

Терапевтическая резистентность при депрессии с позиции генетики и фармакогенетики

Мазо Г.Э.^{1,3}, Рукавишников Г.В.¹, Кибитов А.О.^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ

³Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

Резюме. Современные тенденции в развитии концепции терапевтически резистентных депрессий — попытки сужения весьма гетерогенной группы пациентов, которых рассматривают в ее рамках. Одним из наиболее стремительно развивающихся направлений в биологической парадигме ТРД являются генетические исследования, направленные на поиск биомаркеров прогноза терапевтического ответа при депрессии. Очевидно, что генетический риск ТР не исчерпывается комбинациями генетических вариантов генома, но имеет и фенотипические проявления на всех уровнях формирования фенотипа. По принципиальной возможности достижения ремиссионных состояний терапевтическая резистентность может быть разделена на относительную и абсолютную. В настоящее время можно говорить о том, что пациенты с относительной и абсолютной резистентностью представляют две биологически гетерогенные группы, выделение которых требует разработки специальных лабораторных подходов, которые будут способствовать разработке персонализированного подхода к терапии.

Ключевые слова: депрессия, терапевтическая резистентность, фармакогенетика, фенотип.

Therapeutic resistance in depression from the genetics and pharmacogenetics point of view

Mazo G.E.¹, Rukavishnikov G.V.¹, Kibitov A.O.^{1,2}

¹Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russian Federation

²Serbsky National Medical Research Center on Psychiatry and Addictions, Moscow, Russian Federation

Summary. Current trends in the concept of therapeutically resistant depression (TRD) tend to narrow its very heterogeneous group of patients. One of the most rapidly developing areas in the biological paradigm of TRD is genetic research aimed at finding biomarkers for predicting the therapeutic response. Obviously, the genetic risks of TR are not limited to combinations of genome genetic variants, but it also has phenotypic manifestations at all levels of phenotype formation. According to the fundamental possibility of achieving remission states, therapeutic resistance can be divided into relative and absolute. At present, it can be said that patients with relative and absolute resistance represent two biologically heterogeneous groups, the isolation of which requires the development of special laboratory approaches that will contribute to the development of a personalized approach to therapy.

Keywords: depression, therapeutic resistance, pharmacogenetics, phenotype.

Концепцию терапевтически резистентных депрессий можно считать одной из наиболее противоречивых в психиатрии. Терапевтически резистентная депрессия (ТРД) не рассматривается в привычном для врачей формате, т.е. это не синдром, не диагноз. В современном понимании терапевтически резистентная депрессия — это констатация факта отсутствия ожидаемого ответа на адекватное фармакологическое вмешательство. Такой подход подразумевает четкую унификацию основных положений (длительность терапевтического курса, используемые дозы, подходы к оценке эффективности), которые не могут быть выбраны произвольно, а должны иметь строгое научное обоснование [3]. Именно поэтому концепция терапевтически резистентных депрессий весьма динамична. Ее ключевые параметры изменяются вслед за выводами очередных масштабных фармакологических исследований. Проведенное исследование STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) пока-

зало, что у двух третей пациентов с депрессивным расстройством терапия первым назначенным антидепрессантом оказывается неэффективной [14, 16], а 15–33% пациентов не отвечают на терапию при использовании множественных адекватных терапевтических курсов [6].

Современные тенденции в развитии концепции терапевтически резистентных депрессий — попытки сужения весьма гетерогенной группы пациентов, которых рассматривают в ее рамках. Такой подход позволяет выделить причины, ведущие к формированию терапевтической резистентности у пациентов с депрессивным расстройством, а, следовательно, приблизиться к пониманию ее нейробиологической сущности [2].

Попытки выделения специфических психопатологических конструктов, определяющих развитие терапевтической резистентности при депрессии, привели к заключению, что любое депрессивное состояние, вне зависимости от клиниче-

ских характеристик может проявлять резистентность к терапии.

Терапевтическая парадигма, наиболее широко представленная в научной литературе, базируется на стадийных методах оценки терапевтической резистентности при депрессии. Анализ многочисленных проведенных исследований свидетельствуют о возможности утверждать, что отсутствие эффекта на один антидепрессант при условии адекватного курса терапии, может уже свидетельствовать о ТРД [24]. Это подтверждают результаты, полученные на основе использования пошаговой регрессионной модели Кокса, о выделении отсутствия положительного эффекта на первый назначенный антидепрессант как независимого фактора риска ТРД ($OR\ 1=1.6\ [1.1-2.5]$, $p < 0.019$) [25].

Только у 15–33% пациентов, не отвечающих на психофармакотерапию, оказывается эффективным применение методов преодоления резистентности, таких как ТМС [20]. При этом, недолгосрочность терапевтического ответа и эскалация депрессивных проявлений свидетельствуют об ограниченных возможностях этих пациентов в формировании ремиссионных состояний.

Кроме того, как один из предикторов формирования ТРД выделяется неполная ремиссия при лечении предыдущих эпизодов депрессии ($OR = 10.4\ [6.84-15.9]$, $p < 0.001$) [10]. Остаточная симптоматика может рассматриваться как активность болезненного процесса и, при условии применения адекватных терапевтических воздействий — это проявление уже имеющейся терапевтической резистентности. Таким образом, разработка терапевтической парадигмы ТРД дает возможность предположить, что существует группа пациентов, у которых отсутствие адекватного терапевтического ответа не зависит от характера, длительности и интенсивности терапевтического вмешательства. Причем, уже на ранних этапах заболевания (первый депрессивный эпизод) выявляется невозможность формирования ремиссионных состояний. Анализ терапевтической парадигмы ТРД дает возможность предположить, что терапевтическая резистентность при депрессии представляет собой биологически детерминированный феномен, который формируется в результате многоуровневого взаимодействия специфических патофизиологических механизмов, и его существование не зависит от характера терапевтического воздействия [4].

Одним из наиболее стремительно развивающихся направлений в биологической парадигме ТРД являются генетические исследования, направленные на поиск биомаркеров прогноза терапевтического ответа при депрессии. Имеется выраженная межиндивидуальная вариабельность от пациента к пациенту как терапевтической эффективности АД, так и спектра, и степени выраженности их побочных эффектов [21]. Вариабельность не имеет связи с тяжестью и стажем заболевания, дозами и видами препаратов, что дает основания предполагать существенное влияние генетических факторов на эффективность и

переносимость фармакотерапии и их соотношение — баланс терапевтического и побочных эффектов, у конкретного индивидуума. Генетические причины вариабельности эффективности фармакотерапии могут быть проявлением клинической и генетической гетерогенности заболевания и (или) результатом фармакогенетического влияния: генетических различий в биологических системах: 1) отвечающих за биотрансформацию и биодоступность АД (фармакокинетику) и 2) определяющих эффект АД на его прямые и косвенные фармакологические мишени (фармакодинамику).

Современные технологии анализа биологических образцов человека, позволяют проводить поиск биомаркеров на всех уровнях функционирования биологических систем: от фармакогеномики и эпигеномики к транскриптомике и протеомике и далее до метаболомики и биоинформатики, с попытками выявления комплексных специфических «биосигнатур» или биологических «подписей», однако на сегодняшний день практически все результаты этих исследований в отношении ТРД остаются конфликтными и малоспецифичными [13].

Очевидно, что генетический риск ТР не исчерпывается комбинациями генетических вариантов генома-генотипом ТР, но имеет и фенотипические проявления на всех уровнях формирования фенотипа: на уровне продукта гена (ферменты, рецепторы, регуляторные факторы всех уровней, включая пептидные регуляторные системы и факторы транскрипции), на уровне микро- и макро-биохимических систем, на уровне клетки (в частности, нейрона или глияльной клетки, если речь идет о ЦНС), на уровне клеточных систем, на уровне тканей и органов, и, наконец, на уровне организма и на уровне клинической симптоматики. Если в качестве основного параметра для выделения фенотипа ТРД считать ответ на терапию, то необходимо учитывать неоднородность данной когорты пациентов не по реакции на один или несколько антидепрессантов, а по принципиальной возможности достижения ремиссионных состояний. Здесь уместно вспомнить, что в одной из первых работ на эту тему терапевтическая резистентность была разделена на относительную и абсолютную [1]. Такой подход к оценке терапевтической резистентности был сделан на основании клинических наблюдений, но в то время не было возможности биологического понимания такого деления.

Относительная (фармакокинетическая) резистентность предполагает отсутствие терапевтического ответа на один антидепрессант, при этом использование другого препарата имеет терапевтический эффект. Начиная с появления классических трициклических антидепрессантов, обращали внимание на наследственную предрасположенность к ответу на определенную антидепрессивную терапию [5,19]. В 1990-х годах появились сообщения о дифференцированном ответе на определенные антидепрессанты у родственников: транилципрамин (ингибитор МАО) в семьях с де-

прессивным расстройством [18]; флувоксамин у 45 пар родственников, страдающих депрессией [12]. Исследования указывали на возможную генетическую предрасположенность, определяющую отсутствие эффекта определенных препаратов, но не раскрывали суть данного вопроса. С этой точки зрения больший интерес представляют генетические исследования, связанные с фармакокинетическими характеристиками.

Фармакокинетика связана с процессами абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации, которые влияют на конечный эффект при использовании лекарственного препарата. Некоторые генетические полиморфизмы в ключевых регуляторных генах влияют на фармакокинетику препаратов.

В настоящее время установлено приблизительно 50 ферментов в семействе цитохрома CYP, которые представляют собой белки, содержащие гем и участвующие в микросомальном окислении как эндогенных, так и экзогенных соединений. Из них изоэнзимы P450 II D6, P450 II C19, P450 III A4 и P450 IA2 играют важную роль в метаболизме антидепрессантов [26,27]. В настоящее время большинство исследований по фармакокинетике антидепрессантов сконцентрировано на роли цитохрома II D6, который катализирует реакции гидроксилирования. Более 70 функционально различных аллелей были зарегистрированы для CYP II D6, более 15 из них кодируют неактивный фермент [7]. В соответствии с унаследованными CYP II D6 генными аллелями лицо, в зависимости от обмена веществ, может быть отнесено к группе медленно-, среднего, быстрого, сверхбыстрого метаболизма [17]. Повышенный риск токсических реакций отмечается у лиц с медленным метаболизмом, в то время как при сверхбыстром метаболизме (дупликация функциональных аллелей гена) вследствие ускорения метаболизма лекарственного субстрата концентрация в плазме определенных препаратов может не достигать терапевтической, что, следовательно, может привести к формированию снижения терапевтической эффективности. Но в метаболизме различных антидепрессантов и их активных метаболитов принимают участие различные изоферменты системы цитохромов, поэтому замена на препарат, метаболизирующийся при участии других (не имеющих у конкретного пациента мутации) цитохромов, вероятно, может привести к достижению терапевтического эффекта.

В случаях, если мутации наследуются по аутосомно-рецессивному типу, то их клиническая значимость проявляется у гомозигот. Вместе с тем, можно предположить, что и гетерозиготы имеют определенную функциональную недостаточность, которая, вероятно, не столь драматически отражается на метаболизме препарата и на результативности его применения. Вместе с тем у ряда пациентов, являющихся гетерозиготами, при определенных условиях (возраст, курение) метаболизм препаратов претерпевает изменения, которые проявляются в снижении эффективности терапии. Активность изоферментов

цитохромов может меняться в широких пределах при условии присоединения к терапии дополнительных средств, являющихся индукторами или ингибиторами. Наиболее подробно данные вопросы изучаются при оценке лекарственных взаимодействий и риска возникновения побочных эффектов. Но, возможно, те же механизмы играют немаловажную роль в эффективности применения комбинированной терапии антидепрессантами или аугментационных стратегий. Таким образом у пациентов с субоптимальным ответом на антидепрессант при добавлении дополнительной терапии, вероятно, терапевтический ответ может быть связан с оптимизацией фармакокинетических механизмов.

При анализе влияния фармакокинетических особенностей метаболизма антидепрессантов значение имеет Р-гликопротеин (ABCB1), кодируемый полиморфным геном MDR1). Он обеспечивает перенос многих веществ, таких как липиды, стероиды, пептиды, через мембрану клетки. Р-гликопротеин обнаруживается на апикальной мембране эпителиальных клеток кишечника, билиарной канальцевой мембране гепатоцитов и мембране эпителия проксимальных канальцев почек. В дополнение: он также обнаружен на мембранах эндотелиальных клеток, которые выделяют мелкие кровеносные капилляры и формируют гемато-энцефалический и гематотестикулярный барьер [8,9,28]. Было предположено, что Р-гликопротеин обуславливает резистентность опухолевых клеток к химиотерапии. Последующие исследования показали, что его влияние не ограничивается опухолевыми клетками, но также он защищает клетки организма от многих лекарств, действуя как насос для ксенобиотиков. Р-гликопротеин регулирует концентрацию психотропных препаратов в мозге и ограничивает их накопление через ГЭБ [22,23]. Эксперименты *in vitro* на мышах показывают, что внутримозговая концентрация антидепрессанта также регулируется этой молекулой [11,29,30]. В результате этих исследований было сделано заключение, что биодоступность в ЦНС СИОЗС (циталопрама, сертралина и пароксетина), ТЦА (тримипрамина, амитриптилина, нортриптилина и доксепина) и СИОЗСН (венлафаксина) регулируется Р-гликопротеином, но это может не касаться флуоксетина, бупропиона или миртазапина.

С того времени как обнаружилось, что Р-гликопротеин регулирует доступ в мозг некоторых антидепрессантов, предполагается что функциональный полиморфизм этих генов влияет на внутримозговую концентрацию антидепрессанта. Большое количество научных статей описывает генные изменения Р-гликопротеина [15] и множество одиночных нуклеотидных полиморфизмов. Так, три нуклеотидных полиморфизма были связаны с изменением активности Р-гликопротеина, который ведет к различиям в концентрации препарата [15], что может влиять на эффективность терапии. Учитывая, что не все антидепрессанты являются субстратами Р-гликопротеина, при на-

личии определенных полиморфизмов гена MDR1, замена антидепрессанта может изменить терапевтический ответ.

Таким образом, относительная резистентность может определяться особенностями фармакокинетики препаратов у конкретного пациента. Возможно, с этих позиций ее можно рассматривать как селективную резистентность, или фармакокинетическую резистентность.

Абсолютная (генетическая) резистентность, вероятно, представляет собой сложный многоуровневый процесс, в котором базовыми являются механизмы адаптации. С точки зрения генетики депрессия является типичным многофакторным заболеванием, развитие которого определяется сложным взаимодействием множества генов (предрасположенность) и факторов внешней среды (триггеры). В доманифестной и продромальной фазах заболевания происходит постепенное снижение интенсивности адаптивных процессов и формирование серии стойких адаптационных сдвигов, сопровождающихся изменениями метаболических, физиологических и структурных процессов, как на уровне клетки, так и на системном уровне. Манифест депрессии характеризует формирование новой патологической функциональной структуры (доминанты), которая имеет лимитирующую устойчивость (возможно, генетически детерминированную). Вероятно, этим объясняется хроническое рецидивирующее течение заболевания. С этих позиций терапевтическую резистентность можно рассматривать в качестве проявления устойчивости патологической функциональной системы, а любое терапевтическое воздействие — как патогенный (стрессорный)

фактор, потенциально влияющий на устойчивость функционирования сформированной патологической доминанты. Пациенты с низкой лимитированной устойчивостью патологической функциональной системы хорошо реагируют на проводимую терапию. Напротив, при высокой устойчивости — формируется резистентность, вплоть до абсолютной.

Вероятно, процессы, лежащие в основе резистентности, можно назвать отрицательной (негативной) адаптацией. В них задействован тот же биологический механизм, который формирует адаптационные процессы. К ним относятся гормоны, цитокины, ОС, нейротрофины и т.д., взаимодействие которых представляет сложный многоуровневый процесс.

Для оценки генетически лимитированной устойчивости патологической функциональной системы при депрессии можно выделить отдельные генетически контролируемые «блоки». К ним относятся нарушения на нейромедиаторном уровне; нейроэндокринные нарушения; нейропластичность и нейротрофины, анатомо-физиологические изменения; генетические факторы резистентности. Конечно, эти основные направления тесно связаны между собой и их разделение искусственно, наиболее перспективное направление — комплексная оценка [2].

Таким образом, пациенты с относительной и абсолютной резистентностью представляют две биологически гетерогенные группы, выделение которых требует разработку специальных лабораторных подходов, которые будут способствовать разработке персонализированного подхода к терапии.

Список литературы:

1. Вовин Р.Я., Аксёнова И.О., Затяжные депрессивные состояния. 1982; Л. Медицина. 187 с. [Vovin R.Ja, Aksjonova I.O., Zatzazhnye depressivnye sostojaniya. 1982; L. Medicina. 187 p. (In Russ.).]
2. Мазо Г.Э., Крижановский А.С. Специфический нейробиологический профиль терапевтически резистентной депрессии: pro et contra. Современная терапия психических расстройств. 2012; № 1:2-7. [Mazo G.E., Kri-zhanovskij A.S. Specificheskij nejrobiologicheskij profil' terapevticheski rezistentnoj depressii: pro et contra. Sovremennaja terapija psichicheskikh rasstrojstv. 2012; № 1:2-7. (In Russ.).]
3. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. / Издание второе, дополненное. СПб.: Ладога; 2013. 372 с. [Mazo G.E., Neznanov N.G. Terapevticheski rezistentnye depressii. / Izdanie vtoroje, dopolnennoe. SPb.: Ladoga; 2013. 372 p. (In Russ.).]
4. Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В. и соавт. Терапевтическая резистентность при депрессии как объект междисциплинарного биомедицинского исследования. Ж. Социальная и клиническая психиатрия. 2017; 27(4):70-81. [Mazo G.E., Kibitov A.O., Rukavishnikov G.V. et al. Terapevticheskaja rezistentnost' pri depressii kak ob'ekt mezhdisciplinarnogo biomeditsinskogo issledovaniya. Zh. Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. 2017; 27(4):70-81. (In Russ.).]
5. Angst J. A clinical analysis of the effects of tofranil in depression. Longitudinal and follow-up studies. Treatment of blood-relations. Psychopharmacologia. 1961; 2:381-407.
6. Berlim M.T., Turecki G. What is the meaning of treatment resistant/re-fractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. Eur. Neuropsychopharmacol. 2007b; 17:696-707.
7. Bertilsson L., Dahl M. L., Dalen P. & Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6, clinical relevance with focus on psychotropic drugs. Br J Clin Pharmacol. 2002; 53 (2):111-122.
8. Cordon-Cardo C., O'Brien J.P., Casals D. et al. Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. Proc Natl Acad Sci U S A. 1989; 86(2):695-698.
9. Cordon-Cardo C., O'Brien J. P., Boccia J. et al. Expression of the multidrug resistance gene prod-

- uct (P-glycoprotein) in human normal and tumor tissues. *J Histochem Cytochem.* 1990;38(9):1277–1287.
10. Dudek D., Rybakowski J.K., Siwek M. et al. Risk factors of treatment resistance in major depression: association with bipolarity. *J. Affect. Disord.* 2010;126:268–271.
 11. Ejsing T.B., Hasselstrom J. & Linnet K. The influence of P-glycoprotein on cerebral and hepatic concentrations of nortriptyline and its metabolites. *Drug Metabol Drug Interact.* 2006;21(3–4):139–162.
 12. Franchini L., Serretti A., Gasperini M. & Smeraldi E. Familial concordance of fluvoxamine response as a tool for differentiating mood disorder pedigrees. *J Psychiatr Res.* 1998;32(5):255–259.
 13. Gadad B.S., Jha M.K., Czysz A. et al. Peripheral biomarkers of major depression and antidepressant treatment response: Current knowledge and future outlooks. *J Affect Disord.* 2017;Jul 5. pii: S0165-0327(17):30671-7. doi: 10.1016/j.jad.2017.07.001.
 14. Gaynes B.N., Warden D., Trivedi M.H. et al. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr. Serv.* 2009;60:1439–1445.
 15. Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O. et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene, multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(7):3473–3478.
 16. Jenkins E., Goldner E.M. Approaches to understanding and addressing treatment-resistant depression: a scoping review. *Depress. Res. Treat.* 2012; 469680.
 17. Nebert D.W., Dieter M.Z. The evolution of drug metabolism. *Pharmacology* 2000;61(3):124–135.
 18. O'Reilly R.L., Bogue L. & Singh S.M. Pharmacogenetic response to antidepressants in a multi-case family with affective disorder. *Biol Psychiatry.* 1994;36(7):467–471.
 19. Pare C.M., Rees L. & Sainsbury M.J. Differentiation of two genetically specific types of depression by the response to anti-depressants. 1962;2:1340–1343.
 20. Perera T., George M.S., Grammer G. et al. The clinical TMS society consensus review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder. *Brain Stimul.* 2016;9:336–346.
 21. Pirmohamed M. Personalized pharmacogenomics: predicting efficacy and adverse drug reactions. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2014;15:349–70. doi: 10.1146/annurev-genom-090413-025419.
 22. Schinkel A.H., Wagenaar E., Mol C.A. & van Deemter L. P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest.* 1996;97(11):2517–2524.
 23. Schinkel A.H. & Jonker J.W. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family, an overview. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003;55(1):3–29.
 24. Schosser A., Serretti A., Souery D. et al. European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD)—where have we gone so far: review of clinical and genetic findings. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2012;22:453–468.
 25. Souery D., Oswald P., Massat I. et al. Group for the Study of Resistant Depression. Clinical factors associated with treatment resistance in major depression: results from a European Multicenter Study. *J. Clin. Psychiatry.* 2007;68(7):1062–1070.
 26. Staddon S., Arranz M. J., Mancama D. et al. Clinical applications of pharmacogenetics in psychiatry. *Psychopharmacology (Berl).* 2002;162(1):18–23.
 27. Steimer W., Muller B., Leucht S. & Kissling W. Pharmacogenetics, a new diagnostic tool in the management of antidepressive drug therapy. *Clin Chim Acta.* 2001;308(1–2):33–41.
 28. Thiebaut F., Tsuruo T., Hamada H. et al. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84(21):7735–7738.
 29. Uhr M., Grauer M. T. & Holsboer F. Differential enhancement of antidepressant penetration into the brain in mice with *abcb1ab* (*mdr1ab*) P-glycoprotein gene disruption. *Biol Psychiatry.* 2003;54(8):840–846.
 30. Uhr M., Grauer M.T., Yassouridis A. & Ebinger M. Blood-brain barrier penetration and pharmacokinetics of amitriptyline and its metabolites in p-glycoprotein (*abcb1ab*) knock-out mice and controls. *J Psychiatr Res.* 2007;41(1–2):179–188.

Сведения об авторах

Мазо Галина Элевна — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург. E-mail: galina-mazo@yandex.ru

Кибитов А.О. — д.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; ведущий научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, E-mail: druggen@mail.ru

Рукавишников Г.В. — к.м.н., научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, E-mail: grigory_v_r@mail.ru