychopharmacology</i> . 2002;26(3):311–324. doi: 10.1016/S0893-133X(01)00333-5	Porras G., Di Matteo V., Fracasso C., Lucas G., De Deurwaerdère P., Caccia S., Esposito E., Spampinato U. 5-HT _{2A} and 5-HT _{2C/2B} receptor subtypes modulate dopamine release induced in vivo by amphetamine and morphine in both the rat nucleus accumbens and striatum. <i>Neuropsychopharmacology</i> . 2002;26(3):311–324. doi: 10.1016/S0893-133X(01)00333-5
7	Artigas F. 5-HT and antidepressants: new views from microdialysis studies. <i>Trends Pharmacol. Sci</i> . 1993;14:262. PMID:8212321	Artigas F. 5-HT and antidepressants: new views from microdialysis studies. <i>Trends Pharmacol. Sci</i> . 1993;14:262. PMID:8212321
8	Owens M., Knight D., Nemeroff C. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. <i>Biol. Psychiatry</i> . 2001;50:345–350. PMID:11543737	Owens M., Knight D., Nemeroff C. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. <i>Biol. Psychiatry</i> . 2001;50:345–350. PMID:11543737
9	Celada P., Puig V., Amargós-Bosch M., Adell A., Artigas F. The therapeutic role of 5-HT _{1A} and 5-HT _{2A} receptors in depression. <i>J. Psychiatry Neurosci</i> . 2004;29(4):252–265. PMID:15309042	Celada P., Puig V., Amargós-Bosch M., Adell A., Artigas F. The therapeutic role of 5-HT _{1A} and 5-HT _{2A} receptors in depression. <i>J. Psychiatry Neurosci</i> . 2004;29(4):252–265. PMID:15309042
10	Gundlach C., Pecins-Thompson M., Schutzer W.E., Bethea C.L. Ovarian steroid effects on serotonin 1A, 2A and 2C receptor mRNA in macaque hypothalamus. <i>Mol. Brain. Res</i> . 1999;63:325–339. doi: 10.1016/S0169-328X(98)00295-2	Gundlach C., Pecins-Thompson M., Schutzer W.E., Bethea C.L. Ovarian steroid effects on serotonin 1A, 2A and 2C receptor mRNA in macaque hypothalamus. <i>Mol. Brain. Res</i> . 1999;63:325–339. doi: 10.1016/S0169-328X(98)00295-2
11	Tanaka E., North R.A. Actions of 5-hydroxytryptamine on neurons of the rat cingulate cortex. <i>J. Neurophysiol</i> . 1993;69:1749–1757. doi: 10.1101/lm.60803	Tanaka E., North R.A. Actions of 5-hydroxytryptamine on neurons of the rat cingulate cortex. <i>J. Neurophysiol</i> . 1993;69:1749–1757. doi: 10.1101/lm.60803
12	Lindquist K.A., Wager T.D., Kober H. The brain basis of emotion: a meta-analytic review. <i>Behav. Brain Sci</i> . 2012;35(3):121–143. doi: 10.1017/S0140525X11000446	Lindquist K.A., Wager T.D., Kober H. The brain basis of emotion: a meta-analytic review. <i>Behav. Brain Sci</i> . 2012;35(3):121–143. doi: 10.1017/S0140525X11000446
13	Araneda R., Andrade R. 5-Hydroxytryptamine 2 and 5-hydroxytryptamine 1A receptors mediate opposing responses on membrane excitability in rat association cortex. <i>Neuroscience</i> . 1991;40:399–412. PMID:1851255	Araneda R., Andrade R. 5-Hydroxytryptamine 2 and 5-hydroxytryptamine 1A receptors mediate opposing responses on membrane excitability in rat association cortex. <i>Neuroscience</i> . 1991;40:399–412. PMID:1851255
14	Rasanen P., Hakko H., Tiihonen J. Pindolol and major affective disorders: a three-year follow-up study of 30 485 patients. <i>J. Clin. Psychopharmacol</i> . 1999;19:297–302. PMID:10440455	Rasanen P., Hakko H., Tiihonen J. Pindolol and major affective disorders: a three-year follow-up study of 30 485 patients. <i>J. Clin. Psychopharmacol</i> . 1999;19:297–302. PMID:10440455
15	Hansen R.A., Gartlehner G., Lohr K.N. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. <i>Ann. Intern. Med</i> . 2005;143(6):415–426. PMID:16172440	Hansen R.A., Gartlehner G., Lohr K.N. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. <i>Ann. Intern. Med</i> . 2005;143(6):415–426. PMID:16172440
16	Mayo Clinic Staff. Antidepressants: Get tips to cope with side effects. <i>Mayo Clinic Articles</i> . 2016. 238 p.	Mayo Clinic Staff. Antidepressants: Get tips to cope with side effects. <i>Mayo Clinic Articles</i> . 2016. 238 p.
17	Gareth J.S., Eamonn M.M. Quigley, constipation, IBS and the 5-HT ₄ receptor: What role for prucalopride? Clinical Medicine Insights. <i>Gastroenterology</i> . 2010;3:21–33. doi: 10.4137/CGast.54136	Gareth J.S., Eamonn M.M. Quigley, constipation, IBS and the 5-HT ₄ receptor: What role for prucalopride? Clinical Medicine Insights. <i>Gastroenterology</i> . 2010;3:21–33. doi: 10.4137/CGast.54136
18	Serretti A., Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. <i>J. Clin. Psychopharmacol</i> . 2009;29(3):259–266. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181a5233f.	Serretti A., Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. <i>J. Clin. Psychopharmacol</i> . 2009;29(3):259–266. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181a5233f.
19	Kyoung-Uk L., Young Min L., Ji-Min N., Hae-Kook L., Yong-Sil K., Chung T.L., Tae-Youn J. Antidepressant-induced sexual dysfunction among newer antidepressants in a naturalistic setting. <i>Psychiatry Investig</i> . 2010;7(1):55–59. doi: 10.4306/pi.2010.7.1.55	Kyoung-Uk L., Young Min L., Ji-Min N., Hae-Kook L., Yong-Sil K., Chung T.L., Tae-Youn J. Antidepressant-induced sexual dysfunction among newer antidepressants in a naturalistic setting. <i>Psychiatry Investig</i> . 2010;7(1):55–59. doi: 10.4306/pi.2010.7.1.55
20	Clayton A.H., Pradko J.F., Croft H.A., Montano C.B., Leadbetter R.A., Bolden-Watson C., Bass K.I., Donahue R.M., Jamerson B.D., Metz A. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. <i>J. Clin. Psychiatry</i> . 2002;63(4):357–366. PMID:12000211	Clayton A.H., Pradko J.F., Croft H.A., Montano C.B., Leadbetter R.A., Bolden-Watson C., Bass K.I., Donahue R.M., Jamerson B.D., Metz A. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. <i>J. Clin. Psychiatry</i> . 2002;63(4):357–366. PMID:12000211
21	Herrera-Guzmán I., Herrera-Abarca J.E., Gudayol-Ferré E. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder. <i>Psychiatry Res</i> . 2010;177(3):323–329. doi: 10.1016/j.psychres.2010.03.006	Herrera-Guzmán I., Herrera-Abarca J.E., Gudayol-Ferré E. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder. <i>Psychiatry Res</i> . 2010;177(3):323–329. doi: 10.1016/j.psychres.2010.03.006
22	Guay D. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors: clinical review. <i>Consult. Pharmacist</i> . 2000;15:160–177.	Guay D. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors: clinical review. <i>Consult. Pharmacist</i> . 2000;15:160–177.
23	Dalton S.O., Johansen C., Møllekjær L., Nørgård B., Sørensen H.T., Olsen J.H. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. <i>Arch. Intern. Med</i> . 2003;163:59–64. PMID:12523917	Dalton S.O., Johansen C., Møllekjær L., Nørgård B., Sørensen H.T., Olsen J.H. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. <i>Arch. Intern. Med</i> . 2003;163:59–64. PMID:12523917

24	Yuan Y., Tsoi K., Hunt R.H. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper GI bleeding: confusion or confounding? <i>Am. J. Med.</i> 2006;119:719–727. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.11.006	Yuan Y., Tsoi K., Hunt R.H. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper GI bleeding: confusion or confounding? <i>Am. J. Med.</i> 2006;119:719–727. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.11.006
25	Montgomery S.A. Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications. <i>International Journal of Clinical Practice.</i> 2005;59(12):1435–1440. doi: 10.1111/j.1368-5031.2005.00731.x	Montgomery S.A. Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications. <i>International Journal of Clinical Practice.</i> 2005;59(12):1435–1440. doi: 10.1111/j.1368-5031.2005.00731.x
26	Skowron D.M., Stimmel G.L. Antidepressants and the risk of seizures. <i>Pharmacotherapy.</i> 1992;12(1):18–22. PMID:1549533	Skowron D.M., Stimmel G.L. Antidepressants and the risk of seizures. <i>Pharmacotherapy.</i> 1992;12(1):18–22. PMID:1549533
27	Hill T., Coupland C., Morriss R., Arthur A., Moore M., Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of epilepsy and seizures in people aged 20 to 64 years: cohort study using a primary care database. <i>BMC Psychiatry.</i> 2015;15:315. doi: 10.1186/s12888-015-0701	Hill T., Coupland C., Morriss R., Arthur A., Moore M., Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of epilepsy and seizures in people aged 20 to 64 years: cohort study using a primary care database. <i>BMC Psychiatry.</i> 2015;15:315. doi: 10.1186/s12888-015-0701
28	Maguire M.J., Weston J., Singh J., Marson A.G. Antidepressants for people with epilepsy and depression. <i>Cochrane Database Syst. Rev.</i> 2014;3(12): doi: 10.1002/14651858. CD010682.pub2.	Maguire M.J., Weston J., Singh J., Marson A.G. Antidepressants for people with epilepsy and depression. <i>Cochrane Database Syst. Rev.</i> 2014;3(12): doi: 10.1002/14651858. CD010682.pub2.
29	He M., Deng C., Huang X.F. The role of hypothalamic H1 receptor antagonism in antipsychotic-induced weight gain <i>CNS Drugs.</i> 2013;27(6):423–434. doi: 10.1007/s40263-013-0062-1	He M., Deng C., Huang X.F. The role of hypothalamic H1 receptor antagonism in antipsychotic-induced weight gain <i>CNS Drugs.</i> 2013;27(6):423–434. doi: 10.1007/s40263-013-0062-1
30	Haddjeri N., Blier P., de Montigny C. Long-term antidepressant treatments result in a tonic activation of forebrain 5-HT1A receptors. <i>J. Neurosci.</i> 1998;18:10150–10156.	Haddjeri N., Blier P., de Montigny C. Long-term antidepressant treatments result in a tonic activation of forebrain 5-HT1A receptors. <i>J. Neurosci.</i> 1998;18:10150–10156.
31	Schwartz T.L., Meszaros Z.S., Khan R., Nihalani N. How to control weight gain when prescribing antidepressants. <i>Current Psychiatry.</i> 2007;6(5):53–56.	Schwartz T.L., Meszaros Z.S., Khan R., Nihalani N. How to control weight gain when prescribing antidepressants. <i>Current Psychiatry.</i> 2007;6(5):53–56.
32	Lattimore K.A., Donn S.M., Kaciroti N., Kemper A.R., Neal C.J., Vazquez D.M. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and effects on the fetus and newborn: a meta-analysis. <i>J. Perinatol.</i> 2005;25:595–604. doi: 10.1038/sj.jp.7211352	Lattimore K.A., Donn S.M., Kaciroti N., Kemper A.R., Neal C.J., Vazquez D.M. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and effects on the fetus and newborn: a meta-analysis. <i>J. Perinatol.</i> 2005;25:595–604. doi: 10.1038/sj.jp.7211352
33	Gadot Y., Koren G. The use of antidepressants in pregnancy: Focus on maternal risks. <i>J. Obstet. Gynaecol. Can.</i> 2015;37(1):56–63.	Gadot Y., Koren G. The use of antidepressants in pregnancy: Focus on maternal risks. <i>J. Obstet. Gynaecol. Can.</i> 2015;37(1):56–63.
34	Palmsten K., Hernández-Díaz S., Huybrechts K.F., Williams P.L., Michels K.B., Achtyes E.D. Use of antidepressants near delivery and risk of postpartum hemorrhage: cohort study of low income women in the United States. <i>BMJ.</i> 2013;347:f4877. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.f4877	Palmsten K., Hernández-Díaz S., Huybrechts K.F., Williams P.L., Michels K.B., Achtyes E.D. Use of antidepressants near delivery and risk of postpartum hemorrhage: cohort study of low income women in the United States. <i>BMJ.</i> 2013;347:f4877. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.f4877
35	Boukhris T., Sheehy O., Motttron L., Bérard A. Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children. <i>JAMA Pediatr.</i> 2016;170(2):117–124. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3356	Boukhris T., Sheehy O., Motttron L., Bérard A. Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children. <i>JAMA Pediatr.</i> 2016;170(2):117–124. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3356
36	Nezvalová-Henriksen K., Spigset O., Brandlistuen R.E., Ystrom E., Koren G., Nordeng H. Effect of prenatal selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) exposure on birthweight and gestational age: a sibling-controlled cohort study. <i>In. J. Epidemiol.</i> 2016;45:2018–2029. doi: 10.1093/ije/dyw049	Nezvalová-Henriksen K., Spigset O., Brandlistuen R.E., Ystrom E., Koren G., Nordeng H. Effect of prenatal selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) exposure on birthweight and gestational age: a sibling-controlled cohort study. <i>In. J. Epidemiol.</i> 2016;45:2018–2029. doi: 10.1093/ije/dyw049
37	Brown A.S., Gyllenberg D., Malm H., McKeague I.W., Hinkka-Yli-Salomäki S., Artama M., Gissler M., Cheslack-Postava K., Weissman M.M., Gingrich J.A., Sourander A. Association of selective serotonin reuptake inhibitor exposure during pregnancy with speech, scholastic, and motor disorders in Offspring. <i>JAMA Psychiatry.</i> 2016;73(11):1163–1170. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2594	Brown A.S., Gyllenberg D., Malm H., McKeague I.W., Hinkka-Yli-Salomäki S., Artama M., Gissler M., Cheslack-Postava K., Weissman M.M., Gingrich J.A., Sourander A. Association of selective serotonin reuptake inhibitor exposure during pregnancy with speech, scholastic, and motor disorders in Offspring. <i>JAMA Psychiatry.</i> 2016;73(11):1163–1170. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2594
38	Clements C.C., Castro V.M., Blumenthal S.R., Rosenfield H.R., Murphy S.N., Fava M., Erb J.L., Churchill S.E., Kaimal A.J., Doyle A.E., Robinson E.B., Smoller J.W., Kohane I.S., Perlis R.H. Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. <i>Molecular Psychiatry.</i> 2015;20:727–734. doi: 10.1038/mp.2014.90	Clements C.C., Castro V.M., Blumenthal S.R., Rosenfield H.R., Murphy S.N., Fava M., Erb J.L., Churchill S.E., Kaimal A.J., Doyle A.E., Robinson E.B., Smoller J.W., Kohane I.S., Perlis R.H. Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. <i>Molecular Psychiatry.</i> 2015;20:727–734.
39	Shonkoff J.P., Boyce W.T., McEwen B.S. Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities: building a new framework for health promotion and disease prevention. <i>JAMA.</i> 2009;30(21):2252–2259.	Shonkoff J.P., Boyce W.T., McEwen B.S. Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities: building a new framework for health promotion and disease prevention. <i>JAMA.</i> 2009;30(21):2252–2259.
40	Schatzberg A., Haddad P., Kaplan E., Lejoyeux M., Rosenbaum J., Young, A. et al. Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: A hypothetical definition. <i>Journal of Clinical Psychiatry.</i> 1997;58(7):5–10.	Schatzberg A., Haddad P., Kaplan E., Lejoyeux M., Rosenbaum J., Young, A. et al. Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: A hypothetical definition. <i>Journal of Clinical Psychiatry.</i> 1997;58(7):5–10.
41	Levi-Montalcini R., Hamburger V. Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. <i>J. Exp. Zool.</i> 1951;116(2):321–361.	Levi-Montalcini R., Hamburger V. Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. <i>J. Exp. Zool.</i> 1951;116(2):321–361.
42	Barde Y.A., Edgar D., Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. <i>EMBO J.</i> 1982;1(5):549–553.	Barde Y.A., Edgar D., Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. <i>EMBO J.</i> 1982;1(5):549–553.
43	Timmusk T., Palm K., Metsis M., Reintam T., Paalme V., Saarma M., Persson H. Multiple promoters direct tissue-specific expression of the rat BDNF gene. <i>Neuron.</i> 1993;Mar;10(3):475–489.	Timmusk T., Palm K., Metsis M., Reintam T., Paalme V., Saarma M., Persson H. Multiple promoters direct tissue-specific expression of the rat BDNF gene. <i>Neuron.</i> 1993;Mar;10(3):475–489.

44	Binder D.K., Scharfman H.E. Brain-derived neurotrophic factor. Growth Factors. Author manuscript; available in PMC 2008 Aug 9. Published in final edited form as. <i>Growth Factors</i> . 2004;22(3):123–131. doi: 10.1080/08977190410001723308	Binder D.K., Scharfman H.E. Brain-derived neurotrophic factor. Growth Factors. Author manuscript; available in PMC 2008 Aug 9. Published in final edited form as. <i>Growth Factors</i> . 2004;22(3):123–131. doi: 10.1080/08977190410001723308
45	Leal G., Afonso P.M., Salazar I.L., Duarte C.B. Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF. <i>Brain Res</i> . 2015;1621:82–101. doi: 10.1016/j.brainres.2014.10.019	Leal G., Afonso P.M., Salazar I.L., Duarte C.B. Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF. <i>Brain Res</i> . 2015;1621:82–101. doi: 10.1016/j.brainres.2014.10.019
46	Lee B.H., Kim Y.K. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. <i>Psychiatry Investig</i> . 2010;7(4):231–235. doi: 10.4306/pi.2010.7.4.231	Lee B.H., Kim Y.K. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. <i>Psychiatry Investig</i> . 2010;7(4):231–235. doi: 10.4306/pi.2010.7.4.231
47	Björkholm C., Monteggia L.M. BDNF — a key transducer of antidepressant effects. <i>Neuropharmacology</i> . 2016;102(3):72–79. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.034	Björkholm C., Monteggia L.M. BDNF — a key transducer of antidepressant effects. <i>Neuropharmacology</i> . 2016;102(3):72–79. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.034
48	Martinowich K., Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. <i>Neuropsychopharmacology</i> . 2008;33(1):73–83. doi: 10.1038/sj.npp.1301571	Martinowich K., Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. <i>Neuropsychopharmacology</i> . 2008;33(1):73–83. doi: 10.1038/sj.npp.1301571
49	Yu H., Chen Z.Y. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. <i>Acta Pharmacol. Sin</i> . 2011;32(1):3–11. doi: 10.1038/aps.2010.184. Epub 2010 Dec 6	Yu H., Chen Z.Y. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. <i>Acta Pharmacol. Sin</i> . 2011;32(1):3–11. doi: 10.1038/aps.2010.184. Epub 2010 Dec 6
50	Bonne O., Gill J.M., Luckenbaugh D.A., Collins C., Owens M.J., Alesci S., Neumeister A., Yuan P., Kinkead B., Manji H.K., Charney D.S., Vythilingam M. Corticotropin-Releasing Factor, Interleukin-6, Brain-Derived Neurotrophic Factor, Insulin-Like Growth Factor-1, and Substance P in the cerebrospinal fluid of civilians with posttraumatic stress disorder before and after treatment with paroxetine. <i>J. Clin. Psychiatry</i> . 2011;72(8):1124–1128. doi: 10.4088/JCP.09m05106blu	Bonne O., Gill J.M., Luckenbaugh D.A., Collins C., Owens M.J., Alesci S., Neumeister A., Yuan P., Kinkead B., Manji H.K., Charney D.S., Vythilingam M. Corticotropin-Releasing Factor, Interleukin-6, Brain-Derived Neurotrophic Factor, Insulin-Like Growth Factor-1, and Substance P in the cerebrospinal fluid of civilians with posttraumatic stress disorder before and after treatment with paroxetine. <i>J. Clin. Psychiatry</i> . 2011;72(8):1124–1128. doi: 10.4088/JCP.09m05106blu
51	Cunha A.B., Frey B.N., Andreazza A.C., Goi J.D., Rosa A.R., Gonçalves C.A. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. <i>Neurosci. Lett</i> . 2006;398:215–219. doi: 10.1016/j.neulet.2005.12.085	Cunha A.B., Frey B.N., Andreazza A.C., Goi J.D., Rosa A.R., Gonçalves C.A. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. <i>Neurosci. Lett</i> . 2006;398:215–219. doi: 10.1016/j.neulet.2005.12.085
52	Palomino A., Vallejo-Illarramendi A., Gonzalez-Pinto A., Aldama A., Gonzalez-Gomez C., Mosquera F. Decreased levels of plasma BDNF in first-episode schizophrenia and bipolar disorder patients. <i>Schizophrenia Res</i> . 2006;86:321–322. doi: 10.1016/j.schres.2006.05.028	Palomino A., Vallejo-Illarramendi A., Gonzalez-Pinto A., Aldama A., Gonzalez-Gomez C., Mosquera F. Decreased levels of plasma BDNF in first-episode schizophrenia and bipolar disorder patients. <i>Schizophrenia Res</i> . 2006;86:321–322. doi: 10.1016/j.schres.2006.05.028
53	Shimizu E., Hashimoto K., Okamura N., Koike K., Komatsu N., Kumakiri C., Nakazato M., Watanabe H., Shinoda N., Okada S., Iyo M. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. <i>Biol. Psychiatry</i> . 2003;54(1):70–75. doi: 10.1016/S0006-3223(03)00181-1	Shimizu E., Hashimoto K., Okamura N., Koike K., Komatsu N., Kumakiri C., Nakazato M., Watanabe H., Shinoda N., Okada S., Iyo M. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. <i>Biol. Psychiatry</i> . 2003;54(1):70–75. doi: 10.1016/S0006-3223(03)00181-1
54	Lamego M.K., de Souza Moura A.M., Paes F., Ferreira Rocha N.B., de Sá Filho A.S., Lattari E., Rimes R., Manochio J., Budde H., Wegner M., Mura G., Arias-Carrión O., Yuan T.F., Nardi A.E., Machado S. Aerobic exercise does not predict brain derived neurotrophic factor and cortisol alterations in depressed patients. <i>CNS Neurol. Disord. Drug Targets</i> . 2015;14(9):1116–1128. doi: 10.2174/187152731566615111125402.	Lamego M.K., de Souza Moura A.M., Paes F., Ferreira Rocha N.B., de Sá Filho A.S., Lattari E., Rimes R., Manochio J., Budde H., Wegner M., Mura G., Arias-Carrión O., Yuan T.F., Nardi A.E., Machado S. Aerobic exercise does not predict brain derived neurotrophic factor and cortisol alterations in depressed patients. <i>CNS Neurol. Disord. Drug Targets</i> . 2015;14(9):1116–1128. doi: 10.2174/187152731566615111125402.
55	Rethorst C.D., Greer T.L., Toups M.S., Bernstein I., Carmody T.J., Trivedi M.H. IL-1 β and BDNF are associated with improvement in hypersomnia but not insomnia following exercise in major depressive disorder. <i>Transl. Psychiatry</i> . 2015;5:e611. doi: 10.1038/tp.2015.104	Rethorst C.D., Greer T.L., Toups M.S., Bernstein I., Carmody T.J., Trivedi M.H. IL-1 β and BDNF are associated with improvement in hypersomnia but not insomnia following exercise in major depressive disorder. <i>Transl. Psychiatry</i> . 2015;5:e611. doi: 10.1038/tp.2015.104
56	Giese M., Unternährer E., Hüttig H., Beck J., Brand S., Calabrese P., Holsboer-Trachsler E., Eckert A. BDNF: An indicator of insomnia? <i>Mol. Psychiatry</i> . 2014;19(2):151–152. doi: 10.1038/mp.2013.10	Giese M., Unternährer E., Hüttig H., Beck J., Brand S., Calabrese P., Holsboer-Trachsler E., Eckert A. BDNF: An indicator of insomnia? <i>Mol. Psychiatry</i> . 2014;19(2):151–152. doi: 10.1038/mp.2013.10
57	Martinotti G., Pettorruso M., De Berardis D., Varasano P.A., Lucidi Pressanti G., De Remigis V., Valchera A., Ricci V., Di Nicola M., Janiri L., Biggio G., Di Giannantonio M. Agomelatine increases BDNF serum levels in depressed patients in correlation with the improvement of depressive symptoms. <i>Int. J. Neuropsychopharmacol</i> . 2016;19(5):1093. pyw003. doi: 10.1093/ijnp/pyw003	Martinotti G., Pettorruso M., De Berardis D., Varasano P.A., Lucidi Pressanti G., De Remigis V., Valchera A., Ricci V., Di Nicola M., Janiri L., Biggio G., Di Giannantonio M. Agomelatine increases BDNF serum levels in depressed patients in correlation with the improvement of depressive symptoms. <i>Int. J. Neuropsychopharmacol</i> . 2016;19(5):1093. pyw003. doi: 10.1093/ijnp/pyw003

Вербенко Виктория Анатольевна — профессор, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, РФ

E-mail: psytaavr@mail.ru

Двирский Александр Анатольевич — профессор, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, РФ

E-mail: advir@mail.ru

Verbenko Victoria — PhD, MD, professor, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, RF

E-mail: psytaavr@mail.ru

Dvirsky Alexandre — PhD, MD, professor, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, RF
E-mail: advir@mail.ru

Дата поступления 25.10.2017

Дата принятия 06.02.2018

Вацлав Фомич Нижинский (1890–1950)**Vaslav Nijinsky (1890–1950)****Тиганов А.С.**

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Tiganov A.S.

FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF



134



Вацлав Фомич Нижинский, русский танцор польского происхождения — личность, без которой невозможно представить развитие русского и мирового балета.

О Вацлаве Нижинском написано много статей и книг, в них дается характеристика творчества актера, делается попытка описать проявления психического заболевания, проанализировать причину его возникновения.

Вацлав Нижинский родился 12 марта 1890 г. в Киеве, в семье провинциальных польских танцовщиков Элеоноры Береды и Фомы Нижинского. Младшая сестра Вацлава, Бронислава, как и Вацлав, с раннего детства обучалась балетному искусству, впоследствии она приобрела славу мирового балетмейстера и сама выступала в заглавных ролях на сценах лучших театров США. В семье Нижинских произошла трагедия: младший брат Вацлава страдал психическим заболеванием и погиб в юношеском возрасте при неясных обстоятельствах, не исключено, что смерть наступила после суицидальной попытки.

Вацлав настолько преуспел в балетном искусстве, что уже с самого раннего детства выступал на сцене театра, в котором играли его родители.

Если успехи Вацлава в балете не вызывали сомнений, то в целом юноша отставал в развитии, не проявлял интереса к занятиям, на уроках сидел с отсутствующим видом и, как правило, полуоткрытым ртом, избегал контакта со сверстниками.

Одноклассники избегали Вацлава, не любили его за замкнутость и нелюдимость, дразнили его Япончиком за слегка раскосые глаза. Несмотря на плохую успеваемость и низкие оценки, сразу же после окончания училища

в 1907 г. Вацлава принимают в труппу Мариинского театра, где он вскоре становится премьером, его партнерами были такие звезды русского балета, как Анна Павлова, Тамара Карсавина, Матильда Кшесинская. Карьера Нижинского в Мариинском театре была прервана из-за на первый взгляд незначительного события: в спектакле «Жизель» он вышел на сцену не в традиционных шароварах, а в облегающем трико, что показалось членам императорской фамилии легкомысленным поступком, несовместимым со званием солиста императорских театров.

Личная жизнь Нижинского обращала на себя внимание общественности в связи с его интимными связями с мужчинами. Гомосексуальные отношения связывали танцора с князем Павлом Львовым — известным любителем искусства, который был богатым человеком и материально поддерживал Вацлава Нижинского. Как известно, мать Вацлава поощряла эти отношения и считала, что они будут способствовать его карьере.

После увольнения из театра Нижинский поступил в труппу Сергея Дягилева, который создал замечательный коллектив, гастролировавший в Европе с так называемыми «Русскими сезонами». Пребывание в труппе Дягилева было непродолжительным, но это был наиболее плодотворный период в творческом развитии танцора. Отношения с Дягилевым у Нижинского были неоднозначными: с одной стороны, эта была полная свобода творчества, с другой — Дягилев, будучи интимным партнером Нижинского, контролировал каждый шаг танцора, заботился о его образовании, знакомил со значительными представителями искусства, формировал его художественный вкус, однако запрещал встречаться с женщинами, будучи властным и ревнивым.

Нижинский готовил себя и к профессии хореографа; наиболее удачной из его постановок была «Послеполуденный отдых Фавна» на музыку Дебюсси, поставленная в 1912 г. В постановке обращали на себя внимание угловатые движения Фавна, замирание его в позах, изображенных на древнегреческих вазах, и наконец един-

тий, развившемся гипоманиакальном состоянии, в котором наблюдалось изменение сексуальной ориентации юноши.

В дальнейшем достаточно внезапно возникает острый психотический эпизод с явлениями инсценировки, идеями величия, персекуторным бредом и галлюцинациями, который следует оценить как состояние острого чувственного бреда, сопровождающееся относительно правильным поведением. Впоследствии развилось состояние депрессии с идеями самообвинения, стремлением к уединению и негативным отношением к своей профессии. Неясно, имел ли место интервал между этими состояниями или одно состояние сменилось непосредственно другим.

Вероятно, речь шла о сдвоенной аффективной фазе с психотическими расстройствами, следовавшими непосредственно одна за другой. В последующем течение заболевания представляется неясным: речь идет, по-видимому, или о затяжном, достаточно полиморфном по

своим проявлениям психозе, или о тяжелых затяжных приступах, протекавших с помрачением сознания и кататоническими состояниями и прерывавшихся непродолжительными ремиссиями или кратковременными светлыми промежутками.

Трудно сказать, как заболевание отразилось на творчестве танцовщика, очевидно только одно: на протяжении многих лет В.Ф. Нижинский проявлял чудеса таланта, будучи больным, с отчетливыми признаками психического расстройства.

В.Ф. Нижинский осуществил прорыв в искусстве балета. Писали, что он один из самых выдающихся танцовщиков, которые когда-либо были на земле. Он утвердил впоследствии стиль экспрессионизма и принципиально новые возможности пластики. Нижинский был кумиром своего времени, его танец отличался силой и легкостью, он поражал любителей балета захватывающими дух прыжками, многие критики называли Нижинского восьмым чудом света.

Тиганов Александр Сергеевич — академик РАН, профессор, научный руководитель ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: atiganov@yandex.ru

Tiganov Alexander — PhD, MD, academician of RAS, professor, scientific chief of FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: atiganov@yandex.ru

Дата поступления 10.03.2018

Дата принятия 24.04.2018

Юрий Федорович Поляков — ученый и организатор науки (к 90-летию со дня рождения)

Yuri Fedorovich Polyakov — scientist and organizer of science (to 90 anniversary from birthday)

Мелешко Т.К.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Meleshko T.K.

FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF



137

Юрий Федорович Поляков (1927–2002) — крупный специалист в области патопсихологии, ближайший ученик и соратник Б.В. Зейгарник. Память о нем увековечена в книге «Выдающиеся психологи Москвы» (М., 2007).

Родился 9 декабря 1927 г. в семье московских интеллигентов. Отец — экономист по образованию с широким кругом гуманитарных интересов, мать — врач, посвятившая свою профессиональную деятельность организации системы здравоохранения.

В годы Отечественной войны Юрий Федорович, будучи подростком, не мог пойти на фронт, хотя всячески туда стремился. С группой одноклассников он после 8-го класса поступил в артиллерийское училище, время окончания которого совпало с концом войны. По возвращении в Ригу, где в это время работала его мать, он поступил на факультет журналистики Латвийского университета. В 1947 г. Юрий Федорович перевелся в Московский университет на отделение логики и психологии филологического факультета, по окончании которого он успешно защитил дипломную работу по психологии мышления под научным руководством выдающегося психолога и философа Сергея Леонидовича Рубинштейна, встреча с которым на многие годы определила круг научных интересов Полякова.

Поистине судьбоносную роль в профессиональной биографии Юрия Федоровича сыграла его работа в лаборатории патопсихологии НИИ психиатрии Минздрава РСФСР под руководством Блюмы Вульфовны Зейгарник, учеником и последователем которой он оставался всю жизнь. В период совместной работы с Блюмой Вульфовой Юрий Федорович овладел навыками экспериментального исследования психически больных и общения с ними, а также знаниями в области психиатрии. Ему посчастливилось общаться в этот период с выдающимися психиатрами Д.Е. Мелеховым, С.Г. Жислиным и др.

Наше знакомство и совместная работа с Юрием Федоровичем начались в 1962 г., когда он был приглашен академиком РАМН А.В. Снежневским на должность ру-

ководителя лаборатории патопсихологии Института психиатрии АМН СССР (в дальнейшем преобразованный в Научный центр психического здоровья). В этот период институт начал работать по новой научной программе, в центре которой стояла проблема шизофрении, и было положено начало мультидисциплинарному исследованию этой проблемы на разных уровнях: биологическом, психологическом и клиническом. Мы с большим интересом и пользой для себя прослушали цикл лекций по психиатрии, которые читали А.В. Снежневский, Р.А. Наджаров, Э.Я. Штернберг, Д.Е. Мелехов, А.С. Тиганов. Юрий Федорович придавал особое значение связи с клиникой, считая, что уровень психологического анализа наиболее тесно сопрягается с клиническим уровнем анализа проблемы.

Запечатлелось в памяти первое знакомство с Юрием Федоровичем, тогда еще молодым специалистом (с еще более молодым совсем небольшим коллективом (всего 4 человека) нашей лаборатории. Как он впоследствии вспоминал, он очень волновался накануне этой встречи, и мы испытывали не меньшее волнение, но оно оказалось напрасным. С первых же минут нашего знакомства создались атмосфера непринужденного общения и взаимопонимания, которые со временем не только не исчезли, но еще более укрепились. Юрий Федорович являл собой новый тип демократического руководителя, что было не очень привычно для того времени. Он не был кабинетным ученым-одиночкой, он был очень склонен к диалогу, к совместному обсуждению возникающих проблем и гипотез, был склонен не только учить, но и учиться у других. Свойственные ему открытость и естественность в обращении с людьми порождали чувство сопричастности ко всему, что происходило в лаборатории и институте, способствовало свободному высказыванию собственного мнения. Безусловно, Юрий Федорович обладал даром коммуникации, так необходимой психологу-руководителю. Этому способствовали также чувство юмора и самоиронии, ему присущие.

(ослабление) социальной направленности и социальной регуляции деятельности и поведения.

После перехода Ю.Ф. Полякова на заведывание кафедрой нейро- и патопсихологии психологического факультета МГУ с 1990 г. исследования в указанном направлении не прекратились. Результаты предыдущих исследований послужили отправной точкой для новых циклов работ: произошло расширение границ применения патопсихологического синдрома — выход за пределы шизофрении и изучение с этих позиций всей группы эндогенных расстройств: аффективных и шизоаффективных.

В соответствии с современными тенденциями развития психологической науки произошли некоторые изменения в рассмотрении структурных компонентов патопсихологического синдрома, существенную роль в анализе которых приобрела категория «познавательный стиль» как важная одновременно когнитивная и личностная характеристика, существенно определяющая избирательность познавательной деятельности, особенности общения и стиль поведения. Особый акцент был сделан на изучении личностных характеристик пациентов, в первую очередь преморбидных, и их роли как в особенностях течения болезни, так и в проблемах совладания с ней. Был расширен круг методических приемов, направленных на анализ самооценки и самоотношения пациентов, круга их интересов, реалистичности планов, их самостоятельности и ответственности.

В целях выявления взаимосвязи компонентов в структуре патопсихологического синдрома проведено лонгитюдное исследование, которое обнаружило разные тенденции в динамике изучаемых компонентов психической деятельности. К наиболее устойчивым относятся показатели когнитивного стиля, имеющие конституциональную природу. Текущий болезненный процесс вносит ряд изменений в структуру патопсихологического синдрома: снижение мотивации и регуляции психической деятельности, уровня общения, психической активности, нарушения адекватности самооценки, эмоциональное снижение и т.д. Все эти изменения обнаруживают связь со снижением социальной направленности определенного в качестве ведущего компонента патопсихологического синдрома, специфичного для шизофренической патологии (Критская В.П., Мелешко Т.К., 2015).

Созданное под руководством Юрия Федоровича Полякова новое направление в патопсихологии живет, развивается и приносит свои плоды. Реализация системного подхода с позиций патопсихологического синдрома в клинической практике способствует дифференциальной диагностике эндогенных расстройств, разработке их типологии, углубляет знания об этиологии

и патогенезе расстройств шизофренического спектра и намечает пути совладания с ними.

С переходом Юрия Федоровича на заведывание кафедрой нейро- и патопсихологии факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова высветилась новая грань его таланта — как организатора науки. Под его руководством произошло юридическое оформление новой специальности — «Клинический психолог», наметились основные тенденции развития этой дисциплины, пути ее внедрения в практику. Были созданы новые циклы программ учебных курсов: психологические проблемы психотерапии, коррекции и реабилитации психически больных, проблемы психосоматики, аномалий детского развития, нейропсихологические исследования. Читая курс лекций по медицинской психологии, Юрий Федорович зарекомендовал себя как замечательный лектор, глубоко проникающий в суть предмета.

Отдавая большую часть времени работе, Юрий Федорович оставался прекрасным семьянином, по отзывам его жены Нины Георгиевны, он был чрезвычайно ответственным, заботливым и добрым. Вероятно, под влиянием отца, его сын Алексей выбрал профессию врача. Присущая Юрию Федоровичу доброжелательность и душевная щедрость привлекали к нему друзей, верность которым он хранил в течение всей жизни.

Юрия Федоровича вполне можно назвать человеком, гармонично сочетающим черты ученого-исследователя, организатора науки и очень важные в профессии и жизни качества — преданность избранному пути, жизнелюбие, естественную и неподдельную доброжелательность.

Основные труды Юрия Федоровича Полякова

1. Поляков Ю.Ф. Патология познавательной деятельности при шизофрении. М.: Медицина, 1974.
2. Поляков Ю.Ф., Гиндилис В.М., Критская В.П., Мелешко Т.К. Использование многомерных методов в генетическом анализе некоторых характеристик познавательных процессов при шизофрении // Проблема генетической психофизиологии человека. М.: Наука, 1978. С. 222–243.
3. Экспериментально-психологические исследования патологии психической деятельности при шизофрении / Под ред. Ю.Ф. Полякова // Труды Института психиатрии АМН СССР. Т. 1, М., 1982.
4. Критская В.П., Мелешко Т.К., Поляков Ю.Ф. Патология психической деятельности при шизофрении: мотивация, общение, познание. М.: Издательство Московского университета, 1991.
5. Критская В.П., Мелешко Т.К. Патопсихология шизофрении. М.: Издательство «Институт психологии РАН», 2015.

Мелешко Тамара Константиновна — кандидат психологических наук, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ
E-mail: ncpz@ncpz.ru

Meleshko Tamara — PhD, candidate of psychological sciences, leading researcher, department of psychology, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF
E-mail: ncpz@ncpz.ru

Олег Сергеевич Брусов**Oleg Sergeevich Brusov**

140



11 января 2018 г. отмечается 70-летняя юбилейная дата со дня рождения Олега Сергеевича Брусова, кандидата биологических наук, руководителя лаборатории биохимии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Олег Сергеевич Брусов в 1966 г. закончил с золотой медалью знаменитую специализированную физико-математическую школу в новосибирском Академгородке и без экзаменов поступил на медико-биологический факультет 2-го Московского ордена Ленина медицинского института им. Н.И. Пирогова (в настоящее время — РНИМУ им. Н.И. Пирогова). В 1973 г. окончил с отличием медико-биологический факультет 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова по специальности врач-биофизик.

С 1973 по 1977 г. О.С. Брусов — аспирант кафедры биохимии медико-биологического факультета 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. В 1978 г. он защитил кандидатскую диссертацию по специальности биохимия по теме «Молекулярная гетерогенность супероксиддисмутазы печени крыс». В период с 1978 по 1984 г. О.С. Брусов работал старшим научным сотрудником лаборатории нейробиологии алкоголизма и наркомании в Институте судебной психиатрии им. В.П. Сербского. С октября 1984 г. по настоящее время О.С. Брусов работает в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; с 1993 г. он заведующий лабораторией биохимии ФГБНУ НЦПЗ РАН.

Под руководством О.С. Брусова в лаборатории биохимии были проведены исследования серотониновой системы при разных формах депрессии. Был разработан метод определения тромбоцитарного серотонина как маркера активности серотониновой системы мозга у больных психическими расстройствами. Это метод вошел в перечень методик центра, рекомендуемых для больных, обращающихся за помощью в НЦПЗ для подбора оптимальной терапии серотонинергическими антидепрессантами.

О.С. Брусов впервые доказал, что токсичность крови больных шизофренией связана с активацией системы комплемента. На основании этого в настоящее время в лаборатории биохимии разработан прибор и метод определения активности комплемента крови больных с разной психопатологией на основе использования в качестве клеток-мишеней свободноплавающих инфузорий *Tetrahymena pyriformis*. В настоящее время в лаборатории биохимии было получено два патента РФ и один международный патент Евразийского патентного ведомства. Этот последний патент оказался первым в истории НЦПЗ международным патентом.

Получив глубокие знания по биохимии, биологической психиатрии, статистическому и математическому анализу данных, О.С. Брусов с соавторами разработал технологию «Фибринодинамика™», позволяющую оценивать относительных риск тромбозов мелких сосудов моз-

Юрий Борисович Юров
(11.12.1951–12.12.2017)

Youri Borisovich Yourov
(11.12.1951–12.12.2017)



Редакция журнала «Психиатрия» с прискорбием сообщает, что 12 декабря 2017 г. на 67-м году жизни скончался наш коллега, заведующий лабораторией цитогенетики и геномики нашего центра Юрий Борисович Юров.

Ю.Б. Юров в 1974 г. окончил МГУ им. М.В. Ломоносова по специальности «Физиология» и всю свою жизнь посвятил интересам науки, результатом чего стали выдающиеся достижения в области медицинской генетики и биологической психиатрии. Ю.Б. Юров являлся ведущим специалистом по генетике психических заболеваний, картированию генома человека, цитогенетике и клеточной нейробиологии. Им разработано приоритетное научное направление в биологии и медицине — молекулярная цитогенетика и цитогеномика. Фундаментальные работы Ю.Б. Юрова имеют широкое признание, определяя существенный технологический прорыв и его лидерство в этой области биомедицины как в России и за рубежом. Ю.Б. Юровым получены

принципиально новые данные о генетической природе заболеваний психики, открыто явление хромосомной нестабильности в мозге человека и разработана новая теория нестабильности генома нервных клеток при психических болезнях раннего и позднего возраста.

Ю.Б. Юровым создана межотраслевая научная школа и экспериментальная лаборатория по молекулярной цитогенетике, геномике и клеточной нейробиологии. Под его руководством прошли профессиональную подготовку ведущие ученые РФ — доктора и кандидаты наук, работающие в области медицинской цитогенетики.

Ю.Б. Юров успешно разработал и внедрил в практику здравоохранения комплекс инновационных молекулярных и геномных технологий для диагностики генетических нарушений, им создана оригинальная коллекция диагностических ДНК-зондов и изделий медицинского назначения, защищенные 10 патентами и изобретениями.

Результаты научной деятельности Ю.Б. Юрова широко известны и признаны научной общественностью. Ю.Б. Юров — основатель и главный редактор международного научного журнала «Молекулярная цитогенетика» («Molecular Cytogenetics», BioMed Central — Springer), а также член редколлегий многих международных журналов. Им опубликовано более 450 научных работ, пять монографий и 22 главы в монографиях, семь учебных пособий (критерий Хирша или h-index, дающий объективную оценку научной деятельности ученого и основанный на количестве публикаций и цитирований, равен 31). Под руководством Ю.Б. Юрова защитились семь кандидатов наук, два доктора, подготовлены специалисты для региональных медико-генетических центров, осуществлялась научно-исследовательская деятельность студентов, аспирантов и молодых ученых различных вузов Российской Федерации.

Научные достижения Ю.Б. Юрова и участие в конкурсах отмечены почетной грамотой Российской академии медицинских наук, премией Президиума Российской академии медицинских наук и Регионального обще-

**Смулевич А.Б. Малопрогредиентная шизофрения и пограничные состояния. М., 2017.
Рецензия на монографию**

**Smulevich A.B. Lights schizophrenia and borderline states. М., 2017.
Review of book**

Краснов В.Н.

Московский НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, РФ

Krasnov V.N.

Moscow Research Institute of Psychiatry – Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology MH RF, Moscow, RF



144

Рецензии

Монография академика РАН А.Б. Смулевича «Малопрогредиентная шизофрения и пограничные состояния», 3-е, дополненное издание, представляет собой две части или даже две монографии, существенно различающиеся между собой. Первая часть хронологически заканчивается началом 1980-х гг. и подводит итог основательному клиническому исследованию в пользу «вялотекущей шизофрении», к тому времени уже определенно отвергаемой в мировой психиатрии (и не только в силу политической дискредитации). В психиатрии последних десятилетий даже менее провокативное обозначение «малопрогредиентная шизофрения» вытеснено «шизотипическим расстройством» либо соответствующая симптоматика отнесена к расстройствам личности; изменилась трактовка эпизодических сенсорных обманов, магического мышления, нестойких идей отношения, элементов бредового восприятия, других кратковременных психотических эпизодов, которые расцениваются сейчас как аттенуированные (ослабленные) нарушения, тяготеющие к так называемому ультравысокому риску шизофрении, т.е. к развитию в части случаев развернутых психотических расстройств, которые могут быть отнесены к собственно шизофрении или шизофреническому спектру, например к шизоаффективному психозу. Тщательно прослеженная в катамнезе умеренно выраженная негативная симптоматика, как выяснилось тоже в последние десятилетия с введением в клиническую практику интегративных терапевтических подходов — объединения психофармакотерапии и последовательно, планомерно проводимых психосоциальных реабилитационных мероприятий, — поддается существенной редукции со значительным восстановлением социального функционирования, вплоть до социального роста и определенной гармонизации личностных качеств, разумеется, отнюдь не во всех случаях. Встраивание малопрогредиентной шизофрении в чрезмерно широкую категорию пограничных состояний (термин, устойчиво сохраняющийся в русскоязычной психиатрии для обозначения любых непсихотических расстройств)

сейчас, с 40-летней дистанции, видится недостаточно убедительным.

Во второй части монографии, не случайно названной «Шизофрения и расстройства шизофренического спектра», автор адаптировал и развил новые тенденции, а также значительно расширил терапевтический раздел книги и уделил особое внимание поведенческим характеристикам больных, в частности такому выразительному качеству, как *Verschrobenheit* (нем. чудаковатость, неловкость, сумасбродство, экстравагантность, претенциозность). Причем автор не ограничился описанием по-своему колоритных облика и поведения «фершробен»-личностей, но представил также своеобразие ассоциативных процессов, необычность лексики, вычурность и даже порой малопонятность фразеологии. Поведенческое своеобразие типа «фершробен» занимает промежуточное положение между позитивной и негативной симптоматикой, являя собой пусть парадоксальное, причудливое, но своего рода творчество, со своей эстетикой — в одежде, прическе, позах, в необычном словотворчестве и т.п.

Положение малопрогредиентной шизофрении в пространстве шизофренического спектра вполне естественно: это дает возможность считать допустимыми в ее структуре, с одной стороны, эпизоды бредовых переживаний без четкой фабулы, элементы чувственного бреда, бреда воздействия (без систематизации), а с другой стороны — проявления негативной симптоматики в признаках эмоциональной холодности, отчужденности, снижения волевой активности в целом, но в то же время своеобразной активной монотонной деятельности в какой-либо узкой, нередко эзотерической, области.

Как крупный специалист в области психофармакотерапии, А.Б. Смулевич и в данной монографии много внимания уделяет терапевтическим подходам при малопрогредиентной шизофрении, оставаясь на позициях биологической терапии, и прежде всего антипсихотической, впрочем, рекомендуя в основном небольшие дозы препаратов. Предпочтение отдается антипсихоти-

кам последних поколений, иногда в комбинации с антидепрессантами и анксиолитиками. В отдельных случаях допускается и применение ЭСТ. К методам психосоциальной терапии и реабилитации автор относится скорее скептически.

К настоящему времени, потеряв почти всех своих адептов в мировой психиатрии и будучи исключенной из международных классификаций, но получив в противовес этому последовательное и тщательное изложение феноменологии и динамики именно в исследовании А.Б. Смулевича, малопрогредиентная шизофрения может по праву считаться его авторской концепцией. Отсылка к «латентной шизофрении» Е. Блейлера, к «мягкой шизофрении» Л.М. Розенштейна, к «вялотекущей шизофрении» А.В. Снежневского может быть лишь формальной данью исторической традиции, поскольку содержание данного варианта шизофрении в исчерпывающем объеме представлено именно А.Б. Смулевичем.

Высокая значимость работы А.Б. Смулевича обеспечена безупречным мастерством психопатологического анализа и учетом многочисленных, в том числе противоречащих его представлениям, литературных источников. Тем не менее это не лишает нас возможности переосмыслить некоторые положения монографии А.Б. Смулевича. Есть, по крайней мере, два ключевых вопроса, остающихся дискуссионными. Во-первых, насколько правомерны попытки сблизить или даже уравнивать механизмы развития неврозо- и психопатоподобных проявлений малопрогредиентной шизофрении с собственно невротическими и патохарактерологическими расстройствами.

Если подвергнуть сомнению психодинамический неврозогенез в соответствии с представлениями З. Фрейда и его последователей, патогенную роль микросоциальных конфликтов по В.М. Мясищеву, конституционно-биологические предпосылки психопатий по К. Шнайдеру и П.Б. Ганнушкину, невротические и патохарактерологические развития по О.В. Кербинову, то для понимания «малой психиатрии» не останется никакой альтернативы кроме аутохтонно развивающегося процесса в его непсихотических проявлениях, т.е. в форме

малопрогредиентной шизофрении. Впрочем, остается еще некий «резерв» в виде аффективных расстройств и исходно тревожного личностного радикала. Тем самым весь этот ряд предполагает первично эндогенную природу в традиционном понимании. Обособленными остаются только экзогенно-органические расстройства.

Другая спорная проблема касается природы паранойи. Ей посвящена отдельная глава монографии, и по глубине оценки многочисленных источников и тщательности анализа собственного материала, в частности клинико-генеалогического, эта глава представляет особый интерес. Как известно, изначально и до настоящего времени существуют значительные расхождения в трактовке паранойяльных состояний. При этом доминируют представления не о «процессе», а о патологическом развитии у личностей стеничных, с конституциональной ригидностью, склонных к односторонним трактовкам событий. В части случаев паранойя приобретает агрессивные тенденции, вплоть до угрозы жизни субъекту патологических притязаний. Тем самым паранойя может быть приравнена к психозу, что по определению не соответствует малопрогредиентной шизофрении. Во всяком случае, вопрос о паранойе остается открытым. Но наука и не предполагает схоластику навсегда решенных задач.

В конечном итоге приходится признать отсутствие принципиальных отличий феноменологии и течения малопрогредиентной шизофрении от шизотипического расстройства. Поскольку именно шизотипическое расстройство стало доминирующей классификационной категорией в мировой психиатрии для обозначения субпсихотических расстройств, оно наверняка сохранится и в будущей номенклатуре МКБ-11. К сожалению, можно не сомневаться, что те нюансы содержания этой формы патологии шизофренического спектра, которыми насыщено изложение А.Б. Смулевича, будут большинством специалистов не замечены или игнорированы. Но такова общая тенденция упрощения в современной психиатрии.

Каково бы ни было отношение психиатрического сообщества к малопрогредиентной шизофрении, монография А.Б. Смулевича является, несомненно, крупным вкладом в общую и частную психопатологию.

Краснов Валерий Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского НИИ психиатрии — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России, Москва, РФ
E-mail: valery-krasnov@mail.ru

Krasnov Valeriy — PhD, MD, professor, head of Moscow Research Institute of Psychiatry — Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology MH RF, Moscow, RF
E-mail: valery-krasnov@mail.ru

XVII Международный конгресс по психиатрии ВПА, Берлин, 8–12 октября 2017 г.

WPA XVII World congress of psychiatry, Berlin 2017

Романов Д.В.^{1, 2}, Уранова Н.А.¹

¹ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, РФ

Romanov D.V.^{1, 2}, Uranova N.A.¹

¹ FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

² FSAEI HE First Moscow State Medical University of Russian Ministry of Health (Sechenov University), Moscow, RF



146

Всемирный конгресс психиатров 2017 г. был организован WPA совместно с Психиатрической ассоциацией Германии (DGPPN) и проходил в Берлине 8–12 октября под девизом «Психиатрия XXI в.: контекст, противоречия, обязательства». На открытии конгресса президент WPA Dinesh Bhugra озвучил миссию Всемирной психиатрической ассоциации как достижение социальной справедливости для людей с психическими заболеваниями, представив символ — бабочку морфо менелай (Morpho menelaus) как знак наступающих перемен. Также Dinesh Bhugra в своей вступительной речи огласил, что в течение пяти дней состоится более 900 сессий, в которых примут участие свыше 10 тыс. слушателей. Поскольку обобщить в настоящем сообщении результаты такого количества докладов, посвященных всему разнообразию современных проблем психиатрии, невозможно, остановимся лишь на некоторых ключевых аспектах.

Достижения, проблемы и перспективы биологической психиатрии были представлены на Всемирном психиатрическом конгрессе в 120 симпозиумах и включали 480 докладов. Большинство докладов было посвящено нейровизуализационным, генетическим исследованиям, биологическим маркерам психических расстройств, в особенности биологическим маркерам воспаления, роли патологии белого вещества мозга в патогенезе психических заболеваний. В докладах симпозиумов по нейровизуализационным исследованиям была подчеркнута необходимость совершенствования методов нейровизуализации и их включения в мультидисциплинарные клиничко-биологические исследования, важность применения методов нейровизуализации для изучения связи структурных изменений в мозге с психопатологическими симптомами, риском развития, длительностью болезни, прогнозом и психофармакологической терапией психических заболеваний. Многие генетические исследования психических заболеваний были включены в мультидисциплинарные исследования. На симпозиуме «Психиатрическая генетика 2017» были представлены доклады по аутизму, аффективному и неаффективному психозам, об-

суждались биологические маркеры — микроРНК, метилирование ДНК, результаты протеомных и нейровизуализационных исследований. На симпозиуме, посвященном психосоциальным и генетическим детерминантам структуры и активности мозга, были озвучены новые результаты нейровизуализационных исследований о влиянии средовых и генетических факторов и процессов старения у больных шизофренией, биполярным аффективным расстройством и депрессией с акцентом на эпигенетические механизмы. Симпозиум по теме риска развития психотических симптомов освещал генетические, протеомные и нейровизуализационные подходы к исследуемой проблеме. Отдельные симпозиумы касались генетики суицидального поведения и депрессии, эпигенетических механизмов страха и тревоги (метилирование ДНК, ацетилирование гистонов и микроРНК), роли взаимодействия средовых и генетических факторов, острого и хронического стресса в патогенезе депрессии, характеристики вариаций числа копий генов, ассоциированных с психическими заболеваниями.

Большое внимание на конгрессе было уделено биологическим маркерам воспаления. Davis с соавт. (Mol. Psychiatry. 2015;20:152–153) предложили классификацию биомаркеров психических расстройств: 1) маркеры риска; 2) диагностические маркеры; 3) маркеры остроты заболевания; 4) маркеры стадии заболевания; 5) маркеры ответа на психотропную терапию; 6) прогностические маркеры. У больных депрессией были найдены значимые корреляции между выраженностью депрессивных симптомов и воспалением (INF-γ, степень потери массы тела с уровнем TNF-α), ростовыми факторами и нейротоксическими метаболитами кинуренинового пути метаболизма. Применение магнитно-резонансной спектроскопии и мультимодальной нейровизуализации мозга в ответ на воспаление при депрессии показало, что снижение объема и активности левого стриатума коррелирует с повышением уровня С-реактивного белка и глутамата, с ангедонией и снижением скорости информационных процессов. Нейровизуализационные

ступили психиатры из Украины (Н. Матура), Белоруссии (О. Скугаревский) и Кыргызстана (Т. Галако). В завершении симпозиума доклад о роли образовательной Академии ВПА-Сервье для молодых психиатров (WPA-Servier Academy) как о важном источнике публикаций для психиатрических журналов 10-й зоны ВПА представил председатель симпозиума профессор П.В. Морозов.

Отечественная биологическая психиатрия была представлена докладом заведующей лабораторией клинической нейроморфологии с патологоанатомической группой Научного центра психического здоровья (директор — профессор Т.П. Ключник) профессором Н.А. Урановой «Ультраструктурные изменения олигодендроцитов в белом веществе префронтальной области при шизофрении: постмортальное морфометрическое исследование» (Н.А. Уранова, О.В. Вихрева, В.И. Рахманова, Д.Д. Орловская). В выступлении исследователя рассматривалось влияние микросредовых факторов на олигодендроциты в сером и белом веществе префронтальной коры при шизофрении, в частности влияние микроглии на ультраструктуру олигодендроцитов. Показано, что при хронической параноидной непрерывнотекущей шизофрении наблюдаются дистрофические изменения контактирующих с микроглией олигодендроцитов в белом веществе префронтальной коры. Высказано предположение, что микроглия при шизофрении может иметь отношение к нарушению энергетического,

липидного и белкового метаболизма контактирующих с ней олигодендроцитов.

Результаты первого мультицентрового международного исследования влияния длительности нелеченного психоза (DUP) на исход при хроническом бредовом расстройстве соматического типа (дерматозойном бреде, бреде инфестации) были представлены ведущим научным сотрудником отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств (заведующий отделом — академик РАН А.Б. Смулевич) Научного центра психического здоровья (директор — профессор Т.П. Ключник) д.м.н. Д.В. Романовым. В результате анализа крупнейшей в Европе выборки (211 набл.), сформированной в клиниках Великобритании, Италии и России, была установлена отчетливая клиническая и статистическая значимость ассоциации между более коротким периодом нелеченного психоза и благоприятным прогнозом обсуждаемого расстройства. В этом плане приведенные данные оказались сопоставимы со сведениями литературы относительно других тяжелых психических расстройств — шизофрении и биполярного аффективного расстройства.

Ознакомиться с материалами 17-го Всемирного конгресса по психиатрии можно на официальном сайте по адресу: <http://www.wpaberlin2017.com>.

Романов Дмитрий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, РФ

E-mail: newt777@mail.ru

Уранова Наталья Александровна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

E-mail: uranovan@mail.ru

Romanov Dmitriy — PhD, MD, professor, FSBSI «Mental Health Research Centre»; FSAEI HE First Moscow State Medical University of Russian Ministry of Health (Sechenov University), Moscow, RF

E-mail: newt777@mail.ru

Uranova Nataliya — PhD, MD, professor, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

E-mail: uranovan@mail.ru