

ПСИХИАТРИЯ

научно-практический журнал

psychiatry



A.S. Tiganov

Главный редактор

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

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

E-mail: mikhaylovanm@yandex.ru

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

E-mail: L_Abramova@rambler.ru

Редакционная коллегия

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

О.С. Брусов, к. б. н. (Москва, РФ)

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

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

О.С. Зайцев, д. м. н. (Москва, РФ)

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

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

А.С. Карпов, к. м. н. (Москва, РФ)

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

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

Г.И. Копейко, к. м. н. (Москва, РФ)

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

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

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

М.А. Морозова, д. м. н. (Москва, РФ)

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

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

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

Н.В. Симашкова, д. м. н. (Москва, РФ)

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

Т.А. Солохина, д. м. н. (Москва, РФ)

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

Иностранные члены

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

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

В. Мачюлис, д. м. н. (Вильнюс, Литва)

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

А.А. Шюркуте, 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 (Toms, RF)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Foreign Members of Editorial Board

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ



Вопросы психопатологии, клинической и биологической психиатрии

_ Новые пути оптимизации антидепрессивной терапии пожилых депрессивных больных в условиях геронтопсихиатрического стационара _ Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Шешенин В.С., Корнилов В.В., Шипилова Е.С.....	5
_ Послеродовые депрессии: клинико-психопатологические аспекты и типология _ Васюк Л.В.....	14
_ О корреляциях особенностей серого и белого вещества головного мозга при шизофрении _ Лебедева И.С., Томышев А.С., Ахадов Т.А., Каледа В.Г.....	22
_ Применение воксельной морфометрии в уточнении морфологии гиппокампа у пациентов с депрессиями и здоровых добровольцев _ Ананьева Н.И., Ежова Р.В.....	26
_ Нейровизуализация в диагностике депрессивных и аддитивных расстройств _ Шамрей В.К., Железняк И.С., Тарумов Д.А., Абриталин Е.Ю., Литвинцев Б.С., Якуша Д.Н., Мананцев П.А.....	31
_ Метод изучения функциональных связей в головном мозге с помощью фМРТ, связанной с задачей, и возможности его применения для исследования шизофрении _ Печенкова Е.В.....	39
_ фМРТ на угрожающие стимулы у больных острой параноидной шизофренией _ Стрелец В.Б., Масленникова А.В., Ушаков В.Л., Архипов А.Ю.....	43
_ Роль моноцитов и иммуномодулятора Энкад в восстановлении <i>in vitro</i> активности лимфоцитов натуральных киллеров у больных юношескими депрессиями _ Васильева Е.Ф., Шабанова М.Е.....	47
_ Тестирование статистических гипотез с использованием <i>p</i> -значений и доверительных интервалов _ Симонов А.Н., Абрамова Л.И.....	55



Научные обзоры

_ Апоптоз и его роль в патогенезе шизофрении _ Секирина Т.П.....	60
_ Пантогам актив как ноотропное средство нового поколения и его роль в оптимизации антипсихотической терапии больных шизофренией _ Абрамова Л.И., Пантелеева Г.П.....	68
_ Понятия «нервной конституции» и «единого психоза» в концепции W. Griesinger _ Пятницкий Н.Ю.....	78



Памятные даты

РУБЕН АЛЕКСАНДРОВИЧ НАДЖАРОВ: 90 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

_ Вклад Р.А. Наджарова в научную и практическую психиатрию _ Ястребов В.С.....	86
_ Рубен Александрович Наджаров — выдающийся отечественный психиатр _ Тиганов А.С.....	93
_ Рубен Александрович Наджаров о методах исследования проблемы шизофрении _ Мелешко Т.К.....	95



Наше наследие

_ Клиника и течение шизофрении в возрастном аспекте _ Наджаров Р.А., Штернберг Э.Я.....	96
---	----



Информация

_ 13-я Международная конференция по болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона (AD/PD2017) _ Михайлова Н.М.....	100
---	-----

contents



Problems of Psychopathology, Clinical and Biological Psychiatry

- _ *New ways of optimization of antidepressant therapy of geriatric depressive in-patients* _ Safarova T.P., Yakovleva O.B., Sheshenin V.S., Kornilov V.V., Shipilova E.S. 5
- _ *Postpartum depressions: clinical and psychopathological aspects and typology* _ Vasyuk L.V. 14
- _ *On the correlations between brain grey and white matter peculiarities in schizophrenia* _ Lebedeva I.S., Tomyshev A.S., Akhadov T.A., Kaleda V.G. 22
- _ *Voxel morphometry of hippocampal formation in patients with depressive disorders and normal volunteers* _ Ananyeva N.I., Ezhova R.V. 26
- _ *Neuroimaging in diagnosis of depressive and addictive disorders* _ Shamrey V.K., Zhelezniak I.S., Tarumov D.A., Abritalin E.Y., Litvintsev B.S., Yakusha D.N., Manantsev P.A. 31
- _ *Task-based functional connectivity as a neuroimaging tool and its application to the study of schizophrenia* _ Pechenkova E.V. 39
- _ *fMRI on threatening stimuli in patients with acute paranoid schizophrenia* _ Strelets V.B., Maslennikova A.V., Ushakov V.L., Arkhipov A.U. 43
- _ *The role of monocytes and immunomodulator Encad in restoration in vitro of natural killer cells activity in patients with juvenile depression* _ Vasilyeva E.F., Shabanova M.E. 47
- _ *Testing of statistical hypotheses by using p-values and confidence intervals* _ Simonov A.N., Abramova L.I. 55



Scientific Reviews

- _ *Apoptosis and its role in the pathogenesis of schizophrenia* _ Sekirina T.P. 60
- _ *Pantogam active as a new generation nootropic drug and its role in optimization of antipsychotic therapy in patients with schizophrenia* _ Abramova L.I., Panteleyeva G.P. 68
- _ *The notion of «nervous constitution» and «unitary psychosis» in the concept of W. Griesinger* _ Pyatnitsky N.Yu. 78



Memorable Dates

RUBEN ALEXANDROVICH NADZAROV: 90 YEARS ANNIVERSARY

- _ *R.A. Nadzarov: The contribution in scientific and practical psychiatry* _ Yastrebov V.S. 86
- _ *Ruben Alexandrovich Nadzarov — eminent russian psychiatrist* _ Tiganov A.S. 93
- _ *Ruben Alexandrovich Nadzarov: methods of schizophrenia's problem studying* _ Meleshko T.K. 95



Our Heritage

- _ *Age related aspects of the clinical picture and course of schizophrenia* _ Nadzarov R.A., Sternberg E.Ya. 96



Information

- _ *The 13th International conference on Alzheimer's & Parkinson's diseases (AD/PD2017)* _ Mikhaylova N.M. 100

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

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.

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 27.09.2017

Формат 60×90/8

Бумага мелованная

Общий тираж 1000 экз.

ISSN 1683-8319



07004>



9 771683 831007

УДК 616.89; 616.895.4; 616.892.3; 616.89-008

Новые пути оптимизации антидепрессивной терапии пожилых депрессивных больных в условиях геронтопсихиатрического стационара**New ways of optimization of antidepressant therapy of geriatric depressive in-patients**Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Шешенин В.С., Корнилов В.В., Шпилова Е.С.
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФSafarova T.P., Yakovleva O.B., Sheshenin V.S., Kornilov V.V., Shipilova E.S.
FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF

5

Цель исследования: сравнительная оценка эффективности и безопасности монотерапии одним из антидепрессантов новых поколений и комплексной терапии теми же антидепрессантами в сочетании с Астроксом (этилметилгидроксипиридина сукцинат, ЭМГПС) в инфузионной форме у пожилых депрессивных больных в условиях геронтопсихиатрического стационара.

Материал и методы: две сопоставимые группы по 25 госпитализированных больных в возрасте от 60 до 79 лет с легкой и умеренной депрессией (по МКБ-10) в течение 4 нед. получали моно- или комплексную (в сочетании с Астроксом) антидепрессивную терапию. Эффективность терапии оценивалась по шкалам HAM-D, HARS, CGI-S и CGI-I; уровень когнитивной деятельности — по шкале MMSE, тесту запоминания 10 слов и тесту рисования немых часов.

Результаты: установлено, что применение комплексной терапии с включением препарата с антиоксидантным механизмом действия препарата Астрокс позволяет добиться более быстрого терапевтического ответа и более выраженного эффекта по сравнению с антидепрессивной монотерапией, что подтверждается значимой редукцией депрессивных расстройств, показателей выраженности тревоги, а также улучшением когнитивного функционирования больных.

Заключение: полученные результаты позволяют рекомендовать комплексную антидепрессивную терапию для применения в геронтопсихиатрическом стационаре с целью достижения более быстрого и полного терапевтического ответа и сокращения сроков госпитализации.

Ключевые слова: депрессия; поздний возраст; оптимизация терапии антидепрессантами; Астрокс

Aim of the study: comparative evaluation of effectiveness and safety of monotherapy with one of the new-generation antidepressants and a complex treatment with the same antidepressants in combination with infusions of Astrox® (ethylmethylhydroxypyridine succinate) in depressive geriatric in-patients.

Material and methods: both compared groups included 25 in-patients aged from 60 to 79 years with mild and moderate depression (according to ICD-10) and were treated with mono- or complex (in combination with Astrox®) antidepressant therapy. Treatment effectiveness was assessed with the use of HAM-D, HARS, CGI-S and CGI-I rating scales; cognitive function was assessed with MMSE scale, «Memorizing 10 words» test and clock drawing test.

Results: obtained data showed that complex antidepressant treatment in combination with antioxidant medication Astrox® leads to more rapid therapeutic response and significant effectiveness of treatment in comparison with antidepressant monotherapy. The data were confirmed with significant reduction of depression and anxiety rates and improvement of patients' cognitive function.

Conclusion: obtained results allow us to recommend a complex antidepressant treatment of geriatric in-patients in order to reach more rapid and effective treatment response and to shorten hospitalization period.

Keywords: depression; elderly in-patients; antidepressants; optimization of antidepressant therapy; Astrox®

ВВЕДЕНИЕ

Депрессия является одним из наиболее распространенных заболеваний в пожилом возрасте. Частота депрессивных расстройств в позднем возрасте почти в два раза превышает соответствующие показатели у лиц молодого и среднего возраста. По данным различных авторов, от 10 до 25% лиц пожилого возраста страдают депрессией [1–3]. Депрессии у пожилых больных представляют собой гетерогенную группу расстройств от первичных больших до вторичных симптоматических депрессий у соматических больных и пациентов с де-

менциями, из-за чего они вызывают серьезные диагностические трудности и требуют широкого спектра терапевтических мероприятий [4].

Депрессии в старости приводят к резкому ухудшению качества жизни пожилых людей с развитием психической несостоятельности и социальной дезадаптации (инвалидизации), утяжеляют течение коморбидной соматической патологии, ускоряют процессы старения и сопровождаются повышенным риском смертности и развития деменции.

6. Bondy B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogs in clinical neuroscience*. 2002;4:7–20.
7. Alexopoulos G.S. Frontostriatal and limbic dysfunction in late-life depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2002;10(6):687–695. doi.org/10.1176/appi.ajgp.10.6.687
8. Sexton C.E., Le Masurier M., Allan C.L., Jenkinson M., McDermott L., Kalu U.G., Herrmann L.L., Bradley K.M., Mackay C.E., Ebmeier K.P. Magnetic resonance imaging in late-life depression: vascular and glucocorticoid cascade hypotheses. *British Journal of Psychiatry*. 2012;201(1):46–51. doi.org/10.1192/bjp.bp.111.105361
9. Круглов Л.С., Мешандин И.А. Оптимизация терапии пожилых больных с коморбидностью депрессии и психоорганических нарушений сосудистого генеза. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2012;14(2):50–56.
10. Sheline Y.I., Gado M.H., Kraemer H.C. Untreated depression and hippocampal volume loss. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(8):1516–1518. doi.org/10.1176/appi.ajp.160.8.1516
11. Воронина Т.А., Литвинова С.А., Неробкова Л.Н., Авакян Г.Г. и др. Сравнительные противосудорожные и противогипоксические эффекты Астрокса и Мексидола в инъекционных лекарственных формах и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина в субстанции. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016;8(1):79–85.
12. Bennett M.R. The prefrontal-limbic network in depression: a core pathology of synapse regression. *Progress in Neurobiology*. 2011;93(4):457–467. doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.01.001
13. Malykhin N.V., Carter R., Seres P. et al. Structural changes in the hippocampus in major depressive disorder: contributions of disease and treatment. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2010;35(5):337–343. doi.org/10.1503/jpn.100002
14. Hanson N.D., Owens M.J., Nemeroff C.B. Depression, antidepressants, and neurogenesis: a critical reappraisal. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(13):2589–2602. doi.org/10.1038/npp.2011.220
15. Kays J.L., Hurley R.A., Taber K.H. The dynamic brain: neuroplasticity and mental health. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2012;24(2):118–124. doi.org/10.1176/appi.neuropsych.12050109

Сафарова Татьяна Петровна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением психозов позднего возраста отдела гериатрической психиатрии, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ

E-mail: saftatiana@mail.ru

Яковлева Ольга Борисовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отделение психозов позднего возраста отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ

E-mail: yakob2003@mail.ru

Шешенин Владимир Сергеевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отделение психозов позднего возраста отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ

Корнилов Владимир Владимирович — младший научный сотрудник, отделение психозов позднего возраста отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ

E-mail: kornilov-74@mail.ru

Шупилова Елена Сергеевна — младший научный сотрудник, отделение психозов позднего возраста отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ

E-mail: elenium-r@mail.ru

Safarova Tatyana — PhD, MD, candidate of medical sciences, head of old age psychosis subdivision, geriatric psychiatry department, FSBSI MHRC, Moscow, RF

E-mail: saftatiana@mail.ru

Yakovleva Olga — PhD, MD, candidate of medical sciences, leading researcher, old age psychosis subdivision, geriatric psychiatry department, FSBSI MHRC, Moscow, RF

E-mail: yakob2003@mail.ru

Sheshenin Vladimir — PhD, MD, candidate of medical sciences, old age psychosis subdivision, geriatric psychiatry department, FSBSI MHRC, Moscow, RF

Kornilov Vladimir — junior researcher, old age psychosis subdivision, geriatric psychiatry department, FSBSI MHRC, Moscow, RF

E-mail: kornilov-74@mail.ru

Shipilova Elena — junior researcher, old age psychosis subdivision, geriatric psychiatry department, FSBSI MHRC, Moscow, RF

E-mail: elenium-r@mail.ru

Дата поступления 31.05.2017

Дата принятия 20.06.2017

УДК 616.895.4

Послеродовые депрессии: клинико-психопатологические аспекты и типология**Postpartum depressions: clinical and psychopathological aspects and typology****Васюк Л.В.**

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ; Медицинский университет «РЕАВИЗ» («Реабилитация, врач и здоровье»), Самара, РФ

Vasyuk L.V.

FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF; Medical University «REAPAN» (Rehabilitation, Physician and Health), Samara, RF



14

Цель: изучение психопатологических особенностей, путей формирования и динамики послеродовых депрессий, разработка их типологии.

Материал и методы: клинико-психопатологическим методом обследовано 148 женщин с депрессиями, которые развивались в течение 6 мес. после неосложненных родов и соответствовали диагностическим критериям послеродовых депрессий (F53 по МКБ-10).

Результаты и обсуждение: описаны три варианта послеродовых депрессий с различной психопатологической структурой и условиями формирования. Типологически послеродовые депрессии обозначены соответственно как эндогенные, эндореактивные, эндосоматоэндокринные. Показано, что формирование психопатологических особенностей послеродовых депрессий каждого типа происходит под влиянием патопластических факторов. Аутохтонное развитие, также как воздействие психогенных или нейроэндокринных факторов, определяют своеобразие синдромальной картины и принадлежность к одному из типов послеродовой депрессии. Рассматривается роль гормональных нарушений в период родов как одного из значимых факторов, обуславливающих своеобразие и развитие эндосоматоэндокринных послеродовых депрессий с картиной нейроэндокринного синдрома. Обсуждается правомерность диагностики этих состояний как наиболее клинически специфических для послеродового периода и соответствующих критериям собственно послеродовых депрессий (F53.0 по МКБ-10).

Ключевые слова: депрессии; послеродовой период; психопатология; типология; патогенез

The aim of study was to investigate psychopathological features, ways of formation and dynamics of postpartum depressions.

Material and methods: by clinical-psychopathological method 148 females were examined, who had developed depressions during 6 months after uncomplicated labor. Depressions corresponded to diagnostics criteria for postpartum depressions according (F53 to ICD-10).

Results and discussion: three types of postpartum depressions were described. They differed in its psychopathological structure and conditions of formation. Typologically postpartum depressions were correspondingly specified as endogenous, endoreactive, and endosomatoendocrine ones. It was shown, that the formation of postpartum depressions and psychopathological specificities of each type took place under the impact of pathoplastic factors. Autochthonous evolution as well as the impact of psychogenic, or neuroendocrine factors, determined peculiarity and type of syndromal clinical picture. The role of hormonal disorders during the period of labor is considered as one of the significant factors, determining the picture of neuroendocrine syndrome and conditioning peculiarity and development of endosomatoendocrine type of postpartum depression. The legitimacy of its diagnostics is discussed as postpartum depressions proper, which are the most clinically specific and corresponding to postpartum depression (F53.0 to ICD-10).

Keywords: depressions; postpartum period; psychopathology; typology; pathogenesis

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени не существует однозначной дефиниции послеродовых депрессий, единства взглядов на их психопатологическое содержание, клиническое значение, нозологическую принадлежность и даже временные параметры развития по отношению к родам. Согласно диагностическим критериям МКБ-10 (F53), начало или обострение послеродовых депрессий происходит в период до 6 нед. после родов, а их клиническая картина не вполне укладывается в рамки диагностиче-

ских критериев депрессивного эпизода F32. В DSM-V понятие послеродовых расстройств настроения (депрессий) рассматривается в нозологически сборном разделе «депрессивное расстройство» как его «неуточненный (*unspecified*)» вариант. Временные границы послеродовой депрессии расширяются и относятся как к депрессивному эпизоду с началом во время беременности, так и к депрессиям, развившимся в период от нескольких недель до нескольких месяцев после родов.

Для обозначения депрессий послеродового периода изначально был предложен термин *maternity blues* или

инстинкта». Эти проявления описаны М. Блейлером как свойственные психоэндокринному синдрому [17] и составляющие специфику послеродовых депрессий [18, 19]. Диагностически они более всего соответствовали рубрике F53.0 по МКБ-10.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования выделено три типа послеродовой депрессии. К первому типу отнесены **эндогенные депрессии**, выявленные у 39,9% обследованных. Депрессивное расстройство этого типа наблюдалось в трех вариантах (*адинамические, меланхолические и тревожные депрессии*). Вторым типом представляли **эндореактивные депрессии** (30,4%). Выделение трех вариантов эндореактивной депрессии определялось наличием и выраженностью *ипохондрических, тревожно-фобических и истероформных расстройств*. **Эндосоматоэндокринный тип** (29,7%) включал *астенический, психопатоподобный и деперсонализационно-дереализационный варианты*.

Изучение психопатологических особенностей послеродовых депрессий показало, что объединяющее их терминологическое обозначение как «послеродовых» определяется лишь условно установленным сроком их развития после родов (по критериям МКБ-10) и темой последующего материнства и отношения к ребенку, по-разному представленным в психопатологической картине послеродовых депрессий трех типов. Несмотря на эндогенный характер как основы психопатологической характеристики, послеродовые депрессии представляют собою разнородные по особенностям формирования и по психопатологической структуре группы состояний, обуславливающих своеобразие, лежащее в основе типологии их синдромальных картин.

Психопатологическая картина эндогенных ПД целиком формируется под патопластическим влиянием аутохтонных факторов, что и определяет эндогенный характер ее структуры. Роды как таковые не определяют причинно ее развитие и находят отражение лишь в фабуле психопатологических переживаний.

В развитии эндореактивных ПД сами роды, выступая в качестве психогенного фактора, лишь провоцируют развитие ПД, оказывая патопластическое влияние на ее психопатологическую картину и обуславливая реактив-

ную структуру депрессии на ранних этапах ее формирования.

Группа эндосоматоэндокринных ПД представлена в наиболее атипичном для эндогенной депрессии виде. Можно полагать, что ее психопатологические особенности и структура формируются, помимо эндогенных факторов, при участии эндокринных изменений и гормональных нарушений в период родов, роль которых в происхождении депрессий подтверждается в современных исследованиях [20]. С.Г. Жислин [21] рассматривал их в качестве одного из значимых факторов, определяющих психопатологическую картину психоэндокринного синдрома М. Блейлера. Оказывая патопластическое влияние на психопатологические особенности этого типа послеродовых депрессий, нейроэндокринные нарушения придают ей не только обусловленное ими своеобразие эндосоматоэндокринной картины и ее развития, но и делают правомерным рассматривать эти ПД как собственно послеродовые и психопатологически наиболее специфичные для послеродового периода.

Разработка типологии послеродовых депрессий на изученном контингенте больных является первым этапом исследования, посвященного актуальной проблеме патологии аффективных расстройств, развивающихся у женщин в непосредственной временной связи с рождением ребенка. Выявленное разнообразие психопатологических особенностей послеродовых депрессий, условий их формирования вносит определенность в уточнение клинической картины и нозологической принадлежности этих состояний и позволяет преодолеть ограниченность существующих критериев диагностики, определяющих послеродовые депрессии только их связью во времени с периодом родов.

Выделение психопатологически очерченных типов депрессивных расстройств составляет основу дальнейшего изучения динамики этих состояний в рамках актуальной депрессии. Анализ ответа на купирующую и превентивную терапию при отдельных типах послеродовых депрессий необходим для разработки дифференцированных мер терапевтического вмешательства в соответствии с современными требованиями персонализированной медицины. Изучение исходов послеродовых депрессий и дальнейшего течения заболевания позволит определить прогностическое значение выделенных типов, что становится задачей следующего этапа исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yalom I.D., Lunde D.E. et al. «Postpartum blues» syndrome: a description and related variables. *Arch. of General Psychiatry*. 1968;18:16–27.
2. Pitt B. Maternity blues. *Brit. J. of Psychiatry*. 1973;122:431–433. PMID:4718277
3. O'Hara M.W. Social support, life events and depression during pregnancy and puerperum. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1991;43:569–573. PMID:3707289
4. Spitzer R.L., Endicott J., Robins E. Research diagnostic criteria. *Archives of General Psychiatry*. 1978;36:773–782. PMID:655775

5. Seyfried L.S., Marcus S.M. Postpartum mood disorders. *Int. Rev. Psychiatry*. 2003;15:231. doi: 10.1080/0954026031000136857
6. Целибеев Б.А. Психические нарушения при соматических заболеваниях. М.: Медицина, 1972.
7. Смудевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробизhev М.Ю., Иванов С.В. Классификация депрессий // *Психокardiология*. М.: МИА, 2005, часть 1.
8. Kendell R.E., Rennie D., Clarke J.A., Dean C. The social and obstetric correlation of psychiatric admission in the puerperum. *Psychol. Med.* 1981;11:341–350.
9. Paykel E.S., Fimms E.M., Flether J., Rassaby E.S. Life events and social support in puerperal depression. *British J. of Psychiatry*. 1980;136:339–346.
10. Cox J.L., Holden J.M., Sagovsky R. Detection of postnatal depression-development of Edinburg Postnatal Depression Scale. *British J. of Psychiatry*. 1993;150:782–786.
11. Briscoe M. Identification of emotional problems in postpartum women by health visitors. *Brit. Med. J.* 1986;292:1245–1247.
12. Голубович В.В. Предикторы послеродовой депрессии: *Материалы Российской конференции «Аффективные и шизоаффективные психозы»*. М., 2003:40–41.
13. Тиганов А.С. Аффективные синдромы // *Психиатрия: Руководство для врачей* / Под ред. А.С. Тиганова. М.: Медицина, 2012;1:36–52.
14. Варавикова М.В. Состояния с бредом воображения при приступообразной шизофрении. *Синапс*. 1993;4:51–56.
15. Юматова П.Е. Клинико-психопатологические особенности бредообразования и формирования фабулы депрессивного бреда при эндогенных депрессиях. *Психиатрия*. 2014;3:8–12.
16. Смудевич А.Б., Колюцкая Е.В. Психогенные (реактивные) психозы // *Психиатрия: Руководство для врачей* / Под ред. А.С. Тиганова. М.: Медицина, 2012;2:620–624, 636.
17. Bleuler M. *Endokrinologische Psychiatrie*. Stuttgart, 1954.
18. Дубницкая Э.Б. Депрессии, связанные с репродуктивным циклом женщин // *Смудевич А.Б. Депрессии при психических и соматических заболеваниях*. М.: МИА, 2015:359–368.
19. Marcus S.M. Depression during pregnancy: rates, risks and consequences. *Motherisk Update. Can. J. Clin. Pharmacology*. 2008;16:15–22.
20. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Козлова С.Н. Патологические аспекты формирования депрессии... Роль эндокринных нарушений в патофизиологии депрессии // *Смудевич А.Б. Депрессии при психических и соматических заболеваниях*. М.: МИА, 2015:86–95.
21. Жислин С.Г. Очерки клинической психиатрии: клинико-патогенетические зависимости. М.: Медицина, 1965.

Васюк Лариса Владимировна — кандидат медицинских наук, внештатный научный сотрудник ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ; доцент кафедры клинической медицины Медицинского университета «РЕАВИЗ», Самара, РФ
E-mail: L_Vasuk@List.ru

Vasyuk Larisa — PhD, MD, candidate of medical sciences, FSBSI MHRC, Moscow, RF; assistant professor, chair of clinical medicine, Medical University «РЕАВАН» (Rehabilitation, Physician and Health), Samara, RF
E-mail: L_Vasuk@List.ru

УДК 611.812

О корреляциях особенностей серого и белого вещества головного мозга при шизофрении**On the correlations between brain grey and white matter peculiarities in schizophrenia**Лебедева И.С.¹, Томышев А.С.¹, Ахадов Т.А.², Каледа В.Г.¹¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ; ²НИИНДХиТ, ДЗ г. Москвы, Москва, РФLebedeva I.S.¹, Tomyshev A.S.¹, Akhadov T.A.², Kaleda V.G.¹¹FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF; ²Research Institute of Urgent Child Surgery and Traumatology, Moscow, RF

22

Проблема выявления сопряженности между различными анатомо-морфологическими аномалиями головного мозга при психических заболеваниях далека от решения.

Цель настоящей работы: определение особенностей толщины коры больших полушарий и микроструктурных характеристик основных трактов белого вещества у больных шизофренией, а также анализ корреляций между установленными отклонениями.

Материал и метод: проведено обследование 46 больных и 54 подобранных по возрасту психически здоровых испытуемых. Изображения головного мозга были получены на томографе 3T Philips Achieva (Голландия), обработка данных проводилась с помощью пакетов FreeSurfer 5.3.0 и FSL 5.0.7.

Результаты: у больных было обнаружено снижение толщины коры в множественных пространственных локусах головного мозга, а также снижение радиальной диффузии передней таламической лучистости левого и правого полушария и повышение аксиальной диффузии заднего поясного пучка правого полушария. Эти аномалии серого и белого вещества не коррелировали друг с другом и с оценками по шкале PANSS.

Вывод: полученные результаты указывают на роль структурно-функциональных аномалий как черт заболевания (trait-маркеров), ставят вопрос о наличии различных патогенетических процессов, действующих на разные ткани головного мозга.

Ключевые слова: головной мозг; серое, белое вещество; МРТ; шизофрения

The problem on the analysis of the relationships between different anatomical-morphological brain anomalies in mental disorders is still far from solution.

The aim of the present study was to determine the peculiarities of cortex thickness and microstructural characteristics of main tracts of white matter in patients with schizophrenia, as well as the analysis of their intercorrelations.

Methods: brain images were obtained at 3T Philips Achieva (Holland). The data analysis was done with FreeSurfer 5.3.0, and FSL 5.0.7.

Results: in patients, cortical thickness reduction in multiply loci and radial diffusion reduction in anterior thalamic radiation of both hemispheres, as well as an increase of axial diffusion of the cingular-angular bundle of the right hemisphere were found. The white and grey matter abnormalities did not correlate with each others and also with the PANSS scores.

Conclusion: the findings point to the role of the structural and functional anomalies as trait markers of schizophrenia and also to the possible existence of different pathogenetic processes with impact to the different brain tissues.

Keywords: brain; grey and white matters; MRI; schizophrenia

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на большой объем данных об аномалиях серого и белого вещества головного мозга при шизофрении, вопрос о сопряженности этих отклонений все еще решен не до конца. В доступной литературе были обнаружены лишь единичные публикации, посвященные данной проблеме. Авторы указывали на прямые корреляции как между средней по полушарию толщиной коры (ТК) и таким показателем микроструктурной патологии белого вещества, как фракционная анизотропия [1], так и для отдельных структур, напри-

мер между аномалиями индексов диффузии в верхней височной коре и снижением толщины в задней части поясной коры [2] у больных шизофренией. Некоторые исследователи подчеркивали гендерные особенности: Liu и соавт. [3] обнаружили корреляции между структурной связанностью левого нижнего лобно-затылочного и продольного пучков и ТК в левой латеральной орбитофронтальной коре, верхней височной извилине и медиальной височно-затылочной извилине только у мужчин. С другой стороны, Ehrich и соавт. [4] описали подобные взаимосвязи только у психически здоровых испытуемых.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sasamoto A., Miyata J., Kubota M., Hirao K., Kawada R., Fujimoto S. et al. Global association between cortical thinning and white matter integrity reduction in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2014;40(2):420. doi: 10.1093/schbul/sbt030
2. Koch K., Schultz C.C., Wagner G., Schachtzabel C., Reichenbach J.R., Sauer H. et al. Disrupted white matter connectivity is associated with reduced cortical thickness in the cingulate cortex in schizophrenia. *Cortex.* 2013;49(3):722. doi: 10.1016/j.cortex.2012.02.001.
3. Liu X., Lai Y., Wang X., Hao C., Chen L., Zhou Z., Yu X., Hong N. A combined DTI and structural MRI study in medicated-naive chronic schizophrenia. *Magn. Reson. Imaging.* 2014;32(1):1. doi: 10.1016/j.mri.2013.08.004
4. Ehrlich S., Geisler D., Yendiki A., Panneck P., Roessner V., Calhoun V.D., Magnotta V.A., Gollub R.L., White T. Associations of white matter integrity and cortical thickness in patients with schizophrenia and healthy controls. *Schizophr. Bull.* 2014;40(3):665. doi: 10.1093/schbul/sbt056
5. Aung W.Y., Mar S., Benzinger T.L. Diffusion tensor MRI as a biomarker in axonal and myelin damage. *Imaging Med.* 2013;5(5):427. doi: 10.2217/iim.13.49
6. Alexander A., Lee J.E., Lazar M., Field A.S. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics.* 2007;4(3):316. doi: 10.1016/j.nurt.2007.05.011
7. Kuperberg G.R., Broome M.R., McGuire P.K., David A.S., Eddy M., Ozawa F., Goff D., West W.C., Williams S.C., van der Kouwe A.J., Salat D.H., Dale A.M., Fischl B. Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003; 60(9):878. doi: 10.1001/archpsyc.60.9.878

Лебедева Ирина Сергеевна — доктор биологических наук, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ

E-mail: lebedeva-i@yandex.ru

Томышев Александр Сергеевич — ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ

E-mail: alexander.tomyshev@gmail.com

Ахадов Толибджон Абдуллаевич — доктор медицинских наук, профессор, НИИ НДХиТ, ДЗ г. Москвы, Москва, РФ

E-mail: akhadov@mail.ru

Каледа Василий Глебович — доктор медицинских наук, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ

E-mail: Kaleda-VG@yandex.ru

Lebedeva Irina — PhD (biol), FSBSI MHRC, Moscow, RF

E-mail: lebedeva-i@yandex.ru

Tomyshev Alexander — FSBSI MHRC, Moscow, RF

E-mail: alexander.tomyshev@gmail.com

Akhadov Tolibjohn — PhD, MD, professor, Research Institute of Urgent Child Surgery and Traumatology, Moscow, RF

E-mail: akhadov@mail.ru

Kaleda Vasily — PhD, MD, FSBSI MHRC, Moscow, RF

E-mail: Kaleda-VG@yandex.ru

УДК 611.812

Применение воксельной морфометрии в уточнении морфологии гиппокампа у пациентов с депрессиями и здоровых добровольцев

Voxel morphometry of hippocampal formation in patients with depressive disorders and normal volunteers

Ананьева Н.И., Ежова Р.В.

Санкт-Петербургский НИПНИ им. В.М. Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

Ananyeva N.I., Ezhova R.V.

Bechterev Psychoneurological Research Institute, Saint Petersburg, RF



26

Цель: методом нейровизуализации изучить структуры головного мозга, в первую очередь гиппокампа, у пациентов с депрессией в сравнении со здоровыми добровольцами.

Материал и методы: выполнено МРТ-обследование 148 человек (101 здорового добровольца и 47 пациентов с депрессивным расстройством). Проводилась постпроцессинговая обработка с использованием программной среды FreeSurfer с выполнением воксельной морфометрии структур головного мозга и мануальной постобработки в программе DISPLAY для оценки объемов отдельных субрегионов гиппокампа.

Результаты: при сравнении данных воксельной морфометрии у пациентов с депрессией по сравнению с контрольной группой были выявлены статистически значимые различия в объемах правого таламуса ($p \leq 0,01$), правого гиппокампа ($p \leq 0,05$), левых гиппокампа и амигдалы ($p \leq 0,01$) и левого таламуса ($p \leq 0,01$). Кроме того, сегментация отдельных частей гиппокампа обнаружила, что основные различия касаются не столько гиппокампа в целом, сколько отдельных его частей (головок гиппокампов, с большей степенью достоверности справа).

Ключевые слова: депрессия; головной мозг; нейровизуализация, МРТ; воксельная морфометрия; гиппокамп; сегментация головного мозга

The aim of study was to compare brain structures, first of all hippocampus, in patients with depression and healthy volunteers.

Material and methods: MRI examination were made to 101 healthy volunteers and 47 patients with depression. Postprocessing conducted using FreeSurfer software with the implementation of voxel morphometry of brain structures and DISPLAY programme for calculation of different subregions of hippocampus.

Results: the volume decrease of the thalamus and the hippocampus and the volume increase of the right amygdala in patients with depression compared with the control group was noted. The most difference was found in volume of right hippocampus.

Keywords: depression; brain; neuroimaging; MRI; voxel morphometry; hippocampus; brain segmentation

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на длительный опыт использования МРТ для выявления структурных изменений головного мозга, данные о наличии изменений в тех или иных структурах головного мозга при аффективных расстройствах до настоящего времени носят противоречивый характер [1]. Вероятнее всего конфликтность результатов связана с неоднородностью клинического материала обследованных пациентов [2]. Кроме того, нельзя исключить, что на результаты нейровизуализационных исследований могут значимо влиять факторы, связанные с течением депрессии, такие как длительность заболевания, количество перенесенных эпизодов, терапевтическая доступность и использование специфической терапии [3–6].

Основной целью предпринятого исследования стало изучение структур головного мозга у пациентов с депрессией в сравнении со здоровыми добровольцами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было обследовано 148 пациентов в возрасте от 18 до 50 лет.

Работу осуществляли в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации, принятая на 18-й ассамблее Всемирной ассоциации врачей, Хельсинки, Финляндия, с поправками, принятыми в 1975 г. на 29-й ассамблее Всемирной ассоциации врачей, Токио, Япония, октябрь). Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Санкт-Петербургского НИПНИ им. В.М. Бехтерева Минздрава России.

Все обследованные давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Первую группу составили здоровые добровольцы ($n = 101$; 75 женщин, 70,3%; средний возраст $31 \pm 9,9$ года) без неврологической и психопатологической симптоматики.

циентов с депрессивным расстройством и контрольной группой здоровых лиц [12], а в отдельных работах, напротив, отмечена тенденция к увеличению объема этой области при депрессии [7]. J.A. Posner и соавт. [12] не обнаружили изменений объема гиппокампа, однако наблюдали значительные изменения формы, на основании чего был сделан вывод о существовании более глубоких субрегиональных нарушений на нейробиологическом уровне. Нам представляется, что такая неоднозначность результатов во многом может определяться различием в группах пациентов по возрастному и гендерному признакам.

По данным авторов [7, 13], разные отделы гиппокампа ответственны за различные функции и поэтому необходим отдельный анализ изменений головки, тела и хвоста при тех или иных психических заболеваниях, в том числе депрессивных расстройствах. Поэтому в нашей работе мы сочли необходимым использовать методику МР-морфометрии с постпроцессинговой обработкой в программе DISPLAY, позволяющей отдельно измерять объемы головки, тела и хвоста гиппокампа. При сравнении здоровых добровольцев с больными депрессией основные различия выявлены по головкам гиппокампов с большей степенью достоверности справа.

Изменения гиппокампа в большей степени были характерны для пациентов с более ранним дебютом заболевания ($p < 0,05$), с высокими показателями депрессии

по шкале Монтомгери–Асберга, когнитивно-аффективной шкале Бека ($p < 0,01$) и сравнительно низкими оценками немедленного воспроизведения при выполнении «фигуры Рея–Остеррита» ($p < 0,05$).

Более того, по мнению многих авторов, методы нейровизуализации открывают возможности для патогенетической диагностики устойчивых к терапии депрессий, дополняя тем самым клинические критерии фармакорезистентности. Вместе с тем такие работы, как правило, выполнены на небольшом количестве пациентов, а в отечественной литературе единичны [14].

Неоднозначный характер изменений объемов подкорковых структур головного мозга у пациентов с различными аффективными расстройствами, на наш взгляд, свидетельствует о том, что в основе аффективных расстройств лежат не конкретные изменения объемов тех или иных структур головного мозга, а, вероятнее, нарушение связей между ними в нейрональных сетях головного мозга [15–17]. Эта гипотеза требует дальнейшего изучения, в том числе и при помощи выполнения этим пациентам функциональной МРТ, в первую очередь функциональной МРТ в состоянии покоя (*fMRI resting state*).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kempton M.J., Geddes J.R., Ettinger U., Williams S.C., Grasby P.M. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2008;65:1017–1032. doi: 10.1001/archpsyc.65.9.1017
2. Haznedar M.M., Roversi F., Pallanti S., Baldini-Rossi N., Schnur D.B., Licalzi E.M., Tang C., Hof P.R., Hollander E., Buchsbaum M.S. Fronto-thalamo-striatal gray and white matter volumes and anisotropy of their connections in bipolar spectrum illnesses. *Biol. Psychiatry*. 2005;57(7):733–742.
3. Вассерман Л.И., Ананьева Н.И., Вассерман Е.Л., Иванов М.В., Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., Горелик А.Л., Ежова Р.В., Ершов Б.Б., Сорокина А.В., Янушко М.Г. Нейрокогнитивный дефицит и депрессивные расстройства: структурно-функциональный подход в сравнительных многомерных исследованиях. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2013;4:58–67.
4. Вассерман Л.И., Ананьева Н.И., Горелик А.Л., Ежова Р.В., Ершов Б.Б., Липатова Л.В., Фоломеева К.Г., Чуйкова А.В. Аффективно-когнитивные расстройства: методология исследования структурно-функциональных соотношений на модели височной эпилепсии. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология*. 2013;6(1):67–71.
5. Вассерман Л.И., Ананьева Н.И., Иванов М.В., Сорокина А.В., Ершов Б.Б., Ежова Р.В., Янушко М.Г., Чередникова Т.В., Крижановский А.С., Чуйкова А.В. Комплексная диагностика эндогенных депрессий с использованием нейровизуализационных и когнитивных показателей. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2014;2:39–44.
6. Kempton M.J., Geddes J.R., Ettinger U., Williams S.C., Grasby P.M. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2008; 65:1017–1032. doi: 10.1001/archpsyc.65.9.1017
7. Haznedar M.M., Roversi F., Pallanti S., Baldini-Rossi N., Schnur D.B., Licalzi E.M., Tang C., Hof P.R., Hollander E., Buchsbaum M.S. Fronto-thalamo-striatal gray and white matter volumes and anisotropy of their connections in bipolar spectrum illnesses. *Biol. Psychiatry*. 2005;57(7):733–742.
8. Vasserman L.I., Anan'eva N.I., Vasserman E.L., Ivanov M.V., Mazo G. Je., Neznanov N.G., Gorelik A.L., Ezhova R.V., Ershov B.B., Sorokina A.V., Janushko M.G. Nejrokognitivnyj deficit i depressivnye rasstrojstva: strukturno-funkcional'nyj podhod v sravnitel'nyh mnogomernyh issledovanijah. *Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Behтерева*. 2013;4:58–67. (In Russ.)
9. Vasserman L.I., Anan'eva N.I., Gorelik A.L., Ezhova R.V., Ershov B.B., Lipatova L.V., Folomeeva K.G., Chujkova A.V. Afferktivno-kognitivnye rasstrojstva: metodologija issledovanija strukturno-funkcional'nyh sootnoshenij na modeli visochnoj jepilepsii. *Vestnik Juzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Psihologija*. 2013;6(1):67–71. (In Russ.)
10. Vasserman L.I., Anan'eva N.I., Ivanov M.V., Sorokina A.V., Ershov B.B., Ezhova R.V., Janushko M.G., Cherednikova T.V., Krizhanovskij A.S., Chujkova A.V. Kompleksnaja diagnostika jendogennyh depressij s ispol'zovaniem nejrovizualizacionnyh i kognitivnyh pokazatelej. *Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Behтерева*. 2014;2:39–44. (In Russ.)

6. Вассерман Л.И., Иванов М.В., Ананьева Н.И., Сорокина А.В., Ежова Р.В., Ершов Б.Б., Чуйкова А.В. Когнитивные расстройства при депрессиях: нейropsychологическое и МРТ-исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(1–2):13–19. doi: 10.17116/jnevro20151151213-19
 7. Malykhin N. et al. Three-dimensional volumetric analysis and reconstruction of amygdala and hippocampal head, body and tail. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2007;155(2):155–165.
 8. Трофимова Т.Н., Назинкина Ю.В., Ананьева Н.И., Карпенко А.К., Овчаренко А.Б. Нормальная лучевая анатомия головного мозга (КТ, МРТ, УЗИ). Санкт-Петербург, 2001:34.
 9. Ананьева Н.И., Ежова Р.В., Гальсман И.Е., Давлетханова М.А., Ростовцева Т.М., Стулов И.К., Вассерман Л.И., Шмелева Л.М., Чуйкова А.В., Сорокина А.В., Иванов М.В. Гиппокамп: лучевая анатомия, варианты строения. *Лучевая диагностика и терапия*. 2015;1(6):39–44.
 10. Bremner J.D., Narayan M., Anderson E.R., Staib L.H., Miller H.L., Charney D.S. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am. J. Psychiatry*. 2000;157:115–117.
 11. MacQueen G.M., Campbell S., McEwen B.S., Macdonald K., Amano S., Joffe R.T., Nahmias C., Young L.T. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003;100:1387–1392. doi: 10.1073/pnas.0337481100
 12. Posener J., Wang L., Price J., Gado M., Province M., Miller M., Babb C., Csernansky J. High-dimensional mapping of the hippocampus in depression. *American Journal of psychiatry*. 2003;160(is.1):83–89.
 13. Bernasconi N., Kinay D., Andermann F., Antel S., Bernasconi A. Analysis of shape and positioning of the hippocampal formation: an MRI study in patients with partial epilepsy and healthy controls. *Brain*. 2005;128(Pt 10):2442–2452.
 14. Абриталин Е.Ю. Фармакорезистентные депрессивные расстройства (патогенетическая диагностика и лечение). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009.
 15. Киссин М.Я., Ананьева Н.И., Шмелева Л.М., Ежова Р.В. Особенности нейроморфологии тревожных и депрессивных расстройств при височной эпилепсии. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2012;2:11–17.
 16. Ежова Р.В., Шмелева Л.М., Ананьева Н.И., Киссин М.Я., Давлетханова М.А., Гальсман И.Е. Применение воксельной морфометрии для диагностики поражения лимбических структур при височной эпилепсии с аффективными расстройствами. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2013;2:23–31.
 17. Ананьева Н.И., Ежова Р.В., Ганзенко М.А. Исследование гендерных и возрастных особенностей анатомии гиппокампа при депрессивных расстройствах методом магнитно-резонансной морфометрии. *Психическое здоровье*. 2016;14(9)(124):18–25.
- Vasserman L.I., Ivanov M.V., Anan'eva N.I., Sorokina A.V., Ezhova R.V., Ershov B.B., Chujkova A.V. Kognitivnye rasstrojstva pri depressijah: nejropsihologicheskoe i MRT-issledovanie. *Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(1–2):13–19. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20151151213-19
- Malykhin N. et al. Three-dimensional volumetric analysis and reconstruction of amygdala and hippocampal head, body and tail. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2007;155(2):155–165.
- Trofimova T.N., Nazinkina Ju.V., Anan'eva N.I., Karpenko A.K., Ovcharenko A.B. Normal'naja luchevoj anatomija golovnogo mozga (KT, MRT, UZI). Sankt-Peterburg, 2001:34. (In Russ.).
- Anan'eva N.I., Ezhova R.V., Gal'sman I.E., Davlethanova M.A., Ros-tovceva T.M., Stulov I.K., Vasserman L.I., Shmeleva L.M., Chujkova A.V., Sorokina A.V., Ivanov M.V. Gippokamp: luchevoj anatomija, varianty stroenija. *Luchevoj diagnostika i terapija*. 2015;1(6):39–44. (In Russ.).
- Bremner J.D., Narayan M., Anderson E.R., Staib L.H., Miller H.L., Charney D.S. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am. J. Psychiatry*. 2000;157:115–117.
- MacQueen G.M., Campbell S., McEwen B.S., Macdonald K., Amano S., Joffe R.T., Nahmias C., Young L.T. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003;100:1387–1392. doi: 10.1073/pnas.0337481100
- Posener J., Wang L., Price J., Gado M., Province M., Miller M., Babb C., Csernansky J. High-dimensional mapping of the hippocampus in depression. *American Journal of psychiatry*. 2003;160(is.1):83–89.
- Bernasconi N., Kinay D., Andermann F., Antel S., Bernasconi A. Analysis of shape and positioning of the hippocampal formation: an MRI study in patients with partial epilepsy and healthy controls. *Brain*. 2005;128(Pt 10):2442–2452.
- Abritalin E.Ju. Farmakorezistentnye depressivnye rasstrojstva (patogeneticheskaja diagnostika i lechenie). Dis. ... dokt. med. nauk. M., 2009. (In Russ.).
- Kissin M.Ja., Anan'eva N.I., Shmeleva L.M., Ezhova R.V. Osobennosti nejromorfologii trevozhnyh i depressivnyh rasstrojstv pri visochnoj jepilepsii. *Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Behtereva*. 2012;2:11–17. (In Russ.).
- Ezhova R.V., Shmeleva L.M., Anan'eva N.I., Kissin M.Ja., Davlethanova M.A., Gal'sman I.E. Primenenie voksel'noj morfometrii dlja diagnostiki porazhenija limbicheskikh struktur pri visochnoj jepilepsii s affektivnymi rasstrojstvami. *Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Behtereva*. 2013;2:23–31. (In Russ.).
- Anan'eva N.I., Ezhova R.V., Ganzenko M.A. Issledovanie gendernyh i vozrastnyh osobennostej anatomii gippokampa pri depressivnyh rasstrojstvah metodom magnitno-rezonansnoj morfometrii. *Psihicheskoe zdorov'e*. 2016;14(9)(124):18–25. (In Russ.).

Ананьева Наталья Исаевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения нейрофизиологии, клинико-лабораторных и нейровизуальных методов исследования Санкт-Петербургского НИПНИ им. В.М. Бехтерева; профессор научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Института высоких медицинских технологий СПбГУ, Санкт-Петербург, РФ

E-mail: ananieva_n@mail.ru

Ежова Руслана Владимировна — врач-рентгенолог, Санкт-Петербургский НИПНИ им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, РФ

E-mail: ruslana411@gmail.com

Ananyeva Natalya — PhD, MD, professor, principal researcher, head of neurophysiology and neuroimaging department, Bechterev Psychoneurological Research Institute, Saint Petersburg, RF

E-mail: ananieva_n@mail.ru

Ezhova Ruslana — radiologist, Bechterev Psychoneurological Research Institute, Saint Petersburg, RF

E-mail: ruslana411@gmail.com

УДК 616.89-008

Нейровизуализация в диагностике депрессивных и аддиктивных расстройств**Neuroimaging in diagnosis of depressive and addictive disorders**

Шамрей В.К., Железняк И.С., Тарумов Д.А., Абриталин Е.Ю., Литвинцев Б.С., Якуша Д.Н., Мананцев П.А.
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, РФ

Shamrey V.K., Zhelezniak I.S., Tarumov D.A., Abritalin E.Y., Litvintsev B.S., Yakusha D.N., Manantsev P.A.
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, RF



31

Цель: исследовать методами нейровизуализации изменения головного мозга при депрессивных и аддиктивных расстройствах.

Результаты: найдены статистически значимые структурно-метаболические различия у больных депрессиями различной этиологии. Определена лучевая семиотика депрессий разного генеза. У наркозависимых лиц выявлены изменения в структурах лимбической системы, соответствующих местам локализации дофаминовых и опиоидных рецепторов, а также атрофические процессы в головном мозге, представленные уменьшением толщины коры (ТК), снижением объема серого и белого вещества в участках, ответственных за реализацию эмоциональных и когнитивных функций. Получены новые сведения о патогенезе фармакорезистентных депрессивных расстройств.

Выводы: магнитно-резонансная морфометрия и диффузионно-тензорная визуализация являются высокоинформативными современными методами диагностики патологии головного мозга при наркомании, доказывающими повреждающее действие психоактивных веществ на структуры центральной нервной системы.

Ключевые слова: нейровизуализация; депрессия; фармакорезистентность; наркомания

The aim was to study neuroimaging changes of the brain in depression and addictive disorders.

Results: research shows that depressive patients with various etiologies have the structural and metabolic differences. Drug-dependent patients have alterations in the structures of the limbic system in which dopamine and opioid receptors localized. These patients have atrophic processes in the brain (cortex thickness have reduced, the amount of gray and white matter lowered in sections that realize the emotional and cognitive functions). New information on the pathogenesis of drug-resistant depression have received by investigators.

Conclusion: brain imaging with MRI and DTI are high informative for diagnostics of brain pathology in addiction and for evidences of brain lesion because addictive agents action.

Keywords: brain imaging; depression; drug resistance; addictive disorders

ВВЕДЕНИЕ

Теоретические представления о патогенезе психических расстройств в последнее время претерпевают значительные изменения в связи с интенсивным развитием нейрофизиологических методов исследования структурно-функциональных особенностей головного мозга. Наиболее перспективным считается внедрение в клиническую практику современных неинвазивных нейровизуализационных технологий, позволяющих визуализировать и количественно оценить параметры прижизненной структуры, локального кровотока и метаболизма мозга человека в норме и патологии [1, 2]. Применение высокоинформативных методов прижизненного изучения структуры и метаболизма мозга способствует переходу от феноменологического описания клинических проявлений психических расстройств к поиску закономерностей их развития и трансформации

[3–6], а также позволяет более объективно оценивать динамику психического состояния больных в процессе лечения [7–9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить нейровизуализационные изменения головного мозга при депрессивных и аддиктивных расстройствах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 302 пациента с различными депрессивными состояниями, среди которых были выделены больные с фармакорезистентными депрессивными расстройствами (168 человек) и больные курабельными депрессиями (134 человека). При этом депрес-

ЛИТЕРАТУРА

1. Станжевский А.А., Тютин Л.А., Костеников Н.А. Позитронная эмиссионная томография головного мозга: принципы и методы обработки изображений (обзор литературы). *Лучевая диагностика и терапия*. 2010;1(2):12–20.
2. Hurley R.A. Windows to the brain: insights from neuroimaging. In: R.A. Hurley, K.H. Taber. *American Psychiatric Publishing*, 2008:236.
3. Amat J., Baratta M.V., Paul E., Bland S.T., Watkins L.R., Maier S.F. Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. *Nat. Neurosci.* 2005;8:365–371.
4. Amat J., Paul E., Zarza C., Watkins L.R., Maier S.F. Previous experience with behavioral control over stress blocks the behavioral and dorsal raphe nucleus activating effects of later uncontrollable stress: role of the ventral medial prefrontal cortex. *J. Neurosci.* 2006;26:13264–13272. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3630-06.2006
5. Kimbrell T.A., Ketter T.A., George M.S., Little J.T., Benson B.E., Willis M.W., Herscovitch P., Post R.M. Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression. *Biol. Psychiatry*. 2002;51:237–252.
6. Maier S.F., Amat J., Baratta M.V., Paul E., Watkins L.R. Behavioral control, the medial prefrontal cortex, and resilience. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2006;8(4):397–406. PMID:17290798 PMCID: PMC3181837
7. Koenigs M., Tranel D. Irrational economic decision-making after ventromedial prefrontal damage: evidence from the ultimatum game. *J. Neurosci.* 2007;27:951–956.
8. Mayberg H.S., Lozano A.M., Voon V., McNeely H.E., Semino-wicz D., Hamani C., Schwalb J.M., Kennedy S.H. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005;45(5):651–660. doi: 10.1016/j.neuron.2005.02.014
9. Mayberg H.S., Brannan S.K., Tekell J.L., Silva J.A., Mahurin R.K., McGinnis S., Jerabek P.A. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response *Biol. Psychiatry*. 2000;48:830–843.

Stanzhevskij A.A., Tjutin L.A., Kostenikov N.A. Pozitronnaja jemissionnaja tomografija golovnogo mozga: principy i metody obrabotki izobrazhenij (obzor literatury). *Lučevaja diagnostika i terapija*. 2010;1(2):12–20. (In Russ.).

Hurley R.A. Windows to the brain: insights from neuroimaging. In: R.A. Hurley, K.H. Taber. *American Psychiatric Publishing*, 2008:236.

Amat J., Baratta M.V., Paul E., Bland S.T., Watkins L.R., Maier S.F. Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. *Nat. Neurosci.* 2005;8:365–371.

Amat J., Paul E., Zarza C., Watkins L.R., Maier S.F. Previous experience with behavioral control over stress blocks the behavioral and dorsal raphe nucleus activating effects of later uncontrollable stress: role of the ventral medial prefrontal cortex. *J. Neurosci.* 2006;26:13264–13272. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3630-06.2006

Kimbrell T.A., Ketter T.A., George M.S., Little J.T., Benson B.E., Willis M.W., Herscovitch P., Post R.M. Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression. *Biol. Psychiatry*. 2002;51:237–252.

Maier S.F., Amat J., Baratta M.V., Paul E., Watkins L.R. Behavioral control, the medial prefrontal cortex, and resilience. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2006;8(4):397–406. PMID:17290798 PMCID: PMC3181837

Koenigs M., Tranel D. Irrational economic decision-making after ventromedial prefrontal damage: evidence from the ultimatum game. *J. Neurosci.* 2007;27:951–956.

Mayberg H.S., Lozano A.M., Voon V., McNeely H.E., Semino-wicz D., Hamani C., Schwalb J.M., Kennedy S.H. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005;45(5):651–660. doi: 10.1016/j.neuron.2005.02.014

Mayberg H.S., Brannan S.K., Tekell J.L., Silva J.A., Mahurin R.K., McGinnis S., Jerabek P.A. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response *Biol. Psychiatry*. 2000;48:830–843.

Шамрей Владислав Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, РФ

Железняк Игорь Сергеевич — доктор медицинских наук, начальник кафедры рентгенологии и радиологии ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, РФ

Тарумов Дмитрий Андреевич — кандидат медицинских наук, докторант кафедры рентгенологии и радиологии ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, РФ

E-mail: VMedASpb@gmail.com

Аброталин Евгений Юрьевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры психиатрии ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, РФ

Литвинцев Богдан Сергеевич — доктор медицинских наук, старший преподаватель кафедры нервных болезней ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, РФ

Якуша Денис Николаевич — ординатор кафедры рентгенологии и радиологии ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, РФ

Мананцев Петр Алексеевич — аспирант кафедры психиатрии ВМедА, Санкт-Петербург, РФ

Shamrey Vladislav — PhD, MD, head of psychiatry department, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, RF

Zhelezniak Igor — PhD, MD, head of radiology department, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, RF

Tarumov Dmitry — PhD, MD, postdoc, radiology department, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, RF

E-mail: VMedASPb@gmail.com

Abritalin Evgenyi — PhD, MD, assistant professor, psychiatry department, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, RF

Litvintsev Bogdan — PhD, MD, senior professor, neurology department, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, RF

Yakusha Denis — resident, radiology department, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, RF

Manantsev Peter — post-graduate, psychiatry department, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, RF

Дата поступления 24.04.2017

Дата принятия 20.06.2017

УДК 611.812

Метод изучения функциональных связей в головном мозге с помощью фМРТ, связанной с задачей, и возможности его применения для исследования шизофрении

Task-based functional connectivity as a neuroimaging tool and its application to the study of schizophrenia

Печенкова Е.В.

НИИ нейропсихологии письма и речи, Центр лучевой диагностики Лечебно-реабилитационного центра Минздрава РФ, Москва, РФ

Pechenkova E.V.

Research Institute of Neuropsychology of Speech and Writing Federal Center of Treatment and Rehabilitation, Moscow, RF



39

Цель: рассмотреть публикации последних лет и обосновать перспективы применения фМРТ в изучении природы психических заболеваний.

Результат: продемонстрирован переход от методов, ориентированных на локализацию психических функций, к изучению функциональных связей в головном мозге. При этом, хотя более популярным для этой цели остается фМРТ покоя, более перспективной может оказаться фМРТ, связанная с задачей. В частности, она предоставляет более объективную информацию, чем фМРТ покоя, помогает понять, как работают на уровне функциональных систем головного мозга уже зарекомендовавшие себя специфические для различных нозологий поведенческие диагностические пробы.

Вывод: метод фМРТ, связанной с задачей, вносит свой существенный вклад в концепцию нарушений коннектома при многих психических и неврологических заболеваниях.

Ключевые слова: фМРТ; функциональные связи; коннектом; шизофрения

The aim was to review recent publications on functional MRI of brain.

Results: it was shown a transition from methods of functional localization to methods revealing functional connectivity gives rise to a progress in application of functional MRI to research on the nature of mental diseases. Although resting state fMRI remains more popular in connectivity studies, task-based fMRI may be more prospective. Particularly, it provides more objective information than the resting state, and helps to understand the functional systems of the brain underlying specific behavioral tests that proved their validity for specific mental and neurological conditions.

Conclusion: method of task-based fMRI contributes to the view of many mental and neurological diseases as a disorder of connectome.

Keywords: fMRI; functional connectivity; connectome; schizophrenia

За два последних десятилетия метод функциональной МРТ (фМРТ) получил применение во многих областях наук о мозге и стал одним из самых популярных методов функциональной нейровизуализации. Однако исходно круг исследовательских задач, которые решались с помощью фМРТ, был существенно ограничен, поскольку метод в основном был направлен на локализацию мозгового субстрата психических функций. Это привело к своеобразному «неофренологическому буму» в науке [1] — появлению огромного количества работ, ставивших своей целью найти зоны мозга, специфически активирующиеся в процессе выполнения той или иной познавательной операции или же в ответ на определенную характеристику стимула. Хотя на эти работы возлагались большие надежды в плане накопления знаний о природе функциональных изменений мозга и нахождения патогномоничных симптомов при психической патологии, он оказался не слишком продуктивным, поскольку обнаруживаемые изменения, как правило, характеризуются

большими индивидуальными различиями и достоверно могут быть зафиксированы только при статистическом сравнении группы пациентов с группой нормы, но не на уровне отдельного больного. В частности, у больных шизофренией в различных исследованиях при выполнении целого ряда когнитивных задач по сравнению с группой нормы наблюдались отклонения в активации префронтальной коры, поясной коры, височной коры, гиппокампа, таламуса и даже мозжечка, однако ни одно из них не воспроизводилось от исследования к исследованию и от пациента к пациенту настолько устойчиво, чтобы можно было говорить об открытии специфической мозговой организации, характерной для этого заболевания [2].

В то же время еще с 1990-х гг. (Andreasen N.C., 1988, 2000) в нейронауке существовал альтернативный подход к использованию данных фМРТ, заключающийся в изучении связей внутри головного мозга. Существенную разработку этот подход получил только в послед-

нее десятилетие [3]. Данный подход позволяет выделить широкомасштабные нейронные сети, потенциально представляющие собой субстрат функциональных систем головного мозга. Он более привлекателен с точки зрения прогресса знаний в неврологии и психиатрии, поскольку позволяет взглянуть на многие заболевания как на нарушения на уровне коннектома — совокупности связей различного уровня внутри нервной системы.

Метод фМРТ основан на явлении нейрососудистой связи, которое заключается в том, что рост электрической активности нейронов и, как следствие, их метаболизма ведет к увеличению локального мозгового кровотока, которое сопровождается изменением соотношения оксигемоглобина и дезоксигемоглобина в крови. Произошедшие изменения могут быть зарегистрированы с помощью высокопольного магнитно-резонансного томографа без введения специального контрастирующего препарата. Регистрируемый сигнал получил название оксигенационно-контрастной зависимости (*blood oxygenation level dependent, BOLD*).

Наиболее очевидное применение фМРТ на основе BOLD-сигнала заключается в поиске активации — систематического прироста BOLD-сигнала относительно фонового уровня в какой-либо зоне мозга в качестве вызванного ответа на некоторый стимул или в процессе выполнения определенной когнитивной или двигательной задачи. Однако возможен и принципиально иной тип анализа BOLD-сигнала, направленный на выявление функциональных связей между отдаленными зонами коры или глубинными структурами мозга.

При изучении связей внутри головного мозга с помощью методов нейровизуализации выделяются связи трех типов [4]: структурные (*structural*), функциональные (*functional*) и управляющие (*effective*). При анализе структурных связей рассматриваются проводящие пути, выделяемые внутри белого вещества головного мозга. Функциональные связи носят статистический характер; об их наличии можно говорить в том случае, когда обнаруживается какая-либо статистическая закономерность, связывающая физиологические показатели активности рассматриваемых единиц нервной ткани. Например, о функциональной связи можно говорить, если обнаружена значимая корреляция между приростом BOLD-сигнала в двух единицах объема (вокселях¹) серого вещества в различных отделах головного мозга. Управляющая, или эффективная, связь — это функциональная связь, для которой продемонстрирован ее направленный, причинно-следственный характер. Для обнаружения управляющих связей применяются специальные методы математического моделирования регистрируемых физиологических показателей, основанные на ряде дополнительных предположений (например, изменения BOLD-сигнала в одной зоне коры должны предшествовать во времени изменениям BOLD-сигнала в другой зоне коры).

Для выявления функциональных связей по данным фМРТ необходимо первоначально выделить единицы

анализа, или зоны интереса. Каждая зона интереса может включать как один, так и множество вокселей. В рамках одного исследования могут тестироваться связи между зонами различного объема. Для каждой зоны рассчитывается динамика BOLD-сигнала в ходе сессии фМРТ. Далее может быть осуществлено как тестирование в различных условиях отдельных искомым связей между заданными парами областей интереса, так и эксплораторное исследование, направленное на поиск широкомасштабных нейронных сетей. Такие сети могут быть выявлены, например, посредством факторного анализа на основе корреляционной матрицы переменных, описывающих динамику BOLD-сигнала в зонах интереса (наиболее распространенный вариант — метод независимых компонент), или же посредством тестирования связей заданной зоны интереса со всеми остальными областями мозга (*seed-based correlation analysis, SCA*).

Таким образом, с помощью фМРТ могут быть, с одной стороны, протестированы достаточно конкретные модели взаимодействия между несколькими зонами мозга, а с другой — выявлены крупномасштабные нейронные сети, потенциально указывающие на мозговой субстрат функциональных систем. Однако связи, выявленные подобным способом, достаточно сложно интерпретировать содержательно. Это связано с тем, что они отражают только низкочастотные колебания BOLD-сигнала, соответствующие очень медленным процессам в мозге. Для фМРТ, выполненной в состоянии покоя (фМРТп), как правило, анализируются частоты в диапазоне 0,01–0,1 Гц (то есть одно событие примерно в 10–100 с). Для фМРТ, связанной с задачей (фМРТз), обычно анализируется диапазон частот 0,008–0,5 Гц. Таким образом, процессы, лежащие в основе функциональных связей, выявляемых электрофизиологическими методами (ЭЭГ, МЭГ) и методом фМРТ, характеризуются кардинально различающейся временной шкалой. События в нервной системе, стоящие за синхронным изменением BOLD-сигнала в удаленных друг от друга отделах головного мозга, имеют мало общего с процессами обработки информации, стоящими за синхронизацией показателей ЭЭГ.

Кроме того, поскольку BOLD-сигнал отражает активность нейронов косвенным образом, у исследователей возникают закономерные опасения, связанные с возможной артефактной природой связей, выявляемых по данным фМРТ. Синхронные изменения МР-сигнала в различных областях головного мозга могут возникать вследствие незначительных движений головы испытуемого или быть связаны с низкочастотными физиологическими изменениями, например медленными колебаниями стенок сосудов [5].

В этом плане данные о связях, полученные на основе фМРТз, представляются более объективными, чем данные, полученные на основе фМРТп, поскольку в случае фМРТз изменения BOLD-сигнала привязаны к внешним стимулам и инструкциям, которые экспериментатор контролирует в соответствии с разработанным им планом исследования, блочным или связанным с событиями. Смена стимулов различных типов или задач, выполняемых испытуемым, также позволяет рассматривать

¹ Воксель — элементарная единица трехмерного изображения, в случае фМРТ типичный размер может составлять 2 × 2 × 2 мм или 3 × 3 × 3 мм.

функциональные системы как динамические образования, поскольку возникает возможность наблюдать, как связи внутри широкомасштабных нейронных сетей могут существенным образом изменяться от одного экспериментального условия к другому за сравнительно небольшой период времени порядка нескольких десятков секунд. В то же время широкомасштабные сети, выявляемые на основе фМРТп, до недавнего времени в основном рассматривались скорее как статические, характеризующие более длительные физиологические и психические состояния человека [6].

Таким образом, установление функциональных связей на основе фМРТз по сравнению с фМРТп имеет ряд преимуществ для исследования головного мозга как в норме, так и в патологии, хотя все еще и пользуется меньшей популярностью среди исследователей, особенно российских (встречаются лишь единичные работы, например [7]). Применительно к патологии появляется возможность проследить изменения функциональных связей по сравнению с нормой непосредственно в процессе актуализации этих связей, что, в свою очередь, дает возможность понять, как работают на уровне функциональных систем головного мозга уже зарекомендовавшие себя специфические для различных нозологий поведенческие диагностические пробы (например, в случае шизофрении может быть обнаружена специфика функциональных связей при выполнении задачи на рабочую память [8] или методики необычного стимула (*oddball paradigm*) [9]).

Гипотеза о нарушении коннектома, проявляющемся в аномальных (чрезмерно усиленных или ослабленных по сравнению с нормой) связях между различными кор-

ковыми зонами и глубинными структурами головного мозга, как основе шизофрении (*dysconnectivity hypothesis*) была сформулирована в 2006 г. [10]. Со временем она была уточнена как гипотеза об ослаблении связей (*disconnection hypothesis*). Обзор более сотни работ, выполненных различными нейровизуализационными методами к 2011 г. [11], показал, что при шизофрении по сравнению с нормой наблюдается ослабление как структурных, так и функциональных связей в головном мозге. Это ослабление особенно выражено для связей, вовлекающих лобные доли, и устойчиво обнаруживается вне зависимости от стадии заболевания и используемых методов нейровизуализации.

Таким образом, метод выявления функциональных связей в головном мозге и основывающихся на них крупномасштабных нейронных сетей, активирующихся при выполнении человеком когнитивной или двигательной задачи, имеет большие перспективы с точки зрения изучения мозга в норме и патологии. Несмотря на то что подобные связи отражают лишь медленные процессы, не связанные непосредственно с единичными эпизодами обработки информации, и могут неоднозначно содержательно интерпретироваться, они дают возможность проследить работу функциональных систем в динамике, их актуализацию и трансформацию при смене задачи. В плане патологии данный метод относится к числу тех методов нейровизуализации, которые дают возможность взглянуть на многие неврологические и психические заболевания как на нарушения на уровне отдельных функциональных систем и коннектома в целом.

ЛИТЕРАТУРА

- Uttal W.R. *The new phrenology*. Cambridge, MA, US: MIT Press, 2003.
- McGuire P., Howes O.D., Stone J., Fusar-Poli P. Functional neuroimaging in schizophrenia: diagnosis and drug discovery. *Trends in pharmacological sciences*. 2008;29(2):91–98.
- Friston K.J. Functional and effective connectivity: a review. *Brain connectivity*. 2011;1(1):13–36.
- Sporns O. Brain connectivity. *Scholarpedia*. 2007;2(10):4695. doi: 10.4249/scholarpedia.4695
- Tong Y., Hocke L.M., Fan X., Janes A.C., Frederick B. Can apparent resting state connectivity arise from systemic fluctuations? *Front. Hum. Neurosci*. 2015;9:285. doi: 10.3389/fnhum.2015.00285
- Hutchison R.M., Womelsdorf T., Allen E.A. et al. Dynamic functional connectivity: Promise, issues, and interpretations. *NeuroImage*. 2013;80(15):360–378. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.079
- Литвинова Л.Д., Власова Р.М., Синицын В.Е., Печенкова Е.В. Влияние мнемической задачи на латерализацию активации в миндалевидном теле при восприятии эмоционально окрашенных изображений. *Российский журнал когнитивной науки*. 2016;3(3):5–42.
- Uttal W.R. *The new phrenology*. Cambridge, MA, US: MIT Press, 2003.
- McGuire P., Howes O.D., Stone J., Fusar-Poli P. Functional neuroimaging in schizophrenia: diagnosis and drug discovery. *Trends in pharmacological sciences*. 2008;29(2):91–98.
- Friston K.J. Functional and effective connectivity: a review. *Brain connectivity*. 2011;1(1):13–36.
- Sporns O. Brain connectivity. *Scholarpedia*. 2007;2(10):4695. doi: 10.4249/scholarpedia.4695
- Tong Y., Hocke LM, Fan X, Janes AC, Frederick B. Can apparent resting state connectivity arise from systemic fluctuations? *Front. Hum. Neurosci*. 2015;9:285. doi: 10.3389/fnhum.2015.00285
- Hutchison R.M., Womelsdorf T., Allen E.A. et al. Dynamic functional connectivity: Promise, issues, and interpretations. *NeuroImage*. 2013;80(15):360–378. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.079
- Litvinova L.D., Vlasova R.M., Sinitsyn V.E., Pechenkova, E.V. Memory Task Induces a shift in lateralization of amygdala response to affective pictures. *The Russian Journal of Cognitive Science*. 2016;3(3):5–42.

8. Rasetti R., Sambataro F., Chen Q., Callicott J.H., Mattay V.S., Weinberger D.R. Altered cortical network dynamics: a potential intermediate phenotype for schizophrenia and association with ZNF804A. *Archives of general psychiatry*. 2011;68(12):1207–1217.
9. Jimenez A.M., Lee J., Green M.F., Wynn J.K. Functional connectivity when detecting rare visual targets in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2017;261:35–43.
10. Stephan K.E., Baldeweg T., Friston K.J. Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biological psychiatry*. 2006;59(10):929–939.
11. Pettersson-Yeo W., Allen P., Benetti S., McGuire P., Mechelli A. Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2011;35(5):1110–1124.

Rasetti R., Sambataro F., Chen Q., Callicott J.H., Mattay V.S., Weinberger D.R. Altered cortical network dynamics: a potential intermediate phenotype for schizophrenia and association with ZNF804A. *Archives of general psychiatry*. 2011;68(12):1207–1217.

Jimenez A.M., Lee J., Green M.F., Wynn J.K. Functional connectivity when detecting rare visual targets in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2017;261:35–43.

Stephan K.E., Baldeweg T., Friston K.J. Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biological psychiatry*. 2006;59(10):929–939.

Pettersson-Yeo W., Allen P., Benetti S., McGuire P., Mechelli, A. Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2011;35(5):1110–1124.

Печенкова Екатерина Васильевна — кандидат психологических наук, НИИ нейропсихологии письма и речи, Центр лучевой диагностики, Лечебно-реабилитационный центр Минздрава РФ, Москва, РФ
E-mail: evp@virtualcoglab.org

Pechenkova Ekaterina — PhD, candidate of psychological sciences, Research Institute of Neuropsychology of Speech and Writing, Radiology Department, Federal Center of Treatment and Rehabilitation, Moscow, RF
E-mail: evp@virtualcoglab.org

Дата поступления 24.04.2017

Дата принятия 20.06.2017

УДК 611.812

фМРТ на угрожающие стимулы у больных острой параноидной шизофренией**fMRI on threatening stimuli in patients with acute paranoid schizophrenia**Стрелец В.Б.¹, Масленникова А.В.¹, Ушаков В.Л.², Архипов А.Ю.¹¹ИВНДиНФ РАН, Москва, РФ; ²НИЦ Курчатовский институт, Москва, РФStrelets V.B.¹, Maslennikova A.V.¹, Ushakov V.L.², Arkhipov A.U.¹¹IHNAN RAS, Moscow, FR; ²NRC «Kurchatov Institute», Moscow, FR

43

Цель: исследовать методом нейровизуализации нейронные корреляты эмоций у больных параноидной шизофренией в остром психозе.

Материал и методы: определяли различия в активации корковых и лимбических структур мозга у больных по сравнению со здоровыми. Испытуемым были предъявлены нейтральные и угрожающие зрительные стимулы.

Результаты: активация корковых и лимбических структур оказалась в целом больше у больных шизофренией, чем у группы здоровых, на оба типа стимулов, по-видимому, из-за неадекватной оценки эмоциональной значимости и нарушения баланса процессов возбуждения/торможения.

Ключевые слова: шизофрения; галлюцинаторно-параноидный синдром; нейровизуализация; фМРТ

The aim was to the study neuroimaging of neural correlates of emotions in patients with paranoid schizophrenia in acute psychosis.

Material and methods: fMRI was used to reveal the difference in activation of cortical and limbic structures of the brain in patients compared to healthy control. The stimuli were visual (neutral and threatening) in passive perception paradigm.

Results: the activation of cortical and limbic structures in schizophrenic patients in general is greater than in the healthy group, on both types of stimuli evidently due to anomalous detection of emotionality and disturbance of the excitation/inhibition processes balance.

Keywords: schizophrenia; hallucinatory-paranoid syndrome; neuroimaging; fMRI

ВВЕДЕНИЕ

Современные исследования, проводимые методом функциональной нейровизуализации, позволяют получить данные о характере активности мозговых областей, возникающей на эмоциональные стимулы. У больных шизофренией часто наблюдают дефицит мозговой активации по сравнению со здоровыми испытуемыми. Этот дефицит наиболее выражен в различных структурах лимбической системы и префронтальной области коры [1, 2]. Однако имеются и другие исследования, в которых приводятся данные об аномально повышенной активации мозговых структур у больных шизофренией по сравнению с группой контроля; есть также работы, в которых не было обнаружено различий между этими группами [3–5]. Эти разнородные результаты, возможно, объясняются типами задач, которые предлагались во время эксперимента (пассивное восприятие, идентификация эмоций, эмоциональная память и т.д.), а также характеристиками исследованных пациентов (больные с первым приступом, хронические, принимающие медикаментозное лечение или нет, с преобладанием продуктивных или негативных симптомов и т.п.). Также стоит

обратить внимание на то, в каких экспериментальных условиях проводилась фМРТ для сравнения влияния эмоций на функции мозга, т.е. при пассивном (имплицитная ситуация) или активном (эксплицитная ситуация) восприятии.

На сегодняшний день только несколько работ проведено в имплицитной ситуации, без какого-либо экспериментального задания [6, 7].

Цель проведенного исследования — определить уровень активации структур головного мозга на стимулы разной эмоциональной значимости в имплицитной ситуации и сопоставить их с данными электрофизиологии (вызванные потенциалы [ВП] мозга), полученными в таких же условиях. Мы предположили, что у больных шизофренией с галлюцинаторно-параноидным синдромом активация мозга на оба типа стимулов (нейтральные и эмоциональные) выше и количество областей, вовлеченных в активность, больше по сравнению со здоровыми испытуемыми. Данное предположение основано на том, что у больных с псевдогаллюцинациями нарушен баланс процессов возбуждения и торможения, а сами псевдогаллюцинации являются нарушением аффективного восприятия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В эксперименте участвовали больные с первым приступом шизофрении, клиническая картина которого определялась галлюцинаторно-параноидным синдромом (F20.0 по МКБ-10). Возраст больных варьировал от 20 до 40 лет. Они не имели черепно-мозговых травм в анамнезе и на момент проведения фМРТ не получали нейролептическую терапию. Общая сумма баллов выраженности психопатологических симптомов определялась по шкале PANSS и в среднем составляла $97,1 \pm 3,1$. В качестве контрольной группы были исследованы испытуемые ($n = 5$) в возрасте от 18 до 35 лет без психических расстройств и неврологических нарушений.

Визуальные стимулы представляли собой изображения из базы IAPS, адаптированные для российской выборки, различные по аффективной значимости — содержащие угрозу и нейтральные (всего 80 изображений, по 40 в каждой категории). В качестве нейтральных были использованы изображения природы, цветов и других предметов, вызывающих позитивные эмоции, в качестве негативных — картины, ассоциируемые с агрессией: взрывы, повреждения, оружие.

Стимулы предъявлялись с помощью программы Presentation на 3 Тл МРТ (MagnetomVerio, Siemens) блоками (10 стимулов одной категории по 3 с — один стимул) через нейтральный символ (*). Сет включал два блока; каждый стимул предъявлялся в течение 3 с. Использовалась парадигма пассивного восприятия, без какой-либо когнитивной задачи.

Для анализа результатов использовалось приложение SPM для Matlab ($p = 0,001$; voxel size $2 \times 2 \times 2$ mm).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные результаты представлены на рис. 1–4 и отражены в табл. 1. Области мозга определены согласно атласу MNI.

В целом можно отметить у больных большую вовлеченность подкорковых структур в ответ на нейтральные стимулы по сравнению как со здоровыми испытуемыми, так и внутри группы в зависимости от категории стимулов. Стимулы, содержащие угрозу, в целом по группе оказали большее влияние на фМРТ. Кроме того, активация была в большей мере выражена в структурах лимбической системы, причем активация в этой области

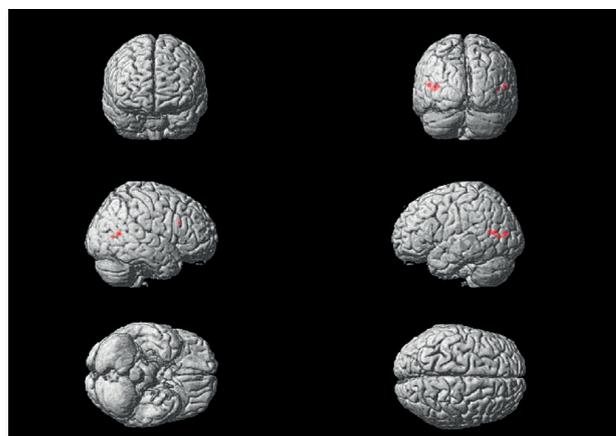


Рис. 1. Результаты активации на угрожающие стимулы (контроль)

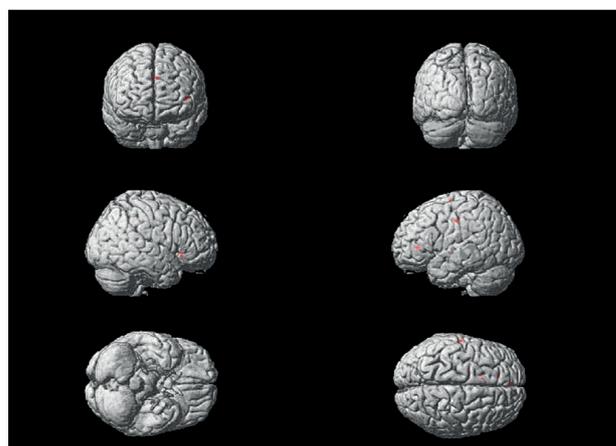


Рис. 2. Результаты активации на угрожающие стимулы (больные)

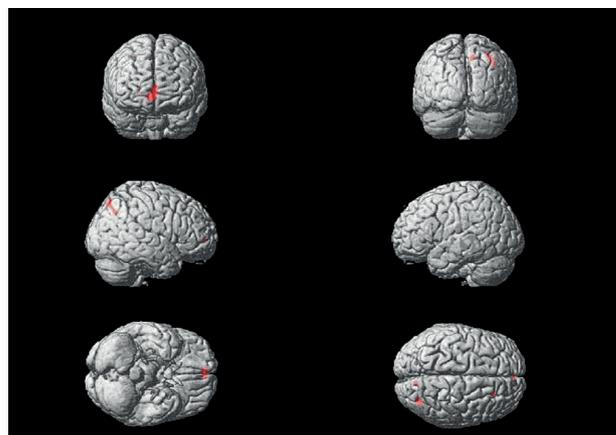


Рис. 3. Результаты активации на нейтральные стимулы (контроль)

Таблица 1

Основные области активации на фМРТ при восприятии стимулов разной аффективной значимости

	Больные	Контроль
Стимулы категории «угроза»	Префронтальная кора левого полушария Передняя часть поясной извилины (<i>cingulate gyrus</i>)	Зона ТПО левого полушария
Стимулы категории «нейтральные»	Теменная область левого полушария Предклинье (<i>precuneus</i>) правого полушария Таламус Гипоталамус Гиппокамп Миндалина	Фронтальная кора левого полушария Орбитальная кора Темпоропариетальная кора левого полушария

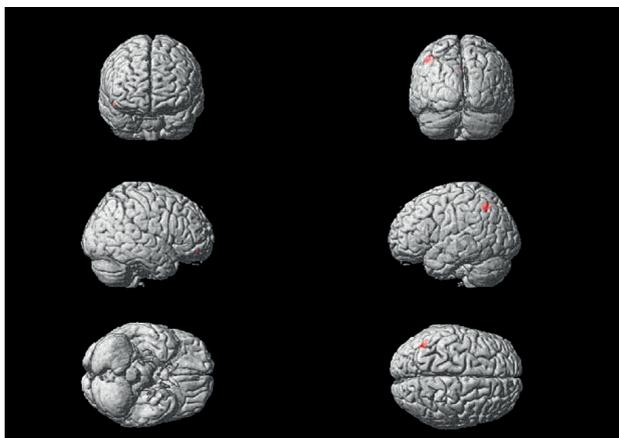


Рис. 4. Результаты активации на нейтральные стимулы (больные)

мозга преобладала в ответ на нейтральные стимулы как у больных, так и у здоровых из группы контроля.

ОБСУЖДЕНИЕ

Более выраженная активация структур лимбической системы на стимулы категории «нейтральные» по сравнению с категорией «угрожающие», наблюдающаяся у больных шизофренией в отличие от здоровых, возможно, связана с нарушениями ассоциативных нейросетей. В норме зрительные стимулы обрабатываются в ассоциативных областях коры больших полушарий, преимущественно в темпоропариеальных и затылочных. У больных с галлюцинаторно-параноидным синдромом нейтральные стимулы, по-видимому, вызывают более сильную активацию структур, ответственных за эмоциональное реагирование, чем за смысловую категоризацию. Это может быть показателем преимущественного восприятия нейтральных стимулов как аффективно значимых, что в целом характерно для больных шизофренией и по другим показателям [8]. Такая реакция мозга на эмоциональные стимулы свидетельствует об избыточном вовлечении в процесс информационной переработки такой структуры, как миндалина, а это, в свою очередь, служит косвенным показателем высокого уровня тревоги, отрицательным знаком эмоции.

«Угрожающие» стимулы у больных активировали структуры поясной извилины, островка (*insula*), а так-

же префронтальные области коры левого полушария, т.е. структуры, связанные с оценкой эмоциональной и биологической значимости, системой базовых эмоций. У здоровых преимущественная активация имела место в темпоро-окципито-париетальной области левого полушария. Вероятно, эмоциональная значимость угрожающих стимулов для больных более важна, чем смысловая категоризация, в связи с чем ассоциативные процессы у них активируются меньше, чем у здоровых [9, 10].

Электрофизиологические эксперименты с записью ВП на предъявление тех же стимулов показали, что у больных шизофренией возникает так называемый парадоксальный эффект — увеличение латентности при одновременном увеличении амплитуды ранних и средних компонентов ВП на оба типа стимулов [11]. Этот эффект может быть связан с нарушениями информационной переработки стимулов. Сопоставляя данные фМРТ и ВП, можно предположить, что нарушения информационной переработки обоих типов стимулов у больных шизофренией обусловлены дисбалансом процессов возбуждения и торможения, в частности повышенной реверберацией процессов возбуждения и ослаблением процессов торможения в коре и в структурах лимбической системы, что может быть связано с клиническими симптомами шизофрении.

ВЫВОДЫ

1. Увеличение активации на стимулы разной эмоциональной значимости у больных шизофренией может быть связано с нарушением у них баланса процессов возбуждения и торможения в различных областях коры головного мозга и между корой и структурами лимбической системы.

2. Нарушение баланса процессов возбуждения и торможения и отсутствие избирательной активации на стимулы различной эмоциональной значимости у больных шизофренией с галлюцинаторно-параноидным синдромом с вовлечением большего количества мозговых структур может иметь связь с клиническими проявлениями галлюцинаторно-параноидного синдрома.

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 15-06-04303.

ЛИТЕРАТУРА

1. Takahashi H., Koeda M., Odaetal K. An fMRI study of differential neural response to affective pictures in schizophrenia. *NeuroImage*. 2004;22(3):1247–1254.
2. Gur R.E., McGrath C., Chan R.M., Schroeder L., Turner T., Turetsky B.I., Kohler C., Alsop D., Maldjian J.D., Ragland J.D., Gur R.C. An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(12):1992–1999.
3. Hempel A., Hempel E., Schönknecht P., Stippich C., Schröder J. Impairment in basal limbic function in schizophrenia during affect recognition. *Psychiatry Research*. 2003;122(2):115–124.
4. Takahashi H., Koeda M., Odaetal K. An fMRI study of differential neural response to affective pictures in schizophrenia. *NeuroImage*. 2004;22(3):1247–1254.
5. Gur R.E., McGrath C., Chan R.M., Schroeder L., Turner T., Turetsky B.I., Kohler C., Alsop D., Maldjian J.D., Ragland J.D., Gur R.C. An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(12):1992–1999.
6. Hempel A., Hempel E., Schönknecht P., Stippich C., Schröder J. Impairment in basal limbic function in schizophrenia during affect recognition. *Psychiatry Research*. 2003;122(2):115–124.

4. Reske M., Habel U., Kellermann T., Backes V., Jon Shah N., von Wilmsdorff M., Gaebel W., Zilles K., Schneider F. Differential brain activation during facial emotion discrimination in first-episode schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*. 2009; 43(6):592–599. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.10.012
5. Taylor S.F., Liberzon I., Decker L.R., Koeppe R.A. A functional anatomic study of emotion in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2002;58(2–3):159–172.
6. Holt D.J., Kunkel L., Weisetal A.P. Increased medial temporal lobe activation during the passive viewing of emotional and neutral facial expressions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2006;82(2–3):153–162.
7. Lakis N., Jiménez J.A., Mancini-Maríe A., Stip E., Lavoie M.E., Mendrek A. Neural correlates of emotional recognition memory in schizophrenia: effects of valence and arousal. *Psychiatry Research*. 2011;194(3):245–256.
8. Стрелец В.Б., Гараж Ж.В., Марьина И.В., Зайцева Ю.С., Гурович И.Я. Временные характеристики начальной стадии обработки вербальной информации в норме и при шизофрении. *Журнал высшей нервной деятельности*. 2012;62(2):165–173.
9. Taylor S.F., Phan K.L., Britton J.C., Liberzon I. Neural response to emotional salience in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(5):984–995.
10. Lakis N., Mendrek A. Individuals diagnosed with schizophrenia assign emotional importance to neutral stimuli: an fMRI Study. *ISRN Psychiatry*. 2013. Article ID 965428, 7 pages.
11. Стрелец В.Б., Архипов А.Ю. Влияние угрожающих стимулов на компоненты вызванных потенциалов (P200) у больных параноидной шизофренией. *Физиология человека*. 2015;41(5):66–73. doi: 10.7868/S0131164615050161

Reske M., Habel U., Kellermann T., Backes V., Jon Shah N., von Wilmsdorff M., Gaebel W., Zilles K., Schneider F. Differential brain activation during facial emotion discrimination in first-episode schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*. 2009;43(6):592–599. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.10.012

Taylor S.F., Liberzon I., Decker L.R., Koeppe R.A. A functional anatomic study of emotion in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2002;58(2–3):159–172.

Holt D.J., Kunkel L., Weisetal A.P. Increased medial temporal lobe activation during the passive viewing of emotional and neutral facial expressions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2006;82(2–3):153–162.

Lakis N., Jiménez J.A., Mancini-Mare A., Stip E., Lavoie M.E., Mendrek A. Neural correlates of emotional recognition memory in schizophrenia: effects of valence and arousal. *Psychiatry Research*. 2011;194(3):245–256.

Strelec V.B., Garazh Zh.V., Mar'ina I.V., Zajceva Ju.S., Gurovich I.Ja. Vremennye harakteristiki nachal'noj stadii obrabotki verbal'noj informacii v norme i pri shizofrenii. *Zhurnal vysshej nervnoj dejatel'nosti*. 2012;62(2):165–173. (In Russ.).

Taylor S.F., Phan K.L., Britton J.C., Liberzon I. Neural response to emotional salience in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(5):984–995.

Lakis N., Mendrek A. Individuals diagnosed with schizophrenia assign emotional importance to neutral stimuli: An fMRI Study. *ISRN Psychiatry*. 2013. Article ID 965428, 7 pages.

Strelec V.B., Arhipov A.Ju. Vlijanie ugrozhajushhih stimulov na komponenty vyzvannyh potencialov (R200) u bol'nyh paranoidnoj shizofreniej. *Fiziologija cheloveka*. 2015;41(5):66–73. (In Russ.). doi: 10.7868/S0131164615050161

Стрелец Валерия Борисовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией, ИВНДиНФ РАН, Москва, РФ

E-mail: vbstrelets@gmail.com

Масленникова Александра Валерьевна — научный сотрудник, ИВНДиНФ РАН, Москва, РФ

Ушаков Вадим Леонидович — кандидат биологических наук, НИЦ Курчатовский институт, Москва, РФ

E-mail: tiuq@yandex.ru

Архипов Андрей Юрьевич — научный сотрудник, ИВНДиНФ РАН, Москва, РФ

Strelets Valeria — PhD, MD, head of laboratory, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, RF

E-mail: vbstrelets@gmail.com

Maslennikova Aleksandra — researcher, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, RF

Ushakov Vadim — PhD, candidate of biological sciences, National Research Centre «Kurchatov Institute», Moscow, RF

E-mail: tiuq@yandex.ru

Arhipov Andrey — researcher, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, RF

Дата поступления 24.04.2017

Дата принятия 20.06.2017

УДК 616.89-008-454-053.7; 616-01/-099

Роль моноцитов и иммуномодулятора Энкад в восстановлении *in vitro* активности лимфоцитов натуральных киллеров у больных юношескими депрессиями

The role of monocytes and immunomodulator Encad in restoration in vitro of natural killer cells activity in patients with juvenile depression

Васильева Е.Ф.¹, Шабанова М.Е.²¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ; ²ФГБОУ ВО Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва, РФVasilyeva E.F.¹, Shabanova M.E.²¹FSBSI «Mental Health Reseach Centre», Moscow, RF; ²FSBEI HE D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, RF

Обоснование: ранее нами было обнаружено значительное снижение по сравнению с контролем уровня цитотоксической активности лимфоцитов натуральных киллеров (ЦА НК) у больных шизофренией и юношескими депрессиями. В культуре мононуклеарных клеток, выделенных из периферической крови больных шизофренией (система *in vitro*), установлена возможность восстановления ЦА НК с помощью иммуномодулятора Энкад до ее уровня у здоровых лиц, а также выявлено участие моноцитов в стимулирующем влиянии препарата.

Цель: изучить влияние иммуномодулятора Энкад в системе *in vitro* на сниженный уровень ЦА НК у больных юношескими депрессиями на ранних этапах заболевания, а также исследовать роль моноцитов в эффектах Энкада у этих больных.

Материал и методы: исследовали образцы венозной крови 24 больных мужского пола в возрасте 17–23 лет с юношескими депрессиями с аттенуированными психотическими симптомами в их структуре. В оценке психического состояния использовали шкалу Гамильтона (*Hamilton Depression Rating Scale*, HDRS) и шкалу продромальных симптомов (*The Scale of Prodromal Symptoms*, SOPS). В качестве контроля обследовали 15 психически здоровых мужчин юношеского возраста. Уровень ЦА НК-лимфоцитов, выделенных из периферической крови обследованных, определяли в цитотоксическом тесте на многофункциональном счетчике и анализаторе частиц Multisizer MS-4 (USA) и выражали в виде индекса цитотоксичности в процентах (ИЦ, %). В системе *in vitro* изучали влияние иммуномодулятора нуклеиновой природы Энкад на уровень ЦА НК и участие моноцитов в эффектах препарата на ЦА НК.

Результаты: уровень ЦА НК в образцах крови, взятых у больных до и после лечения, был существенно снижен по сравнению с контролем ($p < 0,001$) независимо от того, присутствовали или нет в культуре клеток моноциты. Изучение влияния Энкада на уровень ЦА НК показало, что препарат в концентрации 10^{-5} мг/мл повышал значение показателя до его контрольной величины ($p < 0,05$). При этом стимулирующий эффект Энкада на ЦА НК выявлялся только в присутствии моноцитов.

Выводы: результаты подтверждают участие НК-лимфоцитов и моноцитов в патогенетическом звене развития психических расстройств. Эффект Энкада на ЦА НК может представлять интерес для дальнейшего изучения эффективности его применения в комбинации с психотропными препаратами.

Ключевые слова: юношеские депрессии; цитотоксическая активность лимфоцитов натуральных киллеров; иммуномодулятор Энкад; моноциты

Background: previously we have found significant decrease in the level of natural killer cytotoxic lymphocyte activity (NKCA) in patients with schizophrenia and juvenile depression in comparison with the healthy controls. In the culture of mononuclear cells, separated from schizophrenic patients' peripheral blood (*in vitro* system), possibility of NKCA restoration by means of immunomodulator Encad up to its level in healthy persons was established. Participation of monocytes in the stimulating effect of the drug was also revealed.

The aim of the study was to investigate the influence of immunomodulator Encad *in vitro* system on the decreased NKCA level in patients with juvenile depression at early stages of the disease, and also to study the role of monocytes in Encad effects in these patients.

Material and methods: venous blood samples of 24 males aged 17–23 with juvenile depression with attenuated psychotic symptoms in their structure were examined. Their mental status was assessed on Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and The Scale of Prodromal Symptoms (SOPS). 15 mentally healthy persons of age and gender-matched were examined as controls. The level of NKCA-lymphocytes, separated from peripheral blood of the patients and healthy, was determined in cytotoxic test in Multisizer MS-4 (USA) multiunction counter and particle size analyzer, and evaluated in the form of cytotoxicity index in percentage terms (CI, %). The influence of immunomodulator of nuclear nature Encad on NKCA level and the participation of monocytes in effects of the drug on NKCA was investigated *in vitro* system.

Results: NKCA level in blood samples, taken before and after treatment of patients, was significantly reduced in comparison with the control group ($p < 0,001$) independent of the presence, or absence of monocytes in cells culture. The study of Encad effect on

крайне слабо выраженные побочные эффекты по сравнению с контрольной группой больных, в которой Энкад не применялся [20]. Эти данные согласуются с результатами, полученными в других исследованиях при лечении Энкадом больных с рассеянным склерозом [17], миопатиями [18] и больных с неврологическими нарушениями [19], которые выявили снижение выраженности патологических симптомов у больных с этими видами патологии и, как следствие, существенное улучшение качества их жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявленный *in vitro* эффект восстановления сниженного уровня ЦА НК с помощью медицинского препарата иммуномодулятора Энкад уже на ранних этапах заболевания у больных юношескими депрессиями с синдромом аттенуированных психотических симптомов может указывать на потенциальную обратимость выявленных изменений ЦА НК. Нарушение функции НК-лимфоцитов и участие моноцитов в эффекте Энкада может свидетельствовать о вовлечении этих

иммунных функций в патогенез заболевания у больных юношеского возраста с депрессией и синдромом аттенуированных психотических симптомов и соответствует патогенетическим представлениям о нейровоспалительной гипотезе эндогенного заболевания.

Эффект Энкада на ЦА НК представляет интерес для изучения возможностей применения этого препарата у больных юношескими депрессиями. Его назначение совместно с психотропной терапией послужит оптимизации выбранных способов лечения в тех случаях, когда обнаруживается нарушение функции НК-лимфоцитов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Авторы выражают признательность и благодарность Марии Александровне Омельченко, кандидату медицинских наук, ведущему научному сотруднику отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», за предоставление образцов крови для лабораторных тестов и помощь в научной интерпретации результатов исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdeljaber M.H., Nair M.P., Schork M.A., Schwartz S.A. Depressed natural killer cell activity in schizophrenic patients. *Immunol. Invest.* 1994;23(4–5):259–268.
2. Sperner-Unterweger B., Whitworth A., Kemmler G., Hilbe W., Thaler J., Weiss G., Fleischhacker W.W. T-cell subsets in schizophrenia: a comparison between drug-naïve first episode patients and chronic schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 1999;38(1):61–70.
3. Хаитов Р.М. Иммунология. Структура и функции иммунной системы. М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2013.
4. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
5. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты. СПб.: НТФФ «Полисан», 1998.
6. Aranha F.C., Ribeiro U. Jr., Basse P., Corbett C.E., Laurenti M.D. Interleukin-2-activated natural killer cells may have a direct role in the control of Leishmania (Leishmania) amazonensis promastigote and macrophage infection. *Scand. J. Immunol.* 2005;62:334–341. doi: 10.1111/j.1365-3083.2005.01681.x
7. Michel T., Hentges F., Zimmer J. Consequences of the crosstalk between monocytes/macrophages and natural killer cells. *Front. Immunol.* 2012;3:403. doi: 10.3389/fimmu.2012.0403
8. Block M.L., Hong J.S. Microglia and inflammation. mediated neurodegeneration: Multiple triggers with a common mechanism. *Prog. Neurobiol.* 2005;76. PMID:16081203. doi: 10.1016/j.pneurobio.2005.06.004
9. Smith R.S., Maes M. The macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia: additional evidence. *Med. Hypotheses.* 1995;45:135–141.
10. Костюкова А.Б., Мосолов С.Н. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы. *Современная терапия психических расстройств.* 2013;4:8–17.
11. Коляскина Г.И., Секирина Т.П., Андросова Л.В., Кушнер С.Г., Васильева Е.Ф., Бурбаева О.А., Морозова М.А. Влияние атипичных нейролептиков на иммунную систему больных шизофренией. *Вестник Российской АМН.* 2007;3:14–18.
- Abdeljaber M.H., Nair M.P., Schork M.A., Schwartz S.A. Depressed natural killer cell activity in schizophrenic patients. *Immunol. Invest.* 1994;23(4–5):259–268.
- Sperner-Unterweger B., Whitworth A., Kemmler G., Hilbe W., Thaler J., Weiss G., Fleischhacker W.W. T-cell subsets in schizophrenia: a comparison between drug-naïve first episode patients and chronic schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 1999;38(1):61–70.
- Khaitov P.M. Immunologiya. Struktura i funktsii immunnoy sistemy. M.: Izdatel'skaya gruppa «GEOTAR-Media», 2013. (In Russ.).
- Yarilin A.A. Immunologiya. M.: GEOTAR-Media, 2010. (In Russ.).
- Freydlin I.S. Immunnaya sistema i yeye defekty. Sankt-Peterburg: NTFF «Polisan», 1998. (In Russ.).
- Aranha F.C., Ribeiro U. Jr., Basse P., Corbett C.E., Laurenti M.D. Interleukin-2-activated natural killer cells may have a direct role in the control of Leishmania (Leishmania) amazonensis promastigote and macrophage infection. *Scand. J. Immunol.* 2005;62:334–341. doi: 10.1111/j.1365-3083.2005.01681.x
- Michel T., Hentges F., Zimmer J. Consequences of the crosstalk between monocytes/macrophages and natural killer cells. *Front. Immunol.* 2012;3:403. doi: 10.3389/fimmu.2012.0403
- Block M.L., Hong J.S. Microglia and inflammation. mediated neurodegeneration: Multiple triggers with a common mechanism. *Prog. Neurobiol.* 2005;76. PMID:16081203. doi: 10.1016/j.pneurobio.2005.06.004
- Smith R.S., Maes M. The macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia: additional evidence. *Med. Hypotheses.* 1995;45:135–141.
- Kostyukova A.B., Mosolov S.N. Neyrovospalitel'naya gipoteza shizofrenii i nekotoryye novyye terapevticheskiye podkhody. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv.* 2013;4:8–17. (In Russ.).
- Kolyaskina G.I., Sekirina T.P., Androsova L.V., Kushner S.G., Vasilyeva E.F., Burbaeva O.A., Morozova M.A. The influence of atypical neuroleptics on the immune system of patients with schizophrenia. *Bulletin of Russian Academy of medical Science.* 2007;3:14–18. (In Russ.).

12. Коляскина Г.И., Брусов О.С., Секирина Т.П., Андросова Л.В., Кушнер С.Г., Васильева Е.Ф., Лавров В.Ф., Эбралидзе Л.К., Бурбаева О.А., Цуцурьковская М.Я., Каледа В.Г., Бархатова А.Н. Иммуная система при юношеской шизофрении в момент первой манифестации заболевания. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2008;48(1):22–26.
13. Brusov O.S., Kolyaskina G.I., Kaleda V.G., Sekirina T.P., Kushner S.G., Vasilieva E.F. Use of canonical correlation analysis to evaluate the strength of relationships between clinical and biological parameters. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2011;41(4):375–383. doi: 10.1007/s11055-011-9425-6
14. Коляскина Г.И., Секирина Т.П., Васильева Е.Ф., Кушнер С.Г., Петракова Л.Н., Бархатова А.Н., Омельченко М.А. Особенности иммунной системы и риск развития эндогенного психоза в юношеском возрасте. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2014;114(3):46–49.
15. Патент SU на изобретение №1575359 А1/ 1 марта 1990. Фуks Б.Б., Шабанова М.Е., Федоров С.Н., Краснополяский Ю.М., Микстайс У.Я., Ермолаев Е.Д., Гайлума М.А. Способ получения рибонуклеотидов. Доступно по: <http://www.Find.Patent.ru>. Ссылка активна на 04.05.2017.
16. Багров С.Н., Шабанова М.Е. Механизм лечебного воздействия препарата Энкад. *Тез. докл. VI Съезда офтальмологов России*. Март 1994:120.
17. Макаров С.В., Липина Л.Н., Вологодина Н.Н., Шабанова М.Е. Применение препарата Энкад в терапии демиелинизирующего процесса. *Тез. докл. Нейроиммунология на пороге XXI века*. СПб., 1992:43–44.
18. Гринио Л.П., Агафонов Б.В. Миопатии. М.: Медицина, 1997.
19. Жирнова И.Г., Царева М.И., Шабанова М.Е. Выявление десенбилизирующих свойств препарата Энкад у неврологических больных. *Тез. докл. Функциональные и интегративные основы жизнедеятельности мозга*. СПб. 1994:98.
20. Каледа В.Г., Бархатова А.Н., Васильева Е.Ф., Шабанова М.Е. Оптимизация психотропной терапии эндогенных психозов с использованием иммуномодулирующего препарата Энкад. *Тез. докл. Нейроиммунология*. СПб. 2004;11:45–46.
21. Васильева Е.Ф., Кушнер С.Г., Каледа В.Г., Шабанова М.Е. Система естественной цитотоксичности и иммуномодулирующее действие Энкада при шизофрении. *Тез. докл. Юбилейная X Конференция «Нейроиммунология»*. СПб. *Биомедицинский журнал Medline.ru*. 28–31 мая 2001;2;СТ. 49:223–297.
22. Васильева Е.Ф., Шилов Ю.Е., Шабанова М.Е., Петракова Л.Н., Каледа В.Г., Омельченко М.А., Богданова Е.Д. и др. Влияние Энкада на цитотоксическую активность лимфоцитов натуральных киллеров у больных с психическими заболеваниями. *Тез. докл. Первая российская конференция по медицинской химии с международным участием (MedChem Russia-2013)*. Москва, 8–12 сентября 2013;300–301.
23. Васильева Е.Ф., Секирина Т.П., Андросова Л.В., Коляскина Г.И. Влияние моноцитов на цитотоксическую активность лимфоцитов натуральных киллеров у больных шизофренией. *Тез. докл. IV Российская конференция «Нейроиммунопатология»*. М., 11–12 мая 2006. *Патогенез*. 2006;4(1):40–41.
24. Омельченко М.А., Голубев С.А., Никифорова И.Ю., Каледа В.Г. Оценка риска манифестации эндогенных психозов у больных с непсихотическими психическими расстройствами юношеского возраста. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2014;6:14–20.
- Kolyaskina G.I., Brusov O.S., Sekirina T.P., Androsova L.V., Kushner S.G., Vasil'yeva Ye.F., Lavrov V.F., Ebralidze L.K., Burbayeva O.O., Tsutsul'kovskaya M.Ya., Kaleda V.G., Barkhatova A.N. Immunnaya sistema pri yunosheskoj shizofrenii v moment pervoy manifestatsii zabolevaniya. *Sibirskiy vestnik psikhiiatrii i narkologii*. 2008;48(1):22–26. (In Russ.).
- Brusov O.S., Kolyaskina G.I., Kaleda V.G., Sekirina T.P., Kushner S.G., Vasilieva E.F. Use of canonical correlation analysis to evaluate the strength of relationships between clinical and biological parameters. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2011;41(4):375–383. doi: 10.1007/s11055-011-9425-6
- Kolyaskina G.I., Sekirina T.P., Vasilieva E.F., Kushner S.G., Petrakova L.N., Barkhatova A.N., Omelchenko M.A. Features of the immune system and the risk of endogenous psychosis at juvenile age. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(3):46–49. (In Russ.).
- Patent SU na izobreteniyе №1575359 А1 / 1 marta 1990. Fuks B.B., Shabanova M.Ye., Fedorov S.N., Krasnopol'skiy Yu.M., Mikstays U.Ya., Yermolayev Ye.D., Gayluma M.A. Sposob polucheniya ribonukleotidov. Po Dostupno: <http://www.Find.Patent.ru>. Ssylka aktivna na 04.05.2017. (In Russ.).
- Bagrov S.N., Shabanova M.Ye. Mekhanizm lechebnogo vozdeystviya preparata Enkad. *Тез. докл. VI S'yezd oftal'mologov Rossii*. Mart 1994:120. (In Russ.).
- Makarov S.V., Lipina L.N., Vologdina N.N., Shabanova M.Ye. Primeneniye preparata Enkad v terapii demiyeliniziruyushchego protsessa. *Тез. Докл. Neyroimmunologiya na poroge XXI veka*. S-Pb. 1992:43–44. (In Russ.).
- Grinio L.P., Agafonov B.V. Miopatii. M.: Meditsina, 1997. (In Russ.).
- Zhirnova I.G., Tsareva M.I., Shabanova M.Ye. Vyyavleniye desensibiliziruyushchikh svoystv preparata Enkad u nevrologicheskikh bol'nykh. *Тез. докл. Funktsional'nyye i integrativnyye osnovy zhiznedeyatel'nosti mozga*. SPb. 1994;98. (In Russ.).
- Kaleda V.G., Barkhatova A.N., Vasil'yeva Ye.F., Shabanova M.Ye. Optimizatsiya psikhotropnoy terapii endogennykh psikhozov s ispol'zovaniyem immunomoduliruyushchego preparata enkad. *Тез. докл. Neyroimmunologiya*. SPb. 2004;11:45–46. (In Russ.).
- Vasil'yeva Ye.F., Kushner S.G., Kaleda V.G., Shabanova M.Ye. Sistema yestestvennoy tsitotoksichnosti i immunomoduliruyushcheye deystviye enkada pri shizofrenii. *Тез. докл. Yubileynaya X Konferentsiya «Neyroimmunologiya»*. SPb. *Biomeditsinskiy zhurnal Medline.ru*. 28–31 maya 2001;2;СТ. 49:223–297. (In Russ.).
- Vasilyeva E.F., Shilov Y.E., Shabanova M.E., Petrakova L.N., Kaleda V.G., Omelchenko M.A., Bogdanova E.D. et al. The effect of drug enkad on the cytotoxic activity of natural killer cells in patients with mental diseases. *Тез. докл. The first Russian conference on medicinal chemistry with international participation (MedChem Russia-2013)*. Moscow, September 8–12, 2013;300–301. (In Russ.).
- Vasil'yeva Ye.F., Sekirina T.P., Androsova L.V., Kolyaskina G.I. Vliyaniye monotsitov na tsitotoksicheskuyu aktivnost' limfotsitov natural'nykh killerov u bol'nykh shizofreniyey. *Тез. докл. IV Rossiyskaya konferentsiya «Neyroimmunopatologiya»*. M., 11–12 maya 2006. *Patogenez*. 2006;4(1):40–41. (In Russ.).
- Omelchenko M.A., Golubev S.A., Nikiphorova I.U., Kaleda V.G., Risk of manifestation of endogenous psychosis in patients with nonpsychotic mental disorders of juvenile age. *Zh. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;6:14–20. (In Russ.).

25. Патент РФ на изобретение № 2514019/ 27.04.2014. Васильева Е.Ф., Брусов О.С., Каледа В.Г., Бархатова А.Н., Петракова Л.Н., Шилов Ю.Е., Коляскина Г.И. Способ оценки цитотоксической активности лимфоцитов натуральных киллеров на автоматическом счетчике и анализаторе клеток. Доступно по: <http://www.freepatent.ru/patents/251409>. Ссылка активна на 10.05 2017.
26. Баурина М.М., Красноштанова А.А., Шабанова М.Е., Крылов И.А., Краснопольский Ю.М. Способ получения и характеристика иммунокорректора нуклеинового ряда. Тез. докл. Конференция «Нейроиммунология». СПб., 2003;1(2);18–19.
27. Шабанова М.Е., Кузнецова Н.М., Филатов О.Ю. Модификация способности фагоцитов цельной крови секретировать активные кислородные метаболиты под воздействием препарата Энкад. Тез. докл. Десятая Конференция «Нейроиммунология». 28–31 мая 2001;324:49:293.
- Patent № 2514019. April, 27, 2014. Vasilieva E.F., Brusov O.S., Kale-da V.G., Barkhatova A.N., Petrakova L.N., Shilov Ju.E., Kolyaski-na G.I. Method of evaluation of the cytotoxic activity of natural killer cells at automatic counter and analyzer of cells. Available for: <http://www.freepatent.ru/patents/251409>. Link is active on 10/05/2017. (In Russ.).
- Baurina M.M., Krasnoshtanova A.A., Shabanova M.Ye., Krylov I.A., Krasnopol'skiy Yu.M. Sposob polucheniya i kharakteristika immunokorrektora nukleinovogo ryada. Tez. dokl. Konferentsiya «Neyroimmunologiya». SPb., 2003;1(2);18–19. (In Russ.).
- Shabanova M.Ye., Kuznetsova N.M., Filatov O.Yu. Modifikatsiya sposobnosti fagotsitov tsel'noy krovi sekretirovat' aktivnyye kislorodnyye metabolity pod vozdeystviem preparata Enkad. Tez. dokl. Desyataya Konferentsiya «Neyroimmunologiya». 28–31 maya 2001;324:49:293. (In Russ.).

Васильева Елена Федоровна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория биохимии, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ

E-mail: el_vasiliyeva@mail.ru

Шабанова Марина Евгеньевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва, РФ

Vasilyeva Elena — PhD (biology), senior researcher, laboratory of biochemistry, FSBSI MHRC, Moscow, RF

E-mail: el_vasiliyeva@mail.ru

Shabanova Marina — PhD (biology), senior researcher, D. Mendeleyev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, RF

Дата поступления 13.09.2016

Дата принятия 20.06.2017

УДК 616.89-02-085

Тестирование статистических гипотез с использованием р-значений и доверительных интервалов**Testing of statistical hypotheses by using p-values and confidence intervals****Симонов А.Н., Абрамова Л.И.**

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Simonov A.N., Abramova L.I.

FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF



55

Цель работы: сравнение статистических выводов, основанных на доверительных интервалах (ДИ) и р-значениях, на мере оценки эффективности психофармакотерапии в двух группах больных шизофренией по результатам оценки показателей шкалы PANSS в динамике.

Материал и методы: 46 больных шизофренией (27 с приступообразным течением заболевания и 19 с непрерывным течением параноидной шизофрении), поступивших с острым психотическим состоянием, получали в течение 56 дней антипсихотик амисульприд в средней дозе 756,5 мг/сут. Оценка психического состояния проводилась еженедельно с использованием шкалы PANSS. В качестве сравниваемых показателей эффективности лечения использовали изменение среднего суммарного балла (ССБ) шкалы PANSS, который рассчитывали еженедельно на каждом из девяти визитов. Математическим методом проверяли гипотезу статистической значимости различий при использовании t-критерия Стьюдента с учетом р-значения и ДИ.

Результаты и их обсуждение: установлено, что в ходе психофармакотерапии статистически значимые различия значений ССБ шкалы PANSS между двумя исследованными группами больных начинаются с визита 6 на 35-й день наблюдения ($p \leq 0,05$). С этого же дня 95% ДИ не включают в себя нулевое значение. Это свидетельствует в пользу того, что средние значения ССБ в двух изучаемых группах больных в динамике имеют статистически значимые отличия.

Выводы: полученные результаты свидетельствуют о согласованности статистических выводов на основе р-величин и 95% ДИ, что указывает на целесообразность приведения в научных публикациях не только р-значений, но и в первую очередь 95% ДИ.

Ключевые слова: шизофрения; PANSS; амисульприд; статистические гипотезы; t-критерий Стьюдента; 95% ДИ

The aim of the study was to compare statistical conclusions, based on confidence intervals (CI) and p-value by the example of assessment of efficacy of psychopharmacotherapy in two groups of schizophrenic patients according to the results of evaluation of PANSS indices in dynamics.

Material and methods: a total of 46 patients with schizophrenia (27 subjects with shift-like course of the disease and 19 subjects with continuous type of paranoid schizophrenia), who were admitted to hospital in acute psychotic state, received amisulpride at the average dose of 765,5 mg/day. The evaluation of mental status was carried out every week using PANSS scale. As comparable indices of efficacy of treatment, change in the mean PANSS total score was used, which was calculated weekly each time of 9 visits. The hypothesis of statistical significance of differences in the use of Student's t-test was checked by mathematical method, taking into account p-value and CI.

Results and discussion: it was established, that during pharmacotherapy statistically significant differences of PANSS mean total score values between the two examined groups appeared since visit 6, on the 35th day of observation ($p \leq 0,05$). Since that very day 95% CI did not include zero value. This testifies to the fact, that mean values of the mean total score in the two studied groups in dynamics have statistically significant differences.

Conclusions: the obtained results demonstrate consistency of statistical conclusions on the basis of p-values and 95% CI, which indicates appropriateness of adduction not only p-values, but first of all 95% CI in scientific publications.

Keywords: schizophrenia; PANSS; amisulpride; statistical hypotheses; Student's t-test; 95% CI

ВВЕДЕНИЕ

В психиатрической практике при выполнении психофармакологических исследований часто необходимо провести сравнение эффективности лечения для двух групп пациентов на основе выборочных показателей.

В случае шкалы PANSS такими показателями является значение ее ССБ.

Если анализируемые данные не отличаются существенно от нормального распределения, а их дисперсии равны, то для проверки гипотезы о равенстве средних значений используют t-критерий Стьюдента. При

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования по тестированию гипотез о равенстве значений ССБ по шкале PANSS позволяют утверждать эквивалентность статистических выводов, сделанных на основе полученных

r-величин и 95% ДИ, и указывают на необходимость приведения в научных публикациях не только *r*-значений, но и в первую очередь 95% ДИ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals Updated December 2016. URL: www.icmje.org
2. Afifi A., Azen S. Statistical analysis. A computer oriented approach. N.Y.: Academic Press, 1979.
3. Боровков А.А. Математическая статистика. Москва, 1984.
4. Kramer G. Mathematical methods of statistics. 1948.
5. Scheffe G. Analysis Of Variance. 1959.
6. Welch B.L. The generalization of «student's» problem when several different population variances are involved. *Biometrika*. 1947;34:28–35. doi: 10.2307/2332510
7. Satterthwaite F.E. An approximate distribution of estimates of variance components. *Biometrics Bulletin*. 1946;2:110–114. doi: 10.2307/3002019

Симонов Анатолий Никифорович — кандидат биологических наук, заведующий лабораторией доказательной медицины и биостатистики ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ

E-mail: anatoly.simonov@psychiatry.ru

Абрамова Лилия Ивановна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ

E-mail: L_Abramova@rambler.ru

Simonov Anatoly — PhD, candidate of biological sciences, head of the laboratory of evidence based medicine and biostatistics, FSBSI MHRC, Moscow, RF

E-mail: anatoly.simonov@psychiatry.ru

Abramova Liliya — MD, PhD, leading researcher of clinical department of endogenous mental disorders and affective states, FSBSI MHRC, Moscow, RF

E-mail: L_Abramova@rambler.ru

Дата поступления 20.05.2017

Дата принятия 20.06.2017

УДК 616.89; 616.895.8

Апоптоз и его роль в патогенезе шизофрении**Apoptosis and its role in the pathogenesis of schizophrenia**

Секирина Т.П.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Sekirina T.P.

FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF



60

Цель работы: провести анализ литературных данных о возможной роли активации апоптоза в патогенезе шизофрении.

Материал и методы: в основу обзора литературы положены данные о механизме развития апоптоза и его роли в поддержании постоянства внутренней среды организма. Исследована возможная роль апоптоза в развитии патологических нарушений при психических заболеваниях, в частности при шизофрении. Проведен анализ воздействия лекарственной терапии, используемой для лечения больных, на развитие апоптоза и, как следствие, на состояние больного.

Вывод: анализ литературных данных свидетельствует о необходимости дальнейшего выяснения причин, вызывающих активацию апоптоза, и исследования факторов, которые могут предотвратить развитие аномального апоптоза.

Ключевые слова: апоптоз; шизофрения; лекарственные препараты

The aim of the work is to analyze the literature data on the possible role of apoptosis activation in the pathogenesis of schizophrenia.

Material and methods: the review of the literature is based on data on the mechanism of apoptosis development and its role in maintaining the constancy of the internal environment of the organism. The possible role of apoptosis in the development of pathological disorders in mental illness, in particular, in schizophrenia, has been explored. The effect of drug therapy used for the treatment of patients on the development of apoptosis and, as a consequence, on the patient's condition was analyzed.

Conclusion: analysis of literature data indicates the need to further elucidate the causes of activation-induced apoptosis and to investigate factors that may prevent the development of abnormal apoptosis.

Keywords: apoptosis; schizophrenia; drugs

На современном этапе развития медико-биологической науки накоплен большой объем знаний о механизмах повреждения и адаптации клеточных систем организма при различных патологических состояниях. Было установлено, что одним из важнейших механизмов, лежащих в основе поддержания гомеостаза внутренней среды организма, является апоптоз — процесс программируемой гибели клетки. В наиболее общей форме назначение апоптоза состоит в поддержании формы организма и его частей, обеспечении правильного соотношения численности клеток различных типов, удалении генетически дефектных клеток. Именно поэтому нарушение процессов апоптоза может играть едва ли не решающую роль в исходе многих патологических процессов. В частности, аномальное усиление апоптоза в процессе развития плода может привести к эффекту «минус ткань», что часто несовместимо с жизнью и заканчивается внутриутробной гибелью плода. Усиленный апоптоз кардиомиоцитов при болезни Дауна способен привести к кардиомиопатии. Активация апоптоза играет существенную роль при инфаркте миокарда, инсульте и в патогенезе СПИДа [1–4]. Не менее важную

роль в развитии патологических состояний играет подавление запрограммированной клеточной гибели. Так, ингибция апоптоза приводит к злокачественным новообразованиям, аутоиммунным заболеваниям, острым и хроническим воспалительным процессам, а также вирусным инфекциям [5–9].

Апоптоз играет определенную роль в формировании различных патологических процессов, локализованных в нервной системе, в частности при нейродегенеративных заболеваниях [10–13], ишемическом инсульте [1, 13, 14], интрацеребральной геморрагии [15], рассеянном склерозе и боковом амиотрофическом склерозе [16–18], а также при психических заболеваниях [19–24]. Запрограммированная гибель клеток наблюдается как в центральной, так и в периферической нервной системе, при этом мозг в норме в среднем теряет 0,1% нейронов [25]. Предполагают, что процесс программированной гибели нейронов играет ключевую роль в регуляции клеточного гомеостаза как на этапах раннего развития мозга, так и во взрослом организме [26]. Как показали исследования последних лет, нарушения процесса апоптоза вносят существенный вклад в синаптическую дисфункцию

синдромом. Увеличение уровня спонтанного апоптоза у больных шизофренией подтверждается и в работах других исследователей [53, 59, 62]. В частности, Г.М. Мкртчян и соавт., изучая уровень белка аннексина-A5, источником которого являются апоптотические клетки, показали, что концентрация этого белка в крови больных шизофренией значительно повышена по сравнению с нормой [63]. Последние исследования демонстрируют, что при шизофрении может развиваться локальный нелетальный, или аберрантный, апоптоз, приводящий к разрушению отдельных участков клетки без ее гибели [58, 59, 62, 64]. Считается, что именно с развитием аберрантного апоптоза связано недостаточное развитие синаптических контактов при шизофрении, так как аберрантный апоптоз приводит к разрушению отдельных участков нейронов и, соответственно, синапсов без гибели клетки в целом [64, 65]. Дальнейший анализ данных показал, что уровень спонтанного апоптоза тесно связан с клиническими показателями болезни и не зависит от возраста и пола больного.

Гиперфункция апоптоза, выявленная у больных шизофренией и коррелирующая с активностью психопатологической симптоматики, гораздо больше выражена у больных с первичной манифестацией заболевания, не принимавших нейролептики, по сравнению с хроническими больными [51, 59, 64]. Наблюдаемое различие в уровне апоптотических маркеров (sFasL, sFasR) между первичными и хроническими больными может отражать воздействие тех или иных факторов, связанных с хроническим течением шизофренического процесса, а также с компенсаторными реакциями организма. Эти различия могут быть связаны и с действием нейролептиков, принимаемых больными. Однозначного ответа на вопрос о влиянии нейролептиков на апоптотическую гибель клеток в настоящее время не существует. Так, в работах

D. Williams и соавт. [37] было показано, что атипичные нейролептики могут оказывать стимулирующее воздействие на показатели гибели клеток периферической крови, в то время как иные авторы отмечают, что еще до начала терапии этими препаратами у больных отмечалось достоверное увеличение апоптоза лимфоцитов [64]. Одни авторы полагают, что нейролептики, в частности галоперидол, индуцируют апоптоз [38], согласно мнению других, прием нейролептиков оказывает протективное действие в отношении индуцированной клеточной гибели [66, 67]. Кроме того, было показано, что нейролептики вообще не воздействуют на апоптоз [52]. Так, Ю.С. Абросимова установила что повышение уровня апоптотического маркера, выявленное у больных с приступообразным и непрерывным течением шизофрении, остается высоким и существенно не изменяется в процессе терапии [61]. Расхождение в полученных результатах может быть связано с дозой препаратов, принимаемых больными. Так, было зафиксировано, что атипичные нейролептики, в частности сероквель, в терапевтических дозах оказывают протективное действие и вызывают гибель клеток только в концентрациях, значительно превышающих таковые [68]. На уровень апоптотической гибели клеток оказывает влияние и длительность приема нейролептиков.

Таким образом, в настоящее время однозначно ответа на вопрос о влиянии психотропной терапии на апоптоз не существует, но влияние самого апоптоза на развитие психопатологической симптоматики у большинства авторов не вызывает сомнения.

В заключение необходимо подчеркнуть, что дальнейшие исследования должны быть направлены на выяснение причин, вызывающих активацию апоптоза, и на исследование факторов, способных предотвратить развитие аномального апоптоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голубев А.М., Москалева Е.Ю., Северин С.Е. и др. Апоптоз при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2006;11:184–190.
2. Смирнов И.Е., Паунова С.С. Апоптоз и патологический процесс. URL: <http://www.ru/art7/htm>
3. Белушкина Н.Н. Роль апоптоза в патогенезе заболеваний *Мой врачебный журнал*. 2002;14(7):15–23
4. Ярилин А.А., Никонова М.Ф., Ярилина А.А., Варфоломеева М.И., Григорьева Т.Ю. Апоптоз. Роль в патологии и значимость его оценки при клинико-иммунологическом обследовании больных. *Медицинская иммунология*. 2000;2(1):7–16.
5. Галайдюк Г.Ф., Воронкова О.С., Винников А.И. Взаимосвязь апоптоза с инфекционными заболеваниями различной этиологии. *Вестник Днепропетровского университета*. 2006:48–55.
6. Акимова В.Н. Экспрессия CD95 на лимфоцитах периферической крови при острых и хронических абдоминальных заболеваниях. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;127.
7. Golubev A.M., Moskaleva E.Yu., Severin S.E. i dr. Apoptoz pri kriticheskikh sostoyaniyah. *Obshchaya reanimatologiya*. 2006;11:184–190. (In Russ.).
8. Smirnov I.E., Paunova S.S. Apoptoz i patologicheskii process. URL: <http://www.ru/art7/htm> (In Russ.).
9. Belushkina N.N. Rol' apoptoza v patogeneze zabolevanii *Moi vrachebnyi zhurnal*. 2002;14(7):15–23. (In Russ.).
10. Yarilin A.A., Nikonova M.F., Yarilina A.A., Varfolomeeva M.I., Grigor'eva T.Yu. Apoptoz. Pol' v patologii i znachimost' ego ocenki pri kliniko-immunologicheskom obsledovanii bol'nyh. *Medicinskaya immunologiya*. 2000;2(1):7–16. (In Russ.).
11. Galaidyuk G.F., Voronkova O.S., Vinnikov A.I. Vzaimosvyaz' apoptoza s infekcionnymi zabolevaniyami razlichnoi etiologii. *Vestnik Dnepropetrovskogo Universiteta*. 2006:48–55. (In Russ.).
12. Akimova V.N. Ekspressiya SD95 na limfocitah perifericheskoi krovi pri ostryh i hronicheskikh abdominal'nyh zabolevaniyah. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014;127. (In Russ.).

7. Жукова О.Б. Молекулярные механизмы нарушения апоптоза лимфоцитов при хронической вирусной инфекции. *Бюллетень сибирской медицины*. 2006;3:19–26.
8. Ярилин А.А. Апоптоз: природа феномена и его роль в норме и при патологии. *Актуальные проблемы патофизиологии*. Под ред. Б.Б. Мороза. М.: Медицина, 2001:13–56.
9. Тюкавкина С.Ю. Роль апоптоза в формировании иммунопатологических процессов, способствующих развитию инфекционных заболеваний. *Иммунология*. 2013;34(1):52–56.
10. Adames E. et al. Up-regulation of lysosomal system in experimental models of neuronal injury: implications for Alzheimers disease. *Neurosci*. 2000;100(3):663–675.
11. Ferrer I. et al. Fas and Fas-L expression in Hungtingtons disease and Parkinsons disease. *Neuropathol. appl. Neurobiol*. 2000;26(5):424–433.
12. Mattson M.P. Apoptosis in neurodegenerative disorders. *Nature Res. Mol. Cell Biol*. 2000;1:120–129. doi: 10.1038/35040009
13. Olney J.W. Excitotoxicity, apoptosis and neuropsychiatric disorders. *Curr. Opin. Pharmacol*. 2003;3:101–109.
14. Alison M.R., Sarraf C.E. Apoptosis as gene-directed program of cell death. *Principles of Medical Biology*. 1998;13:1–55.
15. Gong C. et al. Intracerebral hemorrhage-induced neuronal death. *Neurosurgery*. 2001;48(4):875–882.
16. Вострякова С.А., Алифирова В.М., Иванова С.А., Орлова Ю.Ю. Апоптоз лимфоцитов у больных рассеянным склерозом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2008;1:200–203.
17. Вострякова С.А., Алиферова В.М., Иванова С.А. Апоптоз лимфоцитов и факторы его регуляции у больных рассеянным склерозом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2009;1(2):15–20.
18. Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Шатилова Н.Н., Кузенкова Л.М. Апоптоз при рассеянном склерозе у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2013;2:4–10.
19. Иванова С.А., Семке В.Я., Ветлугина Т.П., Ракитина Н.М., Кудякова Т.А., Симуткин Г.Г. Признаки апоптоза иммунокомпетентных клеток у больных депрессией. *Журнал невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова*. 2006;106(5):49–51.
20. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Апоптоз нейрона — общий механизм патогенеза при заболеваниях нервной системы. *Материалы Второй Российской конференции*. 1999.
21. Kim H.W. et al. Altered expression of apoptotic factors and synaptic markers in postmortem brain from bipolar disorder patients. *Neurobiol. Dis*. 2010;37(3):596–603. doi: 10.1016/j.nbd.2009.11.01
22. Fries G., Vasconcelos-Moreno M., Gubert C., Santos B. et al. Early apoptosis in peripheral blood mononuclear cells from patients with bipolar disorder. *Affect. Disord*. 2014; 152–154:474–477. doi: 10.1016/j.jad.2013.07.027. Epub. 2013 Aug. 16.
23. Benes F., Matzilevich D., Burke R., Walsh J. The expression of proapoptosis genes is increased in bipolar disorder, but not in schizophrenia. *Mol. Psychiatry*. 2006;11(3):241–251. doi: 10.1038/sj.mp.4001758
24. Иванова С.А., Гуткевич Е.В., Семке А.В. Апоптоз при шизофрении: генетические и психофармакологические факторы. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2005;3:11–13.
25. Рева И.В., Ямамото Т., Одинцова И.А., Мартыненко С.Г., Тоторкулов Р.И., Николоенко Г.А. и др. Апоптоз и его роль в нарушении функций нейронов. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;6.
- Zhukova O.B. Molekulyarnye mehanizmy narusheniya apoptoza limfocitov pri hronicheskoi virusnoi infekcii. *Byulleten' sibirskoi mediciny*. 2006;3:19–26. (In Russ.).
- Yarilin A.A. Apoptoz: priroda fenomena i ego rol' v norme i pri patologii. *Aktual'nye problemy patofiziologii*. Pod red. B.B. Moroz. M.: Medicina, 2001:13–56. (In Russ.).
- Tyukavkina S.Yu. Rol' apoptoza v formirovanii immunopatologicheskikh processov, sposobstvuyushih razvitiyu infekcionnyh zabolevanii. *Immunologiya*. 2013;34(1):52–56. (In Russ.).
- Adames E. et al. Up-regulation of lysosomal system in experimental models of neuronal injury: implications for Alzheimers disease. *Neurosci*. 2000;100(3):663–675.
- Ferrer I. et al. Fas and Fas-L expression in Hungtingtons disease and Parkinsons disease. *Neuropathol. appl. Neurobiol*. 2000;26(5):424–433.
- Mattson M.P. Apoptosis in neurodegenerative disorders. *Nature Res. Mol. Cell Biol*. 2000;1:120–129. doi: 10.1038/35040009
- Olney J.W. Excitotoxicity, apoptosis and neuropsychiatric disorders. *Curr. Opin. Pharmacol*. 2003;3:101–109.
- Alison M.R., Sarraf C.E. Apoptosis as gene-directed program of cell death. *Principles of Medical Biology*. 1998;13:1–55.
- Gong C. et al. Intracerebral hemorrhage-induced neuronal death. *Neurosurgery*. 2001;48(4):875–882.
- Vostryakova S.A., Alifirova V.M., Ivanova S.A., Orlova Yu.Yu. Apoptoz limfocitov u bol'nyh rasseyannym sklerozom. *Byulleten' sibirskoi mediciny*. 2008;1:200–203. (In Russ.).
- Vostryakova S.A., Alifirova V.M., Ivanova S.A. Apoptoz limfocitov i faktory ego regulyacii u bol'nyh rasseyannym sklerozom. *Byulleten' sibirskoi mediciny*. 2009;1(2):15–20. (In Russ.).
- Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Shatilova N.N., Kuzenkova L.M. Apoptoz pri rasseyannom skleroze u detei. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2013;2:4–10. (In Russ.).
- Ivanova S.A., Semke V.Ya., Vetlugina T.P., Rakitina N.M., Kudyakova T.A., Simutkin G.G. Priznaki apoptoza immunokompetentnyh kletok u bol'nyh depressiei. *Journal of Neurology and Psychiatry. im. S.S. Korsakova*. 2006;106(5):49–51. (In Russ.).
- Zavalishin I.A., Zaharova M.N. Apoptoz neirona — obshii mehanizm patogeneza pri zabolevaniyah nervnoi sistemy. *Materialy Vtoroi Rossiiskoi konferencii*. 1999. (In Russ.).
- Kim H.W. et al. Altered expression: of apoptotic factors and synaptic markers in postmortem brain from bipolar disorder patients. *Neurobiol. Dis*. 2010. 37(3):596–603. doi: 10.1016/j.nbd.2009.11.01
- Fries G., Vasconcelos-Moreno M., Gubert C., Santos B. et al. Early apoptosis in peripheral blood mononuclear cells from patients with bipolar disorder. *Affect. Disord*. 2014;152–154:474–477. doi: 10.1016/j.jad.2013.07.027. Epub. 2013 Aug. 16.
- Benes F., Matzilevich D., Burke R., Walsh J. The expression of proapoptosis genes is increased in bipolar disorder, but not in schizophrenia. *Mol. Psychiatry*. 2006;11(3):241–251. doi: 10.1038/sj.mp.4001758
- Ivanova S.A., Gutkevich E.V., Semke A.V. Apoptoz pri shizofrenii: geneticheskie i psihofarmakologicheskie faktory. *Sibirskii vestnik psihiatrii i narkologii*. 2005;3:11–13. (In Russ.).
- Reva I.V., Yamamoto T., Odintsova I.A., Martynenko S.G., Totorkulov R.I., Nikolenko G.A. and others. Apoptosis and its role in disturbing the functions of neurons. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniy*. 2016;6.

26. Fatemi S.H., Folson T.D. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr. Bull.* 2009;35:528–548. doi: 10.1093/schbul/sbn187
27. Семке В., Иванова С. Хроника запрограммированной смерти клеток при психоневрологической патологии. *Международ. неврологический журнал* 2006;1(5):46.
28. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. М., 2002.
29. Варга О.Ю., Рябков В.А. Апоптоз: понятие, механизмы реализации, значение. *Экология человека*. 2006;7:28–32.
30. Кухта В.К., Морозкина Н.В., Богатырева Е.В., Сокольчик И.Г. Молекулярные механизмы апоптоза. *Белорусский мед. журнал*. 2004;1:30–33.
31. Ярилин А.А. Апоптоз. Природа феномена и его роль в целостном организме. *Патол. физиология и экспериментальная терапия*. 1998;2:38–48.
32. Абдурасулова И.Н., Клименко В.М. Роль иммунных и глиальных клеток в процессах нейродегенерации. *Мед. академический журн.* 2011;11(2):12–29.
33. Adames E. et al. Up-regulation of lysosomal system in experimental models of neuronal injury: implications for Alzheimers disease. *Neurosci.* 2000;100(3):663–675.
34. Flad H.D., Grage-Griebenow E., Petersen F., Scheuerer B., Brand E. et al. The role cytokines in monocyte apoptosis. *Pathobiology*. 1999;67(5–6):291–293.
35. Grument L.G., Aikin R., Tonnesen M.F. et al. Proinflammatory cytokines activate the intrinsic apoptotic pathway in beta-cells. *Diabetes*. 2009;58(8):1807–1815. doi: 10.2337/db08-0178. Epub. 2009 May 26.
36. Wiley S.R., Schooly K., Smolak P.J. et al. Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis. *Immunology*. 1995;3(6):673–682.
37. Williams D.P., Pirmohamed M., Naisbitt D.J. et al. Induction of metabolismdependent and independent neutrophil apoptosis by clozapine. *Mol. pharmacol.* 2000;58(1):207–216.
38. Бажанова Е.Д. Роль циклоферона и альфа-интерферона в регуляции апоптоза нейроэндокринной системы при старении. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012;75;(10С):42–46.
39. Потапнев М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами. *Иммунология*. 2002;4:237–243.
40. Чечина О.Е., Биктасова А.К., Сазонова Е.В. и др. Роль цитокинов в редокс-зависимой регуляции апоптоза. *Бюллетень сибирской медицины*. 2009;2:69–72.
41. Sita G., Hrelia P., Tarozzi A., Morroni F. Isothiocyanates are promising compounds against oxidative stress, neuroinflammation and cell death that may benefit neurodegeneration in Parkinson's disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(9):14–54. doi: 10.3390/ijms17091454
42. Дорохов Е.В., Белушина Н.Н. Апоптоз в нервных клетках и его роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. *Вопросы биологии, медицины и фармацевтической химии*. 2006;4(3):46–51.
43. Wang Y., Cai B., Shao J., Wang T. et al. Genistein suppresses the mitochondrial apoptotic pathway in hippocampal neurons in rats with Alzheimer's disease. *Neuronal Regen. Res.* 2016.Jul;11(7):1153–1158. doi: 10.4103/1673-5374.187056
44. Beyazyuz M., Kufeciler T., Bulut L., Unsal C. et al. Increased serum levels of apoptosis in defecit syndrome schizophrenia patients: a preliminary study. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2016. May 23;12:1261–1268. doi: 10.2147/NDT.S106993
- Fatemi S.H., Folson T.D. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr. Bull.* 2009;35:528–548. doi: 10.1093/schbul/sbn187
- Semke V., Ivanova S. Hronika zaprogrammivovannoi smerti kletok pri psihonevrologicheskoj patologii. *Mezhdunar. Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;1(5):46 (In Russ.).
- Baryshnikov A.Yu., Shishkin Yu.V. Immunologicheskie problemy apoptoza. M., 2002. (In Russ.).
- Varga O.Yu., Ryabkov V.A. Apoptoz: ponyatie, mehanizmy realizacii, znachenie. *Ekologiya cheloveka*. 2006;7:28–32. (In Russ.).
- Kuhta V.K., Morozkina N.V., Bogatyreva E.V., Sokol'chik I.G. Molekulyarnye mehanizmy apoptoza. *Belorusskii med. zhurnal*. 2004;1:30–33. (In Russ.).
- Yarilin A.A. Apoptoz. Priroda fenomena i ego rol' v celostnom organizme. *Patol. fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 1998;2:38–48. (In Russ.).
- Abdurasulova I.N., Klimenko V.M. Rol' immunnyh i glial'nyh kletok v processah neurodegeneracii. *Med. akademicheskii zh-l.* 2011;11(2):12–29. (In Russ.).
- Adames E. et al. Up-regulation of lysosomal system in experimental models of neuronal injury: implications for Alzheimers disease. *Neurosci.* 2000;100(3):663–675.
- Flad H.D., Grage-Griebenow E., Petersen F., Scheuerer B., Brand E. et al. The role cytokines in monocyte apoptosis. *Pathobiology*. 1999;67(5–6):291–293.
- Grument L.G., Aikin R., Tonnesen M.F. et al. Proinflammatory cytikines activate the intrinsic apoptotic pathway in beta-cells. *Diabetes*. 2009;58(8):1807–1815. doi: 10.2337/db08-0178. Epub. 2009 May 26.
- Wiley S.R., Schooly K., Smolak P.J. et al. Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis. *Immunology*. 1995;3(6):673–682.
- Williams D.P., Pirmohamed M., Naisbitt D.J. et al. Induction of metabolismdependent and independent neutrophil apoptosis by clozapine. *Mol. pharmacol.* 2000;58(1):207–216.
- Bazhanova E.D. Rol' cikloferona i al'fa-interferona v regulyacii apoptoza neuroendokrinnoi sistemy pri starenii. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2012;75(10S):42–46. (In Russ.).
- Potapnev M.P. Apoptoz kletok immunnoi sistemy i ego regulyaciya citokinami. *Immunologiya*. 2002;4:237–243.
- Chechina O.E., Biktasova A.K., Sazonova E.V. i dr. Rol' citokinov v redoks-zavisimoi regulyacii apoptoza. *Byulleten' sibirskoi mediciny*. 2009;2:69–72. (In Russ.).
- Sita G., Hrelia P., Tarozzi A., Morroni F. Isothiocyanates are promising compounds against oxidative stress, neuroinflammation and cell death that may benefit neurodegeneration in Parkinson's disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;Sep.1:17(9):14–54. doi: 10.3390/ijms17091454
- Dorohov E.V., Belushina N.N. Apoptoz v nervnyh kletkah i ego rol' v patogeneze neurodegenerativnyh zabolevanii. *Voprosy biologii, mediciny i farmacevticheskoi himii*. 2006;4(3):46–51. (In Russ.).
- Wang Y., Cai B., Shao J., Wang T. et al. Genistein suppresses the mitochondrial apoptotic pathway in hippocampal neurons in rats with Alzheimer's disease. *Neuronal Regen. Res.* 2016.Jul;11(7):1153–1158. doi: 10.4103/1673-5374.187056
- Beyazyuz M., Kufeciler T., Bulut L., Unsal C. et al. Increased serum levels of apoptosis in defecit syndrome schizophrenia patients: a preliminary study. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2016. May 23;12:1261–1268. doi: 10.2147/NDT.S106993

45. Perez-Neri I., Ramirez-Bermudez J., Montes S., Rios C. Possible mechanisms of neurodegeneration in schizophrenia. *Neurochem. Res.* 2006;Oct.31(10):1279–1294. doi: 101007/s11064-006-9162-3
46. Uranova N., Orlovskaya D., Vikhрева O. et al. Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. *Brain Res. Bull.* 2001;55(5):597–610.
47. Востриков В.М. и др. Сниженная численная плотность олигодендроцитов в префронтальной коре при шизофрении. *Журн. неврологии и психиат. им. С.С. Корсакова.* 2004;104(1):47–51.
48. Catts V.S., Catts S.V. Apoptosis and schizophrenia: is the tumour suppressor gene, p53, a candidate susceptibility gene? *Schizophr. Res.* 2000;41(3):405–415.
49. Jarskog L.F., Glantz L.A., Gilmore J.H., Liberman J.A. Apoptotic mechanism in pathophysiology of schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2005;29:846–858. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.03.010
50. Chiu H.J., Wang Y.C., Chen J.Y. et al. Association study of the p53-gene Pro 72 Arg polymorphism in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2001;105(3):279–283.
51. Djordjevic V.V., Ristic T., Lazarevic D. et al. Schizophrenia is associated with increased levels of serum Fas and FasL. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012;50:1049–1052. doi: 10.1515/cclm-2011-0684
52. Francesconi L.P., Cereser K.M., Mascarenhas R., Stertz L. et al. Increased annexin-V and decreased TNF-L serum levels in chronic-medicated patients with schizophrenia. *Neurosci. Lett.* 2011;502(3):143–146. doi: 10.1016/j.neulet.2011.06.042. Epub. 2011 Jun 29.
53. Jarskog L.F., Gilmore J.H., Selinger E.S., Liberman J.A. Cortical Bc1–2 protein expression and apoptotic regulation in schizophrenia. *Biol. Psychiat.* 2000;48(70):641–650.
54. Jarskog L.F., Glantz L.A., Gilmore J.H., Liberman J.A. Apoptotic mechanism in pathophysiology of schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2005;29:846–858. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.03.010
55. Kozlovsky N., Belmaker R.H., Agam G. GSK-3 and neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2002;12(1):13–25.
56. Woods B.T. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am. J. Psychiatry.* 1998;155(12):1661–1670.
57. Scaini G., Fries G., Valvassori S. et al. Perturbations in the apoptotic pathway and mitochondrial network dynamics in peripheral blood mononuclear cells from bipolar disorder patients. *Transl. Psychiatry.* 2017;7(5):e1111. doi: 10.1038/tp.2017.83
58. Бояджян А.С., Чавушян А.С., Захарян Р.В., Мкртчян Г.М. Маркеры дисфункции апоптоза при шизофрении. *Молекулярная биология.* 2013;47(4):674–680.
59. Glantz L.A., Gilmore J.H., Liberman J.A., Jarskog L.F. Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2006;81:47–63. doi: 10.1016/j.schres.2005.08.014
60. Рязанцева Н.В., Мельников А.П., Агарков А.П., Зима А.П., Жуков О.Б. Апоптоз лимфоцитов у больных параноидной шизофренией. *Фундаментальные исследования.* 2007;9:56.
61. Абросимова Ю.С. Цитокиновый дисбаланс и Fas-зависимый апоптоз при приступообразной и непрерывной шизофрении. *Неврологический вестник.* 2007;39(3):23–27.
- Perez-Neri I., Ramirez-Bermudez J., Montes S., Rios C. Possible mechanisms of neurodegeneration in schizophrenia. *Neurochem. Res.* 2006;Oct.31(10):1279–1294. doi: 101007/s11064-006-9162-3
- Uranova N., Orlovskaya D., Vikhрева O. et al. Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. *Brain Res. Bull.* 2001;55(5):597–610.
- Vostrikov V.M. Reduced numerical density of oligodendrocytes in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Journal of Neurology and Psychiatry im. S.S. Korsakova.* 2004;104(1):47–51. (In Russ.).
- Catts V.S., Catts S.V. Apoptosis and schizophrenia: is the tumour suppressor gene, p53, a candidate susceptibility gene? *Schizophr. Res.* 2000;41(3):405–415.
- Jarskog L.F., Glantz L.A., Gilmore J.H., Liberman J.A. Apoptotic mechanism in pathophysiology of schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2005;29:846–858. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.03.010
- Chiu H.J., Wang Y.C., Chen J.Y. et al. Association study of the p53-gene Pro 72 Arg polymorphism in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2001;105(3):279–283.
- Djordjevic V.V., Ristic T., Lazarevic D. et al. Schizophrenia is associated with increased levels of serum Fas and FasL. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012;50:1049–1052. doi: 10.1515/cclm-2011-0684
- Francesconi L.P., Cereser K.M., Mascarenhas R., Stertz L. et al. Increased annexin-V and decreased TNF-L serum levels in chronic-medicated patients with schizophrenia. *Neurosci. Lett.* 2011;502(3):143–146. doi: 10.1016/j.neulet.2011.06.042. Epub. 2011 Jun 29.
- Jarskog L.F., Gilmore J.H., Selinger E.S., Liberman J.A. Cortical Bc1–2 protein expression and apoptotic regulation in schizophrenia. *Biol. Psychiat.* 2000;48(70):641–650.
- Jarskog L.F., Glantz L.A., Gilmore J.H., Liberman J.A. Apoptotic mechanism in pathophysiology of schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2005;29:846–858. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.03.010
- Kozlovsky N., Belmaker R.H., Agam G. GSK-3 and neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2002;12(1):13–25.
- Woods B.T. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am. J. Psychiatry.* 1998;155(12):1661–1670.
- Scaini G., Fries G., Valvassori S. et al. Perturbations in the apoptotic pathway and mitochondrial network dynamics in peripheral blood mononuclear cells from bipolar disorder patients. *Transl. Psychiatry.* 2017;7(5):e1111. doi: 10.1038/tp.2017.83
- Boyadzhyan A.S., Chavushyan A.S., Zaharyan R.V., Mkrтчyan G.M. Markery disfunkcii apoptoza pri shizofrenii. *Molekulyarnaya biologiya.* 2013;47(4):674–680. (In Russ.).
- Glantz L.A., Gilmore J.H., Liberman J.A., Jarskog L.F. Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2006;81:47–63. doi: 10.1016/j.schres.2005.08.014
- Ryazanceva N.V., Mel'nikov A.P., Agarkov A.P., Zima A.P., Zhukov O.B. Apoptoz limfocitov u bol'nyh paranoidnoi shizofreniei. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2007;9:56. (In Russ.).
- Abrosimova Yu.S. Citokinovyi disbalans i Fas-zavisimyy apoptoz pri pristupoobraznoi i nepreryvnoi shizofrenii. *Nevrologicheskii vestnik.* 2007;39(3):23–27. (In Russ.).

62. Noh J.S., Kang H.J., Kim E.Y. et al. Haloperidol-induced neuronal apoptosis: role of p38 and c-jun-NH2-terminal protein kinase. *J. Neurochem.* 2000;75:2327–2334.
63. Мкртчян Г.М., Бояджян А.С., Аветян Д.Г., Сукиасян С.Г. Вовлечение аномального апоптоза в нарушение синаптической пластичности при посттравматическом стрессовом расстройстве. *Журнал неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;113(1):26–29.
64. Хоецян А.Г., Бояджян А.С. Роль аномалий в развитии мозга в патологии шизофрении. *Ж. невропат. и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010;110(2):97–101.
65. Чавушян А.С. Аннексин-5 как маркер гиперфункции апоптоза при шизофрении. *Биол. журнал Армении.* 2012;4(64):91–93.
66. Qing H., Xu H., Wei Z., Gibson K., Li X.M. The ability of atypical antipsychotic drugs vs. haloperidol to protect PC12 cells against MPP⁺ induced apoptosis. *Eur. J. Neurosci.* 2003. Apr.17(8):1563–1570.
67. Wei Z., Mousseau D.D., Richardson J.S., Dyck L.E., Li X.M. Atypical antipsychotics attenuate neurotoxicity of beta-amyloid (25–35) by modulating Bax and Bcl-X (1/s) expression and localization. *J. Neurosci. Res.* 2003;Dec.15;74(6):942–947. doi: 10.1002/jnr.10832
68. Иванова С.А., Семке А.В. Влияние терапии атипичным нейролептиком сероквелем на апоптоз клеток периферической крови и уровень дегидроэпиандростерона у больных резидуальной шизофренией. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2006;11(2):45–49.
- Noh J.S., Kang H.J., Kim E.Y. et al. Haloperidol-induced neuronal apoptosis: role of p38 and c-jun-NH2-terminal protein kinase. *J. Neurochem.* 2000;75:2327–2334.
- Mkrtychyan G.M., Boyadzhyan A.S., Avetyan D.G., Sukiasyan S.G. Vovlechenie anomal'nogo apoptoza v narushenie sinap-ticheskoi plastichnosti pri posttravmaticheskom stressovom rasstroistve. *Journal of Neurology and Psychiatry im. S.S. Korsakova.* 2013;113(1):26–29. (In Russ.).
- Hoecyan A.G., Boyadzhyan A.S. Rol' anomalii v razvitii mozga v patologii shizofrenii. *Journal of Neurology and Psychiatry im. S.S. Korsakova.* 2010;110(2):97–101. (In Russ.).
- Chavushyan A.S. Anneksin-5 kak marker giperfunkcii apoptoza pri shizofrenii. *Biol. Zhurnal Armenii.* 2012;4(64):91–93. (In Russ.).
- Qing H., Xu H., Wei Z., Gibson K., Li X.M. The ability of atypical antipsychotic drugs vs. haloperidol to protect PC12 cells against MPP⁺ induced apoptosis. *Eur. J. Neurosci.* 2003. Apr.17(8):1563–1570.
- Wei Z., Mousseau D.D., Richardson J.S., Dyck L.E., Li X.M. Atypical antipsychotics attenuate neurotoxicity of beta-amyloid (25–35) by modulating Bax and Bcl-X (1/s) expression and localization. *J. Neurosci. Res.* 2003; Dec.15;74(6):942–947. doi: 10.1002/jnr.10832
- Ivanova S.A., Semke A.V. Vliyanie terapii atipichnym neiroleptikom serokvelem na apoptoz kletok perifericheskoi krovi i uroven' degidroepiandrosterona u bol'nyh rezidual'noi shizofreniei. *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya.* 2006;11(2):45–49. (In Russ.).

Секирина Татьяна Петровна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейробиологии ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ
E-mail: sekirina@mail.ru

Sekirina Tatiana — PhD, candidate of biological sciences, leading researcher, laboratory of neuroimmunology, FSBSI MHRC, Moscow, RF
E-mail: sekirina@mail.ru

УДК 616.895.8; 616.89-02-085; 616.89-008.45

Пантогам актив как ноотропное средство нового поколения и его роль в оптимизации антипсихотической терапии больных шизофренией***Pantogam active as a new generation nootropic drug and its role in optimization of antipsychotic therapy in patients with schizophrenia***Абрамова Л.И., Пантелеева Г.П.
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФAbramova L.I., Panteleyeva G.P.
FSBSI «Mental Health Reseach Centre», Moscow, RF

68

Цель обзора: историческая оценка включения Пантогама актив в психиатрическую практику и его места в усовершенствовании психофармакотерапии психических заболеваний.**Метод исследования:** систематический обзор.**Содержание обзора:** обсуждаются фармакологические и клинические свойства ноотропа последнего поколения Пантогама актив (группировочное название: D-,L-гопантенная кислота, активное вещество: рац-гопантенная кислота), детально анализируются результаты клинических исследований об эффективности Пантогама актив в комплексном назначении с нейролептиками у больных психотическими формами шизофрении. Рассматриваются рекомендации к назначению Пантогама актив с ориентировкой на разные аспекты его клинического действия, проявляющегося улучшающим метаболизм нейронов, мягким активирующим в сочетании с легким анксиолитическим, противосудорожным, нейропротекторным действиями, способностью корректировать и предупреждать развитие нежелательных побочных эффектов психотропной терапии (в том числе, нейролептических экстрапирамидных расстройств, ЭПР).**Вывод:** обзор исследований позволяет обосновать рекомендации к назначению Пантогама актив как препарата выбора для широкого внедрения в практику лечения больных шизофренией для улучшения переносимости антипсихотической терапии и качества жизни пациентов.**Ключевые слова:** ноотропные препараты; Пантогам актив; шизофрения; психотропный эффект; переносимость нейролептиков; побочные экстрапирамидные расстройства**The aim** of the review was to evaluate the historical importance of nootropics introduction into psychiatric practice and their place in perfecting of pharmacotherapy of mental disorders.**Method:** systematic review.**The contents of the review:** pharmacological and clinical properties of the last generation nootropic drug Pantogam active (group name: D-, L-hopantenic acid, Active ingredient: rac-hopantenic acid) were discussed; the results of clinical studies of Pantogam active efficacy in complex prescription with antipsychotics in patients with psychotic forms of schizophrenia were analyzed in detail. Recommendations were considered for Pantogam active prescription with orientation at various aspects of its clinical effect, showing in mild activating action, improving neurons metabolism, in combination with mild anxiolytic, anticonvulsive, and neuroprotective effect, an ability to correct and to prevent the development of undesirable side effects of psychotropic psychotherapy (among them neuroleptic extrapyramidal symptoms).**Conclusion:** recommendations were substantiated for Pantogam active prescription as drug of choice for broad introduction into the practice of antipsychotic treatment of patients with schizophrenia, for rising its tolerance and improvement of quality of life of patients.**Keywords:** nootropics; Pantogam active; schizophrenia; psychotropic effect; antipsychotic tolerance; extrapyramidal side effects

Синтез психотропных средств, в том числе нейролептиков, и широкое внедрение в практику терапии психически больных в 50-х гг. прошлого столетия по праву оценено как «революционное событие в психиатрии». Впервые стало возможным оказывать патогенетическое лечебное воздействие на проявления и течение психических заболеваний, в том числе и эндогенных, в частности шизофрении. Их использование привело к существенным позитивным сдвигам

в динамических показателях оценки тяжести психического заболевания, которое в силу нозологической специфичности его базисных расстройств и дефицитарных личностных изменений тяжким бременем ложилось на семью пациентов и общество в целом. Под влиянием психотропных средств, и в первую очередь нейролептиков, впервые удалось добиться существенной редукции психотических симптомов со снижением длительности их эпизодов и сроков госпитализации,

стония ($p = 0,05$), но терапевтическая динамика указанных симптомов во 2-й группе больных была более благоприятной, чем в 1-й группе.

Результаты проведенного исследования позволили заключить, что введение 900 мг Пантогам актив в схему корригирующего лечения ТГФ неврологических побочных эффектов нейролептической терапии ЭПР (по сравнению с монотерапией ТГФ) позволило в 1,5 раза сократить частоту развития нейролептических ЭПР у больных острыми психозами и в 3 раза чаще удавалось полностью избежать их развития.

Авторы исследования пришли к выводу, что Пантогам актив, назначаемый дополнительно к ТГФ в схеме лечения острых эндогенных психозов, способствует лучшей переносимости нейролептической терапии в целом и обеспечивает более высокую коррекцию нейролептических побочных неврологических эффектов. Пантогам актив при сочетанном применении с ТГФ не только усиливает корригирующее воздействие на нейролептические ЭПР, снижая их частоту, степень тяжести и длительность, в 1,7 раза сокращает частоту иных, кроме неврологических, нежелательных явлений, а также, что очень важно, позволяет сократить суточную потребность в традиционном корректоре.

Дополнительной интересной находкой явился факт снижения суточной дозы ТГФ, требовавшейся для профилактики или купирования ЭПР: в группе Пантогам актив на одного больного в течение курса лечения потребовалось 113,2 мг ТГФ, а без Пантогам актив — 136,7 мг ТГФ. Суммарная курсовая доза ТГФ в группе контроля составила 4786 мг, а в группе Пантогам актив — 2942 мг.

По мнению авторов, Пантогам актив обладает выраженным нейропротекторным воздействием на сам факт формирования ЭПР и на их клинические проявления. Он может быть рекомендован как препарат выбора для усовершенствования методов коррекции и профилактики побочных эффектов нейролептиков, способствуя их лучшей переносимости в ходе курсового лечения.

В исследованиях В.Э. Медведева и соавт. [20, 21] было установлено, что повседневное функционирование пациентов, получавших Пантогам актив в сочетании с АТН, улучшалось по шкале общей оценки функционирования (Global Assessment of Functioning Scale, GAF) на 60,8% от начального уровня по сравнению с 35% в контрольной группе на монотерапии АТН ($p < 0,01$), а качество жизни по самооценке больного по опроснику SF-36 улучшалось на 73,9% по сравнению с 49,5% в контрольной группе ($p < 0,01$). При терапии больных шизофренией типичными антипсихотиками в сочетании с Пантогамом актив повседневное функционирование пациентов в основной группе улучшилось на 60,5% от начального уровня против 40,7% в контрольной группе, получавших монотерапию только ТП ($p < 0,01$), по самооценке больных качество жизни улучшалось у них на 56,3 против 51,6% соответственно ($p < 0,05$).

На основании приведенного обзора данных литературы можно констатировать, что Пантогам актив при терапии больных шизофренией в комплексе с типичными и атипичными антипсихотиками может рассматриваться в качестве препарата выбора при проведении антипсихотической терапии у больных шизофренией. Пантогам актив позволяет повысить антипсихотический эффект нейролептиков, редуцирует симптомы вторичной негативной симптоматики и когнитивных нарушений, обнаруживает высокую активность в коррекции и профилактике побочных эффектов нейролептиков, в том числе неврологических, что позволяет в целом повысить качество жизни пациентов.

Учитывая аспекты клинического действия, Пантогам актив может быть рекомендован для широкого внедрения в практику антипсихотического лечения больных шизофренией для повышения его переносимости при курсовой терапии и улучшения качества жизни пациентов.

Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Delay Y., Deniker P. Methodes chimiotherapeutiques en Psychiatrie. Paris: Masson, 1961.
2. Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В. Фармакотерапия психических заболеваний М.: Медицина, 1974.
3. Авруцкий Г.Я., Бовин Р.Я., Личко А.Е., Смулевич А.Б. Биологическая терапия психических заболеваний. Л.: Медицина, 1975.
4. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении. *Русский медицинский журнал. Психиатрия*. 2004;12(10):646–652.
5. Данилов Д.С. Современные классификации антипсихотических средств и их значение для клинической практики (современное состояние вопроса и его перспективы). *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2010;3:36–42.
- Delay Y., Deniker P. Methodes chimiotherapeutiques en Psychiatrie. Paris: Masson, 1961.
- Avrutskiy G.Ja., Gurovich I.Ja., Gromova V. Farmakoterapija psihicheskikh zabojevanij. M.: Meditsina, 1974. (In Russ.).
- Avrutskiy G.Ja., Bovin R.Ja., Lichko A.E., Smulevich A.B. Biologicheskaja terapija psihicheskikh zabojevanij. L.: Meditsina, 1975. (In Russ.).
- Mosolov S.N. Sovremennaja antipsihoticheskaja farmakoterapija shizofrenii. *Russkij meditsinskij zhurnal. Psihiatriya*. 2004;12(10):646–652. (In Russ.).
- Danilov D.S. Sovremennye klassifikatsii antipsihoticheskikh sredstv i ih znachenie dlja klinicheskoy praktiki (sovremennoe sostojanie voprosa i ego perspektivy). *Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2010;3:36–42. (In Russ.).

6. Гнургеа К. Дифференциальное экспериментальное определение ноотропных лекарств. *Материалы советско-бельгийского симпозиума «Клиническое значение препарата ноотропил»*. Москва, 5.12.1976. Cauterick, Brussele, Belgium. 1976:9–20.
7. Пантелеева Г.П., Цуцурьковская М.Я., Мазурский М.Б., Беляев Б.С., Морозов П.В. Применение пирасетама при шизофрении (в качестве лечебного средства и корректора осложненной нейролептической терапии). «Клиническое значение препарата ноотропил». *Материалы советско-бельгийского симпозиума «Клиническое значение препарата ноотропил»*. Москва, 15.12.1976. Cauterick, Brussele, Belgium. 1976:59–70.
8. Авруцкий Г.Я., Лескова Н.Б. Место пирасетама в комплексной терапии психических заболеваний. *Материалы советско-бельгийского симпозиума «Клиническое значение препарата ноотропил»*. Москва, 15.12.1976. Cauterick, Brussele, Belgium. 1976:46–53.
9. Руденко Г.М., Звездин А.В., Врублевский А.Г., Остапенко О.В. Применение препарата пирасетам при непереносимости нейролептиков и других психотропных средств. *Материалы советско-бельгийского симпозиума «Клиническое значение препарата ноотропил»*. Москва, 15.12.1976. Cauterick, Brussele, Belgium. 1976:71–78.
10. Погади Дж. Эффект ноотропила при лечении различных психиатрических синдромов. *Материалы советско-бельгийского симпозиума «Клиническое значение препарата ноотропил»*. Москва, 15.12.1976. Cauterick, Brussele, Belgium. 1976:54–58.
11. Пантелеева Г.П., Макеева В.Л. Место ноотропных препаратов в терапии нейролептического паркинсонизма. *Материалы симпозиума «Патогенез, клиника и лечение паркинсонизма»*. Тезисы докладов. М., 1978:243–246.
12. Вериго Н.Н. Применение высоких доз танакана в терапии когнитивных функций при шизофрении. *Материалы конференции молодых ученых психиатров России «Практическое здоровье населения России»*. М., 2001:168–169.
13. Концевой В.А., Ротштейн В.Г., Богдан М.Н., Ряховский В.В. Пантогам в повседневной психиатрической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;107(12):34–40.
14. Аведисова А.С., Бородин В.И., Миронова Н.В. Эффективность Пантокальцина® в качестве корректора побочных эффектов антипсихотической терапии у больных шизофренией. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2011;13(2):10–14.
15. Джуга Н.П., Козловский В.Л., Попов М.Ю. Влияние гопантеновой кислоты и глицина на эффективность галоперидола при терапии пациентов с параноидной шизофренией. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2012;14(2):23–29.
16. Дорофейкова М.В., Петрова Н.Н. Нарушения когнитивных функций при шизофрении и их коррекция. *Современная терапия психических расстройств*. 2015;1:2–9.
17. Копелевич В.М. Пантогам актив — инновационный препарат на основе рацемата гомопантотеновой кислоты с ноотропным, нейропротекторным и противосудорожным действием. В кн.: *Пантогам и Пантогам актив. Клиническое применение и фундаментальные исследования*. Под ред. В.М. Копелевича. М.: Триада-фарм. 2009:96–103.
18. Ковалев Г.И. Роль рецепторного компонента в нейрохимическом механизме действия Пантогама и Пантогам актив. В кн.: *Пантогам® и Пантогам актив®. Клиническое применение и фундаментальные исследования*. Под ред. В.М. Копелевича. М.: Триада-фарм, 2009:129–139.
- Gnurgea K. Diferencial'noe ehksperimental'noe opredelenie nootropnyh lekarstv. *Materialy sovetsko-bel'gijskogo simpoziuma «Klinicheskoe znachenie preparata nootropil»*. Moskva, 15.12.1976. Cauterick, Brussele, Belgium. 1976:9–20. (In Russ.).
- Panteleeva G.P., Tsutsul'kovskaya M.Ya., Mazurskii M.B., Belyaev B.S., Morozov P.V. Primenenie piratsetama pri shizofrenii (v kachestve lechebnogo sredstva i korrekтора neirolepticheskoj terapii). *Materialy sovetsko-bel'gijskogo simpoziuma «Klinicheskoe znachenie preparata nootropil»*. Moskva, 15.12.1976. Cauterick, Brussele, Belgium. 1976:59–70. (In Russ.).
- Avruckij G.Ya., Leskova N.B. Mesto piracetama v kompleksnoj terapii psihicheskikh zabolevanij. *Materialy sovetsko-bel'gijskogo simpoziuma «Klinicheskoe znachenie preparata nootropil»*. Moskva, 15.12.1976. Cauterick, Brussele, Belgium. 1976:46–53. (In Russ.).
- Rudenko G.M., Zvezdin A.V., Vrublevskii A.G., Ostapenko O.V. Primenenie preparata piratsetam pri neperenosimosti neiroleptikov i drugikh psikhotropnykh sredstv. *Materialy sovetsko-bel'gijskogo simpoziuma «Klinicheskoe znachenie preparata nootropil»*. Moskva, 15.12.1976. Cauterick, Brussele, Belgium. 1976:71–78. (In Russ.).
- Pogadi Dzh. Effekt nootropila pri lechenii razlichnyh psichiatricheskikh sindromov. *Materialy sovetsko-bel'gijskogo simpoziuma «Klinicheskoe znachenie preparata nootropil»*. Moskva, 15.12.1976. Cauterick, Brussele, Belgium. 1976:54–58. (In Russ.).
- Panteleeva G.P., Makeeva V.L. Mesto nootropnyh preparatov v terapii nejrolepticheskogo parkinsonizma. *Materialy simpoziuma «Patogenez, klinika i lechenie parkinsonizma»*. Tezisy докладов. М., 1978:243–246. (In Russ.).
- Verigo N.N. Primenenie vycokih doz tanakana v terapii kognitivnyh funkcij pri shizofrenii. *Materialy konferencii molodyh uchenykh psichiatrov Rossii «Prakticheskoe zdorov'e naseleniya Rossii»*. М., 2001:168–169. (In Russ.).
- Kontsevoi V.A., Rotshtein V.G., Bogdan M.N., Ryakhovskii V.V. Pantogam in daily psychiatric practice. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;107(12):34–40. (In Russ.).
- Avedisova A.S., Borodin V.I., Mironova N.V. Pantocalcin's efficacy as a side-effects corrector in therapy of schizophrenia. *Psichiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2011;13(2):10–14. (In Russ.).
- Dzhuga N.P., Kozlovskij V.L., Popov M.Ju. Vlijanie gopantenovoj kisloty i glitsina na effektivnost' galoperidola pri terapii patsientov s paranoidnoj shizofreniej. *Psichiatrija i psihofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina*. 2012;14(2):23–29. (In Russ.).
- Dorofejkova M.V., Petrova N.N. Narusheniya kognitivnyh funktsij pri shizofrenii i ih korrektsija. *Sovremennaja terapija psichicheskikh rasstrojstv*. 2015;1:2–9. (In Russ.).
- Kopelevich V.M. Pantogam aktiv — innovatsionnyi preparat na osnove ratsemata gomopantotenovoi kisloty s nootropnym, neiroprotektornym i protivosudorozhnyim deistviem. V kn.: *Pantogam i Pantogam aktiv. Klinicheskoe primenenie i fundamental'nye issledovaniya*. Pod red. V.M. Kopelevicha. М.: Triada-farm. 2009:96–103. (In Russ.).
- Koval'ov G.I. Rol' retseptornogo komponenta v nejrohimičeskom mehanizme dejstvija Pantogama i Pantogam aktiv. V kn.: *Pantogam® i Pantogam aktiv®. Klinicheskoe primenenie i fundamental'nye issledovaniya*. Pod red. V.M. Kopelevicha. М.: Triada-farm, 2009:129–139. (In Russ.).

19. Ковалев Г.И., Старикова Н.А. Пантогам актив®: механизм фармакологического действия. *Русский медицинский журнал. Психиатрия*. 2010;26:1538.
20. Медведев В.Э., Израелян А.Ю., Гушанская Е.В., Фролова В.И. Оптимизация терапии негативных расстройств при шизофрении рацематом гопантенной кислоты. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2013;15(6):30–37.
21. Медведев В.Э., Фролова В.И., Гушанская Е.В., Израелян А.Ю. Аугментация антипсихотической терапии при шизофрении D-, L-гопантенной кислотой. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(8):28–34. doi: 10.17116/jnevro20151158128-34
22. Breier A. Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis. *Br. J. Psychiatry*. 1999;174(37):16–18.
23. Waldo M.C., Carey G., Myles-Worsley M., Cawthra E., Adler L.E., Nagamoto H.T., Wender P., Byerley W., Plaetke R., Freedman R. Codistribution of a sensory gating deficit and schizophrenia in multi-affected families. *Psychiatr. Res*. 1991;39:257–268.
24. Малин Д.И., Козырев В.В., Равилов Р.С. Экстрапирамидные побочные эффекты нейролептиков: классификация и современные способы лечения. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2001;3(6):12–21.
25. Jimenez F.J., Orti-Pareja M., Ayuso-Peralta L. Druginduced parkinsonism in a movement disorders unit: a fouryears survey. *Parkinsonism Rel. Disord*. 1996;2:145–149.
26. Sachdev P. The epidemiology of drug-induced akathisia: part 1. Acute akathisia. *Schizophr. Bull*. 1996;21:431–449.
27. Дробижев М.Ю., Калинина Е.В., Антохин Е.В., Сорокина Е.Ю. Практика применения антипсихотиков и корректоров в психиатрии. Первые результаты программы АНКОРПСИ (АНтипсихотики и КОРректоры в ПСИхиатрии). *Социальная и клиническая психиатрия*. 2015;25(2):65–79.
28. Carlsson A. Pharmacological properties of presynaptic dopamine receptor agonists. *Psychopharmacol (Suppl.)*. 1985;2:31–38.
29. Плотникова Е.В. Лекарственно-индуцированные двигательные расстройства при шизофрении. *Таврический медико-биологический вестник*. 2009;12(1)(45):192–199.
30. Левин О.С., Шиндряева Н.Н., Аникина М.А. Лекарственный паркинсонизм. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(8):76–81.
31. Катунина Е.В., Мрыхина Е.А., Аванесова О.В., Макарова А.А., Абдурахманова Е.К., Гридякин В.И. Применение Пантогама актив в комплексном лечении дистонических гиперкинезов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(11, вып. 2):57–61.
32. Тиганов А.С., Пантелеева Г.П., Абрамова Л.И., Бологов П.В., Кананович П.С., Омельченко М.А., Никифорова И.Ю. Дифференцированный подход к усовершенствованию методов предупреждения и коррекции нейролептических побочных экстрапирамидных расстройств препаратом Пантогам актив у больных шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2):72–80. doi: 10.17116/jnevro20171172172-80
- Kovalev G.I., Starikova N.A. Pantogam aktiv®: mekhanizm farmakologicheskogo dejstviya. *Russkij meditsinskij zhurnal. Psihiatriya*. 2010;26:1538. (In Russ.).
- Medvedev V.E., Israelyan A.Yu., Gushanskaya E.V., Frolova V.I. Optimization of the treatment of negative symptoms schizophrenia with hopantenic acid racemate. *Psihiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2013;15(6):30–37. (In Russ.).
- Medvedev V.E., Frolova V.I., Gushanskaja E.V., Israeljan A.Ju. Augmentatsija antipsihoticheskoj terapii pri shizofrenii D-, L-gopantenoj kislotoj. *Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(8):28–34. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20151158128-34
- Breier A. Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis. *Br. J. Psychiatry*. 1999;174(37):16–18.
- Waldo M.C., Carey G., Myles-Worsley M., Cawthra E., Adler L.E., Nagamoto H.T., Wender P., Byerley W., Plaetke R., Freedman R. Codistribution of a sensory gating deficit and schizophrenia in multi-affected families. *Psychiatr. Res*. 1991;39:257–268.
- Malin D.I., Kozyrev V.V., Ravilov R.S. Ekstrapiramidnye pobochnye efekty nejroleptikov: klassifikatsija i sovremennye sposoby lechenija. *Psihiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2001;3(6):12–21. (In Russ.).
- Jimenez F.J., Orti-Pareja M., Ayuso-Peralta L. Druginduced parkinsonism in a movement disorders unit: a fouryears survey. *Parkinsonism Rel. Disord*. 1996;2:145–149.
- Sachdev P. The epidemiology of drug-induced akathisia: part 1. Acute akathisia. *Schizophr. Bull*. 1996;21:431–449.
- Drobizhev M.Ju., Kalinina E.V., Antohin E.V., Sorokina E.Ju. Praktika primenenija antipsihotikov i korrektorov v psihiatrii. Pervye rezul'taty programmy ANKORPSI (ANTipsihotiki i KORrektory v PSIhiatrii). *Sotsial'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2015;25(2):65–79. (In Russ.).
- Carlsson A. Pharmacological properties of presynaptic dopamine receptor agonists. *Psychopharmacol (Suppl.)*. 1985;2:31–38.
- Plotnikova E.V. Lekarstvenno-indutsirovannye dvigatel'nye rasstrojstva pri shizofrenii. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2009;12(1)(45):192–199. (In Russ.).
- Levin O.S., Shindrjaeva N.N., Anikina M.A. Lekarstvennyj parkinsonizm. *Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(8):76–81. (In Russ.).
- Katunina E.A., Malykhina E.A., Avanesova O.V., Makarova A.A., Abdurakhmanova E.K., Gridiakin V.I. Pantogam active in the complex treatment of dystonic hyperkineses. *Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(11; vyp. 2):57–61. (In Russ.).
- Tiganov A.S., Panteleyeva G.P., Abramova L.I., Bologov P.V., Kananovich P.S., Omelchenko M.A., Nikiforova I.Yu. A differential approach to the improvement of prevention and correction of neuroleptic side extrapyramidal disorders with Pantogam active in patients with schizophrenia. *Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(2):72–80. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20171172172-80

Абрамова Лилия Ивановна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ

E-mail: L_Abramova@rambler.ru

Пантелеева Галина Петровна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник-консультант, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ

E-mail: gpanteleyeva@yandex.ru

Abramova Liliya — PhD, MD, doctor of medical sciences, leading researcher, department for the study of endogenous mental disorders and affective conditions, FSBSI MHRC, Moscow, RF

E-mail: L_Abramova@rambler.ru

Panteleyeva Galina — PhD, MD, professor, doctor of medical sciences, principal researcher associate-consultant, department for the study of endogenous mental disorders and affective conditions, FSBSI MHRC, Moscow, RF

E-mail: gpanteleyeva@yandex.ru

Дата поступления 18.05.2017

Дата принятия 20.06.2017

УДК 81'37:616.89

Понятия «нервной конституции» и «единого психоза» в концепции W. Griesinger**The notion of «nervous constitution» and «unitary psychosis» in the concept of W. Griesinger**

Пятницкий Н.Ю.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Pyatnitskiy N.Yu.

FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF



78



В статье анализируется сформулированное W. Griesinger понятие «нервной конституции» с характерными транстипологическими психическими признаками индивидуального предрасположения к психическим расстройствам. Отдельно W. Griesinger рассматривал второй тип предрасположения к психическим заболеваниям — с характерной эмоциональной «холодностью». Обсуждается учение о едином болезненном процессе, согласно которому различные формы психической патологии являются только его стадиями, сторонником которого был W. Griesinger, впоследствии обозначенное понятием «единого психоза».

Ключевые слова: В. Гризингер (W. Griesinger); психические расстройства; предрасположение; нервная конституция; единый психоз; депрессия; меланхолия

The notion of «nervous constitution» with transtypological mental signs of individual predisposition to mental disorders and considered by W. Griesinger separately the second type of predisposition to mental disorders with emotional «coldness» are analyzed. The doctrine of unitary illness process according to which the different forms of mental disorders are only its stages that was supported by W. Griesinger is discussed. Afterwards this doctrine was defined as «unitary psychosis».

Keywords: W. Griesinger; mental disorders; predisposition; nervous constitution; unitary psychosis; depression; melancholia

Wilhelm Griesinger (1817–1868), немецкий интернист и психиатр, считается одним из основателей современной научной психиатрии. Вместе с тем психиатрия оставила мрачный след в его биографии: отец W. Griesinger, управляющий больницей в Штутгарте, был убит душевнобольным, семейным учителем музыки.

Поступив в университет Тюбингена для изучения медицины, политически очень ангажированный W. Griesinger вступил в конфликт с профессурой и администрацией университета: он обвинял преподаваемую в Тюбингене «романтическую» медицину в спекулятивности и отказался слушать лекции по психиатрии «натурфилософа» Карла Августа фон Эшенмайера, отдав предпочтение лекциям физиолога Йоханнеса Мюллера. За это W. Griesinger был на год отлучен от университета, что, однако, не помешало ему защитить через год диссертацию по дифтерии. Для расширения клинических

знаний W. Griesinger побывал в Париже, где на него большое впечатление произвел Франсуа Мажанди, автор первого учебника по физиологии. В 1840 г., будучи уже практикующим врачом, W. Griesinger принял предложение Альберта Целлера, директора психиатрической лечебницы в Виннентале, занять место врача. После двух лет работы в психиатрической лечебнице W. Griesinger вновь вернулся к деятельности врача общей практики в Штутгарте, но вскоре перешел в медицинскую клинику Тюбингена, где в том же году защитил докторскую диссертацию (Habilitationarbeit) и занял должность приват-доцента на кафедре патологии и медицинской истории. В 1845 г. был опубликован учебник психиатрии W. Griesinger «Патология и терапия психических болезней» [1]. Впоследствии W. Griesinger был директором университетской клиники в Киле, где занимался нейроанатомическими исследованиями, затем, покинув вре-

ние бредовых феноменов [25], формулируя концепцию протогенетического «примордиального» бреда, т.е. происходящего прямо из церебрального расстройства и наблюдающегося при всех формах душевных заболеваний, включая манию и меланхолию. Обратившись к французскому термину «невропатическая» диспозиция, W. Griesinger [23] подчеркивает, что явления психических болезней обладают единством с нервными болезнями, откуда и следует верность «невропатического» понимания. Невропатическая диспозиция, согласно W. Griesinger [23], не должна пониматься как «специально психопатическая», при ней идет речь не только о чисто душевных, психических аномалиях, но и об эпилепсии, истерии, ипохондрии, хорее, параличах, хронической головной боли и «общей нервной раздражительности».

Для W. Griesinger, помимо «раздражительной слабости», важнейший признаком психической аномалии при невропатии становится «*Gemuthsdefect*», «дефект сердечности», «дефект этических чувств» (соответствует дефекту «моральной чувствительности» В.А. Morel [24], «*sens affectiv*» J. Guislain [10, 11] и «духовной холодности» в ранней работе W. Griesinger [5]). При этом W. Griesinger [23] отмечает распространенность и неспецифичность этого свойства: «Много таких людей мы встречаем в жизни, их много среди преступников. Это могут быть очень спокойные люди во всех жизненных ситуациях, но спокойные не из-за внутренней гармонии и внутренней позиции, а из-за холодности, которая представляется другим людям непонятной и приводит их в отчаяние... многие из таких холодных людей остаются таковыми всю жизнь, они не душевнобольные, нужно еще что-то, чтобы развилась душевная болезнь».

Таким образом, у W. Griesinger намечаются два различных типа «невропатов». Первый тип, отличающийся общей «диссоциированностью», «расщепленностью», непредсказуемостью аномальных реакций, — это так называемая «нервная конституция» на основе «раздражительной слабости». Второй тип, «спокойный во всех ситуациях» за счет эмоциональной «холодности», или дефекта «сопереживания», близок к этически дефектному варианту «морального помешательства» J. Prichard [26]. Если при «раздражительной слабости» наблюдается отчетливо повышенная уязвимость личности к психиче-

ским заболеваниям, то уязвимость «спокойных» душевно холодных, которых и так «много встречается в жизни» [23], не столь очевидна.

Последние опубликованные в 1868 г. работы W. Griesinger [27, 28] посвящены описанию феномена навязчивого «мудрствования» (термин «*Gruebeln*» предложил один из пациентов), на два года позже описания J. Falret «помешательства сомнений» [цит. по 29], и феномену «полового влечения к своему полу». Носителей последнего влечения при отсутствии влечения к противоположному полу W. Griesinger относил к невропатом и полагал, что некоторые из них страдают скрытой⁹ (*versteckte*) или явной эпилепсией. W. Griesinger [30] придерживался расширенной концепции эпилепсии и рассматривал многих «предполагаемых ипохондриков и истериков» как страдающих эпилепсией.

К третьему изданию своего учебника [31], опубликованному уже посмертно в 1871 г., W. Griesinger успел написать новое предисловие, датированное 1867 г., в котором предупредил, что ввиду недостатка времени для переработки учебника он решил оставить без изменений содержание учебника и, соответственно, свою концепцию «нервной конституции» и стадийности форм психической патологии, начинающейся с депрессивных расстройств. Но и без упомянутой переработки главы даже первого издания учебника W. Griesinger, посвященные психопатологии, отличаются современным звучанием, а кажущиеся устаревшими названия психических расстройств сопровождаются таким описанием, которое позволяет по-новому подойти к пониманию диагнозов настоящего времени. Чрезвычайно актуальными оказываются также требования W. Griesinger [1, 2, 31] «персонального» подхода к больному, диагностика с учетом средовых, наследственных, конституциональных, климатических, психических и других факторов, впоследствии названная Е. Kretschmer [32] «мердимерсиональной»; концепция «отвлекающей» психотерапии и тщательный анализ всех «за и против» различной структуры психиатрических больниц. Еще одним подтверждением того, что взгляды W. Griesinger во многом не устарели, служит постоянное обращение к концепции «единого психоза», ее возрождение и непрекращающееся обновление [33–35].

ЛИТЕРАТУРА

1. Griesinger W. Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten fuer Aerzte und Studierende. Stuttgart: Verlag von Adolph Krabbe, 1845.
2. Griesinger W. Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten fuer Aerzte und Studierende. Zweite, umgearbeitete Auflage. Stuttgart: Verlag von Adolph Krabbe, 1861.
3. Griesinger W. Ueber psychische Reflexactionen. (Mit einem Blick auf das Wesen der psychischen Krankheiten) (1843). Wilhelm Griesinger's gesammelte Abhandlungen. Erster Band. Psychiatrische und Nervenpathologische Abhandlungen. Berlin: Verlag von August Hirschwald, 1872:3–45.
4. Griesinger W. Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten fuer Aerzte und Studierende. Stuttgart: Verlag von Adolph Krabbe, 1845.
5. Griesinger W. Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten fuer Aerzte und Studierende. Zweite, umgearbeitete Auflage. Stuttgart: Verlag von Adolph Krabbe, 1861.
6. Griesinger W. Ueber psychische Reflexactionen. (Mit einem Blick auf das Wesen der psychischen Krankheiten) (1843). Wilhelm Griesinger's gesammelte Abhandlungen. Erster Band. Psychiatrische und Nervenpathologische Abhandlungen. Berlin: Verlag von August Hirschwald, 1872:3–45.

⁹ До W. Griesinger о скрытой эпилепсии (как и скрытой истерии и ипохондрии) упоминал В.А. Morel [24].

4. Birnbaum K. Geschichte der psychiatrischen Wissenschaft. In: *Handbuch der Geisteskrankheiten* (Herausgeb. von O. Bumke). Erster Band. Allgemeiner Teil 1. Berlin: Verlag von Julius Springer, 1928;11–49.
5. Griesinger W. Neue Beitrage zur Physiologie und Pathologie des Gehirns (1844). Wilhelm Griesinger's gesammelte Abhandlungen. Erster Band. Psychiatrische und Nervenpathologische Abhandlungen. Berlin: Verlag von August Hirschwald, 1872;46–79.
6. Collée M., Quétel C. Histoire des maladies mentales. Paris: Presses universitaires de France, 1987.
7. Kretschmer E. Koerperbau und Charakter. Zweite, vermehrte und verbesserte Auflage. Berlin: Verlag von Julius Springer, 1922.
8. Cullen W. First lines of the practice of Physic. A new edition, corrected and enlarged. In four volumes. Vol. 4. Edinburgh: Printed for C. Elliot, Edinburgh, And C. Elliot, T. Kay & Co. et N 332, Dr Cullen's Head, Strand, London. M DCC LXXXIX.[1789].
9. Esquirol J.E.D. Des maladies mentales consideres sous les rapports medical, hygienique et medico-legal. Paris: Chez J.-B. Baillere, Libraire de l'Academie royale de medicine, 1838. Tome premier 678, tome second 864.
10. Guislain J. Traite sur l'alienation mental et sur les hospices des alienes. Tom premier. Amsterdam: Chez J. van der Hey et fils et les heritiers H. Gartman, 1826.
11. Guislain J. Traite sur le phrenopathies, ou doctrine nouvelle des maladies mentales, basee sur des observations pratiques et statistiques, et l'etude de causes, de la nature, des symptoms, du uditorium, du diagnostic et du traitement de ses affections. Bruxelles: Etablissement encyclographique, chez M.M. Treuttel et Wuertz, 1833.
12. Heinroth J.Ch. Lehrbuch der Stoerungen des Seelenlebens oder der Seelenstoerungen und ihrer Behandlung. Vom rationalen Standpunkt aus entworfen. Erster oder theoretischer Theil. Leipzig: Verlag Fr. Chr. Wilh. Vogel, 1818.
13. Ban Th.A. From melancholia to depression: a history of diagnosis and treatment. International Network for the History of Neuropsychopharmacology, 2014.
14. Zeller A. Bericht ueber die Heilanstalt Winnenthal vom 1. Maerz 1834 bis 28. Februar 1837. *Beilage zur Medizinischen Korrespondenzblatt des Wuerttembergischen Aertzlichen Vereins*. 1837;3(30):321.
15. Pinel Ph. Traite medico-philosophique sur l'alienation mentale, ou la manie. Chez Richard, Caille et Ravier, Libraires, Paris, AN IX (1800–1801). Reproduit l'edition originale, Collection Monumenta Medica, 1965.
16. Пятницкий Н.Ю. Номиналистические аспекты клинической психопатологии: предрасположенность к психическим заболеваниям, концепция «почвы» и «диатезического помешательства» V. Magnan–P. Legrain. *Психическое здоровье*. 2009;37(6):57–66.
17. Chiarugi V. (Della Pazzia in Genere e in Specie con Una Centuria di Ozzervazioni. 3 volumes. Florence: Carlieri; 1793–1794) Abhandlung ueber den Wahnsinn ueberhaupt und insbesondere, nebst einer Centurie von Beobachtungen. (Eine freie Uebersetzung aus dem Italianischen) Erster Teil. Ueber den Wahnsinn ueberhaupt. Leipzig: Georg David Meyer, 1795.
- Birnbaum K. Geschichte der psychiatrischen Wissenschaft. In: *Handbuch der Geisteskrankheiten* (Herausgeb. von O. Bumke). Erster Band. Allgemeiner Teil 1. Berlin: Verlag von Julius Springer, 1928;11–49.
- Griesinger W. Neue Beitrage zur Physiologie und Pathologie des Gehirns (1844). Wilhelm Griesinger's gesammelte Abhandlungen. Erster Band. Psychiatrische und Nervenpathologische Abhandlungen. Berlin: Verlag von August Hirschwald, 1872;46–79.
- Collée M., Quétel C. Histoire des maladies mentales. Paris: Presses universitaires de France, 1987.
- Kretschmer E. Koerperbau und Charakter. Zweite, vermehrte und verbesserte Auflage. Berlin: Verlag von Julius Springer, 1922.
- Cullen W. First lines of the practice of Physic. A new edition, corrected and enlarged. In four volumes. Vol. IV. Edinburgh. Printed for C. Elliot, Edinburgh, And C. Elliot, T. Kay & Co. et N 332, Dr Cullen's Head, Strand, London. M DCC LXXXIX.[1789].
- Esquirol J.E.D. Des maladies mentales consideres sous les rapports medical, hygienique et medico-legal. Paris: Chez J.-B. Bailiere, Libraire de l'Academie royale de medicine, 1838. Tome premier 678, tome second 864.
- Guislain J. Traite sur l'alienation mental et sur les hospices des alienes. Tom premier. Amsterdam: Chez J. van der Hey et fils et les heritiers H. Gartman, 1826.
- Guislain J. Traite sur le phrenopathies, ou doctrine nouvelle des maladies mentales, basee sur des observations pratiques et statistiques, et l'etude de causes, de la nature, des symptoms, du uditorium, du diagnostic et du traitement de ses affections. Bruxelles: Etablissement encyclographique, chez M.M. Treuttel et Wuertz, 1833.
- Heinroth J.Ch. Lehrbuch der Stoerungen des Seelenlebens oder der Seelenstoerungen und ihrer Behandlung. Vom rationalen Standpunkt aus entworfen. Erster oder theoretischer Theil. Leipzig: Verlag Fr. Chr. Wilh. Vogel, 1818.
- Ban Th.A. From melancholia to depression: a history of diagnosis and treatment. International Network for the History of Neuropsychopharmacology, 2014.
- Zeller A. Bericht ueber die Heilanstalt Winnenthal vom 1. Maerz 1834 bis 28. Februar 1837. *Beilage zur Medizinischen Korrespondenzblatt des Wuerttembergischen Aertzlichen Vereins*. 1837;3(30):321.
- Pinel Ph. Traite medico-philosophique sur l'alienation mentale, ou la manie. Chez Richard, Caille et Ravier, Libraires, Paris, AN IX (1800–1801). Reproduit l'edition originale, Collection Monumenta Medica, 1965.
- Pyatnitskiy N.Ju. Nominalistic aspects of clinical psychopathology: predisposition to mental illness, V. Magnan–P. Legrain's concept of «ground» and «madness diathesique». *Psichicheskoe zdorov'e*. 2009;37(6):57–66. (In Russ.).
- Chiarugi V. (Della Pazzia in Genere e in Specie con Una Centuria di Ozzervazioni. 3 volumes. Florence: Carlieri; 1793–1794) Abhandlung ueber den Wahnsinn ueberhaupt und insbesondere, nebst einer Centurie von Beobachtungen. (Eine freie Uebersetzung aus dem Italianischen) Erster Teil. Ueber den Wahnsinn ueberhaupt. Leipzig: Georg David Meyer, 1795.

18. Willis Th. (De Anima brutorum ([1672]). Two discourses concerning the soul of brutes which is that of the vital and sensitive of man. The first is physiological, shewing the nature, parts, powers, and affections of the same. The other is pathological, which unfolds the diseases which affect it and its primary seat; to wit, the brain and nervous stock, and treats of their cures: with copper cuts. Englished by S. Pordage, student in physick. London: printed for Thomas Dring at the Harrow near Chancery-Lane End in Fleetstreet Ch. Harper at the Flower-de-Luce against St. Dunstan's Church in Fleet-street, and John Leigh at Stationers-Hall, 1683.
19. Cullen G. Synopsis Nosologiae Methodicae. Genera morborum. Praecipua definite, additis speciebus cum harum ex sauvagesio synonymis. Pars Quinta. Editio tertia, emendate et plurimum aucta. Duobis Tomis. Tom 2. Edinburgi. Prostant venales apud Gulielmum Creech, et Londini, apud Thomam Cadell, et Johannem Murray, Bibliopolas. M, DCC, LXXX. [1780].
20. Aretaeus, the Cappadocian. On the causes and symptoms of chronic disease. In: *The extant works of Aeraeus, the cappadocian*. By Aretaeus. Ed. by Francis Adams L.L.D. (trans.). Boston Milford House Inc., 1972:293–510.
21. Пятницкий Н.Ю. Номиналистические аспекты клинической психопатологии: предрасположенность к психическим расстройствам, концепции «нервной конституции» W. Griesinger и «морального помешательства» J.C. Prichard. *Психическое здоровье*. 2009;42(11):71–77.
22. Herbart J.F. Lehrbuch zur Psychologie. Koenigsberg und Leipzig. bey August Wilhelm Unzer, 1816.
23. Griesinger W. Vortrag zur Eroeffnung der Klinik fuer Nerven- und Geisteskrankheiten in der Koenigl. Charite in Berlin (1866). Wilhelm Griesinger's gesammelte Abhandlungen. Erster Band. Psychiatrische und Nervenpathologische Abhandlungen. Berlin: Verlag von August Hirschwald, 1872:107–126.
24. Morel B.A. Traité des maladies mentales. Paris: Librairie Victor Masson, 1860.
25. Griesinger W. Vortrag zur Eroeffnung der psychiatrischen Klinik zu Berlin (1867) Wilhelm Griesinger's gesammelte Abhandlungen. Erster Band. Psychiatrische und Nervenpathologische Abhandlungen. Berlin: Verlag von August Hirschwald, 1872:127–151.
26. Prichard J.C. A treatise on insanity and other disorders affecting the mind. London: Sherwood, Gilbert and Piper, 1835.
27. Griesinger W. Ueber einen wenig bekannten psychopathischen Zustand (1868). Wilhelm Griesinger's gesammelte Abhandlungen. Erster Band. Psychiatrische und Nervenpathologische Abhandlungen. Berlin: Verlag von August Hirschwald, 1872:180–191.
28. Griesinger W. Vortrag zur Eroeffnung der psychiatrischen Klinik zu Berlin (fuer das Sommer-Semester 1868). Gehalten am 1. Mai 1868. Wilhelm Griesinger's gesammelte Abhandlungen. Erster Band. Psychiatrische und Nervenpathologische Abhandlungen. Berlin: Verlag von August Hirschwald, 1872:192–214.
29. Pelicier Y. Histoire de la Psychiatrie. Paris: Presses universitaires de France, 1990.
30. Griesinger W. Ueber einige epileptoide Zustaende (1867). Wilhelm Griesinger's gesammelte Abhandlungen. Erster Band. Psychiatrische und Nervenpathologische Abhandlungen. Berlin: Verlag von August Hirschwald, 1872:163–179.
31. Griesinger W. Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten fuer Aerzte und Studierende. Dritte Auflage. Braunschweig: Verlag von Friedrich Wreden, 1871.
32. Kretschmer E. Koerperbau und Charakter. Zweite, vermehrte und verbesserte Auflage. Berlin: Verlag von Julius Springer, 1922.
- Willis Th. (De Anima brutorum ([1672]). Two discourses concerning the soul of brutes which is that of the vital and sensitive of man. The first is physiological, shewing the nature, parts, powers, and affections of the same. The other is pathological, which unfolds the diseases which affect it and its primary seat; to wit, the brain and nervous stock, and treats of their cures: with copper cuts. Englished by S. Pordage, student in physick. London: printed for Thomas Dring at the Harrow near Chancery-Lane End in Fleetstreet Ch. Harper at the Flower-de-Luce against St. Dunstan's Church in Fleet-street, and John Leigh at Stationers-Hall, 1683.
- Cullen G. Synopsis Nosologiae Methodicae. Genera morborum. Praecipua definite, additis speciebus cum harum ex sauvagesio synonymis. Pars Quinta. Editio tertia, emendate et plurimum aucta. Duobis Tomis. Tom 2. Edinburgi. Prostant venales apud Gulielmum Creech, et Londini, apud Thomam Cadell, et Johannem Murray, Bibliopolas. M, DCC, LXXX. [1780].
- Aretaeus, the Cappadocian. On the causes and symptoms of chronic disease. In: *The extant works of Aeraeus, the cappadocian*. By Aretaeus. Ed. by Francis Adams L.L.D. (trans.). Boston Milford House Inc., 1972:293–510.
- Pyatnitskiy N.Ju. Nominalistic aspects of clinical psychopathology: predisposition to mental illness, W. Griesinger's concept of «nervous constitution» and J. Prichard's concept of «moral insanity». *Psichicheskoe zdorov'e*. 2009;42(11):71–77. (In Russ.).
- Herbart J.F. Lehrbuch zur Psychologie. Koenigsberg und Leipzig. bey August Wilhelm Unzer, 1816.
- Griesinger W. Vortrag zur Eroeffnung der Klinik fuer Nerven- und Geisteskrankheiten in der Koenigl. Charite in Berlin (1866). Wilhelm Griesinger's gesammelte Abhandlungen. Erster Band. Psychiatrische und Nervenpathologische Abhandlungen. Berlin: Verlag von August Hirschwald, 1872:107–126.
- Morel B.A. Traité des maladies mentales. Paris: Librairie Victor Masson, 1860.
- Griesinger W. Vortrag zur Eroeffnung der psychiatrischen Klinik zu Berlin (1867) Wilhelm Griesinger's gesammelte Abhandlungen. Erster Band. Psychiatrische und Nervenpathologische Abhandlungen. Berlin: Verlag von August Hirschwald, 1872:127–151.
- Prichard J.C. A treatise on insanity and other disorders affecting the mind. London: Sherwood, Gilbert and Piper, 1835.
- Griesinger W. Ueber einen wenig bekannten psychopathischen Zustand (1868). Wilhelm Griesinger's gesammelte Abhandlungen. Erster Band. Psychiatrische und Nervenpathologische Abhandlungen. Berlin: Verlag von August Hirschwald, 1872:180–191.
- Griesinger W. Vortrag zur Eroeffnung der psychiatrischen Klinik zu Berlin (fuer das Sommer-Semester 1868). Gehalten am 1. Mai 1868. Wilhelm Griesinger's gesammelte Abhandlungen. Erster Band. Psychiatrische und Nervenpathologische Abhandlungen. Berlin: Verlag von August Hirschwald, 1872:192–214.
- Pelicier Y. Histoire de la Psychiatrie. Paris: Presses universitaires de France, 1990.
- Griesinger W. Ueber einige epileptoide Zustaende (1867). Wilhelm Griesinger's gesammelte Abhandlungen. Erster Band. Psychiatrische und Nervenpathologische Abhandlungen. Berlin: Verlag von August Hirschwald, 1872:163–179.
- Griesinger W. Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten fuer Aerzte und Studierende. Dritte Auflage. Braunschweig: Verlag von Friedrich Wreden, 1871.
- Kretschmer E. Koerperbau und Charakter. Zweite, vermehrte und verbesserte Auflage. Berlin: Verlag von Julius Springer, 1922.

33. Снежневский А.В. О нозологии психических расстройств. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1975;75(1):138–143.
34. Штернберг Э.Я. Учение о едином психозе в прошлом и настоящем. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1973;73(9):1403–1409.
35. Berrios G.E., Beer D. The notion of unitary psychosis: a conceptual history. *History of Psychiatry*. 1994;(5):13–36. doi: 10.1177/0957154X9400501702
- Snezhnevskij A. V. O nozologii psihicheskikh rasstrojst. *Zhurnal nevropatologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 1975;75(1):138–143. (In Russ.).
- Shternberg Je.Ja. Uchenie o edinom psihoze v proshlom i nastojashhem. *Zhurnal nevropatologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 1973;73(9):1403–1409. (In Russ.).
- Berrios G.E., Beer D. The notion of unitary psychosis: a conceptual history. *History of Psychiatry*. 1994;(5):13–36. doi: 10.1177/0957154X9400501702

Пятницкий Николай Юрьевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ

E-mail: piatnits09@mail.ru

Pyatnitsky Nikolay — PhD, MD, candidate of medical sciences, leading researcher, FSBSI MHRC, Moscow, RF

E-mail: piatnits09@mail.ru

Дата поступления 15.06.2017

Дата принятия 20.06.2017

Вклад Р.А. Наджарова в научную и практическую психиатрию

R.A. Nadzarov: The contribution in scientific and practical psychiatry

Ястребов В.С.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Yastrebov V.S.

FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF



86

Памятные даты. Рубен Александрович Наджаров: 90 лет со дня рождения

Приводятся основные этапы научной и творческой деятельности известного отечественного психиатра, крупного ученого, профессора, члена-корреспондента Академии медицинских наук Р.А. Наджарова. Отмечается его вклад в развитие научной и практической психиатрии, в учение о шизофрении. Дается краткая характеристика его основных публикаций, выполненных за период работы на кафедре психиатрии Института усовершенствования врачей, в Институте психиатрии, в последующем в Научном центре психического здоровья Академии медицинских наук. Подчеркивается комплексный подход к изучению типа течения и клинических характеристик шизофрении, междисциплинарный характер проводимых по этой проблеме исследований, результаты которых послужили основой для отечественной и международной классификации болезней.

Ключевые слова: история психиатрии; шизофрения; систематика шизофрении; тип течения болезни; ее исходы

The main stages of scientific and creative activity of professor R.A. Nadzarov, the famous Russian psychiatrist, a prominent scientist, corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences are given. His contribution to the development of scientific and practical psychiatry, to the teaching of schizophrenia is noted. It gives a brief description of his main publications, performed during the period of his work at the Department of Psychiatry of the Institute for Advanced Training of Physicians, at the Institute of Psychiatry, later in the Scientific Center for Mental Health of the Academy of Medical Sciences. An integrated approach to the study of the type of flow and the clinical characteristics of schizophrenia is emphasized, the interdisciplinary nature of the studies conducted on this issue, the results of which served as the basis for the domestic and international classification of diseases.

Keywords: history of psychiatry; schizophrenia; systematics of schizophrenia; disease course; outcomes

В отечественной и зарубежной психиатрии имя Р.А. Наджарова связано с представлением о крупном ученом, тонком клиницисте, ведущем специалисте в области клинической психиатрии и систематике психических заболеваний, а также учения о шизофрении. Эти характеристики способствовали признанию его несомненного авторитета среди психиатров всего мира.

Для представления о характере деятельности Р.А. Наджарова в научной и практической психиатрии, с нашей точки зрения, целесообразно привести сведения о его работе в психиатрических учреждениях научного и прикладного профиля. Свою профессиональную деятельность Рубен Александрович начинал с ординатора Тамбовской областной психиатрической больницы (1949–1952), после чего в течение трех лет учился в аспирантуре на кафедре психиатрии Центрального института усовершенствования врачей в Москве (1952–1955), где защитил кандидатскую диссертацию; кафедрой психиатрии в то время заведовал А.В. Снежневский. В течение последующих двух лет (1955–1956) работал младшим научным сотрудником Института психиатрии МЗ РСФСР, затем ассистентом кафедры пси-

хиатрии Центрального института усовершенствования врачей (1956–1957). С 1957 по 1958 г. Р.А. Наджаров был председателем специализированного ВТЭК социального обеспечения Ленинградского района Москвы. С 1958 г. Рубен Александрович возвратился к научной и педагогической деятельности, работая младшим, а затем старшим научным сотрудником Института психиатрии МЗ СССР (1958–1962). В 1962–1963 гг. был доцентом ЦИУ. С 1963 г. Р.А. Наджаров перешел в Институт психиатрии АМН СССР, где работал заведующим клиническим отделением, заместителем директора по научной работе, а с 1982 г. заместителем директора по научной работе ВНЦПЗ АМН СССР, директором Института клинической психиатрии этого же научного центра. Из приведенных сведений видно, что на протяжении более трех десятилетий научная деятельность Р.А. Наджарова проходила совместно с А.В. Снежневским. В 1966 г. Р.А. Наджарову было присвоено звание профессора, в 1984 г. он был избран членом-корреспондентом АМН СССР.

Будучи представителем академической психиатрической школы, Р.А. Наджаров [1] в историческом плане определил особенности формирования психиатрии

условий для полноценного, комплексного обследования и лечения больных, успешной их ресоциализации [21]. Подчеркивается, что разное понимание задач психиатрических больниц в нашей стране и за рубежом, большое разнообразие форм стационарной психиатрической помощи объясняется не столько разными экономическими возможностями, сколько различными представлениями в разных странах о сущности психических нарушений. Уделяя должное внимание вопросам психофармакотерапии, Р.А. Наджаров совместно с А.Б. Смулевичем предлагает вести разработку комплекса реабилитационных воздействий на основе тщательного анализа клинических особенностей основного психического заболевания. В частности, отмечается, что при определении дифференцированных реабилитационных программ при шизофрении необходимо учитывать тип течения заболевания, особенности его клинической характеристики, а также исхода болезни [22].

Автору настоящей публикации довелось тесно взаимодействовать с Рубеном Александровичем в течение десяти лет в период своей работы в должности старшего научного сотрудника Института психиатрии АМН, главного врача клиники психиатрии ВНЦПЗ, в последующем заведующего научным отделом этого же научного центра. Это был период интересной, полезной и продуктивной совместной работы. Будучи хорошо знакомым с историей психиатрии, направлениями и современными тенденциями отечественной и зарубежной психиатрии, с текущими проблемами практической психиатрии, Р.А. Наджаров давал сотрудникам института и клиники психиатрии важные квалифицированные советы, предложения, охотно поддерживал инициативы по организации новых, оригинальных современных форм психиатрической помощи. Например, он с большим интересом обсуждал возможность создания в структуре клиники психиатрии ВНЦПЗ полустационара для детей дошкольного возраста, различных форм внебольничной геронтопсихиатрической помощи, принимал участие в организации этих специализированных форм психиатрической помощи [23, 24], которые в дальнейшем получили широкое развитие в учреждениях Москвы и других регионов. Рубен Александрович активно

участвовал в разработке методических подходов к созданию подразделений названного профиля, подчеркивая их важную роль не только для практической, но и научной психиатрии.

Несомненный вклад Р.А. Наджаров внес в создание Института клинической психиатрии ВНЦПЗ АМН СССР, в разработку его научной программы, укомплектование штата научным и практическим персоналом. Немалые сложности при завершении строительства нового институтского и клинического корпуса возникали с необходимым финансированием, обеспечением оборудованием лабораторий и оснащением клиник, с соблюдением строителями инженерно-технических требований при введении корпуса в эксплуатацию. Решение этих и других вопросов стало возможным благодаря известной методичности, требовательности и принципиальности Р.А. Наджарова.

Работающим с Рубеном Александровичем сотрудникам был известен его интерес к художественной литературе. На протяжении нескольких десятилетий он был регулярным подписчиком и читателем основных отечественных и зарубежных литературных журналов. Широкая эрудиция Рубена Александровича в разных областях, обладание несомненным чувством юмора делали его необычайно интересным собеседником. Рубена Александровича Наджарова отличала стройная логика, аналитический склад ума, склонность к комплексному анализу и вместе с тем к предельно четкому, ясному и доходчивому изложению высказываемых им позиций, что способствовало созданию его высокого авторитета у сотрудников и окружающих, восприятию его в качестве общепризнанного педагога, наставника и крупного ученого. Его выступления, доклады, участие в дискуссиях всегда вызывали большой интерес в научной и профессиональной среде.

Описанные личные и профессиональные качества, креативные способности Р.А. Наджарова делали его яркой фигурой, широко известным ученым, популярным педагогом, одним из лидеров отечественной психиатрии второй половины XX столетия.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Наджаров Р.А., Шевчик Г. Основные направления в психиатрии: краткий исторический очерк. *Руководство по психиатрии*. Т. 1. Под ред. академика АМН СССР Г.В. Морозова. Москва. Медицина; 1988;24–51.
2. Каннабих Ю.В. История психиатрии. М.-Л.: Медгиз, 1929.
3. Морозов В.М., Наджаров Р.А. Об истерических симптомах и явлениях навязчивости при шизофрении. *Журнал невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 1956;12:937–941.
4. Наджаров Р.А. Основные этапы учения о шизофрении и ее клинических разновидностях. В кн.: *Шизофрения: Клиника и патогенез*. Под общей редакцией А.В. Снежневского. М.: Медицина; 1969:29–119.

Nadzharov R.A., Shevchik G. Osnovnye napravleniya v psihiatrii: kratkiy istoricheskiy ocherk. *Rukovodstvo po psihiatrii*. T. 1. Pod red. akademika AMN SSSR G.V. Morozova. Moskva. Medicina; 1988;24–51. (In Russ.).

Kannabih Yu.V. Istoriya psihiatrii. M.-L.: Medgiz:1929. (In Russ.).

Morozov V.M., Nadzharov R.A. Ob istericheskikh simptomah i yavleniyah navyazchivosti pri shizofrenii. *Zhurnal nevropat. i psihiatr. im. S.S. Korsakova*. 1956;12:937–941. (In Russ.).

Nadzharov R.A. Osnovnye etapy ucheniya o shizofrenii i eyo klinicheskikh raznovidnostyah. V kn.: *Shizofreniya: Klinika i patogenez*. Pod obschey redakciey A.V. Snezhnevskogo. Moskva: Medicina, 1969:29–119. (In Russ.).

5. Наджаров Р.А. Формы течения. В кн.: *Шизофрения: мультидисциплинарное исследование*. Под ред. А.В. Снежневского. М.: Медицина, 1972:16–76.
6. Наджаров Р.А., Смулевич А.Б. Клинические проявления шизофрении. Формы течения. В кн.: *Руководство по психиатрии*: в 2 т. Т. 1. Под ред. А.В. Снежневского. Москва: Медицина, 1983:304–355.
7. Наджаров Р.А., Цуцурковская М.Я., Концевой В.А., Шахматова-Павлова И.В., Шамонова Л.М. К проблеме систематики шизофрении в свете современных клинко-ка-тамнестических, эпидемиологических и клинко-генеалогических данных. *Журнал невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 1985;1:66–78.
8. Наджаров Р.А. Тиганов А.С., Смулевич А.Б., Шахматов В.Ф., Иванов В.Л. Шизофрения. В кн.: *Руководство по психиатрии*: в 2 т. Под ред. академика АМН СССР Г.В. Морозова. Т. 1. М.: Медицина, 1988:420–485.
9. Снежневский А.В. Шизофрения. Цикл лекций 1964 г. М.: Макс-Пресс, 2008.
10. Снежневский А.В. О течении и нозологическом единстве шизофрении (методика и результаты исследования). *Вестник АМН СССР*. 1966;3:3–10.
11. Снежневский А.В. Формы шизофрении. В кн.: *5-й Всесоюзный съезд невропатологов и психиатров*. Т. 3. М., 1969:468–476.
12. Снежневский А.В. Общепатологическое и нозологическое в клинике шизофрении. *Вестник АМН СССР*. 1971;5:3–6.
13. Снежневский А.В. Nosos et pathos schizophrenias. В кн.: *Шизофрения. Мультидисциплинарное исследование*. Под ред. А.В. Снежневского. М., 1972:5–15.
14. Снежневский А.В. Место клиники в исследовании природы шизофрении. *Журнал невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 1975;9:1340–1345.
15. Наджаров Р.А., Штернберг Э.Я. Клиника и течение шизофрении в возрастном аспекте. *Журнал невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 1975;9:1374–1379.
16. Наджаров Р.А., Жариков Н.М., Циркин С.Ю., Жабленский А. Международное исследование шизофрении по программе ВОЗ. Задачи и методы исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1987;8:1192–1197.
17. Наджаров Р.А. О лечении стелазином хронической шизофрении. *Журнал невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 1962;5:741–745.
18. Наджаров Р.А. О лечении мажептилом хронической шизофрении. *Журнал невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 1962;6:923–927.
19. Наджаров Р.А. Развитие психиатрической помощи в нашей стране за годы советской власти. *Журнал невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1972;12:1767–1773.
20. Снежневский А.В. О некоторых вопросах организации лечебного дела в психиатрической больнице. *Труды института им. П.Б. Ганнушкина*. Вып. 4. М., 1939:27–46.
21. Наджаров Р.А. Психиатрическая больница в свете современных теоретических направлений в психиатрии. *Журнал невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1969;10:1441–1446.
22. Смулевич А.Б., Наджаров Р.А. Лечение, реабилитация, организация помощи больным. В кн.: *Руководство по психиатрии*: в 2 т. Т. 1. Под ред. А.В. Снежневского. М.: Медицина, 1983:398–411.
- Nadzharov R.A. Formy techeniya. V kn.: *Shizofreniya: multidisciplinarnoe issledovanie*. Pod red. A.V. Snezhnevskogo. Moskva: Medicina, 1972:16–76. (In Russ.).
- Nadzharov R.A., Smulevich A.B. Klinicheskie proyavleniya shizofrenii. Formy techeniya. V kn.: *Rukovodstvo po psikiatrii*: v 2 t. T. 1. Pod red. A.V. Snezhnevskogo. Moskva: Medicina, 1983:304–355. (In Russ.).
- Nadzharov R.A., Cuculkovskaya M.Ya., Koncevoy V.A., Shahmatova-Pavlova I.V., Shmaonova L.M. K probleme sistematiki shizofrenii v svete sovremennyh kliniko-katamnestichekikh, epidemio-logicheskikh i kliniko-genealogicheskikh dannyh. *Zhurnal nevropat. i psikiatr. im. S.S. Korsakova*. 1985;1:66–78. (In Russ.).
- Nadzharov R.A. Tiganov A.S., Smulevich A.B., Shahmatov V.F., Ivanov V.L. Shizofreniya. V kn.: *Rukovodstvo po psikiatrii*: v 2 t. Pod red. akademika AMN SSSR. G.V. Morozova. T. 1. Moskva: Medicina, 1988:420–485. (In Russ.).
- Snezhnevskiy A.V. Shizofreniya. Cikel lekciy 1964 g. Moskva: Maks-Press, 2008. (In Russ.).
- Snezhnevskiy A.V. O techenii i nozologicheskom edinstve shizofrenii (metodika i rezultaty issledovaniya). *Vestn. AMN SSSR*. 1966;3:3–10. (In Russ.).
- Snezhnevskiy A.V. Formy shizofrenii. V kn.: *5-y Vsesoyuznyy siezd nevropatologov i psikiatrov*. T. 3. M., 1969:468–476. (In Russ.).
- Snezhnevskiy A.V. Obshepatologicheskoe i nozologicheskoe v klinike shizofrenii. *Vestn. AMN SSSR*. 1971;5:3–6. (In Russ.).
- Snezhnevskiy A.V. Nosos et pathos schizophrenias. V kn.: *Shizofreniya. Multidisciplinarnoe issledovanie*. Pod red. A.V. Snezhnevskogo. M., 1972:5–15. (In Russ.).
- Snezhnevskiy A.V. Mesto kliniki v issledovanii prirody shizofrenii. *Zhurnal nevropat. i psikiatr. im. S.S. Korsakova*. 1975;9:1340–1345. (In Russ.).
- Nadzharov R.A., Shternberg E.Ya. Klinika i techenie shizofrenii v vozrastnom aspekte. *Zhurnal nevropat. i psikiatr. im. S.S. Korsakova*. 1975;9:1374–1379. (In Russ.).
- Nadzharov R.A., Zharikov N.M., Cirkin S.Yu., Zhablenskiy A. Mezhdunarodnoe issledovanie shizofrenii po programme VOZ. Zadachi i metody issledovaniya. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1987;8:1192–1197. (In Russ.).
- Nadzharov R.A. O lechenii stelazinom hronicheskoy shizofrenii. *Zhurnal nevropat. i psikiatr. im. S.S. Korsakova*. 1962;5:741–745. (In Russ.).
- Nadzharov R.A. O lechenii mazheptilom hronicheskoy shizofrenii. *Zhurnal nevropat. i psikiatr. im. S.S. Korsakova*. 1962;6:923–927. (In Russ.).
- Nadzharov R.A. Razvitie psikiatricheskoy pomoschi v nashey strane za gody sovetskoj vlasti. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1972;12:1767–1773. (In Russ.).
- Snezhnevskiy A.V. O nekotoryh voprosah organizacii lechebnogo dela v psikiatricheskoy bolnice. *Trudy instituta im. P.B. Gannushkina*. Vyp. 4. M., 1939:27–46. (In Russ.).
- Nadzharov R.A. Psikiatricheskaya bolnica v svete sovremennyh teoreticheskikh napravleniy v psikiatrii. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1969;10:1441–1446. (In Russ.).
- Smulevich A.B., Nadzharov R.A. Lechenie, reabilitaciya, organizaciya pomoschi bolnym. V kn.: *Rukovodstvo po psikiatrii*: v 2 t. T. 1. Pod red. A.V. Snezhnevskogo. Moskva: Medicina, 1983:398–411. (In Russ.).

23. Вроно М.С., Ястребов В.С. Новый полустационар для дошкольного возраста. *Журнал невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 1985;10:1585–1586.
24. Наджаров Р.А., Концевой В.А., Ястребов В.С., Трифонов Е.Г. Функциональные психозы позднего возраста. Современные и практические подходы. *В кн.: 2-й конгресс по психиатрии соц. стран*. Варна, 1987:13–14.
- Vrono M.S., Yastrebov V.S. Novyy polustacionar dlya doshkolnogo vozrasta. *Zhurnal nevropat. i psichiatr. im. S.S. Korsakova*. 1985;10:1585–1586. (In Russ.).
- Nadzharov R.A., Koncevoy V.A., Yastrebov V.S., Trifonov E.G. Funkcionalnye psihozy pozdnego vozrasta. Sovremennyye i prakticheskie podhody. *V kn.: 2-y kongress po psichiatrii soc. stran*. Varna, 1987:13–14. (In Russ.).

Ястребов Василий Степанович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом организации психиатрических служб, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ

E-mail: vsyastrebov@gmail.com

Yastrebov Vassily — PhD, MD, professor, head of the department of organization of psychiatric services, FSBSI MHRC, Moscow, RF

E-mail: vsyastrebov@gmail.com

Рубен Александрович Наджаров — выдающийся отечественный психиатр

Ruben Alexandrovich Nadzarov — eminent russian psychiatrist

Тиганов А.С.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Tiganov A.S.

FSBSI «Mental Health Reseach Centre», Moscow, RF



93



Рубен Александрович Наджаров был и остается одним из выдающихся психиатров нашего времени.

Мне не хотелось бы писать о его высоких должностях и позициях. Всем известно, что он был директором Института клинической психиатрии РАМН, главным специалистом Медицинского управления при президенте России, экспертом Всемирной организации здравоохранения. Р.А. Наджаров был постоянным участником международных и российских психиатрических форумов, автором серьезных публикаций в области клинической психиатрии.

Рубен Александрович обладал даром проникновения в суть проблемы, при этом он часто предостерегал коллег от скоропалительных выводов; его осторожность в оценке научных результатов часто играла решающую роль в целесообразности продолжения исследования клинического или биологического феномена или в необходимости искать новые пути и подходы.

Он не переносил коллег с завышенными амбициями, но ограниченным кругозором. В первую очередь это ка-

салось безграмотных специалистов: к одним он относился снисходительно безразлично, к другим, как правило, лицам с высоким самомнением, — критически, нередко не скрывая этого.

Рубен Александрович был замечательным врачом. Он считал, что без знания общей психопатологии и клиники невозможно правильно диагностировать заболевание. У него была особая манера беседовать с больными, она различалась в зависимости не только от состояния больного, но и от его склада личности, которую Рубен Александрович быстро улавливал.

Рубен Александрович был человеком, готовым всегда прийти на помощь. В жизни каждого человека периодически возникают сложные ситуации; Рубен Александрович, как никто, по-мужски логично и адекватно умел предложить выход из непростого положения. За долгое время работы в Центральном институте усовершенствования врачей я неизменно получал от Рубена Александровича советы и поддержку.

Вспоминаю время, когда, окончив субординатуру по психиатрии в одном из московских институтов, я был принят на кафедру А.В. Снежневского в качестве клинического ординатора. Каждую неделю на кафедре проходили конференции, на которых с анализом клинических случаев выступали ординаторы или аспиранты; каждый из них до поступления в ординатуру или аспирантуру имел за спиной несколько лет практической работы. Мне, появившемуся на кафедре без опыта практической работы, было достаточно сложно познавать концепции психиатрии, разрабатываемые сотрудниками кафедры. Рубен Александрович предложил мне помощь: несколько часов он посвятил мне, указывая на недостатки истории болезни и анализа клинического случая.

Рубен Александрович был образованным человеком. Сколько раз приходилось слышать от него критические замечания в адрес того или иного бестселлера или нашумевшего фильма.

Поскольку из-за большой нагрузки Рубен Александрович иногда предпочитал отдыхать с книгой в руках, он часто отказывался от шумных компаний, посещения музеев и картинных галерей. Вспоминаю, как однажды — это было в Полтаве — я уговаривал уставшего Рубена Александровича посетить местную картинную галерею, где были собраны замечательные произведения искусства. С явной неохотой он прервал свой отдых, а потом долго с восторгом вспоминал полотна, которые произвели на него особое впечатление.

Рубен Александрович был общительным человеком. Он был ироничен, остроумен. Если при нем вы-

сказывалась точка зрения, которая не могла быть им принята, он очень эмоционально доказывал ее несостоятельность.

Рубен Александрович умел дружить, он любил шутку и часто подтрунивал над нами, радуясь своим шуткам, а иногда и проказам.

О Рубене Александровиче Наджарове можно вспоминать бесконечно. В памяти тех, кто его знал и любил, возникает удивительная, неординарная, сложная личность, правильно выбравшая свой жизненный путь, принесший ему благодарность, признание и любовь коллег и пациентов.

Тиганов Александр Сергеевич — академик РАН, профессор, научный руководитель ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ
E-mail: atiganov@yandex.ru

Tiganov Alexander — academician of RAS, professor, scientific chief FSBSI MHRC, Moscow, RF
E-mail: atiganov@yandex.ru

Дата поступления 02.06.2017

Дата принятия 20.06.2017

Рубен Александрович Наджаров о методах исследования проблемы шизофрении

Ruben Alexandrovich Nadzarov: methods of schizophrenia's problem studying

Мелешко Т.К.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Meleshko T.K.

FSBSI «Mental Health Reseach Centre», Moscow, RF



95

Рубен Александрович Наджаров как последовательный представитель научной школы Андрея Владимировича Снежневского внес существенный вклад в разработку фундаментальных проблем психиатрии, и в первую очередь теоретических и практических проблем шизофрении. В центре исследований, проводимых под его руководством в Институте психиатрии АМН СССР, всегда оставались проблемы нозологического единства и общих закономерностей течения шизофренического процесса. Вслед за С.С. Корсаковым и А.В. Снежневским он подчеркивал, что в основе нозологического единства шизофрении, как и любого другого психического заболевания, лежит проблема специфичности, объединяющая все многообразные варианты ее проявлений.

Клиническое разнообразие шизофрении определяется формами течения этого заболевания. Отсюда,

подчеркивал он, и метод исследования их должен быть динамичным, а не статичным. Центральной проблемой подобного изучения является вскрытие причины такого многообразия форм. Решение этой сложной задачи выходит далеко за рамки возможностей клинического метода. Этим продиктована необходимость мультидисциплинарного подхода к ее решению, который предполагает: 1) выявление факторов, влияющих на формирование вариантов течения шизофрении (непрерывного, периодического и приступообразно-прогредиентного) и 2) факторов, влияющих на степень прогредиентности внутри одной и той же формы течения. Вскрытие отмеченных патогенетических зависимостей всегда оставалось в центре внимания Рубена Александровича как ученого и организатора научных исследований.

Мелешко Тамара Константиновна — кандидат психологических наук, ведущий научный сотрудник, отдел медицинской психологии, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ

E-mail: ncpz@ncpz.ru

Meleshko Tamara — PhD, candidate of psychological sciences, leading researcher, medical psychology department, FSBSI MHRC, Moscow, RF

E-mail: ncpz@ncpz.ru

Дата поступления 02.06.2017

Дата принятия 20.06.2017

Клиника и течение шизофрении в возрастном аспекте¹**Age related aspects of the clinical picture and course of schizophrenia**

Наджаров Р.А., Штернберг Э.Я.
Институт психиатрии АМН СССР, Москва

Nadzarov R.A., Sternberg E.Ya.
University of Psychiatry AMN USSR, Moscow



96

Наше наследие

On the basis of a study of 3500 schizophrenic patients the authors studied the age preference of 8 schizophrenic syndromes selected for this purpose. It was demonstrated that besides some syndromes typical of schizophrenia occurring in middle age (hallucinatory-paranoid, oneiroid, etc.) there are some syndromes which are most frequently encountered in adolescence and old age. It was also shown that the influence of age factors can be combined with the influence of sex. The age factors exert a certain impact on the formation of the type of the disease and its sex distribution. The paper contains a description of special age forms of schizophrenia encountered in adolescence and in old age.

Разнообразие клинических проявлений и течения шизофрении было и остается одним из наиболее существенных препятствий для ее систематизации и нозологического разграничения; с этим же разнообразием связаны и трудности, возникающие при попытках патогенетического изучения заболевания. Поэтому оба исторических пути, предложенных для решения этих проблем (поиски единого и отличного, общего и частного в проявлениях шизофрении), так же актуальны в настоящее время, как и в прошлом. Клинический опыт показывает, что в формо- и синдромо-образовании шизофрении участвуют весьма различные патогенетические механизмы и факторы. В последние годы психиатры, в особенности психиатры зарубежных стран, уделяли, как известно, много внимания роли внешних факторов в возникновении, оформлении клинической картины, течении и исходе этой болезни. Отдавая должное этому подходу, имеющему, в частности, важное значение для решения риадаптационных задач, мы в то же время считаем, что далеко не исчерпаны также возможности выявления и уточнения роли так называемых внутренних, или эндогенных, факторов, в том числе роли возраста, пола и конституционально-генетических механизмов.

Изучение влияния возрастного фактора на клинику и течение шизофрении, которому посвящено наше сообщение, может проводиться и фактически проводилось нами в различных аспектах: 1) путем выявления патопластического (видоизменяющего) влияния возраста

на клинические проявления шизофрении; на этих исследованиях, о которых нами было доложено на симпозиуме Всемирной психиатрической ассоциации в Ленинграде (1970), а также до этого на семинаре ВОЗ в Москве (1968), мы в данном сообщении останавливаться не будем [1–5]; 2) путем изучения так называемой возрастной предпочтительности различных синдромальных проявлений шизофрении (т.е. имеются в виду исследования относительной частоты встречаемости разных синдромов в различные возрастные периоды); 3) путем клинического изучения атипичных возрастных, юношеских и поздних шизофренических психозов, вызывающих значительные диагностические и нозографические затруднения.

Учитывая, что повседневный клинический опыт не всегда может дать точные и достоверные сведения о возрастной предпочтительности того или другого синдрома, мы проводили такого рода анализ с привлечением эпидемиологического материала, полученного в результате сплошного обследования состоящей из 3500 человек популяции больных шизофренией двух районов Москвы. Обследование проводилось по единой стандартизированной методике с помощью специально разработанной карты².

Для сравнительного анализа возрастной предпочтительности ряда ее клинических проявлений нами были использованы не те или иные отдельные симптомы шизофрении, а их структурные сочетания в виде симптомокомплексов, или синдромов. Из большого числа разнообразных синдромальных проявлений, на-

¹ Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. 1975. Т. 75. Вып. 9. С. 1374–1379.

² Материалы были обобщены в эпидемиологическом отделе института Л.М. Шмаоной и Ю.И. Либерманом.

В позднем возрасте также наблюдаются клинические формы, которые, с нашей точки зрения, могут быть интерпретированы аналогичным образом. В наиболее характерном своем виде они представляют собой возникающие в определенном кризисном периоде онтогенетического развития, т.е. в период старческой инволюции, обычно однократные, более или менее затяжные (до 3–4 лет), но обратимые психические состояния. В клинических проявлениях этих психозов с особой отчетливостью отражаются и возрастные изменения психической деятельности и общевозрастные особенности развивающихся синдромов, их предпочтительный для позднего возраста характер и возрастные особенности их психопатологической структуры. Речь идет главным образом о возникающих в возрасте старше 60 лет паранойяльных или неполных (редуцированных) параноидных синдромах с обыденностью и конкретностью бредовой тематики. Принадлежность и этих психозов, рассматриваемых другими психиатрами как самостоятельные бредовые психозы позднего возраста, к шизофрении основывается на особенностях семейно-генетического фона, во многом сходного с наблюдающимся при малопрогрессирующим приступообразным формам шизофрении; на клинических особенностях препсихотического периода, т.е. на наличии у таких больных выраженных психопатоподобных шизоидных изменений, нередко развившихся после личностного сдвига или психического эпизода в раннем возрасте; на развитии

в дальнейшем фазных аффективных расстройств, усиливающихся и углубляющихся обычно ближе к позднему возрасту, а также нарастающей с возрастом склонности к сверхценным и паранойяльным образованиям. Таким образом, по своим тесным связям с психической инволюцией, своим проявлениям, течению и меньшей очерченности эти формы возрастных психозов определенным образом отличаются от более типичных шизофренических приступов, возникающих или рецидивирующих в позднем возрасте, хотя они — и это важно для решения вопроса об их причислении к кругу проявлений шизофрении — различными переходами с ними связаны.

Подводя итоги наших наблюдений, мы приходим к выводу, что, помимо существования возрастной патопластики и возрастной предпочтительности синдромов в рамках шизофрении, выявляются особые типы психических расстройств, связь которых с возрастным фактором представляется более глубокой. Преобладающими в их клинической картине являются заостренные и патологически искаженные проявления возрастных форм реагирования. Отчетливо выступает также и связь их течения, длительности их существования с протеканием возрастного сдвига или кризиса. О патогенетических механизмах, лежащих в основе этих форм, судить пока рано; существенным условием их возникновения, помимо влияния возрастного фактора в широком понимании, представляется нам малопрогрессирующий характер самого шизофренического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Штернберг Э.Я. Клиника шизофрении в сравнительно возрастном аспекте // Вестн. АМН СССР. 1971. № 5. С. 20–23.
2. Наджаров Р.А. Влияние возрастного фактора на клинические проявления и течение психозов // Диагностика и классификация психических заболеваний позднего возраста. Л., 1970. С. 218–227.
3. Штернберг Э.Я. К психопатологии и психологии позднего возраста // Там же. С. 228–240.
4. Наджаров Р.А., Штернберг Э.Я., Вроно М.Ш. Некоторые вопросы психиатрической нозологии, психологии и клиники в возрастном аспекте // Материалы 5-го Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. Т. 2. М., 1969. С. 321–323.
5. Nadzharow R.A., Sternberg E.I. Die Bedeutung der Berücksichtigung des Altersfaktors für die psychopathologische, klinische und nosologische Forschung in der Psychiatrie // Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 1970. Bd. 106. S. 159–179.
6. Жариков Н.М., Либерман Ю.И., Шмаонова Л.М. и др. Оценка роли факторов пола и возраста в формировании шизофрении (по данным эпидемиологического изучения) // Ж. невропатол. и психиатр. 1973. № 4. С. 551–559.
7. Glatzel J., Huber G. Über einen besonderen Typus von juveniler asthenischer Vorsagensyndrome // Psychiat. clin. (Basel). 1968. Vol. 1. P. 15.

УДК 616.894-053.8; 616.858

13-я Международная конференция по болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона (AD/PD2017)**The 13th International conference on Alzheimer's & Parkinson's diseases (AD/PD2017)****Михайлова Н.М.**

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Mikhaylova N.M.

FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, RF



100

Информация

С 29.03.2017 по 02.04.2017 г. в Вене прошла 13-я Международная конференция по болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона (AD/PD2017). Отличительной особенностью этой конференции стало всестороннее освещение проблем этих заболеваний с акцентом на достижениях в области фундаментальных исследований. Первая конференция AD/PD состоялась в 1985 г., в последующем проводилась один раз в четыре года, с 2001 г. — один раз в два года. Число участников конференции увеличилось за эти годы с 300 до более чем трех тысяч, что свидетельствует о постоянно возрастающем интересе мирового научного сообщества к этому событию и его значимости. Неизменным организатором конференции все годы является проф. А. Fisher (Израиль). На церемонии открытия участники почтили память Alan Roses, впервые в 1977 г. доказавшего роль аполипопротеина (АpoE) в патогенезе болезни Альцгеймера.

На конференции прозвучало 545 докладов, размещено 1200 постеров. Обсуждение результатов изучения двух основных форм патологии — болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона — и ассоциированных с ними нейродегенеративных заболеваний проходило в рамках пяти параллельных сессий. Помимо пленарных лекций, прочитанных лидерами мировой науки, и симпозиумов с множеством докладов по самым разным проблемам обсуждаемой патологии, огромный интерес участников конференции вызвали ежедневно проводимые форумы по актуальным проблемам отдельных направлений исследований. Представленные на форумах дискуссионные доклады ученых с мировой известностью (Ronald Petersen, Jeffrey Cummings, Bengt Winblad и др.) имели полемическую направленность, вовлекая участников форума в живое обсуждение идеологии, организации и интерпретации результатов научных разработок.

В выступлениях клиницистов прозвучала неудовлетворенность результатами изучения патогенеза и механизмов болезни. Признано отсутствие прогресса в трансляции достижений фундаментальных исследова-

ний в клиническую практику, причиной чего считается несопоставимость экспериментальных моделей болезни у животных с патологией у человека, несмотря на применение высоких технологий в оснащении исследований, упорство в оптимизации дизайна научных разработок, совершенствование когнитивных тестов и тенденцию к использованию приматов в качестве лабораторных животных. Неудовлетворенность результатами клинических исследований лекарственных средств, во весь голос высказываемая клиницистами, парируется замечаниями фармакологов и представителей фарминдустрии. Обращено внимание на неудовлетворительное качество отбора пациентов для исследований, растянутые сроки набора больных, неоднородность клинических групп, зачастую отсутствие диагностического контроля со стороны ведущих клиницистов. Публичное обсуждение этих проблем представителями всех заинтересованных сторон с участием слушателей явно небесполезно. Кроме того, в кулуарах конференции ежедневно проходили так называемые неформальные обсуждения с профессорами, ведущими специалистами по отдельным проблемам нейронаук, когда участники могли в непринужденной обстановке получить ответы лидеров науки на самые разные вопросы.

Особый интерес представляло дизайнерское оформление Конгресс-центра Австрии, в котором проводилась конференция AD/PD2017. Помимо отсылки к Вене как одному из мест зарождения нейронаук, наглядно была представлена история изучения болезни Альцгеймера в виде хронологической последовательности основных вех. После открытия Алоисом Альцгеймером в 1906 г. морфологической картины заболевания, названного в последующем его именем по инициативе Крепелина, в 1908 г. была создана первая шкала оценки когнитивного и функционального снижения. В 1976 г. (Katzman) было признано, что болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее частая форма деменции, была выдвинута холинергическая гипотеза БА. В 1982 г. показана

клеарного паралича, кортикобазальной дегенерации и последствий черепно-мозговой травмы. Предполагается, что тау-нозомодифицирующая терапия может изменить характер прогрессирования болезни. Автор отвечает положительно на вопрос о том, может ли быть одна мишень лекарственного воздействия для разных форм тау-патологии. Такой мишенью может стать ядро нерастворимого тау-белка при аксон-иммунотерапии. Тау-вакцинация может стать ключом к замку нескольких таупатий. Разработку лекарственного воздействия докладчик образно сравнивает с восхождением на Эверест.

Основные итоги 13-й Международной конференции по болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона (AD/PD-2017) сформулированы организаторами конференции. В качестве значимых отмечены такие успехи нейронаук:

- продвижение ликворных маркеров;
- достижения в области нейровизуализации — использование нового поколения трейсеров тау при ПЭТ;
- многоаспектное обсуждение концепции таупатий в патогенезе, роли эпигенетики, TPEM 2;
- завершение 3-й фазы клинического исследования метода транскраниальной магнитной стимуляции при болезни Альцгеймера;
- сохранение актуальности проблемы разработки методов нозомодифицирующей терапии;
- роль микро-РНК в подавлении альцгеймеровской патологии у молодых мышей, а у старых мышей — в подпитывании новых гиппокампальных нейронов;
- успешное сочетание транскраниальной магнитной стимуляции с когнитивным тренингом (метод в процессе одобрения FDA);
- использование анти-тау-антител — фазы 1 и 2 исследований;
- фокус на не-амилоидных и не-тау-мишенях терапии: воспалении, эпигенетике, регенерации;
- в противовес этому получены новые свидетельства обоснованности антиамилоидной терапии антителами и малыми молекулами;
- на животных моделях (на мышах) показана роль APOE в нейровоспалении и нейродегенерации;
- новые доказательства подтверждения связывания β -амилоида и запуска защитных механизмов при воздействии TPEM2. Признается, что сохраняются проблемы неполной корреляции эффекта APOE и тау, спорные вопросы пороговых значений биомаркеров и автоматизации тестирования; потребность в уточнении локализации, конформации и декорации тау при болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, связывания тау с синаптическими везикулами. Требуется изучения проблема «раскачивания» эпигенома и даже его воздействия на структуры мозга.

Михайлова Наталья Михайловна — доктор медицинских наук, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ
E-mail: MikhaylovaNM@yandex.ru

Mikhaylova Nataliya — PhD, MD, FSBSI MHRC, Moscow, RF
E-mail: MikhaylovaNM@yandex.ru

Дата поступления 15.06.2017

Дата принятия 20.06.2017