

## Динамика психического состояния и уровней пролактина у пациентов с хронической шизофренией в процессе терапии арипипразолом

Горобец Л.Н.<sup>1</sup>, Доровских И.В.<sup>2</sup>, Литвинов А.В.<sup>1</sup>, Буланов В.С.<sup>1</sup>, Гамдуллаев С.К.<sup>3</sup>, Павлова Т.А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Московский Научно-исследовательский институт психиатрии — филиал НМИЦПН им. В.П. Сербского, Россия

<sup>2</sup> Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневецкого, Красногорск, Россия

<sup>3</sup> Звенигородский психоневрологический интернат, Россия

<sup>4</sup> Клиника персональной медицины «La Salute», Москва, Россия

### Оригинальная статья

**Резюме.** Несмотря на то, что данные научной литературы демонстрируют взаимосвязь между уровнями пролактина, эффективностью терапии арипипразолом и редукцией негативной симптоматики у больных с шизофренией, многие вопросы, касающиеся этих проблем, остаются дискуссионными. Цель исследования. Изучение динамики клинических и гормональных показателей у больных с хронической шизофренией в процессе терапии арипипразолом. Материалы и методы. Изучено 60 больных шизофренией: 42 мужчины (70%) и 18 женщин (30%), в возрасте от 20 до 65 лет (средний возраст — 52,84±17,40 лет) на стационарном лечении арипипразолом; средняя суточная дозировка — 15,33±4,52 мг/сутки. Сравнительный анализ показателей пролактина проводился с учетом следующих факторов: эффективность терапии, возраст, длительность заболевания, выраженность негативной симптоматики (по баллам PANSS). К респондерам относились пациенты с редукцией общего балла по шкале PANSS≥20%. Результаты. Эффективность монотерапии арипипразолом при преклонении с предшествующей терапии антипсихотиками у больных с хронической шизофренией отмечена у 71,7% пациентов. Эффективность терапии не зависела от фоновых значений пролактина: при высоких показателях происходит снижение, а при низких — повышение уровня пролактина. В то же время, выявлена определенная закономерность между динамикой показателей по негативной шкале BNSS и уровнем пролактина: при высоких фоновых значениях у респондеров выявлено снижение уровня пролактина на фоне снижения показателей шкалы, а при низких фоновых значениях — повышение уровня гормона. У нонреспондеров — низкие фоновые показатели негативной шкалы и их незначительные изменения в процессе терапии сопровождались повышением уровня пролактина. Полученные данные в отношении пациентов-нонреспондеров, у которых выявлены отрицательные корреляционные связи между уровнем пролактина, возрастом, дозировкой препарата и длительностью заболевания, требуют более внимательного отношения к назначению арипипразола в связи с вероятностью снижения у этих пациентов уровня пролактина до аномально низких значений.

**Ключевые слова:** хроническая шизофрения, пролактин, негативные расстройства, арипипразол

### Информация об авторах

Горобец Людмила Николаевна\* — e-mail: [gorobetsln@mail.ru](mailto:gorobetsln@mail.ru); <https://orcid.org/0000-001-7075-1107>

Доровских Игорь Владимирович — e-mail: [ig.dorovskih@yandex.ru](mailto:ig.dorovskih@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-0780-5077>

Литвинов Александр Викторович — e-mail: [vccontact@gmail.com](mailto:vccontact@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-6818-8474>

Буланов Вадим Сергеевич — e-mail: [bvadim612@gmail.com](mailto:bvadim612@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-4603-5642>

Гамдуллаев Салам Курчиевич — e-mail: [doc.gamdullaef@yandex.ru](mailto:doc.gamdullaef@yandex.ru)

Павлова Татьяна Алексеевна — e-mail: [pava-6@yandex.ru](mailto:pava-6@yandex.ru)

**Как цитировать:** Горобец Л.Н., Доровских И.В., Литвинов А.В., Буланов В.С., Гамдуллаев С.К., Павлова Т.А. «Динамика психического состояния и уровней пролактина у пациентов с хронической шизофренией в процессе терапии арипипразолом». *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57:3:48-58. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-714>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов



## Dynamics of mental state and prolactin levels in patients with chronic schizophrenia during aripiprazole therapy

Lyudmila N. Gorobets<sup>1</sup>, Igor V. Dorovskikh<sup>2</sup>, Alexander V. Litvinov<sup>1</sup>, Vadim S. Bulanov<sup>1</sup>, Salam K. Gamdullaev<sup>3</sup>, Tat'yana A. Pavlova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Moscow Scientific Research Institute of Psychiatry — branch of the V. Serbsky National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology, Russia

<sup>2</sup> Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky, Krasnogorsk, Russia

<sup>3</sup> Zvenigorod Psychoneurological Boarding School, Russia

<sup>4</sup> "La Salute" Personal Medicine Clinic, Moscow, Russia

### Research article

**Summary. Introduction.** Although scientific literature demonstrates a relationship between prolactin levels, the efficacy of aripiprazole therapy, and negative symptoms in patients with schizophrenia, many questions regarding these problems remain controversial. **Objective** to study dynamics of clinical and hormonal parameters in patients with chronic schizophrenia during aripiprazole therapy. **Materials and methods:** 60 patients with schizophrenia were studied: 42 male (70%) and 18 female (30%), aged 20 to 65 years (mean age 52.84±17.40 years) on inpatient aripiprazole treatment with the mean daily dosage of 15.33±4.52 mg. Comparative analysis of prolactin parameters was carried out taking into account the following factors: effectiveness of therapy, age, duration of the disease, severity of negative symptoms (according to the PANSS scores). Responders included patients with a reduction in total PANSS score of 20% and more. **Results:** the effectiveness of aripiprazole monotherapy after switching from previous antipsychotic treatment in patients with chronic schizophrenia was noted in 71.7% of patients. The effectiveness of therapy does not depend on the background values of the hormone: at high rates, prolactin levels decrease, and at low rates, they increase. Meanwhile, a certain pattern was revealed between the dynamics of scores of the negative PANSS scale and the level of prolactin: responders with high background levels showed the decrease of prolactin levels given the decline of the PANSS scores, and in responders with low values, the hormone levels increased. In non-responders, low background scores of the negative scale and their slight changes during therapy were accompanied by an increase in prolactin levels. The data obtained in relation to non-responder patients who showed negative correlations between the levels of prolactin, age, dosage of the drug and the duration of the disease require a more careful attitude to the appointment of aripiprazole due to the likelihood of a decrease in their prolactin levels to abnormally low values.

**Key words:** chronic schizophrenia, prolactin, negative disorders, aripiprazole

### Information about the authors

Lyudmila N. Gorobets\* — e-mail: gorobetsln@mail.ru; <https://orcid.org/0000-001-7075-11071>

Igor V. Dorovskikh — e-mail: ig.dorovskih@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0780-5077>

Alexander V. Litvinov — e-mail: vccontact@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6818-8474>

Vadim S. Bulanov — e-mail: bvadim612@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4603-5642>

Salam K. Gamdullaev — e-mail: doc.gamdullaev@yandex.ru

Tat'yana A. Pavlova — e-mail: pava-6@yandex.ru

**To cite this article:** Dynamics of mental state and prolactin levels in patients with chronic schizophrenia during aripiprazole therapy. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2023; 57:3:48-58. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-714>. (In Russ.)

**Conflict of interests:** The authors declare no conflict of interest

В современной психиатрической практике не существует препаратов, которые соответствуют сформированной парадигме оценки оптимального результата психофармакотерапии — эффективности в отношении позитивной и негативной симптоматики и отсутствию или минимуму побочных эффектов (ПЭ) [1]. С этих позиций, каждый новый антипсихотик (АП) может представлять дополнительные возможности в условиях, когда врачи ставят целью терапии пациентов, в частности, с хронической шизофренией, не только купирование позитивной психопатологической симптоматики, но и восстановление

должного уровня социального функционирования и нейрокогнитивных функций [2]. В последние годы активное применение антипсихотиков второго поколения (АВП) позволило во многом решить указанные проблемы в связи с тем, что АВП оказывают влияние на негативную симптоматику с активацией пациента, ослаблением негативных расстройств в пределах регистра их тяжести и повышением реабилитационного потенциала [3].

Клиническое действие АВП имеет закономерные общие особенности. Так, их уникальным качеством является влияние на патогномичные для эндогенно-процессуальных расстройств дис-

кордантные нарушения речи, мышления, памяти, эмоций, волевых процессов, мимики, моторики, поведения, что существенно повышает продуктивность пациентов и качество их жизни [4]. Вместе с тем, нежелательные явления (в частности, нейроэндокринные дисфункции), формирующиеся при применении АВП, значительно ухудшают соматическое здоровье пациентов, снижают удовлетворенность проводимым лечением, что приводит к нарушению режима приема препаратов вплоть до полного отказа от терапии [1, 5]. В этой связи, в последние годы усилия психотерапевтов направлены на разработку препаратов, не уступающих по эффективности уже существующим, но обладающих минимальным спектром побочных (в частности, эндокринных) эффектов. К таким препаратам, несомненно, можно отнести арипипразол.

Арипипразол относится к классу атипичных антипсихотических средств — первый антипсихотик, не являющийся полным антагонистом  $D_2$ -рецепторов и обладающий свойствами частичного агониста  $D_2$ - и серотониновых  $5-HT_1A$  рецепторов и антагониста серотониновых  $5-HT_2A$  рецепторов [6]. Обладая сходной с другими антипсихотиками эффективностью в отношении продуктивной симптоматики (как на этапе купирования, так и поддерживающей терапии), препарат оказывает влияние на негативные расстройства, а также на нейрокогнитивный дефицит — третью ключевую группу симптомов при шизофрении и имеет очевидные преимущества по профилю безопасности и переносимости: отсутствие седации, минимальный уровень неврологических побочных эффектов и, что особенно важно, судя по данным ряда исследований, практически полное отсутствие метаболических и эндокринных нарушений, что выгодно отличает арипипразол от других АП [7-13].

Существуют три стратегии переключения на арипипразол: 1 — немедленный переход с одновременной отменой предшествующей терапии; 2 — немедленное начало приема при постепенном уменьшении дозы предыдущего АП в течение 14 дней; 3 — постепенное титрование при снижении дозы АП в течение 14 дней. К настоящему времени, по мнению ряда авторов, для редукции негативной симптоматики и избегания обострения продуктивных симптомов рекомендованы 2 и 3 варианты переключения [18].

С другой стороны, в 2010 г. в журнале «Annals of General Psychiatry» («Анналы общей психиатрии») были опубликованы результаты 64-недельного многоцентрового открытого исследования эффективности быстрого перевода на арипипразол в дозе от 5 до 30 мг/сут у пациентов с шизофренией. В исследовании приняло участие 245 пациентов, мужчин и женщин от 18 до 65 лет с диагнозами шизофрении и шизоаффективного расстройства. До начала исследования (до 0 недели) пациенты получали разные АП: рис-перидон, оланзапин, клозапин, кветиапин, галоперидол, амисульприд, сульпирид, хлорпромазин, клоtiap-

пин, флюпентиксол, локсапин, zipрасидон, зоте-пин. Было показано, что переключение на арипипразол с других АП приводит к улучшению качества жизни больных шизофренией, улучшению общего клинического впечатления и купированию симптомов шизофрении [19].

Необходимо отметить, что переключение на арипипразол достаточно часто связано с наличием гиперпролактинемии (ГП) у больных, ранее получавших АП. В этой связи необходимо отметить, что данные литературы указывают на то, что арипипразол не вызывает развитие клинически значимой ГП [20-26].

Переход на арипипразол с других антипсихотиков может предотвратить гиперпролактинемия, вызванную ими, но может привести к аномально низкому уровню пролактина. Исследование Jen Y.W. с соавт. (2020) было направлено на оценку того, является ли вызванный арипипразолом аномально низкий уровень пролактина биомаркером экзацербации позитивных симптомов у пациентов с шизофренией. Изучено 63 пациента в течение 8 недель после переключения на арипипразол, когда предварительный переход на антипсихотические препараты сохранялся в течение первых 2 недель, а количество арипипразола было зафиксировано в дозе 15 мг перорально на протяжении всего исследования. Уровень пролактина  $\leq 3,7$  нг/мл был определен как аномально низкий, а увеличение на два или более балла по подшкале позитивных симптомов PANSS при двух соседних оценках было определено как показатель экзацербации психотической симптоматики. У 25 (39,7%) после перехода на арипипразол был выявлен аномально низкий уровень пролактина, а у 21 (33,3%) наблюдалось обострение психотической симптоматики. У пациентов с аномально низким уровнем пролактина наблюдалось обострение психотических симптомов (48,0%), тогда как среди пациентов без аномально низкого уровня пролактина это происходило у 23,7%. Полученные результаты помогают оценить потенциальную роль показателя аномально низкого уровня пролактина, вызванного арипипразолом, в качестве предиктора обострения психотических симптомов и могут быть полезными в клинической практике у пациентов с хронической шизофренией при переходе на арипипразол [32].

Не менее важной и редко обсуждаемой в научной литературе остается проблема соотношения уровней пролактина и психопатологической, в частности, негативной симптоматикой у больных шизофренией.

В ряде исследований сообщается о значительной положительной корреляции между уровнями пролактина и негативными симптомами [17, 33, 34].

Так, в исследовании Melkersson K.I. с соавт. (2005) получены данные о низком уровне тестостерона и высоком уровне пролактина у пациентов мужского пола с шизофренией, и было отмечено, что уровни пролактина положительно коррелировали с тяжестью негативных симптомов [35].

Апрау М.А. с соавт. (2015) провели кросс-секционное исследование 114 амбулаторных больных (95 мужчин, 19 женщин) шизофренией. Связь между уровнями биохимических показателей в плазме и тяжестью негативных симптомов оценивали по шкале PANSS. Исследование показало, что уровни пролактина в плазме у пациентов с шизофренией положительно коррелируют с тяжестью негативных симптомов. Авторы полагают, что секреция пролактина может играть важную роль в развитии негативных симптомов этого заболевания [36]. Вместе с тем, в исследовании Конагзевска В. с соавт. (2009) не было выявлено какой-либо значимой корреляции между уровнями пролактина и тяжестью негативных симптомов [37].

Таким образом, несмотря на то, что данные научной литературы демонстрируют взаимосвязь между уровнями пролактина, эффективностью терапии арипипразолом и негативной симптоматикой у больных шизофренией, многие вопросы, касающиеся этих проблем, остаются дискуссионными.

### Цель исследования

Изучение динамики клинических и гормональных показателей у больных с хронической шизофренией в процессе терапии арипипразолом.

### Материалы и методы

В исследование были включены 60 больных: 42 мужчины (70%) и 18 женщин (30%), в возрасте от 20 до 65 лет (средний возраст составил  $52,84 \pm 17,40$  лет), проходившие стационарное лечение в Звенигородском психоневрологическом интернате в 2018-2020 гг. Средняя длительность заболевания составила  $35,79 \pm 18,76$  лет. Монотерапия проводилась препаратом арипипразол в дозе 5 до 30 мг/сутки. Средняя суточная дозировка —  $15,33 \pm 4,52$  мг/сутки. В соответствии с критериями МКБ-10, больные распределились следующим образом: с параноидной шизофренией, непрерывным типом течения (F 20.006) — 39 чел. (65%); с параноидной шизофренией, приступообразно-прогредиентным типом течения (F 20.014) — 11 чел. (18,33%) и с шизофренией непрерывно текущей, детский тип (F 20.83) — 10 чел. (16,66%). Всем пациентам до включения в исследование проводилась длительная антипсихотическая терапия препаратами первого (АПП) и второго (АВП) поколений в средних терапевтических дозировках. Переключение на монотерапию арипипразолом проводилось одновременно с отменой предыдущей терапии.

Пациенты включались в исследование согласно следующим критериям: соответствие пациентов критериям МКБ-10 диагнозов F 20.006, F 20.014, F 20.83; возраст от 20 до 65 лет; монотерапия арипипразолом; общий балл по шкале PANSS < 100. Критерии исключения: органические заболевания ЦНС; эндокринные заболевания; тяжелые формы соматических заболеваний. У всех пациентов было

получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (протокол №24/3 от 2018 г.).

Сравнительный анализ показателей пролактина проводился с учетом эффективности терапии. К респондерам относились пациенты с редукцией общего балла по шкале PANSS  $\geq 20\%$ . Кроме того, проведен анализ наличия взаимосвязей эффективности терапии, возраста пациента, длительности заболевания, дозировки препарата и выраженности негативной симптоматики в группах респондеров и нереспондеров.

Дизайн исследования — открытое, нерандомизированное, проспективное. Психометрическая оценка по шкалам PANSS и BNSS проводилась при назначении арипипразола и через 42 дня от начала терапии. Гормональные исследования проводились до начала терапии, через 14, 28 и 42 дня терапии.

Основными методами исследования являлись клинико-anamnestический, клинико-психопатологический, психометрический, биохимический и клинико-статистический.

Определение уровней пролактина проводилось натощак в утренние часы в сыворотке крови иммуноферментным методом на фотометре «Architecti» (USA) с использованием реактивов фирмы «Abbott» (USA). Использовались референсные значения пролактина 70-407 мМЕ/л без градации по половому признаку.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием компьютерной статистической программы «Statistica» версия 10.0 (Statsoft Inc., USA) с вычислением средних значений (M) и ошибки среднего ( $\pm SE$ ). Для сравнения показателей применялись непараметрические методы статистической оценки: для сравнения двух зависимых переменных — критерий Вилкоксона, анализ межгрупповых различий проводился с помощью теста Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи между переменными использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считались значимыми при  $p < 0,01$ .

### Результаты

Эффективность монотерапии арипипразолом при немедленном переходе с одновременной отменой предшествующей терапии АП у больных с хронической шизофренией отмечена у 43 (71,7%) пациентов (1 группа — респондеры — R); 2 группа — нереспондеры (NR) состояла из 17 пациентов (28,3%).

До начала терапии клиническая картина в обеих группах была гомологичной и характеризовалась явным преобладанием негативной симптоматики над позитивной. Наиболее выраженные нарушения наблюдались со стороны абстрактного мышления пациентов, а также проявлялись в симптомах стереотипии в виде ригидности, скудности мышления, трудности категоризации отдельных признаков, повторяемости обсуждаемой тематики. Эмоциональные нарушения в значи-

тельной степени проявлялись в уплощении аффекта, снижении быстроты эмоционального реагирования, у части больных в полном отсутствии мимических реакций и коммуникативной жестикюляции. Характерными особенностями у пациентов были снижение эмоциональной вовлеченности в жизненные события, частичное безразличие к личным нуждам в результате глубокого отсутствия интереса и эмоционального участия. Позитивная психопатологическая симптоматика в большей степени определялась бредом преимущественно интентивного характера и различными формами дезорганизации мышления, наличием частой неадекватности и разорванности ассоциаций.

Средний балл по PANSS до начала терапии арипипразолом в группе R составил  $87 \pm 15,3$

баллов, к моменту окончания исследования он снизился на 33,4 % (Табл.1). Изменения не были статистически значимыми. К особенностям редукции симптоматики в группе R можно отнести уменьшение выраженности негативной симптоматики, без значимого изменения выраженности позитивных симптомов. Положительные изменения произошли в эмоциональной сфере: пациенты стали более коммуникабельными, речь приобрела эмоциональный окрас, появилось желание быть вовлеченным в общественную жизнь. Некоторые из них проявили потребность в получении новой информации (книги, фильмы и т.д.), улучшилась степень абстрактности мышления.

Фоновые уровни пролактина были значимо выше у R, по сравнению с NR ( $346,84 \pm 118,76$  мМЕ/л и  $122,78 \pm 88,03$  мМЕ/л;  $p=0,011$ ), а на 6 неделе терапии, наоборот, у NR значимо ( $p=0,005$ ) выше, чем у R — ( $408,94 \pm 1,46$  мМЕ/л и  $203,11 \pm 117,40$  мМЕ/л, соответственно).

Следует отметить, что динамика уровня пролактина в группе R носила разнонаправленный характер: в одних случаях отмечалось последовательное снижение уровня пролактина (1 подгруппа), в других — его повышение (2 подгруппа).

Снижение уровня пролактина было отмечено у 12 пациентов (27,9%) — 1 подгруппа. Средние значения уровней пролактина соответствовали следующим показателям: фоновые —  $346,84 \pm 118,76$

мМЕ/л; 2 недели терапии —  $303,03 \pm 123,76$  мМЕ/л; 4 недели —  $273,24 \pm 139,31$  мМЕ/л; 6 недель —  $203,11 \pm 117,40$  мМЕ/л. (Рис.1). При этом разница между фоновыми уровнями пролактина и окончанием терапии достигала статистической значимости ( $p=0,015$ ).

Выявлены положительные корреляционные взаимосвязи между фоновыми значениями пролактина и уровнями пролактина на 2 и 4 неделях исследования ( $r=0,93$ ;  $p=0,0086$ ;  $r=0,86$ ;  $p=0,0095$ , соответственно), а также между 2 и 4 неделями исследования ( $r=0,88$ ;  $p=0,0092$ ).

Повышение уровня пролактина наблюдалось у 31 пациента (72,1%) — 2 подгруппа. Средние значения уровней пролактина соответствовали: фоновые —  $124,28 \pm 97,12$  мМЕ/л; 2 недели терапии —  $154,03 \pm 101,44$  мМЕ/л; 4 недели —  $153,04 \pm 111,92$  мМЕ/л; 6 недель —  $344,58 \pm 172,26$  мМЕ/л (рис. 2). Были выявлены значимые различия между фоновыми значениями пролактина второй, третьей и четвертой точками исследования ( $p<0,05$ ;  $p<0,05$ ;  $p<0,001$ , соответственно). Изменения уровня пролактина происходило в пределах нормативных значений в обеих подгруппах (Рис.2).

В этой подгруппе были выявлены значимые корреляции: фоновые уровни пролактина положительно коррелировали с уровнями пролактина на 2, 4 и 6 неделях исследования, при этом величина корреляции последовательно убывала, но оставалась значимой ( $r=0,8$ ,  $p=0,0088$ ;  $r=0,79$ ,  $p=0,009$ ;  $r=0,53$ ;  $p=0,043$ , соответственно).

При анализе внутригрупповых показателей пролактина у R 1 и 2 подгрупп были выявлены значимые различия по фоновым показателям уровня гормона: 1 —  $346,84 \pm 118,76$  мМЕ/л и 2 —  $124,28 \pm 97,12$  мМЕ/л ( $p=0,0048$ ); а по средним значениям на 6 неделе исследования: 1 —  $203,11 \pm 117,40$  мМЕ/л и 2 —  $344,58 \pm 172,26$  мМЕ/л ( $p=0,05$ ).

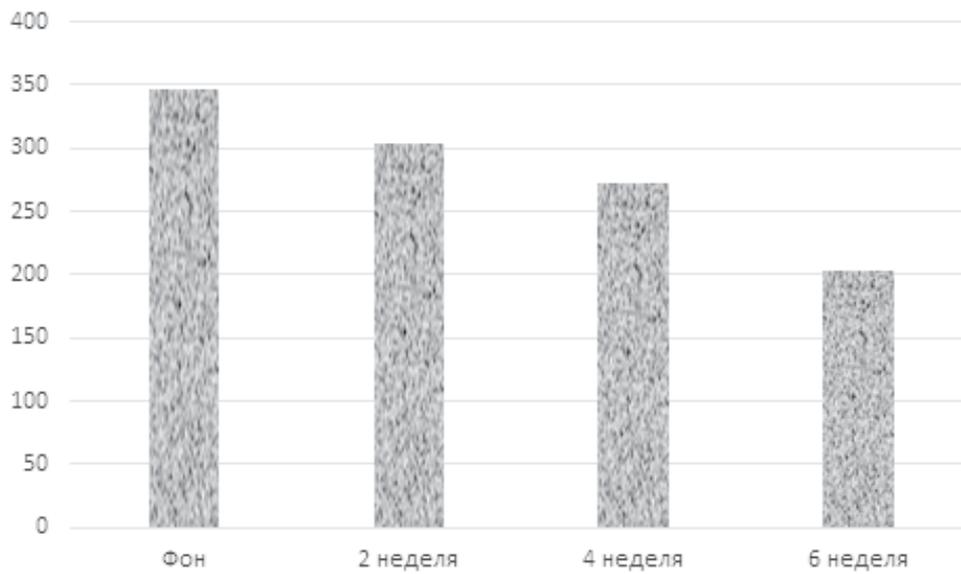
Следует отметить, что в процессе терапии арипипразолом отмечалась значимая редукция негативной симптоматики как в подгруппе R с понижением уровня пролактина с ( $p=0,027$ ), так и в подгруппе R с повышением уровня пролактина ( $p=0,0281$ ).

**Таблица 1. Динамика баллов по общей шкале PANSS и шкале BNSS в выборке пациентов**  
**Table 1. Dynamics of scores on the total PANSS scale and BNSS scale in a sample of patients**

Группы	Подгруппы	Фон		6 недель	
		Общий балл	Негативная шкала	Общий балл	Негативная шкала
1 группа (R) n=43	1 подгруппа n=12	$87 \pm 15,3$	$30,63 \pm 8,7$ *1	$58,5 \pm 9,8$	$20,75 \pm 4,4$
	2 подгруппа n=31	$87 \pm 15,3$	$25,03 \pm 6,8$ ***3	$58,5 \pm 9,8$	$16,33 \pm 3,9$
2 группа (NR) n=17		$85,28 \pm 21,2$	$23,76 \pm 5,2$ 2	$87,58 \pm 19,5$	$24,61 \pm 6,1$

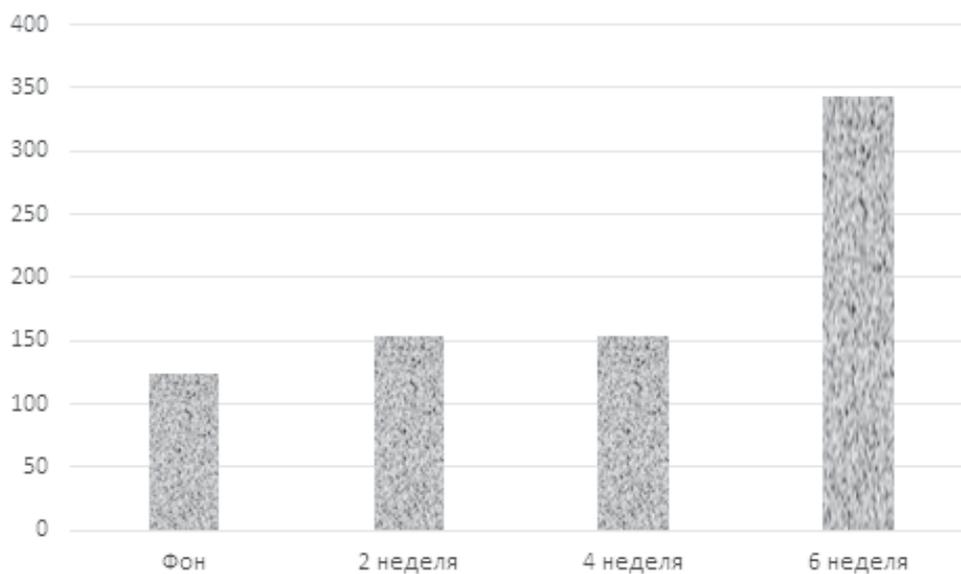
Примечание: \*  $p=0,027$ ; \*\*  $p=0,0281$ ; 1 $p=0,043$ ; 2 $p=0,043$ ; 3 $p=0,041$

Note: \*  $p=0,027$ ; \*\*  $p=0,0281$ ; 1 $p=0,043$ ; 2 $p=0,043$ ; 3 $p=0,041$



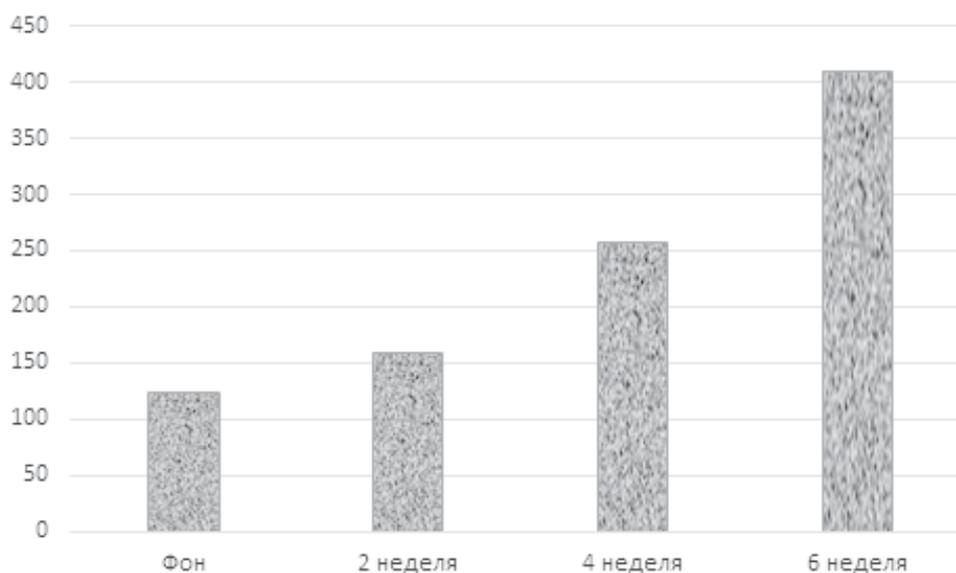
Примечание: \*  $p=0,015$  Note: \*  $p=0.015$

Рис.1. Динамика снижения уровней пролактина (мМЕ/л) у респондеров 1 подгруппы (n=12)  
Fig.1. Dynamics of decrease in prolactin levels (mIU/l) in Responders of the 1st subgroup (n=12)



Примечание: \* $p=0,05$ ; \*\*  $p=0,05$ ; \*\*\*  $p=0,001$   
Note: \* $p=0.05$ ; \*\*  $p=0.05$ ; \*\*\*  $p=0.001$

Рис. 2. Динамика уровней пролактина (мМЕ/л) у респондеров 2 подгруппы (n=31)  
Fig. 2. Dynamics of prolactin levels (mIU/l) in responders of the 2nd subgroup (n=31)



Примечание: \* $p=0,05$ ; \*\*  $p=0,048$ ; \*\*\*  $p=0,001$   
 Note: \* $p=0.05$ ; \*\*  $p=0.048$ ; \*\*\*  $p=0.001$

Рис. 3. Динамика уровней пролактина (мМЕ/л) у нонреспондеров ( $n=17$ )  
 Fig. 3. Dynamics of prolactin levels (mIU/l) in non-responders ( $n=17$ )

Представляет интерес анализ фоновых значений по негативной шкале BNSS у R в зависимости от средних значений пролактина в начале терапии (см. табл. 1). В 1 подгруппе фоновые значения значимо превышали таковые во 2 подгруппе ( $p=0,043$ ).

В группе NR средний балл по PANSS до начала терапии арипипразолом составлял  $85,28 \pm 21,2$ ; спустя 6 недель он незначительно увеличился (Табл. 1). Данные изменения были обусловлены в большей степени усилением позитивной психотической симптоматики, включающей в себя бред интерпретативного характера, вербальные псевгаллюцинации, психомоторное возбуждение, враждебность и агрессивность поведения. Не было зафиксировано возникновения акатизии отмены, дискинезий, бессонницы и тревоги. Фоновые значения по негативной шкале BNSS в группе NR составляли  $23,76 \pm 5,2$  баллов и были значимо ниже по сравнению с R обеих подгрупп ( $p=0,043$ ;  $p=0,041$ , соответственно). К 6 неделе терапии отмечалась тенденция к повышению баллов по негативной шкале BNSS (Табл.1).

У пациентов данной группы присутствовала однонаправленная динамика средних значений гормона — увеличение уровня пролактина в нормативных пределах (Рис.3). При этом значимые различия отмечались между каждым этапом исследования по сравнению с фоновыми значениями: фон —  $122,78 \pm 88,03$  мМЕ/л; 2 неделя —  $158,83 \pm 104,21$  мМЕ/л ( $p=0,05$ ); 4 неделя —  $257,41 \pm 112,46$  мМЕ/л ( $p=0,048$ ); 6 неделя —  $408,94 \pm 1,46$  мМЕ/л ( $p=0,001$ ).

У пациентов группы NR выявлены следующие корреляционные взаимосвязи: между фоновыми уровнями пролактина и 2 недель ( $r=0,58$ ;  $p=0,034$ ); между 2 и 4 ( $r=0,52$ ;  $p=0,039$ ); между 4 и 6 ( $r=0,51$ ;  $p=0,042$ ) неделями исследования. Кроме того, сравнительный анализ уровней пролактина 2 подгруппы R (с повышением уровня гормона) и NR показал значимые ( $p=0,046$ ) различия на 4 неделе исследования: R —  $153,04 \pm 111,92$  мМЕ/л, NR —  $257,41 \pm 112,46$  мМЕ/л.

При анализе дозировки арипипразола были выявлены значимые ( $p=0,049$ ) различия: у R2 подгруппы она была ниже, чем у NR —  $13,54 \pm 4,5$  мг/сут и  $17,94 \pm 4,1$  мг/сут, соответственно. Средняя суточная дозировка препарата у пациентов 1 подгруппы R составила  $15,32 \pm 4,5$  мг и не имела значимых различий со 2 подгруппой R и NR. На 4 неделе терапии у пациентов группы NR уровни пролактина отрицательно коррелировали с дозой арипипразола ( $r=0,52$ ,  $p=0,046$ ).

Межгрупповой анализ между R с понижением уровня пролактина (1 подгруппа) и NR показал значимые различия по возрасту:  $58,1$  лет и  $46,35$  лет ( $p=0,03$ ), соответственно. У пациентов группы NR обнаружены отрицательные корреляционные взаимосвязи между уровнями пролактина на 4 и 6 неделях терапии, возрастом и длительностью заболевания пациентов ( $r=0,6$ ,  $p=0,030$ ;  $r=0,66$ ;  $p=0,029$ , соответственно, и  $r=0,51$ ;  $p=0,043$ ;  $r=0,55$ ;  $p=0,041$ , соответственно). То есть, чем выше была доза препарата, старше возраст и большая длительность заболевания у пациентов-NR, тем ниже уровень гормона.

### Обсуждение

Согласно данным научной литературы, перевод пациентов с хронической шизофренией на терапию арипипразолом позволяет решить ряд проблем, касающихся нейрокогнитивного дефицита и соматического здоровья. К настоящему времени достоверно доказано, что переключение на арипипразол с другого антипсихотика приводит к улучшению качества жизни больных шизофренией, улучшению общего клинического впечатления и купированию негативной симптоматики [38], что получило подтверждение и в нашем исследовании.

Вместе с тем, в последние годы продолжают споры о том, приведет ли перевод пациентов на арипипразол с других антипсихотиков к обострению психоза. Эта тема впервые была освещена в систематическом обзоре клинических случаев [14] и в метаанализе рандомизированных исследований [15]. В некоторых исследованиях, сравнивающих эффективность арипипразола с другими АП, например, у азиатских популяций, сообщалось об ухудшении проявлений психоза [10, 16]. Полученные нами данные продемонстрировали, что в 28,3% случаев у больных наблюдалось умеренное усиление психопатологических проявлений, что в целом соответствует результатам ряда аналогичных научных исследований [17, 19, 38-40].

Кроме того, установлено, что переключение с другого АП на лечение арипипразолом (особенно одномоментное) сопряжено с риском возникновения симптомов «рикошета» (например, обострения психоза или возникновения акатизии после отмены), дискинезий, а также — появления признаков бессонницы и тревоги или М-холинергического «ребаунда», ввиду отсутствия у арипипразола собственного седативного и М-холинолитического действия, которое у предшествующего АП могло быть значительно более выраженным. Эти «рикошетные» симптомы нередко ошибочно приписывают ПЭ собственно арипипразола, что может привести к ошибочной преждевременной его отмене вследствие кажущейся «плохой переносимости» [17]. В нашем исследовании ни у одного пациента мы не зафиксировали симптомов «рикошета».

Как указывалось выше, переключение на арипипразол достаточно часто связано с наличием гиперпролактинемии (ГП) у больных, ранее получавших АП. В ряде краткосрочных исследований опыта применения арипипразола было показано, что терапия указанным препаратом приводила к снижению уровня пролактина [18, 28, 29]. Эти данные подтверждены в работе Kim S.W. и соавт., где было показано значимое ( $p > 0,01$ ) снижение среднего (с 47,9 до 7,2 нг/мл) уровня пролактина при переходе на арипипразол пациентов, ранее получавших другие АВП. При этом число больных с ГП (с показателями  $> 20,0$  нг/мл) также значимо ( $p > 0,01$ ) снижалось (с 61,5 до 7,7%) [30]. Сходные результаты были получены при длительных исследованиях арипипразола. В работе

Pigott T.A. и соавт. при включении больных в исследование фоновый уровень пролактина был повышен как в группе арипипразола, так и плацебо, что, по мнению авторов, было связано с предшествующей ПФТ [31].

В нашем исследовании средние значения уровня пролактина как у R, так и у NR находились в нормативном диапазоне, и эффективность терапии не зависела от фоновых значений уровня пролактина: при более высоких значениях уровень гормона снижался, а при более низких — возрастал. Ни в одном случае не было зафиксировано аномально низких значений уровня гормона. В контролируемых клинических исследованиях сообщалось о снижении исходно повышенного уровня пролактина при использовании арипипразола по сравнению с плацебо [21, 22, 24]. В каждом из этих исследований уровень пролактина измерялся только как часть оценки безопасности арипипразола [27].

В отношении особенностей динамики уровней пролактина, связанной с выраженностью негативной симптоматики у больных шизофренией, на основании полученных нами результатов можно предположить, что у пациентов с более высокими фоновыми значениями негативных расстройств и значений пролактина при положительной терапевтической динамике будет происходить снижение уровня пролактина и, наоборот, при более низких фоновых показателях гормона — его повышение. По всей вероятности, та или иная динамика уровня пролактина у пациентов из группы R связана с фоновыми значениями гормона, а разнонаправленность динамики обусловлена специфическим профилем рецепторной активности арипипразола в отношении  $D_2$ -рецепторов. Мы полагаем, что в данном случае можно говорить о восстановлении баланса в дофаминовой нейротрансмиссии на фоне приема препарата, так как он способен стабилизировать дофаминергическую активность: блокирует  $D_2$ -рецепторы, если уровень дофамина повышен, инактивирует  $D_2$ -рецепторы, если уровень дофамина понижен. Кроме того, было показано, что у пациентов-R с регрессивной динамикой уровня пролактина основное действие арипипразола как частичного агониста  $D_2$ -рецепторов происходит в первый месяц терапии. Именно поэтому многие психиатры считают арипипразол представителем 3-го поколения антипсихотиков [17, 19].

Наблюдаемое повышение уровня пролактина у пациентов из группы NR, происходящее более интенсивно, может свидетельствовать о том, что у них влияние арипипразола на восстановление баланса дофаминовой нейротрансмиссии требует более длительного времени, чем у пациентов группы R. Это предположение подтверждается наличием значимой положительной корреляции между фоновыми показателями негативной симптоматики и уровнями пролактина в 4 точке исследования ( $r = 0,52$ ,  $p = 0,044$ ) у пациентов при неэффективности терапии. В доступной литературе нам не удалось найти исследований динамики уровней

гормона в зависимости от эффективности терапии и фоновых значений пролактина.

### Заключение

Таким образом, полученные данные подтверждают эффективность терапии арипипразолом у больных с хронической шизофренией даже при быстром переключении с предыдущей антипсихотической терапии. Эффективность терапии не зависит от фоновых значений гормона: при высоких показателях происходит снижение, а при низких — повышение уровня пролактина. Полученные результаты согласуются с рядом исследований показателей пролактина у больных хронической шизофренией, где отмечены нормативные значения гормона и отсутствие их взаимосвязи с эффективностью терапии арипипразолом [27, 41].

Вместе с тем, следует подчеркнуть, что в ряде работ различия в показателях пролактина между группами R и NR оценивались только до начала лечения [33]. Полученные нами данные в отношении пациентов-NR, у которых выявлены отрицательные корреляционные зависимости между уровнем пролактина, возрастом, дозировкой препарата и длительностью заболевания, требуют более внимательного отношения к назначению арипипразола в связи с вероятностью снижения у них уровня пролактина до аномально низких значений [38], что может рассматриваться в качестве предиктора обострения психотических симптомов и могут быть полезными в клинической практике для пациентов с хронической шизофренией при переходе на арипипразол.

Исследование выполнено в рамках Госзадания, регистрационный номер:121041300178-6.

### Литература / References

1. Ванюшина Е.А., Поплавская О.В., Черная Н.А. Диагностические сложности и возможные пути коррекции дезадаптации, возникшие вследствие простой шизофрении. *Фармация и фармакология*. 2015;5:29–30. Vanyushina EA, Poplavskaya OV, Chernaya NA. Diagnostic difficulties and possible ways to correct maladaptation resulting from simple schizophrenia. *Farmaciya i farmakologiya*. 2015;5:29–30. (in Russ.).
2. Горобец Л.Н. Вопросы переносимости и безопасности терапии арипипразолом. *Современная терапия психических расстройств*. 2013;1:24–30. Gorobets LN. Issues of tolerability and safety of aripiprazole therapy. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv*. 2013;1:24–30. (in Russ.).
3. Горобец Л.Н., Доровских И.В., Литвинов А.В., Буланов В.С., Гамдуллаев С.К., Павлова Т.А. Особенности секреции пролактина у больных с хронической шизофренией. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2022;32(1):5–12. Gorobets LN, Dorovskikh IV, Bulanov VS, Litvinov AV, Gamdullaev SK., Pavlova TA. Features of prolactin secretion in patients with chronic schizophrenia. *Social'naya i klinicheskaya psichiatriya*. 2022;32(1):5–12. (in Russ.).
4. Доровских И.В., Шайдеггер Ю.М., Павлова Т.А., Танкова О.И. Новые стратегии коррекции нежелательных нейроэндокринных явлений психофармакотерапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(14):12–20. Dorovskikh IV, SHajdegger YuM, Pavlova TA, Tankova OI. New strategies for the correction of undesirable neuroendocrine phenomena of psychopharmacotherapy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020;16(14):12–20. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-14-12-20>. (in Russ.).
5. Кутько И. И., Панченко О.А., Ачкаускас Г.С., Линева А.Н. Современное лечение психотической шизофрении. *Дифференцированная биологическая терапия эндогенно-процессуальных психозов*. *Новости в медицине и фармации*. 2013;16(647):48–49. Kuško II, Panchenko OA, Achkauskas GS, Linev AN. Modern treatment of psychotic schizophrenia. Differentiated biological therapy of endogenous procedural psychoses. *Novosti v medicine i farmacii*. 2013;16(647):48–49. (in Russ.).
6. Мазо Г.Э., Горобец Л.Н. Замена антипсихотика как метод предотвращения формирования резистентности при шизофрении. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева*. 2017;3:74–80. Mazo GE, Gorobets LN. Replacement of antipsychotics as a method of preventing the formation of resistance in schizophrenia. *Obzrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M.Bekhtereva*. 2017;3:74–80. (in Russ.).
7. Мосолов С.Н. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям. *Биологические методы терапии психических расстройств*. *Доказательная медицина — клинической практике*. Под редакцией С.Н. Мосолова. М. 2012. Mosolov S.N. Antipsichoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchnyh dannyh k klinicheskim rekomendacijam. *Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naya medicina — klinicheskoy praktike*. Pod redakciej S.N.Mosolova. — М. 2012. (in Russ.).
8. Оруджев Н.Я., Иоанниди Д.А. Арипипразол (арипипразол): современный атипичный нейролептик при лечении шизофрении. *Лекарственный вестник*. 2017;1(65):48–54. Orudzhev NYa, Ioannidi DA. Aripiprazole (aripiprazol): a modern atypical antipsychotic in the treatment of schizophrenia. *Lekarstvennyj vestnik*. 2017;1(65):48–54. (in Russ.).

9. Поткин С.Г., Саха А.Р., Куява М.Дж. и др. Арипипразол, атипичный антипсихотик с новым механизмом действия и рисперидон в сравнении с плацебо у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством. Социальная и клиническая психиатрия. 2007;17(2):72-79. Potkin SG, Saha AR, Kuyava MDzh. Et al. Aripiprazole, an atypical antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Social'naya i klinicheskaya psichiatriya*. 2007;17(2):72-79. (in Russ.).
10. Тараканова Е.А., Кожанов А.В. Современная психофармакотерапия при шизофрении сохранения качества жизни больных. Вестник Академии знаний. 2015;12(1):120-125. Tarakanova EA, Kozhanov AV. Modern psychopharmacotherapy in schizophrenia preservation of the quality of life of patients. *Vestnik Akademii znaniy*. 2015;12(1):120-125. (in Russ.).
11. Akhondzadeh S, Rezaei F, Larijani B, Nejatisafa A-A, Kashani L, Abbasi SH. Correlation between testosterone, gonadotropins and prolactin and severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;84(2-3):405-410.
12. Alpay MA, Tutuncu R, Oner I et al. Relationship between plasma levels of prolactin and the severity of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Bull. Clin. Psychopharmacol*. 2015;1(25):27-37.
13. Bhattacharjee J, El-Sayeh HG. Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD006617
14. Byerly MJ, Marcus RN, Quynh-VanTran, Eudicone JM, Whitehead R, Baker RA. Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine: Analysis of a randomized, open-label study. *Journal Schizophrenia Research*. 2009;107(2-3):218-222.
15. Casey DE, Carson WH, Saha AR et al. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study. *Psychopharmacology*. 2003;166:391-399.
16. Chan HY, Lin WW, Lin SK, Hwang TJ, Su TP, Chiang SC et al. Efficacy and safety of aripiprazole in the acute treatment of schizophrenia in Chinese patients with risperidone as an active control: a randomized trial. *J. Clin. Psychiatry*. 2007;68(1):29-36. <https://doi.org/10.4088/JCP.v68n0104>.
17. Chen JX, Su YA, Bian QT, Wei LH, Zhang RZ, Liu YH et al. Adjunctive aripiprazole in the treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;58:130-140.
18. Jen YW, Hwang TJ, Chan HY et al. Abnormally low prolactin levels in schizophrenia patients after switching to aripiprazole in a randomized trial: a biomarker for rebound in psychotic symptoms? *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):552. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02957-7>
19. Jordan S, Koprivica V, Chen R, Tottori K, Kikuchi T, Altar CA. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1A receptor. *Eur. J. Pharmacol*. 2002;441(3):137-140. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)01532-7](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)01532-7).
20. Kane JM, Carson WH, Saha AR et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J. Clin. Psychiatry*. 2002;63:763-771.
21. Kasper S, Lerman MN, VcQuade RD et al. Efficacy and safety of aripiprazole versus haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int. J. Psychopharmacol*. 2003;6:325-337.
22. Kim SW et al. Effectiveness of switching to aripiprazole from atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. *Clinical Neuropharmacology*. 2009;32(5):243-249.
23. Konarzewska B, Wołczyński S, Szulc A, Galińska B, Popławska R, Waszkiewicz N. Effect of risperidone and olanzapine on reproductive hormones, psychopathology and sexual functioning in male patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(1):129-39
24. Li H, Luo J, Wang C, Xie S, Xu X, Wang X et al. Efficacy and safety of aripiprazole in Chinese Han schizophrenia subjects: a randomized, double-blind, active parallel-controlled, multicenter clinical trial. *Schizophr. Res*. 2014;157(1-3):112-119. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.05.040>.
25. Li X, Tang Y, Wang C. Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(8):e70179. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070179>.
26. Luo T, Liu Q, Yang Yu, Wei B. Aripiprazole for the treatment of duloxetine-induced hyperprolactinemia: A case report. *Journal of Affective Disorders*. 2019;250:330-332
27. Madhusoodanan et al., Hyperprolactinemia associated with psychotropics-a review. *Hum Psychopharmacol*. 2010;25(4):281-9
28. Marder SR et al., Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res*. 2003;61(2-3):123-36
29. Meaney et al, Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2004;184:503-8
30. Melkersson KI, Hulting AL, Rane AJ. Dose requirement and prolactin elevation of antipsychotics in male and female patients with schizophrenia or related psychoses. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51(4):317-24.

31. Melkersson. Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(6):761-7.
32. Meng M et al. Using aripiprazole to reduce antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of currently available randomized controlled trials. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2015;27(1):4-17. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.215014>.
33. Molitch, Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(8):1050-7.
34. Pigott TA et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(9):1048-56.
35. Potkin SG et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(7):681-90.
36. Rajkumar RP. and psychopathology in schizophrenia: a literature review and reappraisal. *Schizophr Res Treatment* 2014;2014:175360.
37. Shim JC, Shin JG, Kelly DL, Jung DU, Seo YS, Liu KH, et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2007;164(9):1404-1410. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06071075>.
38. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press. 4rd Ed. 2013.
39. Takeuchi H, Fathi A, Thiyanavadeivel S, Agid O, Remington G. Can aripiprazole worsen psychosis in schizophrenia? A meta-analysis of double-blind, randomized, controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(2):17r11489. <https://doi.org/10.4088/JCP.17r11489>.
40. Takeuchi H, Remington G. A systematic review of reported cases involving psychotic symptoms worsened by aripiprazole in schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychopharmacology*. 2013;228(2):175-185. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3154-1>.
41. Zhao J, Song X, Ai X, Gu X, Huang G, Li X, et al. Adjunctive aripiprazole treatment for risperidone-induced hyperprolactinemia: an 8-week randomized, open-label, comparative clinical trial. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139717. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139717>.
42. Ziadi Trives M, Bonete Llacer JM, Garcia Escudero MA, Martinez Pastor CJ. Effect of the addition of aripiprazole on hyperprolactinemia associated with risperidone long-acting injection. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(4):538-541. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182970431>

#### Сведения об авторах:

**Горобец Людмила Николаевна** — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения психоэндокринологии Московского НИИ психиатрии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; 106076, г. Москва, ул. Потешная, 3, кор. 10. E-mail: gorobetsln@mail.ru

**Доровских Игорь Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, профессор-консультант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военно-клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Министерства обороны Российской Федерации; 143420, Московская область, г. Красногорск, п. Новый, д. 1. E-mail: ig.dorovskih@yandex.ru

**Литвинов Александр Викторович** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения психоэндокринологии Московского НИИ психиатрии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. E-mail: vccontact@gmail.com

**Буланов Вадим Сергеевич** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения психоэндокринологии; Московского НИИ психиатрии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. E-mail: bvadim612@gmail.com

**Гамдуллаев Салам Курчиевич** — врач-психиатр ГБОУ СО МО «Звенигородский психоневрологический интернат»; 143180 г. Звенигород, проезд Ветеранов, 6. E-mail: doc.gamdullaeff@yandex.ru

**Павлова Татьяна Алексеевна** — врач-психиатр, к.м.н., Клиника персональной медицины LaSalute; 109004 г. Москва, Большой Дровяной пер., 4, стр. 1. E-mail: pava-6@yandex.ru

Поступила 12.10.2022

Received 12.10.2022

Принята в печать 04.04.2023

Accepted 04.04.2023

Дата публикации 09.10.2023

Date of publication 09.10.2023