



ISSN 2313-7053 (print)

ISSN 2713-055X (online)

**ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ  
И МЕДИЦИНСКОЙ  
ПСИХОЛОГИИ ИМЕНИ  
В.М. БЕХТЕРЕВА**



**V.M. BEKHTEREV REVIEW  
OF PSYCHIATRY AND MEDICAL  
PSYCHOLOGY**

**Том 59 № 4 (2025)  
Vol 59 № 4 (2025)**

Журнал основан в 1896 г. В.М. Бехтеревым  
The journal was founded in 1896 V.M. Bekhterev

# ХОЛИН СТРЭНГ®



ХОЛИН



ГИНКГО

ПАМЯТЬ

## ДВОЙНАЯ ПОДДЕРЖКА ФУНКЦИЙ МОЗГА

ХОЛИН + ГИНКГО



✓ ВОССТАНОВЛЕНИЕ  
УМСТВЕННОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ

✓ ПРЕОДОЛЕНИЕ АСТЕНИИ  
И ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ



SCS  
pharma

Инструкция по применению (информация для потребителей) СТР – АМ.01.48.01.0038000339.12.23  
от 13.12.2023 ЗС – РОСС ПА. ФМ10.Н1461-04СМД0. Для специалистов здравоохранения. На правах рекламы

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

РЕКЛАМА

## ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ

имени В.М. Бехтерева

Т. 59, № 4, 2025

## V.M. BEKHTEREV REVIEW OF PSYCHIATRY AND MEDICAL PSYCHOLOGY

### Главный редактор

**Н.Г.Незnanов**, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, и.о. директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ E-mail: spbinstb@bekhterev.ru  
<https://bekhterev.ru/about/administration/neznanov-nikolaj-grigorevich/>

### Заместители главного редактора

**Е.М. Крупицкий**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе и руководитель Института Аддиктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ E-mail: krueator@gmail.com

**А.О. Кибитов**, доктор медицинских наук, руководитель отделения геномики психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ E-mail: druggen@mail.ru

**В.А. Михайлов**, д.м.н., руководитель института нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ E-mail: vladmikh@yandex.ru

### Ответственный секретарь

**И.В. Макаров**, д.м.н., профессор, руководитель отделения детской психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ E-mail: ppsy@list.ru

### Редакционная коллегия

**В.В. Бочаров**, канд.псих.н., доцент, руководитель лаборатории клинической психологии и психодиагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерев» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

**А.В. Васильева**, д.м.н., доцент, главный научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

**Е.Е. Васенина**, д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России РФ, Москва, РФ E-mail: rmapo@rmapo.ru

**Л.Н. Горобец**, д.м.н., профессор, руководитель отделения психонейроэндокринологии «ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского» Минздрава России, Москва, РФ

**Т.А. Караваяева**, д.м.н., профессор, руководитель отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

**В.Л. Козловский**, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-организационного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и не-

### Editor-in-Chief

**Nikolay G. Neznanov**, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Honored Scientist of the Russian Federation, Acting Director of the FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF E-mail: spbinstb@bekhterev.ru  
<https://bekhterev.ru/about/administration/neznanov-nikolaj-grigorevich/>

### Deputy Editors-in-Chief

**Evgeny M. Krupitsky**, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Vice-Director for Research and Head of the Institute of Addictions of the FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF, E-mail: krueator@gmail.com

**Alexander O. Kibitov**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Genomics of Mental Disorder of the FSBI "National Medical Research Center named V.M. Bekhterev" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, E-mail: druggen@mail.ru

**Vladimir A. Mikhailov**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Institute of Neuropsychiatry of the FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF E-mail: vladmikh@yandex.ru

### Executive Secretary

**Igor V. Makarov**, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Child Psychiatry of the FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF E-mail: ppsy@list.ru

### Editorial Board

**Victor V. Bocharov**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Clinical Psychology and Psychodiagnostics of the FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

**Anna V. Vasilyeva**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Researcher of the Department of Treatment of Borderline Mental Disorders and Psychotherapy of the FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

**Elena E. Vasenina**, Prof. Dr. of Sci. (Med.) associate professor, professor of neurology department Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, RF E-mail: rmapo@rmapo.ru

**Ludmila N. Gorobets**, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Psychoneuroendocrinology of the FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky, Ministry of Health of Russia, Moscow, RF

**Tatyana A. Karavaeva**, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Treatment of Borderline Mental Disorders and Psychotherapy of the FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

**Vladimir L. Kozlovsky**, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Scientific and Organizational Department of the FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurol-

врологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

**А.П. Коцюбинский**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения социальной нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

**Г.Э.Мазо**, д.м.н., заместитель директора по инновационному научному развитию ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

**С.Н. Мосолов**, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела терапии психических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского» Минздрава России, Москва, РФ

**М.Ю. Сорокин**, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных психическими расстройствами, ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.М. Бехтерева» Минздрава России Санкт-Петербург, РФ  
E-mail: m.sorokin@bekhterev.ru

**А.Б. Шмуклер**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского» Минздрава России, Москва, РФ

**О.Ю. Щелкова**, д.псих.н., профессор, профессор исполняющий обязанности заведующего кафедрой медицинской психологии и психофизиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

**В.М. Ялтонский**, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической психологии ФГБОУ ВО «Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, РФ

#### *Редакционный совет*

**Ю.А. Александровский**, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела пограничной психологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского» Минздрава России, Москва, РФ

**С.А. Алтынбеков**, д.н.м., профессор, руководитель института дополнительного профессионального образования НАО КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан

**М. Аммон**, д.псих.н., профессор, президент немецкой академии психоанализа, г. Берлин, Германия

**Н.А. Бохан**, д.м.н., профессор, академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, директор НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, г. Томск, РФ

**Л.И. Вассерман**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психодиагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

**В.Д. Вид**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных с психическими расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

**А.Ю. Егоров**, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией нейрофизиологии и патологии поведения Института эволюционной физиологии и биохимии (ИЭФБ РАН) им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, РФ

**С.Н. Ениколопов**, к.псих.н., доцент, руководитель отдела медицинской психологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

**Х. Кассинов**, Почетный профессор психологии Университет Хофстра, Нью-Йорк, США

ogy named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

**Alexander P. Kotsyubinsky**, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Chief Scientific Officer of the Department of Social Neuropsychiatry of the FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

**Galina E. Mazo**, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Innovative Scientific Development of the FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

**Sergey N. Mosolov**, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Therapy of Mental Diseases of the FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky Ministry of Health of Russia, Moscow, RF

**Michail Yu.Sorokin**, Cand. of Sci. (Med.), academic secretary of the FSBI "National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, RF  
E-mail: m.sorokin@bekhterev.ru

**Alexander B. Shmukler**, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Research of the FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky Ministry of Health of Russia, Moscow, RF

**Olga Yu.Schelkova**, Prof. Dr. of Sci. (Psychol.), Professor Acting Head of the Department of Medical Psychology and Psychophysiology, St. Petersburg State University, St. Petersburg, RF

**Vladimir M. Yaltonsky**, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Psychology, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimova Ministry of Health of Russia Moscow, RF

#### *Editorial Council*

**Yuri A. Aleksandrovsky**, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Corresponding Member RAS, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Border Psychiatry National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky Ministry of Health of Russia, Moscow, RF

**Sagat A. Altynbekov**, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Head of the Institute of Additional Professional Education, NAO KazNMU named after S. D. Asfendiyarova, Almaty, Kazakhstan

**Maria Ammon**, Dr. of Sci. (Psychol.), Professor, President of the German Academy of Psychoanalysis, Berlin, Germany

**Nikolay A. Bokhan**, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Director of the Scientific Research Institute of Mental Health of the Tomsk National Research Center, Tomsk, RF

**Ludwig I. Wasserman**, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Laboratory of Clinical Psychology and Psychodiagnostics of the FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, RF

**Victor D. Vid**, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher of the Department of Integrative Pharmacopsychotherapy of Patients with Mental Disorders of the FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

**Alexey Yu. Egorov**, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Neurophysiology and Pathology of Behavior at the Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry named after I.M. Sechenov Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, RF

**Sergey N. Enikolopov**, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Medical Psychology, Federal State Budgetary Scientific Institution Scientific Center for Mental Health, Moscow, RF

**Howard Kassino**, Honorary Dr. of Sci. (Psychol.), Professor of Psychology, Hofstra University, New York, USA

**В.Н. Краснов**, д.м.н., профессор, руководитель Отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии МНИИП—филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, РФ

**О.С. Левин**, д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России РФ, Москва, РФ  
E-mail: rmapo@rmapo.ru

**О.В. Лиманкин**, д.м.н., заслуженный работник здравоохранения РФ, главный врач Санкт-Петербургской психиатрической больницы №1 им. П.П. Кащенко, Санкт-Петербург, РФ

**Н.Б. Лутова**, д.м.н., руководитель отделения интегративной фармако-психотерапии психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

**В.В. Макаров**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психотерапии и сексологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва, РФ

**В.Э. Пашковский**, д.м.н., профессор кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

**Н.Н. Петрова**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

**В.А. Розанов**, д.м.н., профессор, профессор кафедры психологии здоровья и отклоняющегося поведения ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

**П.И. Сидоров**, д.м.н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Архангельск, РФ

**А.Г. Соловьев**, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный работник высшей школы РФ, заведующий кафедрой психиатрии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Архангельск, РФ

**А.Г. Софронов**, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, главный врач психиатрической больницы № 3 имени И.И. Скворцова-Степанова, Санкт-Петербург, РФ

**Е.В. Снедков**, д.м.н., врач-психиатр, Санкт-Петербургское ГКУЗ «Психиатрическая больница св. Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, РФ

**С. Тиано**, профессор, Тель-Авивский университет, г. Тель-Авив, Израиль

**Б.Д. Цыганков**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, РФ

**С.В. Цыцарев**, профессор, Университет Хофстра, Нью-Йорк, США

**Е. Чкония**, д.м.н., профессор психиатрии Тбилисского государственного университета, Тбилиси, Грузия

**А.В. Шаболтас**, д.псих.н., заведующий кафедрой психологии здоровья и отклоняющегося поведения, декан факультета психологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

**В.К. Шамрей**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, РФ

**К.К. Яхин**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Республика Татарстан, РФ

**Valery N. Krasnov**, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical and Pathogenetic Research in Psychiatry, MNIIP—branch of the FSBI NMITS PN im. V.P. Serbian «Ministry of Health of Russia, Moscow, RF

**Oleg S. Levin**, Prof. Dr. of Sci. (Med.) Honor head of department, professor of neurology department Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, RF  
E-mail: rmapo@rmapo.ru

**Oleg V. Limankin**, Dr. of Sci. (Med.), Distinguished Health Worker of the Russian Federation, Chief Physician of the St. Petersburg Psychiatric Hospital No. 1 named after P.P. Kashchenko, St. Petersburg, RF

**Natalya B. Lutova**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Integrative Pharmacopsychotherapy of Mental Disorders of the FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

**Victor V. Makarov**, Prof. Dr. of Sci.(Med.), Head of the Department of Psychotherapy and Sexology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, RF

**Vladimir E. Pashkovsky**, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Department of Psychiatry and Addiction, St. Petersburg State University, St. Petersburg, RF

**Natalia N. Petrova**, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Psychiatry and Narcology, St. Petersburg State University, St. Petersburg, RF

**Vsevolod A. Rozanov**, Prof.Dr.of Sci. (Med.) Professor at the Chair of Health Psychology and Deviant Behavior St.Petersburg State University, St.Petersburg, RF

**Pavel I. Sidorov**, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher of the FSBE Institution of Higher Education of the Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk, RF

**Andrey G. Soloviev**, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Honored Worker of the Higher School of the Russian Federation, Head of the Department of Psychiatry and Clinical Psychology of the FSBE Institution of Higher Education of the Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk, RF

**Alexander G. Sofronov**, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Physician of the Psychiatric Hospital No. 3 named after I.I. Skvortsov-Stepanov, St. Petersburg, RF

**Evgeny V. Snedkov**, Dr. of Sci. (Med.), psychiatrist, St. Petersburg State Public Health Institution «St. Nicholas the Wonderworker», St. Petersburg, RF

**Sam Tianio**, Professor Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

**Boris D. Tsygankov**, Prof. Dr. of Sci.(Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, FSBE Institution of Higher Education of the Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov Moscow, RF

**Sergey V. Tsytsarev**, Professor Hofstra University, New York, USA

**Eka Chkonია**, Dr. of Sci.(Med.), Professor of Psychiatry, Tbilisi State University, Tbilisi, Georgia

**Alla V. Shaboltas**, Prof. Dr. of Sci. (Psychol.), Head of the Department of Health Psychology and Abnormal Behavior, Dean of the Faculty of Psychology, St. Petersburg State University, St. Petersburg, RF

**Vladislav K. Shamrey**, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Psychiatry, FSBE Institution of Higher Education Military Medical Academy named after S.M. Kirov St. Petersburg, RF

**Kausar K. Yakhin**, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Republic of Tatarstan, RF

**ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ**  
**Obozreniye psikhiatrii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M. Bekhtereva**

**Журнал основан в 1896 г. В.М. Бехтеревым**

История переименований:

**Обозрение психиатрии, неврологии и рефлексологии им. В.М. Бехтерева 1928–1930 г.**

**Обозрение психиатрии, неврологии и рефлексологии 1926–1928 г.**

**Обозрение психиатрии, неврологии и экспериментальной психологии 1896–1918 г.**

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, 192019, Россия, E-mail: spbinstb@bekhterev.ru

Одно из старейших медицинских изданий России, связанное с именем его основателя — выдающегося отечественного ученого академика Владимира Михайловича Бехтерева. Традиционно журнал освещает не только проблемы психиатрии, но и всех смежных дисциплин — психотерапии, медицинской психологии, наркологии, неврологии, нейрофизиологии. В журнале публикуются работы как ученых, так и специалистов-практиков в указанных областях.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникация (Роскомнадзор).  
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-48985 от 21.03.2012 г.

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ список изданий для публикации материалов докторских диссертаций и индексируется в электронной поисковой системе базы данных РИНЦ (*Российский индекс научного цитирования*)

ISSN 2313-7053 (print), ISSN 2713-055X (online), DOI: 10.31363/2313-7053

Сайт журнала: <https://www.bekhterevreview.com>

Журнал индексируется в Российском индексе научного цитирования ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru))

Журнал участвует в проекте CrossRef. Все статьи рецензируются

Журнал выходит 4 раза в год.

Адрес редакции: ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, 192019, Россия,  
тел. +7 (812) 412-72-53, E-mail: [review@bekhterev.ru](mailto:review@bekhterev.ru)

© ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, оформление, 2023  
Все права защищены

Контент распространяется под лицензией CC-BY-NC-SA  
(CC Attribution — Noncommercial — Share Alike)  
(«С указанием авторства — Некоммерческая — С сохранением условий»).

Для использования в других случаях необходимо разрешение редакции.

Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов в пределах, установленных рекламной политикой журнала

«Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева»,  
располагающейся по адресу: <https://www.bekhterevreview.com/>.

Редакция предпринимает все установленные законом меры  
для публикации правомерной и корректной рекламы

Издатель: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России  
ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, 192019, Россия  
E-mail: [amedendi@mail.ru](mailto:amedendi@mail.ru)

Тираж 500 экз. Цена свободная. Подписано в печать 01.09.2025. Дата выхода в свет 25.12.2025 г.

Типография:

## **V.M. BEKHTEREV REVIEW OF PSYCHIATRY AND MEDICAL PSYCHOLOGY**

**The journal was founded in 1896. V.M. Bekhterev**

Renaming History:

**Review of psychiatry, neurology and reflexology named after V.M. Bekhtereva 1928–1930.**

**Review of psychiatry, neurology and reflexology 1926–1928**

**Review of psychiatry, neurology and experimental psychology 1896–1918**

Founder: Federal State Budgetary Institution

"V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology"

Ministry of Health of the Russian Federation

st. Bekhtereva, d. 3, St. Petersburg, 192019, Russia, E-mail: spbinstb@bekhterev.ru

One of the oldest medical publications in Russia, associated with the name of its founder — an outstanding domestic scientist academician Vladimir Mikhailovich Bekhterev. Traditionally, the journal covers not only the problems of psychiatry, but also all related disciplines — psychotherapy, medical psychology, narcology, neurology, neurophysiology. The journal publishes the work of both scientists and practitioners in these areas

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications with the State Press Committee of the Russian Federation. Certificate of registration PI № ΦС 77-48985

The journal is included in the List of periodic scientific and technical publications of Russian Federation, recommended for candidate, doctoral thesis publications of State Commission for Academic Degrees and Titles at the Ministry of Education and Science of Russian Federation

ISSN 2313-7053 (print), ISSN 2713-055X (online), DOI: 10.31363/2313-7053

Site of the journal: <https://www.bekhterevreview.com>

The journal is in the Russian Scientific Citation Index ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru))

The journal is member CrossRef

Issued 4 times a year.

The articles are reviewed

Address of Editorial Department: 3 Bekhtereva St., St. Petersburg, 192019, Russia,  
tel. +7 (812) 412-72-53, E-mail: [review@bekhterev.ru](mailto:review@bekhterev.ru)

© FSBI "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology"  
Ministry of Health of the Russian Federation, design, 2023

All rights reserved.

Content is distributed under license CC-BY-NC-SA

(CC Attribution — Noncommercial — Share Alike)

For other cases, permission from the editors is required.

The editors are responsible for placing advertising materials within the limits established  
by the advertising policy of the journal

"Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev",  
located at: <https://www.bekhterevreview.com/>.

The editors take all measures established by law to publish lawful and correct advertising

Publisher: FSBI "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology"  
Ministry of Health of the Russian Federation  
E-mail: [amedendi@mail.ru](mailto:amedendi@mail.ru)

Printing house:



## PROBLEMED ARTICLES

- Project for the polygenic risk model for the schizophrenia risks prognosis considering the population characteristics of the Russian Federation** 8

*Grigory V. Rukavishnikov, Rostislav K. Skitchenko, Alexander O. Kibitov, Daria V. Pinakhina*

## SCIENTIFIC REVIEWS

- The Burden of Tardive Dyskinesia in Patients with Mental Disorders** 18

*Denis V. Zakharov, Nikolay G. Neznanov*

- The effects of cariprazine, aripiprazole, and brexpiprazole on lipid and carbohydrate metabolism and weight gain: a narrative review** 25

*Kamila A. Lukmanova, Boris G. Butoma, Irina O. Aksenova, Alexander P. Kotsyubinsky*

- Personality disorders: from historical aspects to contemporary views** 37

*Tatiana I. Shishkovskaia, Alena V. Leonova, Natalia N. Petrova*

## RESEARCH

- Serotonergic and cholinergic approaches in treatment of asthenia and cognitive dysfunction** 45

*Vasily V. Afanasiev, Ekaterina L. Pugacheva, Nikolaj F. Porhun, Nelli V. Petrova, Sergej A. Klimancev*

- Psychological characteristics of the microsocial environment as predictors of remission stability at 1 year in patients with depressive and anxiety neurotic disorders** 59

*Victor V. Bocharov, Alexandra M. Shishkova, Elena A. Dubinina, Olga Yu. Shchelkova, Tatiana A. Karavaeva, Alexandra E. Andrianova, Yulia S. Chernay, Dmitry M. Saraykin, Yulia A. Bueva*

- Genotype-Specific Treatment Outcomes in Alcohol Dependence: DRD4 for Cyanamide effect and DRD2 for Placebo Response** 69

*Alexander O. Kibitov, Ksenia V. Rybakova, Dmitry A. Kolesnikov, Evgenia P. Skurat, Evgeny M. Krupitsky*

- Predictive modeling for body mass index based on socio-demographic, clinical-biological and anamnestic parameters in patients with severe mental disorders** 80

*Natalia B. Lutova, Olga V. Makarevich, Maria A. Khobeysh, Vera Yu. Sushkova, Maria V. Shamanina, Yana V. Yakovleva, Yulia A. Yakovleva, Ekaterina S. Gerasimchuk, Mikhail Yu. Sorokin*

- The influence of impulsivity on the clinical symptoms and therapeutic response in generalized anxiety disorder: the role of comorbid mental disorders** 91

*Sergei S. Potanin, Margarita A. Morozova, Allan G. Beniashvili, Denis S. Burminskiy, George E. Rupchev, Taissia A. Lepilkina, Andrey A. Kibitov*

- Targets of Psychotherapy for Patients with Anxiety Disorders (Episodic and Generalized Anxiety) and Comorbid Subdepressive Symptoms at Risk of Hazardous Alcohol Consumption** 98

*Dmitriy S. Radionov, Tatiana A. Karavaeva, Anna V. Vasileva, Vsevolod A. Rozanov*

- Myeloperoxidase, Cathepsin D, and Plasminogen Activation Inhibitor Type 1 as Potential Biomarkers of Schizophrenia (pilot study)** 111

*Olga Yu. Fedorenko, Anastasiya S. Boiko, Elena G. Kornetova, Svetlana A. Ivanova, Nikolay A. Bokhan*



## ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

- Проект разработки модели полигенных рисков для оценки прогноза развития шизофрении с учетом популяционных особенностей Российской Федерации** 8  
*Рукавишников Г.В., Скитченко Р.К., Кибитов А.О., Пинахина Д.В.*

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- Бремя tardивной дискинезии у пациентов с психическими расстройствами** 18  
*Захаров Д.В., Незнанов Н.Г.*
- Особенности влияния карипразина, арипипразола и брекспипразола на показатели липидного, углеводного обмена и набор веса: данные нарративного обзора** 25  
*Лукманова К.А., Бутوما Б.Г., Аксенова И.О., Коцюбинский А.П.*
- Расстройства личности: от исторических аспектов к современным представлениям** 37  
*Шишкова Т.И., Леонова А.В., Петрова Н.Н.*

## ИССЛЕДОВАНИЯ

- Применение холинотропных и серотонинергических средств в лечении астенического синдрома и когнитивной дисфункции** 45  
*Афанасьев В.В., Пугачева Е.Л., Порхун Н.Ф., Петрова Н.В., Климанцев С.А.*
- Психологические характеристики микросоциального окружения как предикторы стойкости ремиссии спустя 1 год у пациентов с депрессивными и тревожными невротическими расстройствами** 59  
*Бочаров В.В., Шишкова А.М., Дубинина Е.А., Щелкова О.Ю., Караваева Т.А., Андрианова А.Е., Черная Ю.С., Сарайкин Д.М., Буева Ю.А.*
- Специфические для генотипа результаты терапии алкогольной зависимости: DRD4 для эффективности цитанамида и DRD2 для реакции на плацебо** 69  
*Кибитов А.О., Рыбакова К.В., Колесников Д.В., Скурят Е.П., Крупницкий Е.М.*
- Поиск модели предикции индекса массы тела на основе социо-демографических, клинико-биологических и анамнестических параметров у пациентов с тяжёлыми психическими расстройствами** 80  
*Лутова Н.Б., Макаревич О.В., Хобейш М.А., Сушкова В.Ю., Шаманина М.В., Яковлева Я.В., Яковлева Ю.А., Герасимчук Е.С., Сорокин М.Ю.*
- Влияние импульсивности на клиническую картину и терапевтический ответ при генерализованном тревожном расстройстве: роль коморбидных психических расстройств** 91  
*Потанин С.С., Морозова М.А., Бениашвили А.Г., Бурминский Д.С., Рупчев Г.Е., Лепилкина Т.А., Кибитов А.А.*
- Мишени психотерапии пациентов с тревожными расстройствами (эпизодическая и генерализованная тревога) и коморбидной субдепрессивной симптоматикой, имеющих рискованный уровень потребления алкоголя** 98  
*Радионых Д.С., Караваева Т.А., Васильева А.В., Розанов В.А.*
- Миелопероксидаза, катепсин D и ингибитор активации плазминогена первого типа как потенциальные биомаркеры шизофрении (пилотное исследование)** 111  
*Федоренко О.Ю., Бойко А.С., Корнетова Е.Г., Иванова С.А., Бохан Н.А.*

## Проект разработки модели полигенных рисков для оценки прогноза развития шизофрении с учетом популяционных особенностей Российской Федерации

Рукавишников Г.В.<sup>1</sup>, Скитченко Р.К.<sup>1,2</sup>, Кибитов А.О.<sup>1,3</sup>, Пинахина Д.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Россия

### Оригинальная статья

**Резюме.** Понимание генетической архитектуры шизофрении дает представление этиологической гетерогенности заболевания и помогает решить ряд важных вопросов, связанных с ограничениями текущих генетических исследований. Однако, несмотря на данные, базирующиеся на больших когортах, оценка рисков формирования шизофрении на основе генетических данных в настоящее время затруднена в связи с рядом факторов. В значительной степени это связано с этническим разнообразием. Это является особенно актуальным для популяции Российской Федерации, имеющей полиэтнический характер. В результате значительной миграции и активного межэтнического смешения население России представляет собой сложный этнический конгломерат. При этом генетические основы психических заболеваний у полиэтнического и поликультурного населения Российской Федерации остаются недостаточно изученными. Цель статьи: на основании анализа данных о популяционных генетических исследованиях шизофрении предложить проект разработки адаптированной для российской популяции модели с высокими предиктивными показателями. Результаты: Предлагаемый проект направлен на интеграцию в единую базу данных микрочипового генотипирования нескольких когорт пациентов с шизофренией и здоровых добровольцев с последующим изучением в российской популяции полигенных шкал риска шизофрении. В результате реализации проекта впервые в российской популяции будет проведено GWAS с минимально достаточным объемом когорт и выполнено исследование PRS шизофрении, составленных на основании полногеномных исследований ассоциаций в европейских и восточноазиатских когортах и адаптированных к полиэтнической российской когорте. Также будет разработан и валидирован мета-предиктор риска шизофрении на основе полигенных шкал и разработана модель оценки риска развития шизофрении, адаптированная к российской популяции.

**Ключевые слова:** шизофрения, полигенные шкалы риска, полногеномное ассоциативное исследование, популяционные исследования, российская популяция.

### Информация об авторах:

Рукавишников Григорий Викторович\* — e-mail: [grigory\\_v\\_r@mail.ru](mailto:grigory_v_r@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>.

Скитченко Ростислав Константинович — e-mail: [rost20151995@gmail.com](mailto:rost20151995@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-7203-8206>.

Кибитов Александр Олегович — e-mail: [druggen@mail.ru](mailto:druggen@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>.

Пинахина Дарья Владимировна — e-mail: [acanthodasha@gmail.com](mailto:acanthodasha@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-9896-6556>.

**Как цитировать:** Рукавишников Г.В., Скитченко Р.К., Кибитов А.О., Пинахина Д.В. Проект разработки модели полигенных рисков для оценки прогноза развития шизофрении с учетом популяционных особенностей Российской Федерации. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2025; 59:4:8-17. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-4-1160>.

**Конфликт интересов:** А.О. Кибитов является заместителем главного редактора.

*Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ №25-25-00153*



## Project for the polygenic risk model for the schizophrenia risks prognosis considering the population characteristics of the Russian Federation

Grigory V. Rukavishnikov<sup>1</sup>, Rostislav K. Skitchenko<sup>1,2</sup>, Alexander O. Kibitov<sup>1,3</sup>, Daria V. Pinakhina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Centre of Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>National Medical Research Center named after V.A. Almazov, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia

### Research article

**Summary.** Understanding the genetic architecture of schizophrenia provides insight into the etiologic heterogeneity of the disease and helps to address a number of important issues related to the limitations of current genetic research. However, despite data based on large cohorts, assessing the risks of schizophrenia based on genetic data is currently difficult due to a number of factors. To a significant extent, this is due to ethnic diversity. This is especially relevant for the population of the Russian Federation, which is multiethnic in nature. As a result of significant migration and active interethnic mixing, the population of Russia is a complex ethnic conglomerate. At the same time, the genetic basis of mental illness in the multiethnic and multicultural population of the Russian Federation remains insufficiently studied.

**Objective:** to propose a project for a model with high predictive values adapted to the Russian population based on the analysis of population genetic studies of schizophrenia. **Results:** The proposed project is aimed at integrating several cohorts of patients with schizophrenia and healthy volunteers into a single database of microarray genotyping, as well as the subsequent study of polygenic risk scores for schizophrenia in the Russian population. As a result of the project, a GWAS with a minimally sufficient cohort size will be performed in the Russian population for the first time, as well as a study of schizophrenia PRS, compiled on the basis of genome-wide association studies in European and East Asian cohorts and adapted to the multiethnic Russian cohort. A meta-predictor of schizophrenia risk based on polygenic scales will also be developed and validated, and a model for assessing the risk of schizophrenia adapted to the Russian population will be developed.

**Key words:** schizophrenia, polygenic risk scores, genome-wide association study, population studies, Russian population.

### Information about the authors:

Grigory V. Rukavishnikov\* — e-mail: grigory\_v\_r@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Rostislav K. Skitchenko — e-mail: rost20151995@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7203-8206>

Alexander O. Kibitov — e-mail: druggen@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>

Daria V. Pinakhina — e-mail: acanthodasha@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9896-6556>

**To cite this article:** Rukavishnikov GV, Skitchenko RK, Kibitov AO, Pinakhina DV. Project for the polygenic risk model for the schizophrenia risks prognosis considering the population characteristics of the Russian Federation. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2025; 59:4:8-17. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-4-1160>. (In Russ.)

**Conflict of interests:** Alexander O. Kibitov — Deputy Editor-in-Chief.

*The research was funded by the Russian Science Foundation grant No. 25-25-00153.*

В настоящее время шизофрения остается одним из наиболее тяжелых, инвалидизирующих психических заболеваний. По данным ВОЗ, от него страдает около 24 млн человек (0,32% населения) в мире [30]. В России, по данным Минздрава за 2021 г., показатель общей заболеваемости шизофренией составил 309 случаев на 100 000 населения (0,309 %), а уровень впервые диагностированных случаев — 9,4 на 100 000 в год [4]. Систематический обзор 24-х исследований (2016–2022 гг.) показал, что годовые затраты на одного пациента с шизофренией варьируются от 819 до 94 587 долларов, при этом их большая часть приходится на экономики с высоким доходом [21].

Суммарное экономическое бремя шизофрении в Российской Федерации составляло 196,7

млрд руб. (0,5% валового внутреннего продукта) при общих затратах на лечение около 54 млрд руб. [1]. При этом продолжительность жизни пациентов с шизофренией в среднем на 15-20 лет меньше, чем в среднем по популяции [6]. Связано это не только с суицидами, травматизмом и неблагоприятным образом жизни, но и с уязвимостью общего соматического состояния пациентов и высоким уровнем коморбидности шизофрении с различными соматическими заболеваниями [3, 7, 16, 26]. В связи с этим понимание механизмов развития шизофрении для разработки методов профилактики и терапии является одним из крайне актуальных вопросов в психиатрии и здравоохранении в целом.

Механизмы развития шизофрении носят сложный, комплексный характер, включающий значи-

тельный вклад генетических и эпигенетических факторов [5,38]. Хорошо известно, что степень семейной предрасположенности к шизофрении значительна, и наследуемость, по полученным на датской популяции данным, составляет около 79% [11]. В результате семейных и близнецовых исследований была выявлена пропорциональная зависимость риска заболевания от степени генетического родства с человеком, страдающим шизофренией. Так риск приблизительно равен 50% для монозиготных близнецов, 27% — для детей, у которых оба родителя болеют шизофренией, 9% — для родственников первой линии, 2% — для родственников третьей линии [13]. В нескольких крупных исследованиях приемных семей сообщалось о том, что дети, родившиеся у родителей, которые страдали шизофренией, но выросшие в приемных здоровых семьях, имели повышенные показатели заболеваемости по сравнению с контрольной группой усыновленных от здоровых биологических родителей (примерно 10% против 1%) [22,35].

Во всех работах показано, что шизофрения имеет сложную генетическую архитектуру, включающую множество генов и их взаимодействий [12,36]. В связи с полигенным характером заболевания перспективным методом его изучения на основе данных полногеномных ассоциативных исследований (genome wide association studies, GWAS) является вычисление показателей шкал полигенного риска (polygenic risk scores, PRS), определяемых как взвешенная сумма количества аллелей риска для выбранного набора локусов [8]. Однако, несмотря на данные, базирующиеся на больших когортах, оценка рисков формирования шизофрении на основе генетических данных в настоящее время затруднена в связи с рядом факторов. В значительной степени это связано с этническим разнообразием. Разные популяции обладают уникальным генетическим разнообразием, поэтому генетические варианты, ассоциированные с шизофренией, могут различаться между ними [12,15]. При этом большинство GWAS (>80 %) проводятся на индивидах европейского и азиатского происхождения — малые народы и этнические группы (например, народы Сибири, Кавказа, Севера, коренные народы США, Латинской Америки и Африки) в исследованиях почти не представлены. Это приводит к низкой возможности использования полученных на больших когортах PRS и неправильной интерпретации ассоциаций.

В группах со смешанным происхождением (например, латиноамериканцы, афро-евразийцы, волжские татары, якуты и др.) интерпретация GWAS и PRS, полученных на других популяционных выборках, также затруднена [10,15]. Так европейская часть PRS может не работать на азиатской части генома, а смешение и гетерозиготность снижают точность LD-моделирования. Понимание генетической архитектуры шизофрении в разных популяциях дает представление о том, существует ли этиологическая гетерогенность заболевания. Указанные проблемы особенно актуальны для ис-

следований в Российской Федерации. Население РФ составляет около 147 млн человек, весьма неравномерно распределено на большой территории и является полиэтническим (включает более 160 этнических групп восточно- и североазиатского и северо- и среднеазиатского происхождения). Преобладающая этническая группа — русские (~81%) [2].

Все жители Российской Федерации принадлежат к одной из девяти языковых семей: индоевропейской, картвельской, урало-юкагирской, алтайской, эскимосско-алеутской, северокавказской, енисейской, сино-тибетской и чукотско-камчатской. В результате значительной миграции и активного межэтнического смешения население представляет собой сложный этнический конгломерат. При этом генетические основы психических заболеваний у полиэтнического и поликультурного населения Российской Федерации остаются недостаточно изученными. Генетические, геномные и фармакогенетические данные из Российской Федерации мало представлены в международной научной литературе и, следовательно, недоступны для метаанализа и никогда не сравнивались с данными из других популяций.

Гипотеза исследования: комбинация моделей полигенного риска, основанных на различных популяционных выборках, будет иметь более высокую предсказательную способность для населения РФ, чем каждая из моделей в отдельности.

Цель статьи: на основании анализа данных о популяционных генетических исследованиях шизофрении предложить проект разработки адаптированной для российской популяции модели с высокими предиктивными показателями.

Материал и методы. За период с мая по июнь 2025 г. был проведен поиск литературы по базам данных PubMed и Google Scholar по следующим ключевым словам: “schizophrenia”, “genetic studies”, “polygenic risk scores”, “population studies”.

В исследование включались находившиеся в свободном доступе публикации за последние 10 лет, содержащие сведения о популяционных генетических исследованиях шизофрении. Был проведен несистематический обзор выявленных литературных источников с акцентом на вопросы GWAS исследований и применения PRS в изучении шизофрении. Исключались источники, где отсутствовали упоминания генетических исследований шизофрении, также не рассматривались исследования, не содержащие данных об этнических характеристики выборок.

Основные результаты GWAS исследований шизофрении. Большое исследование GWAS (36 989 случаев и 113 075 контролей) на европейской и восточноазиатской популяциях, опубликованное в 2014 году, выявило 108 локусов в геноме человека, которые были в значительной степени связаны с шизофренией. В соответствии с преобладающими патофизиологическими теориями, среди ассоциированных локусов были гены рецептора дофамина D2 и гены, участвующие в глутаматергической передаче [32]. В работе Lan M. и

**Таблица 1. Результаты основных мировых GWAS исследований шизофрении**  
**Table 1. Results of the major worldwide GWAS of schizophrenia**

| Исследование (год)  | Популяция / консорциум  | Случаи + Контроль                               | GWAS-локусов                         | Основные выявленные локусы  |
|---|---|---|--------------------------------------|---|
| Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (PGC) (2011) [31]  | Европейского происхождения  | 21 856 + 29 839                                 | 7                                    | MIR137 (1p31), 6p21.3-22.1 (MHC), 18q21.2, CACNA1C, ANK3, ITIH3-ITIH4     |
| Schizophrenia Working Group PGC-2 (2014) [32]   | PGC (40 + стран, европейская и восточноазиатская)   | 36 989 + 113 05                                 | 108                                  | DRD2, GRM3, GRIN2A, GRIA1, CACNA1C, CAMKK2, MHC, иммунные гены            |
| SCHEMA (на базе PGC exome) [33]   | Многонациональный (европейская (включая отдельные выборки финского и эстонского происхождения), восточно-/южно-азиатская, африканская, ашкенази, африканская, латиноамериканская) | 24 248 + 97 322 (экзом)                         | 10 редких PTV-генов                  | мутированные PTV-варианты: речь о редких, ключ не дан                     |
| Schizophrenia Working Group of the PGC; Indonesia Schizophrenia Consortium; Genetic REsearch on schizophrenia neTwork-China and The Netherlands (GREAT-CN) [17] | Восточноазиатская (проведено сравнение с европейской популяцией — данные PGC)   | 22778 + 35362 (для восточноазиатской популяции) | 19 (для восточноазиатской популяции) | rs374528934 (CACNA2D2), MIR137, CNTNAP5 (для восточноазиатской популяции) |
| Schizophrenia Working Group of the PGC-3 [36]   | Европейская и восточноазиатская, частично латино- и афроамериканская  | 74776 + 101023                                  | 287                                  | GRIN2A, SP4, STAG1, FAM120A, BCL11B, CACNA1C, RERE, FOXP1, MYT1L, SLC39A8 |

**Таблица 2. Результаты GWAS исследований шизофрении в российской популяции**  
**Table 2. Results of GWAS of Schizophrenia in the Russian Population**

| Исследование (год)             | Популяция / регион                      | Случаи + Контроли | Основные выявленные SNP-локусы                              |
|--------------------------------|---|-------------------|---|
| Levchenko и соавт. (2021) [19] | Сибирский Федеральный округ (русские)   | 505 + 503         | 3p22.2, 8q21.13, 13q14.2                                    |
| Gareeva и соавт. (2023) [10]   | Башкортостан (русские, татары, башкиры) | 816 + 989         | rs73254185 (4p15.2 — PI4K2B), rs587778384 (20q13.31 — GNAS) |

соавт. (2019) [17] проведен сравнительный анализ генетической архитектуры шизофрении в восточноазиатской и европейской популяциях.

Было выявлено 208 значимых локусов, из которых 176 были общими для обеих групп, что подтверждает консервативность биологических механизмов болезни. При этом обнаружен ряд популяционно-специфичных локусов, связанных с нейрональными функциями и иммунным ответом. Исследование по генетике шизофрении, проведенное Tarjinder Singh и соавт. (2022), на многонациональной популяции из 24 248 случаев и 97 322 контролей выявило редкие кодирующие варианты в десяти генах, которые значительно увеличивают риск развития шизофрении. Среди

этих генов были идентифицированы *SETD1A*, *CUL1* и *XPO7*, которые до этого не связывались с шизофренией. Эти редкие варианты приводят к 20-52-кратному увеличению риска заболевания. Исследование подчеркивает важность дальнейшего изучения функций этих генов для понимания их роли в патогенезе шизофрении [33].

Другое исследование, проведенное Vassily Trubetskoj и соавт. (2022), сосредоточено на выявлении частых генетических вариаций. Исследователи проанализировали данные от 76 755 человек с шизофренией и 243 649 человек без нее (преимущественно генотипы европейских и восточноазиатских, а также частично латино- и афроамериканских популяционных выборок), выявив 287

участков генома (локусов), связанных с риском развития шизофрении. Среди этих локусов были выявлены 120 генов, потенциально увеличивающих риск заболевания. Большинство этих генов активны только в нейронах и влияют на функции синапсов и организацию синаптических структур [36]. Результаты основных GWAS исследований шизофрении приведены в Табл.1,2.

В РФ выполнялись единичные генетические исследования шизофрении, поэтому российская популяция остается не изученной с точки зрения особенностей генетической архитектуры риска заболевания с учетом смешанного характера популяции, ее полиэтничности и мультикультурности при значительном размере. Единственное проведенное исследование [19] в рамках Российского консорциума по психиатрической генетике [9] включало небольшое количество русских пациентов (505 человек) из Сибирского федерального округа и не показало значительных эффектов, связанных с популяционной структурой. Исследование Gareeva A.E. (2023) [10] выполнялось на выборках небольших размеров и при участии индивидов различной этнической принадлежности (русских, татар и башкир, проживающих в Республике Башкортостан).

При сравнении основных выявленных локусов на ограниченных выборках можно отметить, что вариант GNAS встречается и в российском исследовании (rs587778384), и упоминается в международных данных (хотя GNAS не входит в «классические» главные локусы, но упоминается как регуляторный ген, связанный с психическими расстройствами). CSMD1 часто встречается в международных GWAS и в российских репликациях, но в российских полногеномных исследованиях GWAS его выделяют менее явно. Остальные локусы из российской таблицы (PI4K2B, 1q43) не считаются классическими вариантами для шизофрении на международном уровне, либо ещё недостаточно изучены. Необходимо отметить, что генетические данные наборов пациентов с шизофренией ФГБНУ НЦПЗ и ИБГ УФИЦ РАН использовались в крупномасштабных GWAS проектах PGC1 и PGC3 соответственно, которые легли в основу ряда полигенных шкал риска для шизофрении.

Тестирование в клинических условиях показывает, что значения полигенного риска, получаемые методом PRS, устойчиво ассоциированы с шизофренией. Zheutlin и соавт. (2019) продемонстрировали 4,6-кратное увеличение риска развития шизофрении у пациентов с наибольшими показателями PRS по сравнению с группой наименьших рисков [40]. В целом, PRS шизофрении на крупных европейских выборках демонстрируют умеренно хорошие прогностические значения ( $AUC \approx 0.65-0.72$ ,  $R^2 \approx 7-12\%$ ) [14,39]. Но, несмотря на перспективность PRS для клинической практики, их применение ограничено. Одним из основных препятствий для этого является падение их эффективности при использовании в популяционных выборках, отличающихся по струк-

туре (в том числе, этнической) от выборки GWAS, на основе которого составлялась шкала [25,28].

В поисках решения этой проблемы было показано, что интеграция функциональных данных при разработке шкал увеличивает их кросс-популяционную применимость [20]. Также была предложена разработка мета-предикторов на основе PRS для разнообразных популяций. В частности, этот подход с интеграцией данных полногеномных ассоциаций в 5 популяциях, использовался для разработки улучшенной PRS для ишемической болезни сердца. Ее предиктивная способность оказалась выше во всех исследованных популяциях по сравнению с опубликованными ранее шкалами [27]. Предложены и алгоритмы, основанные на интеграции обоих подходов [37]. Weissbrod и соавт. [37] предлагают в своей работе метод PolyPred, который улучшает эффективность межпопуляционных PRS за счет объединения двух предикторов: нового, который использует функционально обоснованное точное картирование для оценки причинных эффектов (вместо эффектов маркировки), устраняя различия linkage disequilibrium (LD); и ранее опубликованного — BOLT-LMM. При наличии большой обучающей выборки среди неевропейской целевой группы, авторы описывают модель PolyPred+, которая дополнительно включает в себя данные по обучению за пределами Европы.

Авторы применили PolyPred к 49 заболеваниям/признакам в 4 популяциях UK Biobank, используя данные обучения UK Biobank British, и получили значимые улучшения по сравнению с BOLT-LMM в диапазоне от +7% у жителей Южной Азии и до +32% у африканцев, что согласуется с моделированием. А при применении PolyPred+ к 23 заболеваниям/признакам в Британском биобанке Восточной Азии с использованием данных обучения как Британского биобанка Великобритании, так и Биобанка Японии, было получено улучшение на +24% по сравнению с BOLT-LMM и на +12% по сравнению с PolyPred. Аналоги PolyPred и PolyPred+, основанные на сводной статистике, достигли аналогичных улучшений. Еще одним направлением улучшения полигенных шкал является разработка подходов к учету взаимодействия между полиморфизмами в генетической архитектуре заболеваний, которое не учитывается в существующих инструментах. Предварительное тестирование одного из данных подходов на синтетических данных указывает на возможность его использования для выделения новых шкал риска в малых выборках [23]. Эффективность этого подхода для разработки PRS по психиатрическим фенотипам остается недостаточно изученной.

Обсуждение. Ограничения текущих подходов. Как уже упоминалось выше, генетические исследования шизофрении имеют ряд существенных ограничений. Во многом это связано с этиологической гетерогенностью заболевания. Несмотря на единый клинический диагноз, шизофрения представляет собой спектр состояний, которые могут иметь разные патогенетические механиз-

мы. Современные диагностические классификации (DSM-5, МКБ-11) отказались от выделения классических клинических подтипов заболевания, поскольку те не устойчивы диагностически и не имеют четкой биологической валидности. Тем не менее, исследования указывают на различия в генетической нагрузке при учете клинических характеристик заболевания. Так, например, подтипы, ассоциированные с более выраженной негативной симптоматикой и когнитивным снижением, могут быть более связаны с нарушением нейроразвития [34]. Параноидный подтип часто манифестирует позже и может, по мнению ряда исследователей, иметь меньшую генетическую отягощенность [14,34]. Возраст дебюта также является важным фактором: раннее начало заболевания связано с более высокими показателями PRS и частотой редких структурных вариантов (Copy number variations, CNVs), например, 22q11.2 [29]. Другим важным моментом является то, что крупные генетические исследования шизофрении на настоящее время проводились преимущественно в европейских и восточноазиатских популяционных выборках, что в связи с высокой полигенностью заболевания лишь частично отражает его потенциальные механизмы. При этом генетические основы психических заболеваний у полиэтнического и мультикультурного населения Российской Федерации остаются недостаточно изученными.

Российская Федерация характеризуется высоким популяционно-генетическим разнообразием, включающим множество этнических групп европейского и азиатского происхождения, находящихся в разной степени генетического смешения и имеющих разные уровни ассимиляции. В этом контексте особую значимость приобретает изучение психиатрической генетики в различных регионах: в исторически смешанных европейско-азиатских областях (Волго-Уральский регион, Сибирь) и в более генетически однородных европейских частях страны. Кроме того, генетические, геномные и фармакогенетические данные в отношении психических расстройств в целом и шизофрении, в частности, из Российской Федерации недостаточно представлены в международной научной литературе, недоступны для проведения метаанализов и никогда не сравнивались с данными из других популяций [9]. Для некоторых генетических вариантов гетерогенность, связанная со спецификой популяции, приводит к различной частоте аллелей и неравновесному сцеплению генов (linkage disequilibrium, LD), поэтому ассоциации, выявленные в одной популяции, могут быть не обнаружены в других. Другой проблемой, связанной с популяционными особенностями заболевания, является снижение предиктивной способности PRS.

Возможности перспективных исследований. Полиэтничность российской популяции с учетом существенного влияния мультикультурности представляет собой уникальный объект для изучения методами популяционной генетики, что

дает возможность появления новых знаний о генетических системах формирования высокого риска шизофрении. Персонализированный подход к лечению на основе генетических данных может повысить эффективность терапии и снизить частоту нежелательных явлений. Это особенно актуально для фармакогенетических аспектов, где генетические варианты влияют на метаболизм антипсихотических препаратов. Однако реализация этих возможностей в российской популяции требует адаптации существующих полигенных шкал к местным генетическим особенностям. Для этого нами предлагается проект, направленный на интеграцию в единую базу данных микрочипового генотипирования нескольких когорт пациентов с шизофренией и здоровых добровольцев, с последующим изучением в российской популяции PRS шизофрении, составленных по результатам GWAS в европейских и восточноазиатских когортах. На основании полученных результатов планируется разработка адаптированной для российской популяции модели с высокими предиктивными показателями. Для решения этой задачи в рамках Российского национального консорциума по психиатрической генетике [9] нами реализуется проект по интеграции данных генотипирования трех когорт пациентов с шизофренией и здоровых индивидов в российской популяции (г. Москва, г. Томск, г. Уфа). Всего коллекция на текущий момент включает 4717 образцов (1802 случая и 2915 контролей).

В план исследования входит: объединение данных в единую базу данных в пакете hail с контролем их качества и фильтрацией по частоте микронных аллелей. Планируется сравнение частот аллелей вариантов в когортах для оценки возможности их совместного анализа и анализ популяционной структуры выборок, и ее визуализация с помощью метода главных компонент (Principal Component Analysis, PCA).

В дальнейшем будет выполнена валидация полигенных шкал риска шизофрении в российской когорте. Будет создана база данных полигенных рисков шизофрении, составленных по результатам крупномасштабных полногеномных исследований ассоциаций по данным публикаций и международной базы данных полигенных рисков (<https://www.pgscatalog.org/>). Планируется расчет баллов по шкалам для объединенной российской когорты (с помощью PGSC calc ([https://github.com/PGScatalog/pgsc\\_calc](https://github.com/PGScatalog/pgsc_calc)) и оценка предсказательной способности шкал (с различными наборами ковариат) с помощью логистической регрессии (пакет statsmodels). В рамках разработки, валидации, и тестирования мета-предиктора риска шизофрении на основе полигенных шкал планируется тренировка предикторов шизофрении с использованием различных алгоритмов машинного обучения (логистическая регрессия, дерево решений, случайный лес, многослойный перцептрон, наивный Байес, k ближайших соседей, метод опорных векторов, AdaBoost и др., пакет sklearn). В качестве признаков будут использоваться значе-



ния полигенных рисков, пола, возраста, принципиальных компонент.

Валидация предикторов будет проводиться с помощью метода кросс-валидации. Мета-предикторы, прошедшие валидацию, будут протестированы на отдельной под-когорте. Будет проведена оценка связи популяционной принадлежности участников когорты с предсказательной способностью полигенных шкал, разработанных на основе GWAS исследований для восточноазиатских и европейских популяций. Для этого будет проведен модерационный анализ (с использованием модерируемой регрессии), учитывающий взаимодействие вероятности отнесения участника к той или иной популяции по результатам PCA (для этого может использоваться случайный лес, использующийся в системе `pgsc_calc` для нормализации полигенных рисков [18] с их значениями на основе различных популяций). Также будет проведено сравнение предикторной способности полигенных шкал на основе восточноазиатских и европейских популяций в подвыборках российской когорты с участниками с различной популяционной принадлежностью. В исследовании планируется тестирование инновационного подхода hiPRS [23], который подразумевает учет взаимодействия между вариантами и, предположительно, позволяет получить шкалу даже по данным малых когорт.

На вход указанный метод использует результаты генотипирования и набор интересующих вариантов при построении модели (для их выбора могут использоваться в том числе данные GWAS). Затем проводится поиск частых множеств (Frequent Itemset Mining, FIM) для построения списка взаимодействий-кандидатов любого заданного порядка с использованием только данных класса риска (пороговая частота задается пользователем). Эти кандидаты ранжируются по взаимной информации с интересующим фенотипом. Алгоритм выбирает  $k$  взаимодействий, оптимизируя соотношение этого показателя с мерой избыточности (определяемой сходством взаимодействий), используя подход минимальной избыточности и максимальной релевантности (mRMR) для построения финальной модели на основе логистической регрессии. Оценка предикторной способности существующих полигенных шкал риска будет проводиться как для всей когорты в целом, так и для отдельных под-когорт по центрам исследований. Как упоминалось ранее, Московская и уфимская под-когорты использовались в крупномасштабных GWAS проектах PGC1 и PGC3 соответственно, которые легли в основу ряда полигенных шкал по шизофрении. Возможное наличие обусловленного этим повышения предсказательной способности по шкалам, использующим эти данные, может быть проконтролировано путем тестирования их в под-когорте из Томска, которая не участвовала в данных исследованиях. В случае использования PRS по данным PGC2, возможно также тестирование PRS в когорте из Уфы, которая в PGC2 не участвовала. Тренировка мета-предиктора может вестись на данных ко-

горты из Уфы, которая характеризуется наибольшим популяционным разнообразием. При этом в качестве европейских могут учитываться PRS, использующие данные исследования PGC2. Имеются результаты GWAS в когорте PGC2, из которой исключены представители восточноазиатских популяций [17], подходящие для разработки PRS, соответствующего европейской популяции для поставленных задач.

Перед тренировкой будет случайным образом сделана выборка под-когорты (~0.2 всей когорты) из Уфы для тестирования предиктора, которая не будет использоваться для подбора гиперпараметров и первичной валидации предиктора. Использование этой выборки в тестировании позволит оценить его предсказательную способность в условиях популяционной гетерогенности, характерной для России (когорты из Уфы — наиболее разнообразная из 3 когорт). Подбор гиперпараметров моделей и первичная валидация предсказательной способности может вестись на остальных данных уфимской когорты с использованием кросс-валидации.

Далее валидация предиктора может вестись на когорте из Москвы. Окончательное тестирование модели может в данном случае быть проведено на данных когорты из Томска, которая не участвовала в крупномасштабных GWAS исследованиях, а также на той части когорты из Уфы, которая не использовалась при разработке предиктора и будет более популяционно гетерогенной по сравнению с когортой из Томска. Использование части когорты из Уфы для тестирования возможно, поскольку для предиктора будут использоваться данные PGC2, а не PGC3, в котором когорты из Уфы участвовали.

Затем для расширения контрольной группы могут использоваться геномные данные пациентов с биполярным аффективным расстройством (БАР), алкогольной зависимостью и депрессией (ранее созданные в ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева). Они могут быть соединены с когортой из Томска и использованы как отдельные когорты для тестирования предиктора. Использование пациентов с другими психиатрическими расстройствами позволит дополнительно оценить специфичность предиктора к шизофрении и возможность его использования для дифференциации расстройств. Таким образом, по результатам реализации проекта впервые в российской популяции будет проведено GWAS с минимально достаточным объемом когорт, а также выполнено исследование PRS шизофрении, составленных на основании полногеномных исследований ассоциаций в европейских и восточноазиатских когортах и адаптированных к полиэтнической российской когорте. Впервые будет разработан и валидизирован мета-предиктор риска шизофрении на основе полигенных шкал и будет разработана модель оценки риска развития шизофрении, адаптированная к российской популяции.

Закключение. PRS являются перспективным инструментом для изучения шизофрении в клини-

ческой практике, однако данный подход обладает рядом существенных ограничений. Одним из них является падение эффективности при использовании в популяциях, отличающихся по структуре. Особенно актуальным это является для российской популяции в силу ее многообразия и полиэтничности. Нами предлагается проект, направленный на интеграцию в единую базу данных микрочипового генотипирования нескольких когорт пациентов с шизофренией и здоровых добровольцев с последующим изучением в российской популяции полигенных шкал риска шизофрении, составленных по результатам полногеномных исследований ассоциаций в европейских и восточноазиатских когортах. На основании полученных результатов планируется разработка адаптированной для российской популяции модели с высокими предиктивными показателями.

Результаты выполнения предлагаемого проекта дадут возможность сравнения данных с результатами изучения других популяций в мире, включая

европейскую и восточноазиатскую. Полиэтничность российской популяции с учетом существенного влияния мультикультурности представляет собой уникальный объект для изучения методами популяционной генетики, что даст возможность появлению новых знаний о генетических системах формирования высокого риска шизофрении. При этом генетическая информация, полученная из различных популяций, может привести к разработке более эффективных и персонализированных методов лечения. Например, некоторые генетические варианты могут повлиять на ответ на лекарства, и их знание может помочь в разработке терапий, более подходящих для различных этнических групп.

Благодарности: авторы благодарят Голимбет В.Е., Иванову С.А., Гарееву А.Э., а также коллективы ФГБНУ НЦПЗ, ФГНБУ Томский НИМЦ РАН и ИБГ УФИЦ РАН за возможность организации исследования.

#### Литература / References:

1. Любов Е.Б., Ястребов В.С., Шевченко Л.С., и соавт. Стоимостный анализ шизофрении в России. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2013;15(01):7-19. Lyubov EB, Yastrebov VS, Schevchenko LS, et al. The cost analysis of schizophrenia in Russia. *Psichiatriya i psichofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2013;15(01):7-19. (In Russ.).
2. Национальный состав населения Российской Федерации, перепись 2020. Федеральная государственная статистическая служба [rosstat.gov.ru]. rosstat.gov; 2025 [проецировано 25 июня 2025]. Доступно: [http://ssl.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Tom5\\_tab1\\_VPN-2020.xlsx](http://ssl.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Tom5_tab1_VPN-2020.xlsx) National composition of the population of the Russian Federation, 2020 census. Federal State Statistical Service. [rosstat.gov.ru]. rosstat.gov; 2025 [cited 25 June 2025]. Available at: [http://ssl.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Tom5\\_tab1\\_VPN-2020.xlsx](http://ssl.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Tom5_tab1_VPN-2020.xlsx)
3. Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Жилыева Т.В., Мазо Г.Э. Шизофрения и кардиометаболические нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(6):132-138. Rukavishnikov GV, Kasyanov ED, Zhilyaeva TV, Mazo GE. Schizophrenia and cardiometabolic disorders. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(6):132-138. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121061132>
4. Шизофрения, клинические рекомендации, возрастная категория: взрослые, 2024. Рубрикатор клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ [cr.minzdrav.gov.ru]. cr.minzdrav.gov; 2025 [проецировано 25 июня 2025]. Доступно: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/451\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/451_3)
5. Schizophrenia, clinical guidelines, age category: adults, 2024. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation [cr.minzdrav.gov.ru]. cr.minzdrav.gov; 2025 [cited 25 June 2025]. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/451\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/451_3)
6. Cheng MC, Chien WH, Huang YS, Fang TH, Chen CH. Translational Study of Copy Number Variations in Schizophrenia. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):457. <https://doi.org/10.3390/ijms23010457>
7. Correll CU, Solmi M, Croatto G, Schneider LK, Rohani-Montez SC, Fairley L, Smith N, Bitter I, Gorwood P, Taipale H, Tiihonen J. Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry*. 2022;21(2):248-271. <https://doi.org/10.1002/wps.20994>
8. Dieset I, Andreassen OA, Haukvik UK. Somatic Comorbidity in Schizophrenia: Some Possible Biological Mechanisms Across the Life Span. *Schizophr Bull*. 2016;42(6):1316-1319. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw028>
9. Escott-Price V. Using polygenic risk score approaches to investigate the common-variant genetic architecture of schizophrenia. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2019;(4-1):8-11. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-4-1-8-11>
10. Fedorenko OY, Golimbet VE, Ivanova SA, et al. Opening up new horizons for psychiatric genetics in the Russian Federation: moving toward a national consortium. *Mol Psychiatry*. 2019;24(8):1099-1111. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0354-z>
11. Gareeva AE. Genome-Wide Association Study: Analysis of Association of Polymorphic Loci in 4p15.2 and 20q13.31 Regions with Paranoid Schizophrenia. *Russ J Genet*. 2023;59:1058-1068.

- <https://doi.org/10.1134/S1022795423100058>
12. Hilker R, Helenius D, Fagerlund B, Skytthe A, Christensen K, Werge TM, Nordentoft M, Glenthøj B. Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biol Psychiatry*. 2018;83(6):492-498. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.017>
  13. Howrigan DP, Rose SA, Samocha KE, et al. Exome sequencing in schizophrenia-affected parent-offspring trios reveals risk conferred by protein-coding de novo mutations. *Nat Neurosci*. 2020;23(2):185-193. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0564-3>
  14. Iyegbe CO, O'Reilly PF. Genetic origins of schizophrenia find common ground. *Nature*. 2022;604(7906):433-435. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00773-5>
  15. Jonas KG, Lencz T, Li K, Malhotra AK, Perlman G, Fochtmann LJ, Bromet EJ, Kotov R. Schizophrenia polygenic risk score and 20-year course of illness in psychotic disorders. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):300. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0612-5>
  16. Kachuri L, Chatterjee N, Hirbo J, Schaid DJ, Martin I, Kullo IJ, Kenny EE, Pasaniuc B; Polygenic Risk Methods in Diverse Populations (PRIMED) Consortium Methods Working Group; Witte JS, Ge T. Principles and methods for transferring polygenic risk scores across global populations. *Nat Rev Genet*. 2024;25(1):8-25. <https://doi.org/10.1038/s41576-023-00637-2>
  17. Kozumplik O, Uzun S, Jakovljević M. Psychotic disorders and comorbidity: somatic illness vs. side effect. *Psychiatr Danub*. 2009;21(3):361-7.
  18. Lam M, Chen CY, Li Z, et al. Comparative genetic architectures of schizophrenia in East Asian and European populations. *Nat Genet*. 2019;51(12):1670-1678. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0512-x>
  19. Lambert SA, Wingfield B, Gibson JT, et al. The Polygenic Score Catalog: new functionality and tools to enable FAIR research. Preprint. medRxiv. 2024;2024.05.29.24307783. <https://doi.org/10.1101/2024.05.29.24307783>
  20. Levchenko A, Kanapin A, Samsonova A, Fedorenko OY, Kornetova EG, Nurgaliev T, Mazo GE, Semke AV, Kibitov AO, Bokhan NA, Gainetdinov RR, Ivanova SA. A genome-wide association study identifies a gene network associated with paranoid schizophrenia and antipsychotics-induced tardive dyskinesia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;105:110134. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110134>
  21. Liang Y, Pividori M, Manichaikul A, et al. Polygenic transcriptome risk scores (PTRS) can improve portability of polygenic risk scores across ancestries. *Genome Biol*. 2022;23(1):23. <https://doi.org/10.1186/s13059-021-02591-w>
  22. Lin C, Zhang X, Jin H. The Societal Cost of Schizophrenia: An Updated Systematic Review of Cost-of-Illness Studies. *Pharmacoeconomics*. 2023;41(2):139-153. <https://doi.org/10.1007/s40273-022-01217-8>
  23. Lowing PA, Mirsky AF, Pereira R. The inheritance of schizophrenia spectrum disorders: a reanalysis of the Danish adoptee study data. *Am J Psychiatry*. 1983;140(9):1167-71. <https://doi.org/10.1176/ajp.140.9.1167>
  24. Massi MC, Franco NR, Manzoni A, et al. Learning high-order interactions for polygenic risk prediction. *PLoS One*. 2023;18(2):e0281618. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281618>
  25. Merikangas AK, Shelly M, Knighton A, Kotler N, Tanenbaum N, Almasy L. What genes are differentially expressed in individuals with schizophrenia? A systematic review. *Mol Psychiatry*. 2022;27(3):1373-1383. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01420-7>
  26. Mostafavi H, Harpak A, Agarwal I, Conley D, Pritchard JK, Przeworski M. Variable prediction accuracy of polygenic scores within an ancestry group. *Elife*. 2020;9:e48376. <https://doi.org/10.7554/eLife.48376>
  27. Oud MJ, Meyboom-de Jong B. Somatic diseases in patients with schizophrenia in general practice: their prevalence and health care. *BMC Fam Pract*. 2009;10:32. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-10-32>
  28. Patel AP, Wang M, Ruan Y, et al. A multi-ancestry polygenic risk score improves risk prediction for coronary artery disease. *Nat Med*. 2023;29(7):1793-1803. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02429-x>
  29. Ruan Y, Lin YF, Feng YA, et al. Improving polygenic prediction in ancestrally diverse populations. *Nat Genet*. 2022;54(5):573-580. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01054-7>
  30. Sada-Fuente E, Aranda S, Papiol S, et al. Correction: Common genetic variants contribute to heritability of age at onset of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):369. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02651-8>
  31. Schizophrenia. WHO official site [who.int]. who; 2025 [Updated 10 January 2022; cited 25 June 2025]. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
  32. Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet*. 2011;43(10):969-76. <https://doi.org/10.1038/ng.940>
  33. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511(7510):421-7. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
  34. Singh T, Poterba T, Curtis D, et al. Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. *Nature*. 2022;604(7906):509-516.

- <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04556-w>
35. Taylor J, de Vries YA, van Loo HM, Kendler KS. Clinical characteristics indexing genetic differences in schizophrenia: a systematic review. *Mol Psychiatry*. 2023;28(2):883-890. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01850-x>
36. Tienari P. Interaction between genetic vulnerability and family environment: the Finnish adoptive family study of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1991;84(5):460-5. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1991.tb03178.x>
37. Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*. 2022;604(7906):502-508. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04434-5>
38. Weissbrod O, Kanai M, Shi H, et al. Leveraging fine-mapping and multipopulation training data to improve cross-population polygenic risk scores. *Nat Genet*. 2022;54(4):450-458. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01036-9>
39. Wockner LF, Morris CP, Noble EP, et al. Brain-specific epigenetic markers of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2015;5(11):e680. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.177>
40. Zhang JP, Robinson D, Yu J, et al. Schizophrenia Polygenic Risk Score as a Predictor of Antipsychotic Efficacy in First-Episode Psychosis. *Am J Psychiatry*. 2019;176(1):21-28. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17121363>. Erratum in: *Am J Psychiatry*. 2019;176(3):252. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.1763correction>
41. Zheutlin AB, Dennis J, Karlsson Linnér R, et al. Penetrance and Pleiotropy of Polygenic Risk Scores for Schizophrenia in 106,160 Patients Across Four Health Care Systems. *Am J Psychiatry*. 2019;176(10):846-855. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18091085>

### Сведения об авторах

**Рукавишников Григорий Викторович** — к.м.н., вед. н.с., руководитель отделения социальной нейрорепсихиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» (192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3). E-mail: [grigory\\_v\\_r@mail.ru](mailto:grigory_v_r@mail.ru)

**Скитченко Ростислав Константинович** — к.б.н., м.н.с. отдела грантовых соглашений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», с.н.с. научно-исследовательской лаборатории компьютерного моделирования и искусственного интеллекта ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2). E-mail: [rost20151995@gmail.com](mailto:rost20151995@gmail.com)

**Кибитов Александр Олегович** — д.м.н., гл.н.с., руководитель отделения геномики психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», вед. н.с. лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8). E-mail: [druggen@mail.ru](mailto:druggen@mail.ru)

**Пинахина Дарья Владимировна** — к.г.н., научный сотрудник отделения социальной нейрорепсихиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: [acanthodasha@gmail.com](mailto:acanthodasha@gmail.com)

Поступила 27.06.2025

Received 27.06.2025

Принята в печать 10.10.2025

Accepted 10.10.2025

Дата публикации 25.12.2025

Date of publication 25.12.2025

Обозрение психиатрии и медицинской психологии  
им. В.М. Бехтерева, 2025, Т. 59, № 4, с. 18-24,  
<http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-4-1261>

V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology,  
2025, Vol. 59, no 4, pp. 18-24,  
<http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-4-1261>

## Бремя тардивной дискинезии у пациентов с психическими расстройствами

Захаров Д.В., Незнанов Н.Г.  
Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии  
им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

### Обзорная статья

**Резюме.** Поздняя тардивная дискинезия (ТД) — серьезное, часто инвалидизирующее двигательное расстройство, вызываемое препаратами, блокирующими дофаминовые рецепторы, в т.ч. нейролептиками. Распространенность ТД достаточно велика, однако, контроль факторов риска в теории позволит снизить вероятность развития ятрогении. ТД оказывает колоссальное негативное влияние на все сферы жизни пациента, включая физическое и психологическое самочувствие, социальную удовлетворенность и течение основного психического заболевания. В настоящее время не существует стандартного подхода к лечению. Вместе с тем в арсенале специалистов есть средства, существенно облегчающие состояние пациентов. Одним из таких препаратов является амантадина сульфат (ПК-мерц), показавший достаточную эффективность и безопасность у данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** тардивный синдром; поздняя тардивная дискинезия; блокаторы дофаминовых рецепторов; антипсихотики, стигматизация, амантадин

### Информация об авторах:

Захаров Денис Валерьевич\* — e-mail: [zaharov\\_dv@mail.ru](mailto:zaharov_dv@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2266-9197>

Незнанов Николай Григорьевич — e-mail: [nezn@bekhterev.ru](mailto:nezn@bekhterev.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>

**Как цитировать:** Захаров Д.В., Незнанов Н.Г. Бремя тардивной дискинезии у пациентов с психическими расстройствами. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2025; 59:4:18-24. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-4-1261>.

**Конфликт интересов:** Н.Г. Незнанов — главный редактор журнала

## The Burden of Tardive Dyskinesia in Patients with Mental Disorders

Denis V. Zakharov, Nikolay G. Neznanov  
V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology,  
St. Petersburg, Russia

### Review article

**Summary.** Tardive dyskinesia (TD) is a serious, often disabling movement disorder caused by dopamine receptor blocking drugs, including antipsychotics. TD is quite common, but controlling risk factors can, in theory, reduce the likelihood of iatrogenic development. TD has a colossal negative impact on all areas of a patient's life, including physical and psychological well-being, social satisfaction, and the course of the underlying mental illness. Currently, there is no standard treatment approach. However, specialists have treatment options that can significantly alleviate the condition. One such drug is amantadine sulfate (PK-Merz), which has demonstrated sufficient efficacy and safety in this patient population.

**Keywords:** tardive syndrome; tardive dyskinesia; dopamine receptor blockers; antipsychotics, stigmatization, amantadine

### Information about the authors:

Denis V. Zakharov\* — e-mail: [zaharov\\_dv@mail.ru](mailto:zaharov_dv@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2266-9197>

Nikolay G. Neznanov — e-mail: [nezn@bekhterev.ru](mailto:nezn@bekhterev.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>

**To cite this article:** Denis V. Zakharov, Nikolay G. Neznanov. The Burden of Tardive Dyskinesia in Patients with Mental Disorders. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2025; 59:4:18-24. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-4-1261>. (In Russ.)

**Conflict of interests:** Nikolay G. Neznanov is the Editor in Chief.

Автор, ответственный за переписку: Захаров Д.В. — e-mail: [zaharov\\_dv@mail.ru](mailto:zaharov_dv@mail.ru)

Corresponding author: Denis V. Zakharov — e-mail: [zaharov\\_dv@mail.ru](mailto:zaharov_dv@mail.ru)

**Т**ардивная дискинезия (ТД) — это группа ятрогенных двигательных расстройств с отсроченным началом и различной клинической представленностью, вызываемых блокаторами дофаминовых рецепторов, чаще всего нейролептиками [1]. ТД характеризуется непроизвольными нерегулярными движениями, которые чаще всего затрагивают язык, губы, челюсти, реже периорбитальную область, в некоторых случаях патологические движения наблюдаются в туловище и конечностях. Двигательные расстройства при ТД чаще носят гиперкинетический характер (хореоформный или хореоатетоидный характер, дистония, реже тремор), реже гипокINETический (паркинсонизм) [48], отличаются тенденцией к хронизации и сохраняется даже после отмены антипсихотика у значительной части пациентов [15,17].

Впервые клиническая картина поздних тардивных двигательных расстройств была описана Шонекером в 1957 году, всего через 5 лет после дебюта хлорпромазина, когда у пациентов, подвергавшихся воздействию препарата в течение 2–8 недель, наблюдались оромандибулярные непроизвольные движения, сохраняющиеся после прекращения лечения [45]. Форби и соавторы в 1964 г. ввели термин «поздняя (тардивная) дискинезия» для описания этих движений, подчеркивая отсроченный дебют двигательных феноменов и значимость продолжительного приема антипсихотических (нейролептических) препаратов или других блокаторов дофаминовых рецепторов [22].

Впоследствии феноменология ТД расширилась и стала включать множество других аномальных движений помимо оромандибулярной дискинезии (ОМД), а именно стереотипии (повторяющиеся, скоординированные, бесцельные движения, взятые из репертуара нормальных движений (например, жевание, вытягивание губ, покачивание, постукивание руками)), хорею (танцеподобные, бесцельные движения, которые случайным образом затрагивают различные части тела), дистонию и множество других гиперкинетических двигательных расстройств как побочных эффектов применения антипсихотических средств. С того же времени термин ТД использовался для описания не только «классической» ОМД, но и всех поздних аномальных движений, которые в настоящее время относятся к этой рубрике. В 1973 году Фридман ввел термин «тардивный синдром» [23], описывающий помимо двигательных феноменов также негативные сенсорные симптомы, такие как парестезии, боль и внутреннее желание двигаться [46,48]. Термин получил признание в медицинской литературе и продолжает использоваться параллельно с ТД, хотя последняя не исключает наличия т.н. немоторных симптомов (например, дистонической боли).

Также определенную путаницу в формулирование диагноза вносит термин «тардивная дистония», который первоначально предполагал преобладание в клинической картине статичных дистонических феноменов, однако, согласно последним представлениям [21,47] не исключает

наличие и гиперкинетических проявлений. Таким образом, современные формулировки «тардивных» (поздних, отсроченных) осложнений включают максимально широкое понятие «тардивный синдром», включающий двигательные, сенсорные, психологические и иные аспекты осложнений. Термин «тардивная дискинезия», отражающий различные формы двигательных ятрогенных осложнений и включающий в себя феномен «тардивная дистония» — феномен отчасти дублирующий, но исторически подчеркивающий выраженность статичных поздних дистонических проявлений [24].

Первоначальные эпидемиологические исследования [29], основанные на публикациях периода с 1959 по 1979 год, сообщали о распространенности ТД около 15% среди тех, кому были назначены антипсихотические препараты. Однако, 10 лет спустя обзор [53] показал встречаемость ТД уже около 24% в общем приеме нейролептической терапии, а обзор, посвященный длительности стажа приема антипсихотических средств [25] продемонстрировал риск развития ТД примерно в 50% после 10 лет воздействия терапии антипсихотиками. Метаанализ 41 исследования, опубликованных с 2000 года [11] отражал распространенность ТД с учетом поколений препаратов. Для второго поколения отмечен более низкий показатель распространенности, чем для первого — 21% против 30%.

К зарегистрированным факторам риска развития нейролептик-индуцированных тардивных дискинезий относятся женский пол, пожилой возраст, когнитивный дефицит, предшествующая черепно-мозговая травма, а также африканская и афроамериканская этническая принадлежность [3,11,17,49]. Частота возникновения ТД ниже у пациентов, принимавших нейролептики второго поколения [17], а также общая нагрузка блокады дофаминовых рецепторов в комбинированной терапии, доза и продолжительность воздействия препарата, расстройство настроения, наличие негативных симптомов шизофрении, злоупотребление алкоголем и наркотиками, а также сахарный диабет [9,48]. Интересно, что у большинства пациентов, принимающих антипсихотические препараты в течение многих лет, ТД не развивается, а у пациентов с аналогичным режимом приема лекарств, может быть очень широкий диапазон тяжести и феноменологии ТД. Эти наблюдения могут быть объяснены индивидуальной, возможно, генетической, восприимчивостью к ТД [6,15,50]. Таким образом, нейролептик-индуцированная тардивная дискинезия является достаточно распространенным ятрогенным осложнением, вероятность которого можно снизить при учете соответствующих факторов риска.

Для клинической картины «классической» тардивной дискинезии наиболее характерен оролингво-мандибулярный гиперкинез: гримасничанье, высовывание языка, движения жевательного, сосательного типа. Реже наблюдаются хореоатетоидные движения конечностей, аксиальные гиперкинезы, тазовые дискинезии, дыхательные и голосовые феномены [52]. ТД относятся к числу

наиболее инвалидизирующих осложнений терапии антипсихотическими препаратами. Они характеризуются стойкими тоническими сокращениями мышц, патологическими позами и двигательными нарушениями, которые в значительной степени влияют на физическую, эмоциональную, социальную и профессиональную сферы жизни пациента, имеют хроническое, прогрессирующее течение, плохо поддаются лечению, что приводит к снижению качества жизни (КЖ), нарушению повседневной активности и тяжёлым психосоциальным последствиям.

Тардивные дискинезии затрагивают функциональные возможности человека в широком спектре ежедневных активностей. В зависимости от локализации ТД могут приводить к физическому ограничению подвижности шеи и поворотов головы, нарушению походки и равновесия, утрате способности выполнять точные движения руками, нарушению жевания, речи и даже глотания [10,11]. Физическая дезадаптация приводит к падениям, невозможности длительно сидеть или стоять, снижению самостоятельности, затруднениям при уходе за собой.

Дистоническая боль также один из частых симптомов ТД. До 70% пациентов с цервикальной тардивной дистонией испытывают ежедневные боли высокой интенсивности [51]. Хроническая боль значительно ухудшает сон, работоспособность и эмоциональное состояние, приводит к физическому истощению и бессоннице. Нарушения сна в свою очередь усиливают выраженность двигательных симптомов и повышают уровень тревоги [51].

Тардивные дискинезии оказывают выраженное негативное влияние на социальную адаптацию. Согласно крупным исследованиям [5], до 50% пациентов с генерализованной и цервикальной ТД утрачивают трудоспособность, многие вынуждены сменить профессию или перейти на неполный рабочий день, пациенты испытывают трудности с общением и выполнением задач, требующих моторной координации. В ряде случаев ТД приводит к социальной изоляции, причины которой включают стигматизацию из-за заметных двигательных симптомов, избегание публичных мест, снижение самооценки, стеснение из-за гримас, патологических поз и нарушений речи [42]. Пациенты часто отказываются от общения, хобби и активности, которые раньше приносили удовольствие.

Патологические позы, гримасничанье и изменение походки формируют у пациентов чувство стыда и деформацию образа тела. Аутостигматизация — это внутреннее неприятие негативных социальных стереотипов и предубеждений, направленных на людей с заметными физическими или психическими отклонениями [36]. Аутостигматизация вызывает снижение самооценки, формирование избегающе-депрессивного поведения, утрату уверенности и нарушение социальной адаптации. У пациентов с ТД этот феномен приобретает выраженный характер из-за видимости двигательных нарушений, их прогрессирующего

течения и связи с психиатрическим диагнозом и лечением. Вместе с тем аутостигматизация является важным, но часто недооценённым психосоциальным феноменом у пациентов с хроническими двигательными расстройствами, включая тардивные нейролептик-индуцированные дискинезии.

Пациенты с тардивными дистониями сталкиваются с двумя уровнями стигмы: стигма, связанная с психическим заболеванием, включая общественные стереотипы о «психических» пациентах, страх дискриминации и предубеждение относительно лечения антипсихотиками, и стигма, обусловленная внешними двигательными проявлениями в виде гримасничанья, патологической позы, нарушение походки, непроизвольных движений. Эти проявления действительно привлекают внимание окружающих и дополнительно усиливают чувство социальной уязвимости. Отмечено, что заметные двигательные расстройства являются одним из самых мощных триггеров внешней стигмы, которая затем интернализируется пациентом [42]. Эта утрата контроля усиливает чувство беспомощности — ключевой механизм депрессогенеза и самообвинения [51]. Феномен аутостигматизации приводит к снижению самооценки и уверенности в себе с формированием избегающего поведения, самоограничения, излишней фиксации на внешности и двигательных симптомах [5]. При этом степень избегания коррелирует с тяжестью дистонии и уровнем эмоциональной нестабильности и аффективных нарушений [40]. По данным исследований, до 65% пациентов с дистонией имеют клинически значимые аффективные нарушения, во многом обусловленные именно аутостигматизацией [51]. Феномен аутостигматизации негативно влияет на текущий уровень качества жизни [8], а также является предиктором отчаяния, страха будущего и риском суицидальных тенденций [44].

Качество жизни пациентов с ТД значительно ниже, чем у пациентов с психическими заболеваниями без двигательных осложнений [4]. По данным исследований, оценки по шкалам SF-36 и EQ-5D снижены на 40–60% по физическому компоненту, на 30–50% по психическому компоненту [8]. Пациенты часто сравнивают своё состояние с «постоянным тяготением» или ощущением «невидимых оков», что отражает сложность адаптации к хроническим двигательным ограничениям. Нейролептик-индуцированные тардивные дискинезии оказывают негативное влияние на качество жизни родственников пациента из-за необходимости дополнительного ухода, тревоги за прогрессирование заболевания, эмоционального истощения и дополнительной финансовой нагрузки [27]. Экономическое бремя, связанное с ТД, испытывает и общество в связи с ростом частоты госпитализаций, длительной потере трудоспособности пациентов, необходимости применения дорогостоящего лечения, высокой потребности в социальной реабилитации. По международным данным, суммарные расходы на лечение тардивных дискинезий сопоставимы с затратами на лечение болезни Паркинсона умеренной степени, что подчёркивает тяжесть состояния [7,14].



Тардивные дискинезии оказывают негативное влияние и на текущее психическое состояние. Одним из наиболее значимых последствий ТД является снижение приверженности к лечению основного заболевания. Некомплаентность пациентов связана с неприятными двигательными осложнениями и болью, нарушениями мимики и речи, затрудняющими общение с врачом, со страхами усиления двигательных симптомов, растущим недоверием к медикаментозному лечению после появления необратимых осложнений [26]. В крупном когортном исследовании показано, что пациенты с ТД раньше прекращают приём антипсихотиков, чем пациенты без поздних экстрапирамидных нарушений [31]. Отсутствие приверженности к терапии в свою очередь, ведёт к обострению психотической симптоматики, увеличению числа рецидивов и росту частоты регоспитализаций.

Пациенты с ТД демонстрируют более нестабильное течение основного психического заболевания. Так по данным Zurowski и McDonald [54] значимая часть пациентов с тардивными дискинезиями страдают тревожными и депрессивными расстройствами, развивающимися вследствие хронической боли, ограничения функциональности, социальной изоляции и страха прогрессирования симптомов. Также причинами ухудшения основного заболевания могут быть вынужденное изменение схемы антипсихотической терапии, обусловленное необходимостью коррекции ТД и субоптимальному контролю психотической симптоматики, а также нарушение нейрохимического баланса, связанное с изменениями чувствительности рецепторов, что может способствовать усилению как позитивных, так и негативных симптомов психоза [32]. Согласно данным наблюдательных исследований, у пациентов с ТД риск обострения шизофрении выше по сравнению с пациентами без двигательных осложнений [33].

ТД ассоциированы с усугублением негативной симптоматики (апатии, адинамии, социальной изоляции), что может ошибочно трактоваться как прогрессирование основного заболевания [34]. Это может быть обусловлено социальной изоляцией из-за двигательных феноменов, хроническая боль и истощением, снижение самооценки, депрессия, возникающая вторично к дистонии [35,38]. Также исследования подтверждают негативное влияние ТД и на когнитивные функции [51]. Несколько исследований показали, что у пациентов с тяжёлыми формами ТД повышен риск суицидальных мыслей и действий, особенно при сочетании с аффективными расстройствами [44].

Тардивные дискинезии являются одним из наиболее тяжёлых и резистентных к терапии осложнений. Лечение ТД представляет значительную клиническую проблему, поскольку эти расстройства характеризуются устойчивостью к традиционной фармакотерапии и нередко требуют комплексного, мультидисциплинарного подхода. Первым шагом в коррекции ТД является пересмотр антипсихотической терапии с постепенным снижением дозы,

заменой высокопотентного типичного нейролептика на атипичный, отказ от полифармакотерапии. Необходимо помнить, что резкое прекращение лечения противопоказано из-за риска ухудшения психического состояния и феномена «withdrawal dyskinesia» [5,16]. В ряде работ Клозапин считается «препаратом выбора» при развившейся ТД [30,39]. В качестве корректоров ТД первой линии для фокальных и сегментарных форм ТД являются инъекции ботулинического токсина (БТА) [16]. Эффективность и безопасность которого сохраняется на протяжении многих лет при правильном подборе мышц и дозировок. Вместе с тем эффективность БТА показана преимущественно при фокальных и сегментарных феноменах (не при генерализованных), и преимущественно при статичных симптомах, в то же время при динамических паттернах его эффективность значительно ниже [4]. Также для коррекции ТД зарегистрирован ингибитор VMAT2 (тетрабеназин) [2], показавший эффективность примерно у 20–40% пациентов, в т.ч. при генерализованных формах. Его механизм действия основан на снижении выброса дофамина в синаптическую щель [37], что также и объясняет возможные нежелательные явления — депрессия, явления паркинсонизма.

Одним из препаратов рекомендованных для коррекции ТД является Амантадина сульфат (оригинальный препарат — ПК-мерц) [41] — препарат с многокомпонентным механизмом действия, традиционно применяемый в лечении болезни Паркинсона и лекарственного паркинсонизма. В последние десятилетия интерес к Амантадину значительно возрос в связи с его потенциальной эффективностью при гиперкинетических двигательных расстройствах, включая тардивные дискинезии. ряд исследований и клинические наблюдения свидетельствуют о нейромодулирующем эффекте Амантадина, что делает его перспективным терапевтическим вариантом, особенно при смешанных формах тардивных нарушений. Интерес к Амантадину обусловлен его несколькими фармакологическими эффектами, влияющими на патогенез ТД [12,13]: 1. Амантадин является слабым неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов, подавляющим глутаматергическую гиперактивацию, характерную для нарушенного моторного ингибирования и формирования стойких дистонических паттернов, а глутаматергическая гиперактивация рассматривается как ключевой механизм в патогенезе тардивных гиперкинезов. 2. Парадоксально, но при ТД умеренное повышение дофаминергического тонуса может снижать постсинаптическую сверхчувствительность, возникшую вследствие длительной блокады D2-рецепторов. В связи с чем модуляция дофаминергической передачи с повышением выброса дофамина, уменьшением его обратного захвата и умеренной стимуляцией D2-рецепторы Амантадина также оказывает антидискинетическое действие. 3. Амантадин уменьшает двигательную гиперактивность, снижает выраженность произвольных движений и нормализует баланс

«дофамин–глутамат–ацетилхолин» в базальных ганглиях.

В ряде открытых исследований отмечено уменьшение выраженности дискинезий при применении Амантадина при цервикальных и аксиальных формах ТД [43]. Пациенты также отмечали уменьшение болевого синдрома и улучшение подвижности. Амантадин показал также эффективность при хореоатетонидных гиперкинезах [19]. При этом в ряде публикаций подчёркивается лучший эффект при комбинированном использовании Амантадина с БТА, бензодиазепинами, баклофеном и VMAT2-ингибиторами (тетрабенaziном) [16,41]. Преимущества Амантадина в сравнении с другими препаратами в хорошей переносимости, низком риске утяжеления психотической симптоматики, не смотря на умеренную дофаминергическую активность [13] и возможность амбулаторного применения. Препарат удобен в использовании, не требует лабораторного мониторинга, в отличие от Клозапина.

Применение инъекционной формы Амантадина сульфата (ПК-мерц) в лечении ТД представляет особый интерес при тяжёлых и острых проявлениях [13] благодаря быстрому началу действия, высокой биодоступности и возможности использования у пациентов, плохо переносящих или недостаточно отвечающих на пероральную терапию. Несмотря на ограниченное количество

исследований, парентеральное введение Амантадина рассматривается как перспективный подход при резистентных, остро проявляющихся или выраженных формах ТД, особенно когда требуется быстрое снижение выраженности дистонических спазмов и болевого синдрома. В нескольких клинических сериях описано применение внутривенного Амантадина у пациентов с тяжёлыми, резистентными формами дискинезий с уменьшением спазмов, снижение боли и улучшение моторной функции и быстрый эффект — в течение первых часов после инфузии [21]. В некоторых наблюдениях внутривенный Амантадин использовали как «терапию спасения» при болезненных аксиальных дистониях, гиперкинетических кризах [27].

Выводы: Бремя тардивной дискинезии огромно как для конкретного пациента, так и для общества в целом. Лечение тардивных ТД требует комплексной, индивидуализированной стратегии. Психотерапевтическая поддержка и реабилитация необходимы для управления аутостигматизацией, снижением боли, повышением функциональности и восстановления качества жизни. Современные подходы подтверждают: оптимальная терапия ТД возможна только при комбинировании фармакологических, интервенционных и психосоциальных методов. Амантадина сульфат (ПК-мерц) является эффективным и безопасным методом лечения как в моно- так и в комбинированной терапии.

#### Литература / References

1. Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г. и др. Патопсихологические механизмы, лежащие в основе антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(4):169-184. Vayman EE, Shnayder NA, Neznanov NG, et al. Pathophysiological mechanisms underlying antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Byulleten' sibirskoy mediciny*. 2019;18(4):169-184. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-169-184>
2. Захаров Д.В., Буряк Ю.В., Михайлов В.А. Поздние (тардивные) нейролептик-индуцированные дискинезии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1):31-35.
3. Zakharov DV, Buryak YuV, Mikhailov VA. Tardive (Late) Neuroleptic-Induced Dyskinesias. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(1):31-35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201131>
4. Михайлов В.А., Захаров Д.В., Хубларова Л.А. Стратификация риска развития поздних лекарственно-индуцированных осложнений. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2017;(4):111-114.
5. Khublarova LA, Zakharov DV, Mikhaylov VA. Stratification of the risk of developing tardive drug-induced complications. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2017;(4):111-114. (In Russ.).
6. Хубларова Л.А., Захаров Д.В., Михайлов В.А. и др. Динамика показателей качества жизни пациентов с поздними нейролептическими дискинезиями в процессе ботулинотерапии. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2016;(4):86-91.
7. Hublarova LA, Zakharov DV, Mikhailov VA, et al. Dynamics of the quality of life of patients with tardive form of neuroleptic dyskinesia during botulinum therapy. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2016;(4):86-91. (In Russ.).
8. Ayyagari R, Goldschmidt D, Mu F, et al. An Experimental Study to Assess the Professional and Social Consequences of Tardive Dyskinesia. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2022;20(1):154-166. <https://doi.org/10.9758/cpn.2022.20.1.154>
9. Bakker PR, van Harten PN, van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. *Mol Psychiatry*. 2008;13(5):544-56. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002142>
10. Barer Y, Ribalov R, Yaari A, et al. The Clinical and Economic Burden of Tardive Dyskinesia in Israel: Real-World Data Analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2022;42(5):454-460. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001597>
11. Ben-Shlomo Y, Camfield L, Warner T; ESDE collaborative group. What are the determinants of

- quality of life in people with cervical dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(5):608-14. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.5.608>
12. Bhidayasiri R, Boonyawairoj S. Spectrum of tardive syndromes: clinical recognition and management. *Postgrad Med J*. 2011;87(1024):132-41. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2010.103234>
  13. Burke RE, Fahn S, Jankovic J et al. Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology*. 1982;32(12):1335-46. <https://doi.org/10.1212/wnl.32.12.1335>
  14. Carbon M, Hsieh CH, Kane JM, Correll CU. Tardive Dyskinesia Prevalence in the Period of Second-Generation Antipsychotic Use: A Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(3):e264-e278. <https://doi.org/10.4088/JCP.16r10832>
  15. Caroff SN. Recent Advances in the Pharmacology of Tardive Dyskinesia. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2020;18(4):493-506. <https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.4.493>
  16. Caroff SN, Jain R, Morley JF. Revisiting amantadine as a treatment for drug-induced movement disorders. *Ann Clin Psychiatry*. 2020;32(3):198-208
  17. Carroll B, Irwin DE. Health Care Resource Utilization and Costs for Patients with Tardive Dyskinesia. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25(7):810-816. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2019.25.7.810>
  18. Cho CH, Lee HJ. Oxidative stress and tardive dyskinesia: pharmacogenetic evidence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;46:207-213. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.10.018>
  19. Cloud LJ, Zutshi D, Factor SA. Tardive dyskinesia: therapeutic options for an increasingly common disorder. *Neurotherapeutics*. 2014;11(1):166-76. <https://doi.org/10.1007/s13311-013-0222-5>
  20. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry*. 2004;161(3):414-25. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.3.414>
  21. Correll CU, Kane JM, Citrome LL. Epidemiology, Prevention, and Assessment of Tardive Dyskinesia and Advances in Treatment. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(8):1136-1147. <https://doi.org/10.4088/JCP.tv17016ah4c>
  22. Crosby NJ, Deane KH, Clarke CE. Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(2):CD003467. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003467>
  23. Del Dotto P, Pavese N, Gambaccini G. et al. Intravenous amantadine improves levodopa-induced dyskinesias: an acute double-blind placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2001;16(3):515-520. <https://doi.org/10.1002/mds.1112>
  24. Esper CD, Freeman A, Factor SA. Lingual protrusion dystonia: frequency, etiology and botulinum toxin therapy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(7):438-441. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.04.007>
  25. Faurbye A6 et al. Neurological symptoms in pharmacotherapy of psychoses. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1964;40(1):10-27. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1964.tb05731.x>
  26. Freedman DX. Neurological Syndromes Associated with Antipsychotic Drug Use: A Special Report. *Arch Gen Psychiatry*. 1973;28(4):463-467. <https://doi.org/10.1001/arch-psyc.1973.01750340009001>
  27. Frei K, Scott A, Caroff SN, Jankovic J, et al. Tardive dyskinesia versus tardive syndrome. What is in a name? *Parkinsonism Relat Disord*. 2025;133:107295. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2025.107295>
  28. Glazer WM, Morgenstern H, Doucette JT. Predicting the long-term risk of tardive dyskinesia in outpatients maintained on neuroleptic medications. *J Clin Psychiatry*. 1993;54(4):133-9.
  29. Haberkellner EM, Rittmannsberger H. Patientenwissen über tardive Dyskinesien [Patient knowledge regarding tardive dyskinesia]. *Nervenarzt*. 2006;77(3):333-7. German. <https://doi.org/10.1007/s00115-005-1897-6>
  30. Jain G. Rapid response of disabling tardive dyskinesia to amantadine: a case report. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2011;13(3):PCC.10l01098. <https://doi.org/10.4088/PCC.10l01098>
  31. Jain R, Ayyagari R, Goldschmidt D, Zhou M, Finkbeiner S, Leo S. Impact of tardive dyskinesia on patients and caregivers: a survey of caregivers in the United States. *J Patient Rep Outcomes*. 2023;7(1):122. <https://doi.org/10.1186/s41687-023-00658-9>
  32. Kane JM, Smith JM. Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39(4):473-81. <https://doi.org/10.1001/arch-psyc.1982.04290040069010>
  33. Lieberman JA, Saltz BL, Johns CA, Pollack S, Borenstein M, Kane J. The effects of clozapine on tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry*. 1991;158:503-10. <https://doi.org/10.1192/bjp.158.4.503>
  34. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051688>
  35. Mahmoudi S, Lévesque D, Blanchet PJ. Upregulation of dopamine D3, not D2, receptors correlates with tardive dyskinesia in a primate model. *Mov Disord*. 2014 Aug;29(9):1125-33. <https://doi.org/10.1002/mds.25909>
  36. McEvoy JP. Psychosocial Implications of Tardive Dyskinesia in Patients With Mood Disorders Versus Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(6):NU-18041BR2C. <https://doi.org/10.4088/JCP.NU18041BR2C>
  37. Moraru E, Schnider P, Wimmer A et al. Relation between depression and anxiety in dystonic pa-

- tients: implications for clinical management. *Depress Anxiety*. 2002;16(3):100-3.  
<https://doi.org/10.1002/da.1003>
38. Müller J, et al. Social anxiety and avoidance in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:500-505.
  39. Neznanov N, Vasilyeva A. Psychodynamic aspects of self-stigmatization. *European Psychiatry*. 2011;72:123-129.  
[https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(12\)75097-6](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(12)75097-6)
  40. Niemann N, Jankovic J. Treatment of Tardive Dyskinesia: A General Overview with Focus on the Vesicular Monoamine Transporter 2 Inhibitors. *Drugs*. 2018;78(5):525-541.  
<https://doi.org/10.1007/s40265-018-0874-x>
  41. Paracka L, Wegner F, Escher C, Klietz M, de Zwaan M, Abdallat M, Saryyeva A, Krauss JK. Body Concept and Quality of Life in Patients with Idiopathic Dystonia. *Brain Sci*. 2020;10(8):488.  
<https://doi.org/10.3390/brainsci10080488>
  42. Pardis P, Remington G, Panda R, Lemez M, Agid O. Clozapine and tardive dyskinesia in patients with schizophrenia: A systematic review. *J Psychopharmacol*. 2019;33(10):1187-1198.  
<https://doi.org/10.1177/0269881119862535>
  43. Ray S, Pal PK, Yadav R. Non-Motor Symptoms in Cervical Dystonia: A Review. *Ann Indian Acad Neurol*. 2020;23(4):449-457.  
[https://doi.org/10.4103/aian.AIAN\\_27\\_20](https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_27_20)
  44. Ricciardi L, Pringsheim T, Barnes TRE, et al. Treatment Recommendations for Tardive Dyskinesia. *Can J Psychiatry*. 2019;64(6):388-399.  
<https://doi.org/10.1177/0706743719828968>
  45. Rinnerthaler M, Mueller J, Weichbold V, Wenning GK, Poewe W. Social stigmatization in patients with cranial and cervical dystonia. *Mov Disord*. 2006;21(10):1636-40.  
<https://doi.org/10.1002/mds.21049>
  46. Sakata M, Ito H. Late-Onset Dyskinesia Occurring During Antipsychotic Treatment for Schizophrenia: Management of Tardive Dyskinesia Based on the Latest Knowledge. *Brain Nerve*. 2022;74(5):571-574.  
<https://doi.org/10.11477/mf.1416202082>
  47. Sandyk R, Kay SR. Suicidal behavior and tardive dyskinesia. *Int J Neurosci*. 1991;57(3-4):269-71.  
<https://doi.org/10.3109/00207459109150701>
  48. Schonecker M. Paroxysmale Dyskinesen als Megaphenwirung [Paroxysmal dyskinesia as the effect of megaphen]. *Nervenarzt*. 1957;28(12):550-3
  49. Soares-Weiser K, Fernandez HH. Tardive dyskinesia. *Semin Neurol*. 2007;27(2):159-69.  
<https://doi.org/10.1055/s-2007-971169>
  50. Tan EK, Jankovic J. Tardive and idiopathic oromandibular dystonia: A clinical comparison. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(2):186-90.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.68.2.186>
  51. Tarsy D, Lungu C, Baldessarini RJ. Epidemiology of tardive dyskinesia before and during the era of modern antipsychotic drugs. *Handb Clin Neurol*. 2011;100:601-616.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52014-2.00043-4>
  52. Tenback DE, van Harten PN. Epidemiology and risk factors for (tardive) dyskinesia. *Int Rev Neurobiol*. 2011;98:211-230.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381328-2.00009-2>
  53. Teo JT, Edwards MJ, Bhatia K. Tardive dyskinesia is caused by maladaptive synaptic plasticity: a hypothesis. *Mov Disord*. 2012;27(10):1205-15.  
<https://doi.org/10.1002/mds.25107>
  54. Torres JAKL, Rosales RL. Nonmotor Symptoms in Dystonia. *Int Rev Neurobiol*. 2017;134:1335-1371.  
<https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.05.003>
  55. Vasan S., Padhy R.K. Tardive Dyskinesia. In *Stat-Pearls Publishing*; 2025.
  56. Yassa R, Jeste DV. Gender differences in tardive dyskinesia: a critical review of the literature. *Schizophr Bull*. 1992;18(4):701-15.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/18.4.701>
  57. Zurowski M, McDonald WM, Fox S, Marsh L. Psychiatric comorbidities in dystonia: emerging concepts. *Mov Disord*. 2013;28(7):914-20.  
<https://doi.org/10.1002/mds.25501>

### Сведения об авторах

**Захаров Денис Валерьевич** — д.м.н., главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, (192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3). E-mail: zaharov\_dv@mail.ru

**Незнанов Николай Григорьевич** — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, президент Российского общества психиатров, главный внештатный специалист-эксперт по психиатрии Росздравнадзора, президент Всемирной ассоциации динамической психиатрии. E-mail: nezn@bekhterev.ru

Поступила 05.10.2025

Received 05.10.2025

Принята в печать 25.11.2025

Accepted 25.11.2025

Дата публикации 25.12.2025

Date of publication 25.12.2025

## Особенности влияния карипразина, арипипразола и брекспипразола на показатели липидного, углеводного обмена и набор веса: данные нарративного обзора

Лукманова К.А.<sup>1</sup>, Бутома Б.Г.<sup>1,2</sup>, Аксенова И.О.<sup>1</sup>, Коцюбинский А.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Медицинский институт Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

### Обзорная статья

**Резюме.** Ряд метаболических расстройств (гипергликемия, дислипидемия, ожирение) являются актуальной проблемой в психиатрии в связи с тем, что пациенты с тяжелыми психическими расстройствами имеют более высокий риск их развития, что связано как с воздействием психофармакотерапии, так и с индивидуальными особенностями пациента, и требуют персонализированного подхода в подборе лечения. Карипразин, арипипразол и брекспипразол, выделены в отдельный класс III поколения антипсихотиков и относятся к частичным агонистам дофамина. Этот класс препаратов, имея более низкий риск развития метаболических осложнений, обладает при этом выраженной гетерогенностью профиля безопасности и эффективности, что обуславливает необходимость дальнейшего более прицельного изучения их метаболических эффектов.

Материал и методы: проведен анализ особенностей развития гипергликемии, набора веса, дислипидемии у пациентов, получавших арипипразол, брекспипразол, арипипразол по результатам данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), метаанализов РКИ, обобщающих данных об эффективности и безопасности антипсихотиков. Результаты и обсуждение: обнаружено, что вероятно брекспипразол связан с более высоким риском увеличения веса и уровня триглицеридов крови, а карипразин с более высоким риском гипергликемии, однако, в целом выявлен низкий риск развития метаболических эффектов при терапии антипсихотиками III поколения. Выявлено их благоприятное воздействие на липидный спектр: карипразин приводит к снижению уровня холестерина ЛПНП, а арипипразол и брекспипразол — к повышению уровня холестерина ЛПВП, что в целом делает их препаратами выбора для пациентов с повышенным риском развития метаболических нарушений.

**Ключевые слова:** атипичные антипсихотики, метаболические нарушения, арипипразол, брекспипразол, карипразин, увеличение веса, дислипидемия, гипергликемия.

### Информация об авторах:

Лукманова Камила Аскаровна\*: e-mail — [kamila82@mail.ru](mailto:kamila82@mail.ru); <https://orcid.org/0009-0004-1676-0212>

Бутома Борис Георгиевич: e-mail — [butbor08@gmail.ru](mailto:butbor08@gmail.ru); <http://orcid.org/0000-0003-3577-683x>

Аксенова Ирина Оскаровна: e-mail — [aksio40@mail.ru](mailto:aksio40@mail.ru)

Коцюбинский Александр Петрович: e-mail — [ak369@mail.ru](mailto:ak369@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4282-9688>

**Как цитировать:** Лукманова К.А., Бутома Б.Г., Аксенова И.О., Коцюбинский А.П. Особенности влияния карипразина, арипипразола и брекспипразола на отдельные показатели липидного, углеводного обмена и набор веса: данные нарративного обзора. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2025; 59:4:25-36. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-4-1145>.

**Конфликт интересов:** А.П. Коцюбинский является членом редакционной коллегии.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава Российской Федерации 2024-2026 гг. (XSOZ 2024 0012).

## The effects of cariprazine, aripiprazole, and brexpiprazole on lipid and carbohydrate metabolism and weight gain: a narrative review

Kamila A. Lukmanova<sup>1</sup>, Boris G. Butoma<sup>1,2</sup>, Irina O. Aksenova<sup>1</sup>, Alexander P. Kotsyubinsky<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia.  
<sup>2</sup>St. Petersburg State University Institute of Medicine, St. Petersburg, Russia

### Review article

**Summary.** A number of metabolic disorders (hyperglycemia, dyslipidemia, obesity) are an urgent problem in psychiatry due to the fact that patients with severe mental disorders have a higher risk of developing them, which is associated both with the impact of psychopharmacotherapy and with individual characteristics of the patient and requires a personalized approach in the selection of treatment. Cariprazine, aripiprazole and brexpiprazole, are allocated to a separate class of III generation antipsychotics, and belong to partial dopamine agonists. This class of drugs has a lower risk of developing metabolic complications, but it also has a pronounced heterogeneity in terms of safety and efficacy, which necessitates further, more targeted studies of their metabolic effects. Material and methods: the analysis of the features of the development of hyperglycemia, weight gain, dyslipidemia in patients receiving aripiprazole, brexpiprazole, aripiprazole according to the results of data from randomized controlled studies. Results and discussion: It was found that brexpiprazole is probably associated with a higher risk of weight gain and blood triglyceride levels, and cariprazine with a higher risk of hyperglycemia, but in general a low risk of developing metabolic effects during therapy with third-generation antipsychotics was revealed. Their favorable effect on the lipid spectrum was revealed: cariprazine leads to a decrease in LDL cholesterol, and aripiprazole and brexpiprazole—to an increase in HDL cholesterol, which generally makes them the drugs of choice for patients with an increased risk of developing metabolic disorders.

**Key words:** atypical antipsychotics, metabolic disorders, aripiprazole, brexpiprazole, cariprazine, weight gain, dyslipidemia, and hyperglycemia.

### Information about the authors:

Kamila A. Lukmanova\*: e-mail — kamila82@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0004-1676-0212>

Boris G. Butoma: e-mail — butbor08@gmail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3577-683x>

Irina O. Aksenova: e-mail — aksio40@mail.ru

Alexander P. Kotsyubinsky: e-mail — ak369@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4282-9688>

**To cite this article:** Lukmanova KA, Butoma BG, Aksenova IO, Kotsyubinsky AP. Features of the effect of cariprazine, aripiprazole, and brexpiprazole on certain indicators of lipid and carbohydrate metabolism and weight gain: data from a narrative review. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2025; 59:4:25-36. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-4-1145>. (In Russ.)

**Conflict of interest:** A.P. Kotsyubinsky is a member of the editorial board.

*The study was performed within the framework of the state assignment of the FSBI «V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology» of the Ministry of Health of the Russian Federation 2024-2026 (XSOZ 2024 0012).*

Пациенты с тяжелыми психическими заболеваниями (шизофренией, биполярным расстройством, рекуррентным депрессивным расстройством) имеют в сравнении с популяцией более высокий риск развития таких состояний, как диабет и сердечно-сосудистые заболевания [1, 2, 33, 38, 40, 41], что в значительной степени может быть обусловлено особенностями терапии. При этом, вне зависимости от препарата, распространенность метаболического синдрома у пациентов, получающих антипсихотики, колеблется от 37% до 63% [5]. К метаболическим ятрогенным эффектам антипсихотиков относят: дислипидемию, гипергликемию/ резистентность к инсулину / сахарный диабет 2 типа — все указанные нарушения повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них [3,11].

Атипичные антипсихотики являются весьма гетерогенным фармакологическим классом, и

каждый препарат обладает индивидуальными характеристиками эффективности и безопасности. Выявлено, что оланзапин и клозапин связаны с наибольшим риском негативных метаболических эффектов, тогда как кветиапин, рисперидон и амисульприд имеют умеренный уровень риска развития метаболического синдрома, а зипразидон, луразидон и карипразин — низкий [8]. Подобная вариабельность побочных эффектов может быть обусловлена как спецификой механизмов действия препаратов, так и индивидуальными особенностями пациентов. Так, по данным метаанализа, в котором проводилось сравнение 18 антипсихотиков [34], повышенная исходная масса тела, мужской пол и этническая принадлежность не к европеоидной расе предполагают большую уязвимость к метаболическим нарушениям, вызванным терапией антипсихотиками.



Блок-схема 1. Идентификация исследования в базах данных и регистрах  
Flowchart 1. Identification of research in databases and registries

Таким образом, выбор атипичного антипсихотика определяется, исходя из клинической картины заболевания, особенностей пациента, которые могут стать предикторами развития метаболических расстройств с одной стороны, и профиля эффективности и безопасности препарата — с другой. Антипсихотики III поколения могут быть ассоциированы с более низкой вероятностью развития метаболических и сердечно-сосудистых побочных эффектов по сравнению с другими атипичными антипсихотиками [34]. В клинической практике в настоящее время используются три частичных агониста D2 дофаминовых рецепторов: арипипразол, брекспипразол и карипразин, которые, как было отмечено, также более эффективны в терапии негативных и депрессивных симптомов.

При этом указывается на сравнительно благоприятный метаболический профиль данных препаратов [34], однако, имеется не так много работ, рассматривающих его с позиции особенностей их рецепторного профиля. Целью данного обзора было изучить особенности влияния антипсихотиков III поколения (арипипразол, брекспипразол, карипразин) на возникновение увеличения веса, нарушений углеводного и липидного обмена у пациентов с психическими расстройствами.

**Материал и методы.** В обзор были включены рандомизированные контролируемые исследования с участием взрослых пациентов, страдающих шизофренией, шизоаффективным расстройством,

биполярным аффективным расстройством, большим депрессивным расстройством, в которых изучалась клиническая эффективность и безопасность арипипразола, брекспипразола, карипразина. В дополнение к рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ) в качестве основного источника данных были включены метаанализы РКИ, оценивающие сравнительную эффективность (между РКИ, РКИ в сравнении с плацебо или стандартным лечением) или обобщающие данные об эффективности и безопасности, если таковые имелись. Предметом интереса в исследованиях были гипергликемия, набор веса, дислипидемия. Производился поиск опубликованных статей и клинических исследований на английском языке, находившихся в открытом доступе в системах PubMed, Кокрейновской библиотеке и ClinicalTrials.gov за последние 10 лет.

Поиск соответствовал следующим англоязычным запросам: atypical antipsychotics, metabolic disorders, aripiprazole, brexpiprazole, cariprazine, weight gain, dyslipidemia, hyperglycemia. Поиск выявил 645 ссылок на источники и 15 дополнительных статей были выявлены по ссылкам в включенных статьях и предыдущих систематических обзорах, всего 660 публикаций. 507 ссылок были признаны нерелевантными на основании их заголовков и аннотаций, в результате чего в скрининг включено 153 статьи, из которых исключены 17 публикаций, недоступных в полно-



текстовой версии. Осталось 136 статей, которые были прочитаны в полном объеме, исключено 102 исследования, не соответствующих критериям включения: исключались исследования у детей и подростков (2), не соответствующие диагнозам критериев включения (6), не соответствующие предмету интереса обзора (100). В итоге в этот обзор были включены 34 исследования. Алгоритм поиска отражен в блок-схеме 1.

**Рецепторный профиль и эффекты препаратов.** Частичные агонисты дофамина (арипипразол, брекспипразол и карипипразин) обладают рядом общих свойств, помимо их действия на D2-рецепторы, фармакологически они являются антагонистами 5-HT<sub>2C</sub> и 5-HT<sub>1A</sub>, но обладают слабой альфа-адренергической, антихолинергической или антигистаминной активностью или вообще не обладают ею, поэтому могут рассматриваться как отдельный класс антипсихотиков. Однако имеются некоторые различия как в клиническом профиле, так и специфичности их побочных эффектов. Так, аripипразол обладает самой высокой внутренней активностью к D2 рецепторам, а карипразин — самой высокой активностью к D3 рецепторам [6,17], что может объяснять активирующие эффекты аripипразола и эффективность карипразина в отношении негативной симптоматики и когнитивных нарушений. Наибольшей активностью в отношении серотониновых 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>2A</sub> рецепторов обладает брекспипразол [6], что объясняет низкий риск возникновения экстрапирамидных симптомов (ЭПС) и эффективность в отношении тревоги и депрессии. Блокада адренергических альфа-1а и альфа-1b рецепторов брекспипразолом увеличивает риск седации и гипотензии, а антагонизм к альфа-2с рецепторам оказывает антидепрессивный эффект и усиливает половое влечение. Аripипразол, брекспипразол и карипразин, имея низкое сродство к серотониновым 5-HT<sub>2C</sub>, гистаминовым и мускариновым рецепторам обладают низким риском метаболических побочных эффектов, увеличения массы тела и антихолинергических эффектов [17].

Однако, существует различие в активности частичных агонистов к рецептору 5-HT<sub>2C</sub> и H1, играющих определенную роль в увеличении массы тела [17,26,28,37]. Аripипразол и брекспипразол обладают умеренным сродством к серотониновому рецептору 5-HT<sub>2C</sub>, а карипразин слабым [17]. Умеренным и наименьшим сродством к H1 гистаминовым рецепторам обладает аripипразол [31], за которым следует карипразин [4] и брекспипразол [32], что может свидетельствовать о сравнительно меньшем риске увеличения веса для аripипразола и более высоких рисков увеличения веса для брекспипразола [17;20]. Обзор и сетевой метаанализ сравнения 18 антипсихотиков [34] предполагают, что аripипразол, брекспипразол и карипразин вызывают меньше метаболических нарушений, чем большинство других антипсихотиков, но в другом недавнем исследовании, в котором представлены реальные данные, собранные из 40 популяционных исследований, делается

вывод, что, по крайней мере, для брекспипразола и карипразина недостаточно данных для такого утверждения [6].

Особенности метаболических профилей антипсихотиков III поколения отражены в Табл.1.

**Увеличение веса. Аripипразол.** Как видно из Табл.1, у пациентов принимавших аripипразол, не отмечалось или отмечалось небольшое и сопоставимое с плацебо среднее увеличение массы тела по данным краткосрочных исследований [21;29]. И лишь в одном краткосрочном исследовании обнаружено небольшое увеличение средней массы тела (0,8-1,2 кг), отличное от плацебо (-0,3 кг) [36]. При этом, по данным долгосрочных исследований, отмечалось как небольшое среднее снижение массы тела (-1,26 кг) [25], так и небольшое среднее увеличение массы тела (1,05) [25], при этом у ряда пациентов изменение средней массы тела происходило в зависимости от исходного ИМТ, чаще на аripипразоле, чем на галоперидоле, набирали вес пациенты с ИМТ < 23 до начала лечения, тогда как пациенты с ИМТ > 27 до лечения аripипразолом и галоперидолом теряли вес на 1,23 кг и 0,78 кг соответственно [25]. В метаанализе 32 антипсихотиков было выявлено низкое среднее увеличение массы тела [18]. В метаанализе РКИ у принимавших аripипразол отмечалось незначительное среднее увеличение веса (0,97 кг) и была выявлена линейная зависимость среднего увеличения массы тела от дозы аripипразола [42]. Клинически значимое увеличение массы тела ( $\geq 7\%$ ), по данным краткосрочных исследований, или не наблюдалось и было сопоставимо с плацебо [29], или наблюдался у небольшого процента пациентов — 9-13% [24] и было больше при сопоставлении с плацебо [21, 36]. По данным долгосрочного исследования, также наблюдался небольшой процент пациентов (6%) с клинически значимым увеличением массы тела, но больший по сравнению с плацебо (4%) [35].

**Брекспипразол.** Как видно из Табл.1, по данным краткосрочных исследований, у пациентов, принимающих брекспипразол, отмечалось или небольшое 0,8 кг, 0,42 кг и 0,35 кг [11,15,23], или умеренное среднее увеличение массы тела (1,2 кг), больше, чем плацебо [30], а по данным краткосрочного исследования в Японии отмечалось незначительное среднее уменьшение веса (-0,5 — -1,16 кг), меньшее, чем плацебо (-1,16 кг) [19]. По данным метаанализа рандомизированных клинических исследований, происходила стабилизация среднего увеличения массы тела на дозе брекспипразола 2 мг/сут, а среднее увеличение веса было небольшим (1,06 кг) [42]. Также по данным долгосрочного 52-недельного исследования отмечалось незначительное среднее снижение веса у пациентов получавших брекспипразол (-0,3кг) и плацебо (-2,2кг) [15]. При этом по анализу объединенных данных краткосрочных и долгосрочных наблюдений отмечалось умеренное среднее увеличение веса (1,6 -2.6 кг) [16], 3,2 кг [30], 2,2 кг [22]. По данным метаанализа 32 антипсихотиков, выявлено умеренное среднее увеличение массы

| Таблица 1. Метаболические профили антипсихотиков III поколения<br>Table 1. Metabolic profiles of third-generation antipsychotics |  |   |  |
|--|--|---|--|
| Метаболические эффекты   | Арипипразол  | Брексипипразол  | Карипразин   |
| Увеличение веса  | <p><b>Kane et al, 200221, 4 нед.</b><br/><b>РКИ, ШФ, ШАР, 414 чел.</b><br/>Нет разницы между АРП 30 мг и ПБО. Увеличение массы тела <math>\geq 7\%</math>: АРП 15 мг &gt; ПБО</p> <p><b>Rotkin et al, 200336, РКИ 4 нед. (ШФ, ШАР), 404 чел.</b><br/>ПБО -0,3 кг<br/>АРП 20 мг 1,2 кг<br/>АРП 30 мг 0,8 кг<br/>Увеличение массы тела <math>\geq 7\%</math>:</p> <p>ПБО 2%<br/>АРП 20 мг 13%<br/>АРП 30 мг 9%</p> <p><b>McEvoy, 200729 — РКИ 6 нед, ШФ, 420 чел.:</b> значимых различий между плацебо и всеми дозами АРП в отношении среднего изменения веса и увеличения веса <math>\geq 7\%</math> не выявлено.</p> <p><b>Pigotte et al, 200335, РКИ 26 нед, ШФ, 320 чел.</b><br/>Среднее изменение массы тела:<br/>АРП 15 мг -1,26 кг<br/>ПБО -0,87 кг<br/>Увеличение массы тела <math>\geq 7\%</math>:</p> <p>АРП 6%, ПБО 4%<br/>Kasper et al. 200325, 52 нед., ШФ, 1294 чел.:<br/>среднее изменение веса: АРП-1,05 кг<br/>ППП-0,39 кг<br/>Только пациенты с исходным ИМТ &lt;23 набрали вес. Пациенты с ИМТ &gt; 27 похудели:<br/>АРП -1,23 кг</p> | <p><b>Correll et al. 201511, 6 нед. РКИ, ШФ, 636 чел.:</b><br/>Среднее изменение массы тела ПБО-0,42 кг<br/>BRE 2 мг-1,1 кг<br/>BRE 4 мг-1,28 кг<br/>Увеличение массы тела <math>\geq 7\%</math>:<br/>ПБО-4,4%<br/>BRE-2 мг 8,8%<br/>BRE-4 мг 9,0%<br/><b>Kane et al. 201523, РКИ 6 нед., ШФ, 674 чел.</b> Среднее изменение массы тела: ПБО-0,35 кг BRE 1мг-1,23кг BRE 2 мг-1,89 кг BRE 4 мг-1,52 кг<br/>Увеличение массы тела <math>\geq 7\%</math>:<br/>ПБО-3,9% BRE 1 мг-10%<br/>BRE 2 мг-12,2%<br/>BRE 4 мг-11,4%<br/><b>Kane et al, 201622 РКИ 6 нед., ШФ 1256 чел.</b><br/>Среднее изменение массы тела:<br/>ПБО 0,2 кг<br/>BRE 1,1 кг<br/>Увеличение массы тела <math>\geq 7\%</math>:<br/>ПБО-4,8% BRE 1-4 мг-10,4%<br/>BRE все дозы-9,9%.</p> <p><b>Kane et al, 201622 РКИ <math>\geq 52</math> нед., ШФ, 1059 чел.</b><br/>Среднее изменение массы тела:<br/>BRE-2,2 кг<br/>Увеличение массы тела <math>\geq 7\%</math>: BRE-18,2%.</p> <p><b>Ishiguka et al, 2018<sup>19</sup> 6 нед., ШФ, 459 чел,</b><br/>Среднее изменение веса:<br/>ПБО -1,16 кг<br/>BRE 1 мг -0,67 кг<br/>BRE 2 мг -0,04 кг<br/>BRE 4 мг -0,5 кг<br/>Увеличение массы тела <math>\geq 7\%</math>:<br/>ПБО 0,9%<br/>BRE 1 мг 4,3%<br/>BRE 2 мг 5,3%<br/>BRE 4 мг 2,7%<br/><b>Feishhacker et al, 2017<sup>15</sup> РКИ, ШФ, 524 чел.</b><br/>12 нед.</p> | <p><b>Durgam et al, 2014<sup>14</sup>, РКИ 6 нед, ШФ, 732 чел.</b><br/>Среднее увеличение массы тела:<br/>ПБО 2,9 кг<br/>КАР 1,5 мг 2,9 кг<br/>КАР 3,0 мг 3,5 кг<br/>КАР 4,5 мг 2,9 кг<br/>РСР 3,2 кг<br/>Увеличение массы тела <math>\geq 7\%</math>:<br/>ПБО 2%<br/>КАР 1,5 мг 8%<br/>КАР 3,0 мг 10%<br/>КАР 4,5 мг 5%<br/>РСР 16%<br/><b>Durgam et al. 2015<sup>12</sup>, 6 нед, ШФ, 617 чел.</b> Среднее увеличение массы тела:<br/>ПБО 0,1 кг<br/>КАР 3 мг 0,8 кг<br/>КАР 6 мг 0,6 кг<br/>АРП 0,7 кг<br/>Увеличение массы тела <math>\geq 7\%</math>:<br/>ПБО 3%<br/>КАР 3 мг 6%<br/>КАР 6 мг 5%<br/>АРП 6%<br/>Kane et al. 201524, РКИ, 6 нед., ШФ, 446 чел.<br/>Среднее увеличение массы тела небольшое и сходное между группами КАР и ПБО<br/>Увеличение массы тела <math>\geq 7\%</math>:<br/>ПБО 4%<br/>КАР 3-6 мг 8%<br/>КАР 6-9 мг 11%<br/><b>Durgam et al, 2016<sup>13</sup>, &gt;97 недель, ШФ, 765 чел.</b><br/>Среднее увеличение массы тела: КАР 3-9 мг 5,8% (открытое)<br/>КАР 3-9 мг 4% и ПБО 3% (двойное слепое)<br/>Увеличение массы тела <math>\geq 7\%</math>:<br/>КАР 3-9 мг 27% и ПБО 32,3% (двойное слепое)<br/><b>Lao et al, 2016<sup>27</sup>. Метаанализ кр. РКИ, ШФ, ШАР, БМ, БД, БДР, 4324 чел.</b> Среднее увеличение массы тела пациентов КАР 0,61 кг &gt; ПБО Увеличение массы тела <math>\geq 7\%</math> КАР &gt; ПБО</p> |

|              |   |   |  |
|--------------|---|---|--|
|              | <p>ПЛП -0,78 кг<br/><b>Huhn et al, 2019</b><sup>18</sup>, мета-анализ РКИ, ШФ, ШАР, 53 чел. Среднее увеличение массы тела — 0,48 кг (95% ДИ от -0,05 до 1,01)<br/><b>Wu H et al, 2022</b><sup>42</sup> мета-анализ кр. и долг. РКИ, ШФ, 36326 чел.<br/>Кривая «доза-увеличение веса» имела линейную зависимость, средняя прибавка в весе — 0,97 кг.</p> | <p>Среднее увеличение массы тела 0,8 кг, увеличение массы тела <math>\geq 7\%</math>—11,3%<br/>52 нед.<br/>БРЕ-0,3 кг<br/>ПБО-2,2 кг<br/>Увеличение массы тела <math>\geq 7\%</math>: БРЕ 5,2%<br/>ПБО 1%<br/><b>Frampton et al, 2019</b><sup>16</sup> Объединенный анализ 6 нед. РКИ, ШФ, 2334 чел. Среднее увеличение массы тела БРЕ 1-4 мг:1,6-2,6 кг Увеличение массы тела <math>\geq 7\%</math> БРЕ 19-24%.<br/><b>Newsome et al, 2018</b><sup>30</sup> 6 нед. РКИ, ШФ, 732 чел.: среднее увеличение массы тела БРЕ—1,2 кг; ПБО—0,2 кг; Увеличение массы тела <math>\geq 7\%</math>: ПБО — 2%, БРЕ 1 мг—3%, БРЕ 2 мг—4% , БРЕ 4 мг—4%<br/><b>52 недели, ШФ,732 чел.</b>, среднее увеличение массы тела БРЕ—3,2 кг<br/><b>Huhn et al, 2019</b><sup>18</sup> Среднее увеличение массы тела 0,70 кг (95% ДИ от -0,05 до 1,45)<br/><b>Wu H et al, 2022</b><sup>42</sup>. Кривая «доза-увеличение веса» достигала плато при 2 мг/день; среднее увеличение массы тела — 1,06 кг.</p> | <p><b>Szatmari et al, 2018</b><sup>39</sup>, анализ кр. и долг. КИ, ШФ, 2731 чел.<br/>Среднее увеличение массы ПБО — 0,9 кг, КАР — 1 кг. Увеличение массы тела <math>\geq 7\%</math> ПБО — 3,9% и КАР — 9,2%<br/><b>Huhn et al, 2019</b><sup>18</sup> Среднее увеличение массы тела 0,73 кг (95% ДИ от -0,06 до 1,52)<br/><b>Wu H et al, 2022</b><sup>42</sup> Кривая «доза-увеличение веса» достигала плато при дозе 4 мг/день с наибольшим увеличением веса 0,62 кг.</p>   |
| Дислипидемия | <p><b>Otsuka Pharmaceutical, 2016</b><sup>31</sup> Изменения липидного спектра сопоставимы с ПБО<br/><b>Pillinger et al, 2020</b><sup>34</sup>. Анализ кр.РКИ, 25952 чел. Нет изменений холестерина и уровня триглицеридов, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП (0,04 ммоль/л [95% ДИ 0,00–0,08])</p>  | <p><b>Otsuka Pharmaceutical, 2018</b><sup>32</sup> Изменения липидного спектра сопоставимы с ПБО<br/><b>Fleischacker et al, 2017</b><sup>15</sup> увеличение уровня триглицеридов у 16,3% БРЕ vs 7,4%ПБО. высокая концентрация триглицеридов натощак (200-500 мг/дл) 7% БРЕ vs 0% ПБО<br/><b>Pillinger et al, 2020</b><sup>11</sup> Нет изменений холестерина и уровня триглицеридов, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП (0,05 ммоль/л [95% ДИ 0,00–0,10])<br/><b>Newsome et al, 2018</b><sup>32</sup> дислипидемия сопоставима с ПБО</p>   | <p><b>Durgam et al, 2014</b><sup>14</sup> Изменения уровня холестерина и триглицеридов были незначительными и сопоставимыми между КАР и ПБО<br/><b>Durgam et al, 2015</b><sup>12</sup> Уровень холестерина и ЛПНП снизился при приеме КАР в дозе 6 мг по сравнению с ПБО, в остальных дозах КАР изменения липидного обмена незначительны и сопоставимы с ПБО<br/><b>Kane et al, 2015</b><sup>24</sup> Изменения липидного спектра незначительны и сопоставимы с ПБО<br/><b>Durgam et al, 2016</b><sup>13</sup> Изменения липидного спектра незначительны и сопоставимы с ПБО<br/><b>Szatmari et al, 2018</b><sup>39</sup> увеличение холестерина до высоких значений ПБО 9,3% vs КАР 8,5%; увеличение триглицеридов ПБО 14,1% vs КАР 14,4%<br/><b>Pillinger et al, 2020</b><sup>34</sup> Нет увеличения холестерина и уровня триглицеридов, холестерина ЛПНП, снизился холестерин ЛПНП (0,13 ммоль/л [95% ДИ – от 0,21 до – 0,05])</p> |

|               |   |  |  |
|---------------|---|--|--|
| Гипергликемия | <b>Citrome et al, 2014<sup>9</sup></b><br>низкий риск развития<br><b>Pillinger et al, 2020<sup>34</sup></b><br>Нет достоверных изменений уровня глюкозы | <b>Fleishhacker et al, 2017<sup>15</sup></b> изменение уровня глюкозы сопоставимо с ПБО.<br><b>Pillinger et al, 2020<sup>34</sup></b> нет достоверных изменений уровня глюкозы | <b>Durgam et al, 2014<sup>14</sup>;</b><br><b>Durgam et al, 2015<sup>12</sup>;</b><br><b>Durgam et al, 2016<sup>13</sup>;</b><br><b>Kane et al, 2015<sup>24</sup>;</b><br>Изменения уровня глюкозы были незначительными и сопоставимыми между КАР и ПБО<br><b>Szatmari et al,2018<sup>39</sup></b> увеличение глюкозы натощак в конце лечения ПБО 2% vs КАР 1.5-6 мг 3,4%<br><b>Pillinger et al,2020<sup>34</sup></b> нет достоверных изменений уровня глюкозы |
|---------------|---|--|--|

**Примечание к таблице:** расшифровка сокращений: ПБО — плацебо; АРП — аripипразол, ГПП — галоперидол, БРЕ — брекспипразол; КАР-карипразин; РКИ — ран-доминизированные контролируемые исследования; КИ — контролируемые исследования; кр.-краткосрочные, долг.- долгосрочные, нед.-недель, чел.- человек, ЛППП — липопропротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ШФ-шизофрения, ШАР-шизоаффективное расстройство, БМ-биполярная мания, БД — биполярная депрессия, БДР — большое депрессивное расстройство.

**Note to the table:** abbreviations: ПБО — placebo; АРП — aripiprazole, ГПП — haloperidol, БРЕ– breksiprazole; КАР-kariprazine; РКИ — randomized controlled trials; КИ — controlled trials; кр.-short-term, долг-long-term, нед.-weeks, чел.- person, ЛППП — low-density lipoproteins, ЛПВП — high-density lipoproteins, ШФ-schizophrenia, ШАР-schizoaffective disorder, БМ-bipolar mania, БД — bipolar depression, БДР — major depressive disorder.

тела [18]. Клинически значимое увеличение массы тела ( $\geq 7\%$ ) у пациентов, принимающих брекспипразол, обнаруживалось значимо чаще, чем у пациентов, принимающих плацебо как по данным краткосрочных [11,19,23,30], так и долгосрочных исследований [15]. По данным краткосрочных исследований, частота возникновения клинически значимого увеличения массы тела разнилась и составляла 8,8-9% [11], 10-12,2 % [23], 7-11% [15], 2,7%-5,3% [19], 3%-4% [30]. Анализ долгосрочных исследований и объединенных данных долгосрочных исследований также обнаружил неоднородность данных: частота возникновения клинически значимого увеличения массы тела составляла 5,2 % [15], 19-24% [16], 18-21% [22].

**Карипразин.** Как видно из Табл.1, по данным краткосрочных исследований, у пациентов, получавших карипразин, среднее увеличение массы тела небольшим, но большим, чем плацебо: 2,9-3,5 кг — на карипразине, 2,9 кг — на плацебо [14], 0,6-0,8 кг на карипразине и 0,1 кг на плацебо [12]. По данным другого краткосрочного исследования, среднее увеличение массы тела было небольшим и сходным с плацебо [24]. По объединенным данным о карипразине, полученным в четырех краткосрочных и четырех долгосрочных исследованиях, среднее увеличение массы тела по сравнению с исходным уровнем составило 0,9 кг при приеме плацебо и 1 кг при приеме карипразина [39]. В метаанализе рандомизируемых контролируемых исследований у пациентов, получавших карипразин, среднее увеличение массы тела пациентов, получавших карипразин, составило 0,61 кг и было большим по сравнению с плацебо [27]. По данным метаанализа, среднее увеличение массы тела при терапии карипразином было небольшим (0,62 кг), стабилизировалась при дозе 4 мг карипразина [42].

Краткосрочные исследования обнаружили несколько более высокие показатели клинически значимого увеличения массы тела ( $\geq 7\%$ ) при приеме карипразина (8% при приеме 1,5 мг, 10% — 3 мг и 5% — 4,5 мг), чем при приеме плацебо (2%) и 6% при приеме карипразина в дозе 3 мг, 5% — 6 мг, 3% при приеме плацебо [12;14]. Похожие данные были получены в другом краткосрочном исследовании: показатели клинически значимого увеличения массы тела наблюдались у 8% пациентов, получавших карипразин в дозе 3-6 мг, у 11% — в дозе 6-9 мг, по сравнению с плацебо (4%) [24]. По объединенным данным о карипразине, полученным в четырех краткосрочных и четырех долгосрочных исследованиях, увеличение массы тела ( $\geq 7\%$ ) в конце лечения произошло у 3,9% пациентов, получавших плацебо, и у 9,2% пациентов, получавших карипразин [39]. По данным долгосрочных исследований, было выявлено клинически значимое увеличение массы тела у 10,6% пациентов в 20-недельной открытой фазе, а также у 27% пациентов, получавших карипразин, и у 32,3% пациентов, получавших плацебо в 72-недельной двойной слепой фазе [13]. По данным метаанализа, метаболических изменений

(включая массу тела) в краткосрочных (в основном 6-недельных) исследованиях 18 антипсихотических препаратов не было выявлено признаков увеличения массы тела при приеме арипипразола (средняя разница в изменении массы тела 0,34 кг [95% ДИ -0,16-0,84]) и карипразина (0,66 кг [95% ДИ -0,35-1,66]), но были получены данные об увеличении массы тела при приеме брекспипразола (0,88 кг [95% ДИ 0,06-1,69]) [34]. В целом, арипипразол, брекспипразол и карипразина вызывали незначительное увеличение веса и не было выявлено четкого увеличения веса в зависимости от дозы антипсихотика [42].

**Дислипидемия.** По данным Табл.1, по сравнению с другими антипсихотиками второго поколения арипипразол с меньшей вероятностью вызывал дислипидемию [31]. В 6-недельных плацебо-контролируемых клинических исследованиях брекспипразола с фиксированными дозами не выявлено изменения общего холестерина натошак, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) по сравнению с плацебо [32]. В долгосрочных исследованиях было выявлено увеличение уровня триглицеридов у большего числа пациентов, получавших брекспипразол (16,3%), чем в группе плацебо (7,4%), при этом концентрация триглицеридов натошак при приеме брекспипразола изменилась с нормальной ( $<150$  мг/дл) до высокой (200-500 мг/дл) у 7,0% пациентов, принимавших препарат, по сравнению с отсутствием изменений при приеме плацебо [15]. Однако, по данным исследования, было обнаружено, что в краткосрочных исследованиях доля пациентов, получавших брекспипразол, нарушения липидного обмена были незначительными, сравнимые с пациентами, получавшими плацебо, и не зависела от дозы брекспипразола [30]. Не было выявлено клинически значимых изменений липидов крови ни в группах карипразина, ни в группах плацебо в метаанализе краткосрочных исследований [12, 14], что подтверждается и в долгосрочном исследовании карипразина [13].

Также в долгосрочном исследовании карипразина отмечалось снижение уровня холестерина и холестерина ЛПНП при приеме карипразина в дозе 6 мг по сравнению с плацебо [13]. Объединенные данные третьей фазы из четырех краткосрочных и четырех долгосрочных исследований карипразина обнаружили, что увеличение холестерина до высоких значений произошли у 9,3% пациентов, получавших плацебо, и у 8,5% пациентов, получавших карипразин, а увеличение триглицеридов — у 14,1% пациентов, получавших плацебо, и у 14,4% пациентов, получавших карипразин [39]. Недавний метаанализ краткосрочных исследований не выявил признаков изменения общего холестерина и уровня триглицеридов при применении карипразина, брекспипразола и арипипразола [34]. Уровень холестерина ЛПВП не изменялся при приеме карипразина, но повышался при приеме брекспипразола (0,05 ммоль / л [95% ДИ 0,00-0,10]) и арипипразола (0,04 ммоль / л [95%

ДИ 0,00–0,08]). Уровень холестерина ЛПНП не изменился после лечения арипипразолом и брекспипразолом, но снизился при приеме карипразина (среднее изменение – 0,13 ммоль / л [95% ДИ – от 0,21 до – 0,05]) [34].

**Гипергликемия.** Как видно из Табл.1, риск развития сахарного диабета при применении арипипразола был ниже по сравнению с большинством других антипсихотиков второго поколения [9]. В долгосрочном исследовании эффективности и безопасности обнаружено, что изменения уровня глюкозы в крови при терапии брекспипразолом были сопоставимы с плацебо [23]. В метаанализе краткосрочных исследований карипразина не было выявлено клинически значимых изменений уровня глюкозы натощак по сравнению с плацебо [12;14]. В долгосрочном исследовании карипразина изменения глюкозы в течение всего исследования были схожими у пациентов, получавших карипразин и получавших плацебо [13]. По объединенным данным четырех краткосрочных и четырех долгосрочных исследований, увеличение уровня глюкозы натощак в конце лечения произошло у 2% пациентов, получавших плацебо, и у 3,4% пациентов, получавших карипразин в дозе 1,5–6 мг [39]. В метаанализе клинических исследований не было обнаружено достоверных изменений концентрации глюкозы при применении брекспипразола, арипипразола, карипразина [34].

**Обсуждение.** Исходя из вышеописанного можно сделать вывод, что антипсихотики III поколения, обладая низким сродством к серотониновым 5-HT<sub>2c</sub>, гистаминовым и мускариновым рецепторам, имеют в целом благоприятный профиль в отношении метаболических эффектов. Так, терапия арипипразолом, капипразином и брекспипразолом вызывает небольшое или умеренное среднее увеличение массы тела, а клинически значимое увеличение массы тела возникает у небольшого количества пациентов. Исходя из данных метаанализов, терапия всеми тремя частичными агонистами дофамина была ассоциирована с низким средним увеличением массы тела [18,42]. При этом клинически значимое увеличение массы тела чаще встречалась у пациентов на терапии брекспипразолом 19-24% [34], по сравнению с терапией арипипразолом (6%) [25] и карипразином (9,2%) [39], что в целом согласуется с особенностями рецепторного профиля брекспипразола, и позволяет с осторожностью предположить, что арипипразол и карипразин обладают меньшим риском увеличения массы тела, чем брекспипразол. Однако,

это требует дополнительного сравнительного исследования между тремя частичными агонистами дофамина.

Также отмечались различия в зависимости среднего увеличения массы тела от дозы получаемого антипсихотика: у арипипразола она носит линейный характер, увеличиваясь в зависимости от дозы, у брекспипразола происходит стабилизация среднего увеличения массы тела после достижения дозы в 2 мг, а у карипразина в 4 мг [42]. Также существенные различия между частичными агонистами дофамина отмечались в отношении влияния на липидный обмен: при терапии карипразином отмечалось снижение уровня холестерина ЛПНП, а при терапии арипипразолом и брекспипразолом — увеличение холестерина ЛПВП [11], и то и другое являются благоприятным метаболическим эффектом, при этом отмечалось увеличение уровня триглицеридов до высокого уровня при приеме брекспипразола у большего количества пациентов по сравнению с плацебо [15]. В отношении влияния на углеводный обмен анализ вышепредставленных данных выявил незначительные и сопоставимые с плацебо увеличения глюкозы натощак при терапии арипипразолом, брекспипразолом и карипразином, однако объединенный анализ данных, касающийся карипразина, выявил увеличение глюкозы натощак больше, чем плацебо [39], что требует несомненно дополнительно исследования и анализа.

Таким образом, новое поколение атипичных антипсихотиков с благополучным профилем переносимости несколько различаются по своему воздействию на массу тела, уровни триглицеридов, холестерина ЛПНП и ЛПВП, концентрацию глюкозы. Например, по сравнению с плацебо карипразин приводил к снижению уровня ЛПНП, а арипипразол и брекспипразол — к повышению уровня ЛПВП. Данные благоприятные эффекты могут быть использованы для выбора стратегии терапии у разных групп пациентов.

**Заключение.** Существует неоднородность в метаболических профилях нового поколения атипичных антипсихотиков — частичных агонистов дофаминовых рецепторов. Арипипразол, брекспипразол и карипразин имеют наиболее благоприятный профиль в отношении развития ряда метаболических эффектов, и эти препараты можно считать препаратами выбора для пациентов с повышенным риском развития метаболических нарушений.

#### Литература / References

1. Мазо Г.Э., Яковлева Я.В. Методы коррекции индуцированной антипсихотиками гиперпролактинемии: актуальное состояние проблемы и перспективы развития. Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2024;58(2):107-115.

- Mazo GE, Yakovleva YaV. Methods of correction of antipsychotic-induced hyperprolactinemia: current state of the problem and development prospects. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2024;58(2):107-115. (In Russ.). <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-972>

2. Мосолов С.Н., Федорова Е.Ю. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при биполярном расстройстве. Клинико-социальные факторы. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1556–1561. Mosolov SN, Fedorova EYu. Risk of developing cardiovascular diseases in bipolar disorder. *Clinical and social factors. Terapevticheskij arhiv*. 2021;93(12):1556–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201175>
3. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В., Ладыженский М.Я., Потапов А.В. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2008;18(3):75–90. Mosolov SN, Ryvkin PV, Serditov OV, Ladyzhensky MYa, Potapov AV Metabolic side effects of modern antipsychotic pharmacotherapy. *Social'naya i klinicheskaya psichiatriya*. 2008;18(3):75–90. (In Russ.).
4. Actavis. VRAILAR (cariprazine) oral capsules. Prescribing information revised September [actavis.com]. actavis.com; 2015. Available at: [http://pi.actavis.com/data\\_stream.asp?product\\_group=2028&p=pi](http://pi.actavis.com/data_stream.asp?product_group=2028&p=pi).
5. Akinola PS, Tardif I, Leclerc J Antipsychotic-Induced Metabolic Syndrome: A Review. *Metab Syndr Relat Disord*. 2023;21(6):294–305. <https://doi.org/10.1089/met.2023.0003>.
6. Bernardo M, Rico-Villademoros F, García-Rizo S, et al. Real-world evidence of adverse metabolic effects of second-generation antipsychotics and their potential determinants in adult patients: a systematic review of population-based studies. *Adv. Ther*. 2021;38(5):2491–2512. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01689-8>
7. Besnard J, Ruda GF, Setola V, et al. Automated design of ligands to polypharmacological profiles. *Nature*. 2012;492(7428):215–20. <https://doi.org/10.1038/nature11691>
8. Carli M, Kolachalam S, Longoni B, et al. Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Differences. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(3):238. <https://doi.org/10.3390/ph14030238>
9. Citrome L, Kalsekar I, Baker RA, Hebden T. A review of real-world data on the effects of aripiprazole on weight and metabolic outcomes in adults. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(8):1629–41. <https://doi.org/10.1185/03007995.2014.908280>
10. Correll CU, Solmi M, Veronese N, et al. Prevalence, incidence and mortality of cardiovascular events in patients with combined and specific severe mental illness: a large meta-analysis of 3,211,768 cases and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017;16(2):163–80. <https://doi.org/10.1002/wps.20420>
11. Correll S, Skuban A, Ouyang J, et al. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2015;172(9):870–80. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14101275>
12. Durgam S, Cutler AJ, Lu K, et al. Cariprazine in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, fixed-dose, phase 3 trial. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(12):e1574–82. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m09997>
13. Durgam S, Earley W, Li R, et al. Long-term treatment with cariprazine for relapse prevention in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res*. 2016;176(2-3):264–71. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.06.030>
14. Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, et al. Evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. *Schizophr Res*. 2014;152(2-3):450–7. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.041>
15. Fleishhacker WW, Hobart M, Ouyang J, et al. Efficacy and safety of brexpiprazole (OPC-34712) as maintenance therapy in adults with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(1):11–21. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw076>
16. Frampton JE Brexpiprazole: a review in Schizophrenia. *Drugs*. 2019;79(2): 189–200. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-1052-5>
17. Frankel JS, Schwartz TL. Brexpiprazole and cariprazine: how two new atypical antipsychotics differ from the innovator dopamine stabilizer aripiprazole. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017;7(1): 29–41. <https://doi.org/10.1177/2045125316672136>
18. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10202):939–951. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)
19. Ishiguka J, Iwashita S, Tadori Y. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia in Japan: a 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;72(9):692–700. <https://doi.org/10.1111/pcn.12682>
20. Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon R, Howes OD. Antipsychotic: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology*. 2020;172:107704. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107704>
21. Kane JM, Carson WH, Saha AR, et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol compared with placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Clin Psychiatr*. 2002;63(9):763–71. <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n0903>
22. Kane JM, Skuban A, Hobart M, et al. Review of short- and long-term tolerability and safety of brexpiprazole in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016;174(1-3):93–98.



- <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.013>
23. Kane JM, Skuban A, Ouyang J, et al. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015;64(1-3): 127–35.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.038>
  24. Kane JM, Zukin S, Wang Y, et al. Efficacy and safety of cariprazine in acute schizophrenia: results from a multinational phase 3 clinical trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(4):367–373.  
<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000346>
  25. Kasper S, Lerman MN, McQuaid RD, et al. Efficacy and safety of aripiprazole compared with haloperidol in long-term maintenance treatment after acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003;6(4):325–37.  
<https://doi.org/10.1017/S1461145703003651>
  26. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacol.* 2003;28:519–26.  
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300027>
  27. Lao KS, He Y, Wong YK, et al. Tolerability and safety profile of cariprazine in the treatment of psychotic disorders, bipolar disorder, and major depressive disorder: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *CNS Drugs.* 2016;30(11):1043–1054.  
<https://doi.org/10.1007/s40263-016-0382-z>
  28. Lord CC, Wyler SC, Wan R, et al. The atypical antipsychotic olanzapine causes weight gain by targeting serotonin receptor 2C. *J Clin Invest.* 2017;127(9):3402–6.  
<https://doi.org/10.1172/JCI93362>
  29. McEvoy JP, Daniel DG, Carson WH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of aripiprazole 10, 15, or 20 mg/day for the treatment of patients with acute exacerbations of schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 2007;41(11):895–905.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.05.002>
  30. Newcomer JW, Eriksson H, Zhang P, et al. Changes in metabolic parameters and body weight in patients with acute schizophrenia treated with brexpiprazole: a pooled analysis of phase 3 clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(12):2197–205.  
<https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1498779>
  31. Otsuka Pharmaceutical. ABILIFY (Aripiprazole) Tablets, ABILIFY DISCMELT (Aripiprazole) Oral Disintegrating Tablets, ABILIFY (aripiprazole) Oral Solution, ABILIFY (aripiprazole) Injection For intramuscular use only [otsuka-us.com]. otsuka-us; 2016 [cited September 10, 2019]. Available at: <http://www.otsuka-us.com/Documents/Abilify.PI.pdf>
  32. Otsuka Pharmaceutical. REXULTI (brexpiprazole) Oral Tablets. [otsuka-us.com]. otsuka-us; 2018 [cited September 10, 2019]. Available at: <http://www.otsuka-us.com/Products/Documents/Rexulti.PI.pdf>
  33. Pillinger T, Beck K, Gobjila C, et al. Impaired Glucose Homeostasis in First-Episode Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA. Psychiatry.* 2017;74(3):261–269.  
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3803>
  34. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(1):64–77.  
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30416-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X)
  35. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, et al. Aripiprazole for relapse prevention in stabilized patients with chronic schizophrenia: a 26-week placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(9):1048–56.  
<https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0910>
  36. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Archetypal Psychiatry.* 2003;60(7): 681–90.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.7.681>
  37. Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polymorphism. *Lancet.* 2002;359(9323):2086–2087.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08913-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08913-4)
  38. Stubbs B, Vancampfort D, De Hert M, Mitchell AJ. The prevalence and predictors of type two diabetes mellitus in people with schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;132(2):144–57.  
<https://doi.org/10.1111/acps.12439>
  39. Szatmari B., Barabassi A., Laslovski I., et al. Safety profile of cariprazine: a post-mortem analysis of safety parameters from pooled cariprazine schizophrenia trials. 31st Congress of the European College of Neuropsychopharmacology (6–9 October 2018, Barcelona, Spain):618.
  40. Vancampfort D, Correll CU, Galling B, et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry.* 2016;15(2):166–74.  
<https://doi.org/10.1002/wps.20309>
  41. Vancampfort D, Wampers M, Mitchell AJ, et al. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naive, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry.* 2013;12(3):240–250.  
<https://doi.org/10.1002/wps.20069>
  42. Wu H, Siafis S, Hamza T, et al. Antipsychotic-Induced Weight Gain: Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull.* 2022;48(3):643–54.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbac001>

*Сведения об авторах*

**Лукманова Камила Аскарвна** –младший научный сотрудник отделения социальной нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева». E-mail: kamila82@mail.ru

**Бутома Борис Георгиевич** — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения социальной нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» (Санкт-Петербург, 192019, ул. Бехтерева, д.3), профессор кафедры психиатрии и наркологии Медицинского института Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург, 199106, 21-я линия В.О., д.8а). E-mail: butbor08@gmail.ru

**Аксенова Ирина Оскаровна** — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения социальной нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева». E-mail: aksio40@mail.ru

**Коцюбинский Александр Петрович** — д.м.н., профессор; главный научный сотрудник отделения социальной нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева». E-mail: ak369@mail.ru

Поступила 15.09.2025

Received 15.09.2025

Принята в печать 20.11.2025

Accepted 20.11.2025

Дата публикации 25.12.2025

Date of publication 25.12.2025

## Расстройства личности: от исторических аспектов к современным представлениям

Шишковская Т.И.<sup>1</sup>, Леонова А.В.<sup>2</sup>, Петрова Н.Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

<sup>2</sup>Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

### Обзорная статья

**Резюме.** В данной статье представлен нарративный обзор ключевых теоретических и клинических подходов к пониманию расстройств личности. Рассматривается историческая эволюция самого понятия, начиная с первых психиатрических описаний и до современных классификаций в рамках DSM-5 и МКБ-11. Обсуждаются различия в определении расстройств личности, а также плюсы и минусы категориальных и дименсиональных систем диагностики. Особое внимание уделяется сопоставлению психодинамического, когнитивно-поведенческого и нейробиологического подходов, включая их влияние на выбор стратегий лечения. В статье подробно анализируются нейробиологические модели личностных расстройств, включая данные о структурных и функциональных изменениях головного мозга, нейрохимических дисбалансах и генетических факторах, а также обсуждаются их потенциал для дальнейшего развития биомаркеров и индивидуализированной терапии. Кроме того, излагаются принципы психотерапевтического лечения в зависимости от теоретической модели: от психоаналитически ориентированной терапии и схема-терапии до диалектической поведенческой терапии. Освещены также возможности и ограничения фармакотерапии, включая современные данные о её эффективности и применимости при различных типах личностной патологии. Обзор направлен на комплексное представление о современном состоянии проблемы и может быть полезен как специалистам в области психиатрии и психотерапии, так и исследователям, интересующимся развитием интегративных моделей диагностики и лечения расстройств личности.

**Ключевые слова:** расстройства личности, МКБ-11, личностные черты, фармакотерапия расстройств личности, психотерапия расстройств личности

### Информация об авторах:

Шишковская Татьяна Игоревна\* — e-mail: [ttnszy@gmail.com](mailto:ttnszy@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-9154-4104>

Леонова Алена Владимировна — e-mail: [a.v.kononova@gmail.com](mailto:a.v.kononova@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-2353-4905>

Петрова Наталия Николаевна — e-mail: [petrova\\_nn@mail.ru](mailto:petrova_nn@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

**Как цитировать:** Шишковская Т.И., Леонова А.В., Петрова Н.Н. Расстройства личности: от исторических аспектов к современным представлениям. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2025; 59:4:37-44. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-4-1084>.

**Конфликт интересов:** Н.Н. Петрова является членом редакционного совета

## Personality disorders: from historical aspects to contemporary views

Tatiana I. Shishkovskaia<sup>1</sup>, Alena V. Leonova<sup>2</sup>, Natalia N. Petrova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mental Health Research Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Surgut State University, Surgut, Russia

<sup>3</sup>Saint Petersburg State University, Russia

### Review article

**Summary.** This article presents a narrative review of the key theoretical and clinical approaches to understanding personality disorders. It traces the historical evolution of the concept, from early psychiatric descriptions to its current formulations in the DSM-5 and ICD-11 classifications. The review discusses differences in the definition of personality disorders and evaluates the advantages and disadvantages of categorical versus dimensional diagnostic systems. Special attention is given to comparing psychodynamic, cognitive-behavioral,

**Автор, ответственный за переписку:** Шишковская Татьяна Игоревна, e-mail [ttnszy@gmail.com](mailto:ttnszy@gmail.com)

**Corresponding author:** Tatiana I. Shishkovskaia, e-mail [ttnszy@gmail.com](mailto:ttnszy@gmail.com)



and neurobiological models, including their influence on treatment strategies. The article provides a detailed analysis of neurobiological models of personality disorders, including data on structural and functional brain changes, neurochemical imbalances, and genetic factors, as well as their potential for the development of biomarkers and individualized therapies. Furthermore, it outlines the principles of psychotherapeutic interventions according to different theoretical frameworks—from psychoanalytically oriented therapy and schema therapy to dialectical behavior therapy. The review also examines the possibilities and limitations of pharmacotherapy, including current data on its efficacy and applicability across various types of personality pathology. This comprehensive overview aims to present the current state of the field and may be of interest to professionals in psychiatry and psychotherapy, as well as researchers exploring the development of integrative models for the diagnosis and treatment of personality disorders.

**Key words:** personality disorders, ICD-11, personality traits, pharmacotherapy of personality disorders, psychotherapy of personality disorders

#### Information about the authors:

Tatiana I. Shishkovskaia\* — e-mail: [ttnszy@gmail.com](mailto:ttnszy@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-9154-4104>

Alena V. Leonova — e-mail: [a.v.kononova@gmail.com](mailto:a.v.kononova@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-2353-4905>

Natalia N. Petrova — e-mail: [petrova\\_nn@mail.ru](mailto:petrova_nn@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

**To cite this article:** Shishkovskaia TI, Leonova AV, Petrova NN. Personality disorders: from historical aspects to contemporary views. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2025; 59:4:37-44. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-4-1084>. (In Russ.)

**Conflict of interest:** Natalia N. Petrova — member of the editorial council.

Расстройства личности (РЛ), по определению Международной классификации 10 пересмотра (МКБ-10), представляют собой тяжелое нарушение характерологической конституции и поведенческих тенденций индивидуума, включающие обычно несколько сфер психики и сопровождающиеся личностной и социальной дезинтеграцией. В нозологической психиатрии 18 века состояние, схожее с РЛ, впервые описал Филипп Пинель, приводя клинический случай «мании без бреда» у молодых людей, склонных к импульсивности и агрессии, он связал это состояние с воспитанием [41]. Следующая концепция, сходная с РЛ, в истории психиатрии — «моральное помешательство» Джеймса Причарда [30]. В 19 веке специфические типы характера описал французский психолог Теодюль Рибо: он выделял «сенситивный», «активный» и «апатический» типы, которые далее делились на подтипы, и подчеркивал, что характер — стабильное на протяжении жизни свойство, на которое интеллект оказывает большое модифицирующее влияние [43]. Герард Хейманс впервые применил в описании типов характера методы экспериментальной психологии Вильгельма Вундта; он представил концепцию «куба Хейманса» с тремя осями, которые отражали дименсии характера: уровень активности, эмоциональность и уровень импульсивности (в виде биполярной шкалы, на которой личность располагалась в континууме от импульсивной до склонной действовать по плану), при этом выделялись личностные типы, которые располагались на вершинах куба в соответствии с крайней выраженностью определенных черт [19].

Из работ за этот период также можно выделить труды Александра Федоровича Лазурского, который описал «эндопсихическую» и «экзопсихическую» составляющие личности, где к «эндопсихической» относятся биологически обусловленные

черты темперамента и характера, а к «экзопсихической» — происходящие из них особенности социального функционирования. Их взаимодействие рождает уровни функционирования личности: низкий, средний и высокий [3]. В 20 веке Эмиль Крепелин впервые ввел термин «психопатия» и выделил несколько типов: возбудимые, нерешительные, эксцентричные, следующие инстинктам, патологические лжецы, «враги общества» и кверулянты. Он подчеркивал, что граница между патологией и нормой в сфере личностных особенностей не может быть четко определена [26].

Еще одна известная классификация психопатических личностей принадлежит Курту Шнайдеру, который характеризовал психопатическую личность как «страдающую от своих наклонностей и причиняющую страдания окружающим» — характеристика, которая широко использовалась в дальнейшем. Среди типов он выделял гипертимных, депрессивных, неуверенных, фанатичных, ищущих признания, эмоционально лабильных, эмоционально сглаженных, слабовольных и астенических психопатов [46]. В тот же период Зигмунд Фрейд разрабатывал психоаналитическую теорию характера [18]. Новой страницей в исследованиях личностной психопатологии стали работы Реймонда Кеттелла, который статистическими методами анализировал описательные характеристики личности на разных языках. Некоторые черты часто встречаются вместе и могут быть организованы в несколько дименсий с двумя полюсами, на одном из которых находится крайняя степень выраженности одного признака, а на другом — крайняя степень выраженности противоположного ему [1]. В отечественной психиатрии широкую известность приобрели работы П.Б. Ганнушкина, который дал определение «психопатии», разработал принципы ее изучения в «статике» и «динамике» [2].

Современный этап изучения РЛ отсчитывается с момента создания психиатрических классификаций, которые основаны на перечисленных работах [16]. В ранних версиях DSM были выдвинуты определения личностных расстройств с опорой на психоанализ, однако, их было трудно использовать в научных целях. DSM-III опиралась на категориальный подход, впервые предложенный Крепелиным, и выдвигала операциональные критерии расстройств личности. DSM-IV и МКБ также использовали категориальный подход, в них предлагается прототипическая диагностика личностных расстройств: классификация предлагает яркие типы, устанавливаются соответствия между ними и конкретными клиническими случаями. За период использования этих классификаций были выявлены их многочисленные недостатки:

- один и тот же человек может соответствовать критериям нескольких расстройств личности одновременно, поскольку критерии между разными расстройствами перекрываются;
- яркие типы редко встречаются в реальной клинической практике, и большинство пациентов относятся к промежуточным случаям;
- пациенты, у которых диагностируется одно и то же расстройство личности, могут разительно отличаться друг от друга;
- классификация предполагает однозначное отсутствие либо наличие расстройства личности, в то время как в реальности случаи скорее распределяются на континууме от нормы до патологии.

В связи с этим, диагнозы отдельных РЛ устанавливались редко, клиницисты чаще пользовались диагнозом смешанного расстройства личности [35]. Многие из этих проблем отмечались исследователями ранее по мере изучения концепции личностных расстройств [8, 9].

В DSM-5 и МКБ-11 в качестве основы для диагностики личностных расстройств предлагается пользоваться подходом Кеттела, который описывал личность как набор характеристик, представляющих собой точку на континууме от некой личностной черты до противоположной ей.

Существуют разные представления о том, сколько таких дименсий следует выделять, и наиболее широко принята версия, в которой выделяются пять дименсий, основанных на Пятифакторном опроснике Айзенка [7]. В так называемую большую пятерку входят пять континуумов личностных черт: нейротизм-эмоциональная стабильность, дружелюбие-антагонизм, импульсивность-сознательность, консервативность-открытость опыту и экстраверсия-отстраненность. Отдельные части этих континуумов содержат дезадаптивные черты, которые и предполагается выделять при характеристике патологической личности.

В DSM-5 из таких дезадаптивных черт выделялись негативная аффективность, диссоциальность, расторможенность, отстраненность и психотизм (набор характеристик, во многом соответствующий шизотипическому расстройству) [15, 27]. В МКБ-11 шизотипическое расстройство выделено в отдельный спецификатор, а основных патоло-

гических черт, на которых предполагается основывать качественную диагностику расстройства личности, также 5: черты негативной аффективности, отстраненности, расторможенности, диссоциальности и ананкастные черты [20, 52].

Именно этот подход к описанию характера привлек внимание исследователей, поскольку перечисленные пять факторов имеют нейробиологические корреляты [35].

Наибольшее количество работ посвящено негативной аффективности/нейротизму [17, 23, 24]. Так, обнаружены корреляты в сфере функциональной нейровизуализации, генетических маркеров, неспецифических показателей активации центральной нервной системы, исследованиях по работе автономной нервной системы, функционированию оси гипофиз-гипоталамус-надпочечники [38]. Обнаружена положительная корреляция между уровнем нейротизма и функциональной связностью области вентрального стриатума, активностью генов, связанных с синаптической передачей, долговременной потенцией, вовлеченностью циркадных ритмов, зависимой от медиаторов воспаления работой потенциалзависимых каналов [54]. Исследуется генетическая структура импульсивных черт [32, 34]. Есть исследования по функциональной связности, ассоциированной с такой чертой, как открытость [4, 33].

Устанавливаются соответствия между факторами Большой пятерки и классификациями RDoC и HiTOP, основанными на статистическом анализе психопатологических симптомов и на нейронауках [25].

На Рис.1 отражены эти соответствия [28]. Такому фактору, как нейротизм, соответствует склонность к интернализационной симптоматике, которая отчетливо связана с особенностями переживания негативных эмоций, а также с общей нервной возбудимостью и эмоциональной регуляцией. Черта импульсивности связана с экстернализованными симптомами из разряда расторможенности, а они, в свою очередь, с особенностями переживания позитивных эмоций. В формировании таких черт, как экстраверсия, импульсивность и антагонизм, принимают участие процессы, связанные с социальным познанием. Способность к планированию в противоположность импульсивности и открытость новому опыту в противоположность консерватизму обнаруживают тесную связь с базовыми когнитивными функциями.

Таким образом, концепция расстройств личности становится ближе к понятию болезни в медицинском понимании, то есть состоянию с известным патогенезом. В свою очередь, из знания о биологических механизмах патогенеза могут исходить методы биологической терапии, что создает основания для применения психофармакотерапевтических средств в лечении личностных расстройств.

В теории существует несколько подходов к фармакотерапии расстройств личности [51]:

Казуальная фармакотерапия исходит из точки зрения, что препараты могут повлиять на нейро-



Рис. 1 Ассоциация между чертами личности в модели Айзенка, HiTOP и RDoC  
Fig. 1. Association between personality traits in Eysenck's model, HiTOP, and RDoC

биологические процессы, лежащие в основе личностных расстройств. Это косвенно подтверждается тем, что черты личности имеют высокие показатели наследственности, составляющей около 50% [21, 31]

Терапия «по аналогии» исходит из того факта, что существует схожесть между отдельными психиатрическими нозологиями и расстройствами личности, где личностные расстройства могут рассматриваться как «хроническая форма» определенного расстройства, как часть спектра, в котором они предусмотрены как один из компонентов континуума психических расстройств [47]. Например, избегающее расстройство личности может рассматриваться как «хроническая форма» социальной фобии и подлежать соответствующему лечению. В этой конструкции шизотипические и параноидные расстройства личности (кластер А) являются субсиндромом шизофрении.

Симптоматическая терапия личностных расстройств основывается на предположении, что препараты могут повлиять на отдельные, четко очерченные проявления личностных расстройств. Из них выделяются:

- агрессия и нарушение контроля импульсов;
- аффективные симптомы;
- тревога;
- когнитивно-перцептуальные нарушения.

Наибольшее количество работ посвящено симптоматической терапии пограничного РЛ [14, 40, 49].

Таким образом, используются те фармакологические средства, терапевтический эффект которых при других психических расстройствах схож с тем, что необходим при РЛ.

Однако, каждый из приведенных пунктов имеет ряд ограничений. Аномалии в нейробиологических функциях, обнаруживаемые при расстройствах личности, могут не быть связанными

исключительно с этим состоянием. Доказательством служит высокий процент коморбидных расстройств, сосуществующих с РЛ [6, 13, 42, 44]. Именно они могут накладывать свой отпечаток на формирование отклонений в строении головного мозга. Субсиндромальная модель также не получила широкой поддержки, так как не существует доказательств того, что РЛ являются предшественниками более тяжелого психического заболевания. Как показывает практика, расстройства личности часто имеются у человека наряду с другими психическими расстройствами [53] или присутствуют отдельно от них.

Кроме того, согласие с первыми двумя пунктами означало бы, что препараты при личностных расстройствах назначаются на неопределенно долгий срок. При этом на данный момент не существует исследований, которые подтверждали бы эффективность такого подхода. Для части специалистов нормой является назначение симптоматической терапии, что не всегда имеет научное обоснование именно при РЛ. Опасность симптоматической терапии РЛ заключается в том, что фармакологические назначения препаратов с небольшим научным обоснованием являются нормой для части специалистов. Важным продолжает быть «экспертное мнение» относительно того или иного лекарственного средства.

Исходя из данных, представленных выше, становится очевидным имеющееся в настоящее время разделение специалистов в сфере психического здоровья в отношении подходов к терапии РЛ. Одни придерживаются взглядов, включающих обязательное наличие фармакотерапевтического вмешательства у людей с данным диагнозом. Другие указывают на возможность обходиться психотерапевтическими методами для коррекции расстройств.

В крупном исследовании подходов к терапии РЛ, включающем все немногочисленные материалы, имеющиеся на тот момент, авторы пришли к выводу о существовании очень низкой вероятности того, что фармакотерапия сможет «вылечить» это расстройство [45]. В настоящее время количество проведенных исследований возросло многократно, но и сейчас отсутствуют данные относительно конкретных препаратов, которые следует использовать при тех или иных типах РЛ. Важным моментом является то, что Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) не одобрило ни одно лекарственное средство для лечения любого РЛ, и все лекарственные препараты сейчас используются не по назначению. Но, несмотря на эти данные, 90% пациентов с расстройствами личности, которые обращаются за помощью, получают лекарственные назначения [50].

Обращение к международным гайдлайнам не дает однозначного ответа на вопрос о лечении РЛ. Так, клинические рекомендации Американской психиатрической ассоциации определили ряд критериев в качестве мишеней для лекарственной терапии — нарушение аффективной регуляции (включая подавленное настроение, тре-

вогу, гнев и лабильность настроения), нарушение импульсивно-поведенческого контроля и когнитивно-перцептивные симптомы [5]. Специально отмечается, что препараты должны назначаться на краткосрочный период (не более нескольких месяцев) в минимально возможных дозировках. Национальный институт здравоохранения и клинического совершенствования Великобритании (NICE) указывает, что медикаментозная терапия не рекомендуется, кроме как для лечения сопутствующих психических расстройств или для контроля специфических острых симптомов во время кризиса и при краткосрочном назначении [36]. Центральная роль в лечении отводится психотерапии. Австралийский национальный совет по здравоохранению и медицинским исследованиям (2012) [37] использует промежуточный подход: признана роль медикаментов в качестве второй линии или вспомогательного лечения и психотерапии — в качестве лечения первой линии.

После ряда исследований, показывающих эффективность психотерапии для пациентов с РЛ, в настоящее время существует довольно оптимистичный взгляд на излечимость РЛ [48]. Среди ведущих направлений психотерапии, рекомендуется использовать одну из научно обоснованных программ, таких как диалектическая поведенческая терапия, схематическая терапия и лечение на основе ментализации [10, 22, 29].

Тем не менее ключевое место все же продолжает занимать фармакотерапия. Высокая доступность делает ее главным средством среди психиатров при выборе необходимого воздействия. Несмотря на то, что психотерапевтические методы имеют эффективность при лечении РЛ, их применение сопряжено с выраженными сложностями. Так, психотерапия требует длительного времени, связанного, прежде всего, с обучением квалифицированных специалистов, что ведет к малой доступности метода. Эффект от психотерапевтических интервенций наступает зачастую отсрочено, чего нельзя сказать о применении некоторых фармацевтических средств. Стоимость человеческих ресурсов в психотерапии составляет значительно более существенные финансовые издержки, в сравнении с затратами на большинство лекарств. В итоге, все перечисленное оставляет врачей, желающих немедленно реагировать на сложные ситуации пациентов, с недостаточным набором вариантов. Самый простой выбор — сосредоточиться на фармакологической терапии отдельных симптомов, а не на расстройстве личности в целом (Paris, 2015).

Вопрос разработки точных клинических рекомендаций по лечению РЛ встречает ряд трудностей. Это связано с различными ограничениями имеющихся исследований: популяции пациентов неоднородны из-за различных используемых критериев оценки; небольшие размеры выборки и кратковременное наблюдение; как правило, существует плохой контроль существующей коморбидности с другими психическими заболеваниями [12]. Так, размеры выборок в большинстве клинических испытаний в среднем насчитывает 22,4

участника в основной группе и 19,3 в контрольной группе, а средняя продолжительность лечения составляет в среднем 13,2 недели [47].

В отсутствии однозначных всеобъемлющих данных, очень сложно понять, как работают препараты при РЛ, или понять, в каких случаях помогает психотерапия. Современная психиатрия, делая акцент на «биопсихосоциальной» модели лечения, сочетает эти стандартные вмешательства как между собой, так и со многими другими видами терапии. Специалисты в области психического здоровья полагают, что необходимо интегрировать биологическую, психологическую и социальную сферы, а также духовную сферу. Этого теоретического подхода часто не хватает в клинической практике, занимающей позицию редукционизма в психиатрии. Информирование пациентов о медицинском понимании терапевтического процесса может внести важный вклад в установление терапевтического альянса и сотрудничества между пациентом и врачом. Именно оптимальный терапевтический альянс в работе с пациентами с РЛ имеет решающее значение для положительного результата терапии. Сотрудничество основано на чувстве совместной работы для достижения общего понимания и целей. Предварительная психообразовательная работа, проявление эмпатии

при взаимодействии с пациентами, имеющими РЛ, способны изменить взгляд на психофармакотерапию, имеющую важное значение в ряде случаев [11]. Комплексный и индивидуализированный подход в итоге приводит к улучшению общего функционирования человека и уменьшению степени тяжести РЛ.

Таким образом, пройдя многовековую историю исследований и видоизменений, РЛ и в современной психиатрии являются предметом дискуссий среди ученых и специалистов практической направленности. В вопросах коррекции расстройств ясно одно: фармакотерапия не может рассматриваться как «лечение» для РЛ. Тем не менее, она играет определенную роль в работе с тяжелыми сопутствующими нарушениями, особенно расстройствами настроения и тревогой, которые широко распространены у людей с РЛ. Бесконтрольное использование лекарственных препаратов у лиц с РЛ может отражать стремление врачей немедленно реагировать на сложные ситуации, в то время как доступ к более подходящей специализированной психотерапевтической помощи ограничен. Подготовка специалистов для работы с людьми, имеющими РЛ, в перспективе может привести к уменьшению чрезмерного использования фармакологических препаратов.

#### Литература / References

1. Валиуллина Е.В. Изучение и исследование индивидуально-психологических особенностей личности с помощью методики Р.Б. Кеттелла. Фундаментальные научные исследования: теоретические и практические аспекты: Сборник материалов V Международной научно-практической конференции, Том II. — Кемерово: Общество с ограниченной ответственностью «Западно-Сибирский научный центр»; 2017.  
Valiullina E.V. Izuchenie i issledovanie individual'no-psihologicheskikh osobennostej lichnosti s pomoshch'yu metodiki R.B. Kettella. Fundamentalnye nauchnye issledovaniya: teoreticheskie i prakticheskie aspekty: Sbornik materialov V Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, Tom II. — Kemerovo: Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'yu «Zapadno-Sibirskij nauchnyy centr»; 2017. (In Russ.).
2. Ганнушкин П.Б. Клиника психопатий: их статика, динамика, систематика. Н. Новгород: Медицинская книга, 1998.  
Gannushkin P.B. Klinika psikhopatii: ikh statika, dinamika, sistematika. N. Novgorod: Meditsinskaya kniga, 1998. (In Russ.).
3. Леонтьев Д.А. Теория личности А.Ф. Лазурского: от наклонностей к отношениям. Методология и история психологии. 2008;3:7–20.  
Leont'ev DA. A.F. Lazursky's theory of personality: from inclinations to relationships. Metodologiya i istoriya psikhologii. 2008;3:7–20. (In Russ.).
4. Abu Raya M, Ogunyemi AO, Broder J, Carstensen VR, Illanes-Manrique M, Rankin KP. The neurobiology of openness as a personality trait. *Front Neurol.* 2023;14.  
<https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1235345>
5. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry.* 2001;158:52.
6. Asp M, Lindqvist D, Fernström J, Ambrus L, Tuninger E, Reis M et al. Recognition of personality disorder and anxiety disorder comorbidity in patients treated for depression in secondary psychiatric care. *PLoS One.* 2020;15:e0227364.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227364>
7. Bach B, Mulder R. Clinical Implications of ICD-11 for Diagnosing and Treating Personality Disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2022;24:553–63.  
<https://doi.org/10.1007/s11920-022-01364-x>
8. Bach B, Sellbom M, Skjernov M, Simonsen E. ICD-11 and DSM-5 personality trait domains capture categorical personality disorders: Finding a common ground. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry.* 2018;52:425–34.  
<https://doi.org/10.1177/0004867417727867>
9. Bach B, Simonsen S. How does level of personality functioning inform clinical management and treatment? Implications for ICD-11 classification of personality disorder severity. *Curr Opin Psychiatry.* 2021;34:54–63.  
<https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000658>
10. Bamelis LLM, Evers SMAA, Spinhoven P, Arntz A. Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial of the Clinical Effectiveness of Schema Therapy



- for Personality Disorders. *American Journal of Psychiatry*. 2014;171:305–22.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12040518>
11. Bateman A, Fonagy P. *Psychotherapy for Borderline Personality Disorder. Mentalization-based Treatment*. Oxford: Oxford University Press; 2004.
12. Bateman AW, Gunderson J, Mulder R. Treatment of personality disorder. *The Lancet*. 2015;385:735–43.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61394-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61394-5)
13. Choate AM, Fatimah H, Bornovalova MA. Comorbidity in borderline personality: understanding dynamics in development. *Curr Opin Psychol*. 2021;37:104–8.  
<https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2020.09.015>
14. Chumakov E, Charnaia D, Petrova N. Pharmacotherapy and psychotherapy interventions in patients with borderline personality disorder in outpatient clinical practice. *European Psychiatry*. 2024;67:118–118.  
<https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.280>
15. Clark LA, Watson D. The trait model of the DSM–5 alternative model of personality disorder (AMPD): A structural review. *Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*. 2022;13:328–36.  
<https://doi.org/10.1037/per0000568>
16. Crocq M-A. Milestones in the history of personality disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013;15:147–53.  
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2013.15.2/macrocq>
17. Deodato M, Seeber M, Mammeri K, Michel CM, Vuilleumier P. Combined effects of neuroticism and negative emotional context on spontaneous EEG dynamics. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2024;19.  
<https://doi.org/10.1093/scan/nsae012>
18. Freud S. *Character and anal erotic*. London: The Hogarth Press; 1959.
19. Gauchet F, Lambert R. *La caractérologie d'Heymans et Wiersma*. Paris: Presses Universitaires de France; 1959.
20. Huprich SK. Personality Disorders in the ICD-11: Opportunities and Challenges for Advancing the Diagnosis of Personality Pathology. *Curr Psychiatry Rep*. 2020;22:40.  
<https://doi.org/10.1007/s11920-020-01161-4>
21. Jang KL, Livesley WJ, Vernon PA, Jackson DN. Heritability of personality disorder traits: a twin study. *Acta Psychiatr Scand*. 1996;94:438–44.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1996.tb09887.x>
22. Keefe JR, McMain SF, McCarthy KS, Zilcha-Mano S, Dinger U, Sahin Z, et al. A meta-analysis of psychodynamic treatments for borderline and cluster C personality disorders. *Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*. 2020;11:157–69.  
<https://doi.org/10.1037/per0000382>
23. Kim Y, Saunders GRB, Giannelis A, Willoughby EA, DeYoung CG, Lee JJ. Genetic and neural bases of the neuroticism general factor. *Biol Psychol*. 2023;184:108692.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2023.108692>
24. Kolla NJ, Boileau I, Bagby RM. Higher trait neuroticism is associated with greater fatty acid amide hydrolase binding in borderline and antisocial personality disorders. *Sci Rep*. 2022;12:1126.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-04789-9>
25. Koudys JW, Traynor JM, Rodrigo AH, Carcone D, Ruocco AC. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Initiative and Its Implications for Research on Personality Disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21:37.  
<https://doi.org/10.1007/s11920-019-1023-2>
26. Kraepelin E. *Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. 7. Auflage. II. Band. *Klinische Psychiatrie*. Leipzig: Verlag Barth; 1904.
27. Krueger RF, Hobbs KA. An Overview of the DSM–5 Alternative Model of Personality Disorders. *Psychopathology*. 2020;53:126–32.  
<https://doi.org/10.1159/000508538>
28. Latzman RD, Krueger RF, DeYoung CG, Michelini G. Connecting quantitatively derived personality–psychopathology models and neuroscience. *Personal Neurosci*. 2021;4:e4.  
<https://doi.org/10.1017/pen.2021.3>
29. Leichsenring F, Rabung S. Long-term psychodynamic psychotherapy in complex mental disorders: update of a meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*. 2011;199:15–22.  
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.082776>
30. Leigh D. James Cowles Prichard, M.D., 1786–1848. *Proceedings of Royal Society of Medicine*. 1955;48:586–90.
31. Livesley W, Jang K, Jackson D, Vernon P. Genetic and environmental contributions to dimensions of personality disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1993;150:1826–31.  
<https://doi.org/10.1176/ajp.150.12.1826>
32. Mallard TT, Tubbs JD, Jennings M, Zhang Y, Gustavson DE, Grotzinger AD, et al. The pleiotropic architecture of human impulsivity across biological scales. 2023.  
<https://doi.org/10.1101/2023.11.28.23299133>
33. Marstrand-Joergensen MR, Madsen MK, Stenbæk DS, Ozenne B, Jensen PS, Frokjaer VG, et al. Default mode network functional connectivity negatively associated with trait openness to experience. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2021;16:950–61.  
<https://doi.org/10.1093/scan/nsab048>
34. Miller AP, Gizer IR. Dual-systems models of the genetic architecture of impulsive personality traits: neurogenetic evidence of distinct but related factors. *Psychol Med*. 2024;54:1533–43.
35. Mulder RT. ICD-11 Personality Disorders: Utility and Implications of the New Model. *Front Psychiatry*. 2021;12.  
<https://doi.org/10.1017/S0033291723003367>
36. National Collaborating Centre for Mental Health. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Personality Disorders: borderline and antisocial*. [nice.org]. nice; 2015.  
Available at: [www.nice.org.uk/guidance/qs88](http://www.nice.org.uk/guidance/qs88). 2015.

37. National Health and Medical Research Council. Australian Government. Clinical Practice guidelines for the management of borderline personality disorder. Melbourne: National Health and Medical Research Council. [bpdfoundation.org.au]. bpdfoundation; 2012.  
Available at: [https://bpdfoundation.org.au/images/mh25\\_borderline\\_personality\\_guideline.pdf](https://bpdfoundation.org.au/images/mh25_borderline_personality_guideline.pdf)
38. Ormel J, Bastiaansen A, Riese H, Bos EH, Servaas M, Ellenbogen M, et al. The biological and psychological basis of neuroticism: Current status and future directions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37:59–72.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.09.004>
39. Paris J. Why Patients With Severe Personality Disorders Are Overmedicated. *J Clin Psychiatry*. 2015;76:e521–e521.  
<https://doi.org/10.4088/JCP.14com09441>
40. Pascual JC, Arias L, Soler J. Pharmacological Management of Borderline Personality Disorder and Common Comorbidities. *CNS Drugs*. 2023;37:489–97.  
<https://doi.org/10.1007/s40263-023-01015-6>
41. Pinel P. *Traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale ou la manie*. Paris, 1801.
42. Post RM, Leverich GS, McElroy S, Kupka R, Suppes T, Altshuler L, et al. Relationship of comorbid personality disorders to prospective outcome in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2020;276:147–51.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.031>
43. Ribot T. *La psychologie des sentiments*. Paris; 1896.
44. Rinaldi C, Attanasio M, Valenti M, Mazza M, Keller R. Autism spectrum disorder and personality disorders: Comorbidity and differential diagnosis. *World J Psychiatry*. 2021;11:1366–86.  
<https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i12.1366>
45. Ripoll LH, Triebwasser J, Siever LJ. Evidence-based pharmacotherapy for personality disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14:1257–88.  
<https://doi.org/10.1017/S1461145711000071>
46. Schneider K. *Klinische Psychopathologie*. Stuttgart, 1976.
47. Siever L, Davis K. A psychobiological perspective on the personality disorders. *American Journal of Psychiatry*. 1991;148:1647–58.  
<https://doi.org/10.1176/ajp.148.12.1647>
48. Stoffers J, Völlm BA, Rücker G, Timmer A, Huband N, Lieb K. Pharmacological interventions for borderline personality disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005653.pub2>
49. Stoffers-Winterling JM, Völlm BA, Rücker G, Timmer A, Huband N, Lieb K. Psychological therapies for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;8(8):CD005652  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005652.pub2>
50. Stoffers-Winterling J, Storebø OJ, Lieb K. Pharmacotherapy for Borderline Personality Disorder: an Update of Published, Unpublished and Ongoing Studies. *Curr Psychiatry Rep*. 2020;22:37.  
<https://doi.org/10.1007/s11920-020-01164-1>
51. Stoffers-Winterling J, Völlm B, Lieb K. Is pharmacotherapy useful for treating personality disorders? *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22:393–5.  
<https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1873277>
52. Svrakic D, Cloninger R. Psychobiological Model of Personality: Guidelines for Pharmacotherapy of Personality Disorder. *Curr Psychopharmacol*. 2013;2:190–203.
53. Swales MA. Personality disorder diagnoses in ICD-11: Transforming conceptualisations and practice. *Clinical Psychology in Europe*. 2022;4 Special Issue.  
<https://doi.org/10.32872/cpe.9635>
54. Tyrer P, Gunderson J, Lyons M, Tohen M. Special Feature: Extent of Comorbidity Between Mental State and Personality Disorders. *J Pers Disord*. 1997;11:242–259.  
<https://doi.org/10.1521/pedi.1997.11.3.242>
55. Xu Q, Liu F, Qin W, Jiang T, Yu C. Multiscale neurobiological correlates of human neuroticism. *Hum Brain Mapp*. 2020;41:4730–43.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.25153sto>

#### Сведения об авторах

**Шишкова Татьяна Игоревна** — к.м.н., младший научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ НЦПЗ (115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34). E-mail: [tnszy@gmail.com](mailto:tnszy@gmail.com)

**Леонова Алена Владимировна** — к.м.н., доцент кафедры психологии Сургутского государственного университета (628400, Ханты-Мансийский Автономный округ — Югра АО, г. Сургут, проспект Ленина, дом 1). E-mail: [a.v.kononova@gmail.com](mailto:a.v.kononova@gmail.com)

**Петрова Наталия Николаевна** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета (199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, дом 7–9). E-mail: [petrova\\_nn@mail.ru](mailto:petrova_nn@mail.ru)

Поступила 22.09.2025

Received 22.09.2025

Принята в печать 20.11.2025

Accepted 20.11.2025

Дата публикации 25.12.2025

Date of publication 25.12.2025

## Применение холинотропных и серотонинергических средств в лечении астенического синдрома и когнитивной дисфункции

Афанасьев В.В.<sup>1</sup>, Пугачева Е.Л.<sup>2</sup>, Порхун Н.Ф.<sup>2</sup>, Петрова Н.В.<sup>1</sup>, Климанцев С.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова, Россия

### Оригинальная статья

**Резюме.** Рассмотрены нейрохимические нарушения, возникающие при астении (А) в различных отделах головного мозга. Впервые А представлена как вариант синаптического аутокоидоза, вызванного дисбалансом медиаторных и других систем в структурах нервной ткани, отвечающих за эмоционально-волевое поведение, мотивацию, когнитивную и двигательную активность. Представлена рабочая гипотеза о том, что нейрохимической основой А является аутокоидоз, и восполнение в нем трофотропного пула холином с параллельным усилением антиоксидантной активности гинколидами может вызывать редукцию симптомов А. У 40 больных, сходных по клиническому варианту течения А (легкие и умеренные когнитивные расстройства, астено-депрессивные симптомы), изучено лечебное действие комбинированного соединения Холина Стронг®, представляющего холин, как таковой, в дозе 550 мг и стандартизованный ГИНКО билоба в дозе 60 мг в единой капсуле, который рекомендовали к назначению дважды в день в течение 60 дней. Оценка тестов Спилберга, депрессии (Бека), собственно А и МоСа теста, а также пробы Шульте и общеклинических показателей после обработки результатов показала существенное улучшение состояния.

**Ключевые слова:** астения, когнитивная дисфункция, депрессия, холин стронг, холин, гинко, рецепторы, шкалы оценки астении.

### Информация об авторах:

Афанасьев Василий Владимирович\* — e-mail: [sobaka\\_liza@mail.ru](mailto:sobaka_liza@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6504-8169>

Пугачева Екатерина Леонидовна — e-mail: [fiakinsky@mail.ru](mailto:fiakinsky@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2175-9801>

Порхун Николай Федорович — e-mail: [marinacost@mail.ru](mailto:marinacost@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2960-7952>

Петрова Нелли Владимировна — e-mail: [nelli.petrova@szgmu.ru](mailto:nelli.petrova@szgmu.ru); <https://orcid.org/0009-0000-6597-5691>

Климанцев Сергей Александрович — e-mail: [kisa2003@mail.ru](mailto:kisa2003@mail.ru); <https://orcid.org/0009-0004-6298-2318>

**Как цитировать:** Афанасьев В.В., Пугачева Е.Л., Порхун Н.Ф., Петрова Н.В., Климанцев С.А. Применение холинотропных и серотонинергических средств в лечении астенического синдрома и когнитивной дисфункции. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2025; 59:45-58. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-4-1251>.

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

## Serotoninic and cholinergic approachers in treatment of asthenia and cognitive dysfunction

Vasily V. Afanasiev<sup>1</sup>, Ekaterina L. Pugacheva<sup>2</sup>, Nikolaj F. Porhun<sup>2</sup>, Nelli V. Petrova<sup>1</sup>, Sergej A. Klimancev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia

### Research article

**Summary.** Neurochemical disorders following asthenia (A) in various parts of the brain are considered. For the first time, A presented as synaptic autoidosis caused by the imbalance of neurotransmitters (and

Автор, ответственный за переписку: Афанасьев Василий В. — e-mail: [sobaka\\_liza@mail.ru](mailto:sobaka_liza@mail.ru)

Corresponding author: Vasily V. Afanasiev — e-mail: [sobaka\\_liza@mail.ru](mailto:sobaka_liza@mail.ru)

other) systems in the brain structures responsible for emotional-volitional behaviour, motivation, cognitive and motor activity. We presented the hypothesis that choline replenishment with parallel enhancement of antioxidant activity with gincolydes can reduce A autocooidosis, and ameliorate A clinical symptoms. 40 patients with similar clinical course A (mild and moderate cognitive disorders, asthenic symptoms, etc.), received composition of choline strong which includes choline as such (550 mg), and standardized GINKGO biloba (60 mg) in a single capsule BID, for the period of 60 days. Evaluation of the Spielberg tests, depression (Beck Scale), the A and MOCA tests, as well as the Schulze test, and general clinical indicators, after processing the results showed a significant improvement in patient's condition.

**Key words:** asthenia, cognitive dysfunction, depression, choline strong, choline, Ginko, receptors, standard Scales.

#### Information about the authors:

Vasily V. Afanasiev\* — e-mail: sobaka\_liza@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6504-8169>

Ekaterina L. Pugacheva — e-mail: fiakinsky@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2175-9801>

Nikolaj F. Porhun — e-mail: marinacost@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2960-7952>

Nelli V. Petrova — e-mail: nelli.petrova@szgmu.ru; <https://orcid.org/0009-0000-6597-5691>

Sergej A. Klimancev — e-mail: kisa2003@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0004-6298-2318>

**To cite this article:** Afanasiev VV, Pugacheva EL, Porhun NF, Petrova NV., Klimancev SA. Serotoninic and cholinergic approaches in treatment of asthenic and cognitive dysfunction. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2025; 59:4:45-58. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-4-1251>. (In Russ.)

**Conflict of interests:** the authors declare no conflicts of interest.

Астения (А) — это патологическое состояние, которое существенно ухудшает качество жизни человека, делая невозможным его нормальное повседневное функционирование. В генезе А выделены наиболее заинтересованные области головного мозга (ГМ), в которых в первую очередь возникает сбой в работе нейрональных цепей, в результате которых формируются клинические проявления А и связанных с ней нарушений ВНД. Рецепторные образования этих цепей являются мишенями для действия препаратов, используемых для лечения А и когнитивных нарушений. Поэтому мы дадим краткую характеристику этих областей и ко-трансмиссии, протекающей в них.

Базальные ганглии (стриатум, черная субстанция и др., (Рис.1), главный игрок которых дофамин, нейроны которого в этой зоне связаны преимущественно с глутамат-, ГАМК- и холинергической трансмиссией. Последние представлены интернейронами, причем, их в стриатуме немного (около 2%), однако их длинные проекции (дендриты), получают «входные» сигналы практически от всех отделов ГМ, включая собственную холинергическую передачу от понто-мезенцефальных нейронов и базального переднего мозга (которые были описанные еще в работе Денисенко П.П в 1980 г).

Между нигростриальными дофаминергическими путями и холинергическими нейронами в полосатом теле имеется негативная ко-трансмиссия [17]. Нейронная сеть базальных ганглиев обеспечивают двигательные акты, награду и мотивацию [21]. При А активность дофаминергических нейронов в стриатуме (и префронтальной коре) снижается, что может изменять работу всей сети, включая интернейроны ХРС, активность которых также «затухает». Высвобождение АцХ обратно пропорционально стимуляции и/или ингибированию

Д<sub>2</sub> рецепторов (антагонисты Д<sub>2</sub> рецепторов снижали уровень холина, возможно и за счет его потребления при синтезе АцХ, а агонисты Д<sub>2</sub>-рецепторов повышали уровни АцХ в гиппокампе и лобной коре [2, 7]. Активация Д<sub>2</sub> рецепторов полосатого тела снижала высвобождение ГАМК в бледном шаре. Окончательный результат взаимодействий — уравнение с многими неизвестными, но вывод таков: стоит одному из «ключевых» нейротрансмиттеров изменить свою активность, в сети базальных ганглиев переменится вся нейротрансмиссия. Дофаминергические пути «царствуют» не только в базальных ганглиях, они проецируются в мезо-кортикальную и мезо-лимбическую, туберо-инфундибулярную и другие зоны ГМ, где происходит ко-трансмиссия с серотонин-, ГАМК-, глутамат-, холин-, орексинергическими (и другими) системами, что обеспечивает познание, вознаграждение, настроение, движение и нейроэндокринный контроль. Рецепторы других систем (и их подтипы) экспрессируются на мембранах дофаминовых нейронов и регулируют их активность (например, 5НТ<sub>1А</sub> рецепторы, в большинстве областей, усиливают активность Д<sub>2</sub>, а 5НТ<sub>2С</sub> рецепторы ее снижают [8]).

Префронтальная кора (ПФК) (Рис.2) — это сосредоточие холин-, дофамин-, кортикостерон-, НМДА-, и ГАМК<sub>А</sub>-ергических нейронов, также взаимодействующих друг с другом и осуществляющих текущий когнитивный контроль (Carruthers, 2000). Здесь, холинергические нейроны (особенно, в ядрах Мейнерта) — ключевые игроки. Их проекции восходят к коре и гиппокампу, где поддерживают устойчивость внимания, стабилизируют его функциональную активность [17]. Это обеспечивает запоминание информации. В гиппокампе холинергические нейроны также модулируют дофаминергию базальных ганглиев (см. выше) и тесно

Связи базальных ганглиев

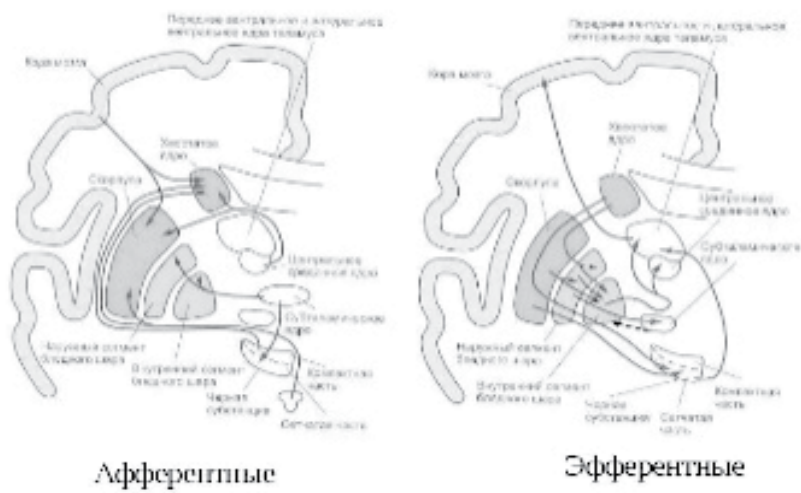


Рис. 1 Базальные ганглии  
Fig. 1 Basal Ganglia

Префронтальная кора  
головного мозга



Рис. 2 Префронтальная кора  
Fig. 2 Prefrontal Cortex

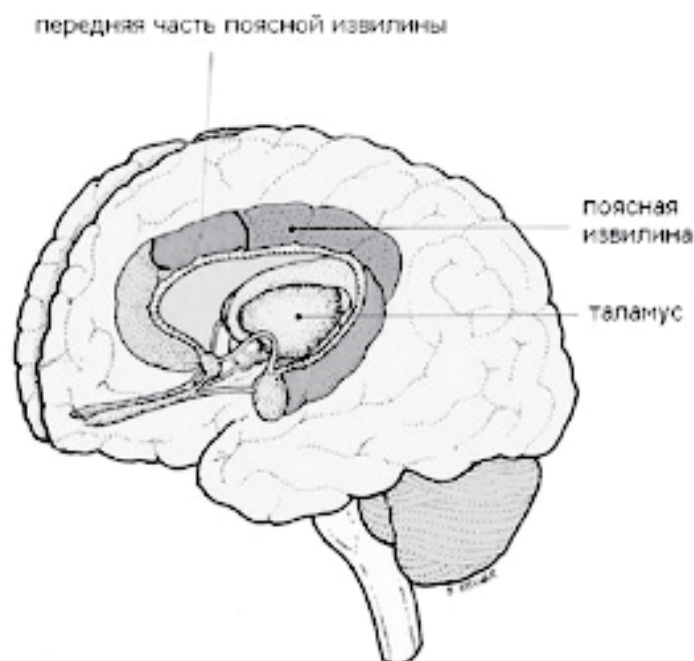


Рис. 3 Передняя поясная извилина  
Fig.3 Anterior cingulate gyrus

взаимодействуют с нейронами 5НТ, высвобождая свои нейромедиаторы в общее пространство [22].

При А в этой области выявляется роль нового «игрока», — НМДА. Считают, что при А в этой зоне выявляются четкие признаки гипокатаболизма и гипофункции НМДА [14]. Именно с этой областью связывают выраженность (и тяжесть А), особенно, у лиц пожилого возраста, когда А протекает с резким нарушением когниции, во многом, из-за снижения плотности рецепторных образований и скорости синаптической передачи в них [12]. В сущности, это эквиваленты нейровоспаления с последующей нейродегенерацией, которая имеет свои маркеры (накопление глиального фибриллярного кислого белка (ГФКБ/GFAP), который является индуктором нейровоспаления, активация митоген-активирующей протеинкиназы, MAPK/ERK [10]. Очень важно, что здесь холинергические нейроны через M1 рецепторы усиливают ответы NMDA-рецепторов на глутамат (т.н. долгосрочная потенция между двумя нейронами). Считают, что это ключевой механизм нейрональной пластичности, которая является, на наш взгляд, нейрхимической основой памяти.

Помимо НМДА, при А и когнитивном снижении в ПФК большую роль играет кортизол (особенно, у пьющих людей). Он усиливает действие норадреналина (что особенно важно для пациентов, принимающих антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата норадреналина), нарушает нейропластичность, и, вместе с тем, адаптирует организм к режиму сверхтревоги, тратя его резервы (выражение «море по колено» это про кортизол [1]). Холинергические нейроны работают на из-

нос, обеспечивая нейтрализацию кортизолового «разгула»: повышенная бдительность, когнитивная гибкость и т.д. Кортизол, стимулируя высвобождение АцХ из пресинаптических терминалей нейронов ПФК, истощает его запасы. Возникает редукция нейропластичности, когнитивная ригидность: брадифрения, снижение концентрации, памяти, затруднение обработки информации (а у пьющих — «алкогольный» юмор). Иными словами, снижаются адаптационные возможности мозга. Клинически это проявляется в медленном восстановлении функций, усталостью, которая не уменьшаются после отдыха. Недаром, в ПФК холинергические нейроны являются самыми арборизированными в ЦНС (как «дерево с тысячей ветвей», например, у людей, один нейрон имеет ветвление порядка 100 м [18]. Холинергические проекции, которые идут в гиппокамп, гипоталамус, в миндалину и префронтальную кору, работают ритмично (циркадно) высвобождая АцХ преимущественно, во время сна. Считают, что это способствует консолидации памяти [6].

Передняя поясная извилина (ППИ) (Рис.3) участвует в функциях «высокого» уровня: обеспечивает стабильную мотивацию и волю, управление энергией и распределение внимания по целям, ожидание вознаграждения и принятие решений, в целом. Такие задачи решаются взаимодействием многих рецепторных систем, многими аутокоидами, поэтому мы обозначили А как аутокоидоз, при котором в ППИ, как в гигантский hub, на один холинергический (или другой) нейрон одновременно могут поступать несколько эрго и трофотропных синапсов [17] т.е. разнонаправлен-



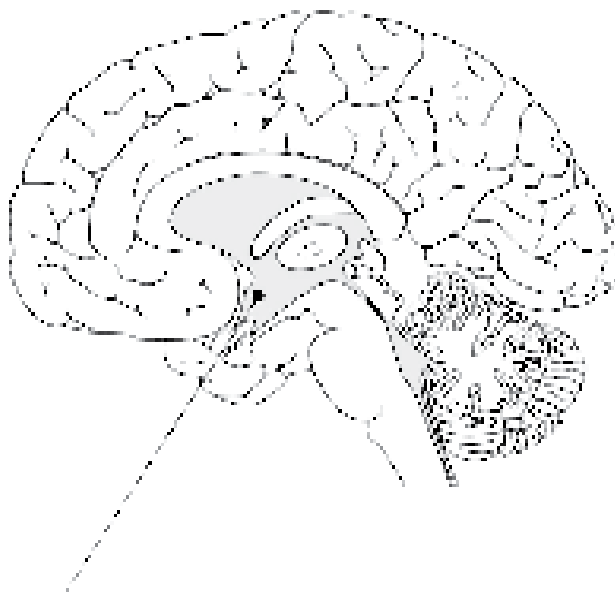


Рис. 4 Гипоталамус  
Fig. 4 The Hypothalamus

ных регуляторов многих функций [11]. Это очень усложняет фармакотерапию, т.к. «вычислить» направленность фармакологической защиты становится сложной, иногда неверно решаемой проблемой. Хронический стресс вызывает уменьшение размера ППИ, по сути дела, потерю нейронов (особенно, нейронов von Esenbom, которые содержат холинергические волокна и обеспечивают способность к решению сложных задач, выявление ошибок, формированию эмпатии, самоконтроля, «правильного» социального поведения [5]). Воспалительная активность глии (микроглии, астроцитной глии) дает начало нейровоспалению.

Гипоталамус (Г) (Рис.4), с разнообразием клеточных популяций и сложными нейрохимическими профилями, включающими не только медиаторные, но также пептид- и цитокинергические системы, регулирует сон, стресс-ответы, мотивированное поведение и энергетический баланс человека. Сбой в его синаптических цепях приводит к хроническому истощению [9]. Г — связующее звено во взаимодействии нервной и эндокринной систем, собственно, поддержание Г гомеостаза отражает это взаимодействие.

Лица с высоким уровнем кортизола («пивные» мужики) обычно хуже понимают обращенную речь и самоуверенны, т.к. кортизол искажает работу гипоталамуса и истощает в нем холинергический пул, как бы приуменьшая значимость события в прошлом (этим обстоятельством пользуются при проведении когнитивно-поведенческой терапии при А сопряженной с депрессией [13], т.к. она снижает активность следующего участника А — миндалины.

Миндалевидное тело (МТ) (Рис.5) — это сенсор в нейрональных сетях которого происходит обра-

ботка эмоций, как позитивных, так и негативных, связанных со страхом и опасностью, со стрессом и тревогой [22], оценка угрозы (бег/борьба). Само пространственное расположение МТ (медиальная височная область кпереди от гипоталамуса) позволяет ей получать информацию от всех органов чувств и быстро двусторонне взаимодействовать с подкорковыми структурами и корой мозга [17]. Сами МТ получают и ингибирующие сигналы от вентрального стриатума и лобной коры.

Важную роль МТ играет в активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, особенно во время стресса. При изолированном поражении МТ (синдром Урбаха-Вите) люди не реагируют на устрашающие и жизнеопасные стимулы. МТ имеют большое значение в социальных контактах людей, т.к. позволяют распознавать эмоциональную окраску восприятия по выражению глаз, лица, мимике (Clayton, 2014). Отметим, что МТ считают ведущим нейробиологическим коррелятом социофобии [15]. В медиаторном представительстве МТ, доминирует серотонин, представлены все подтипы его рецепторов 5-НТ1А, 5-НТ2, 5-НТ3, 5-НТ4 и 5-НТ6. Плотность 5НТ<sub>2</sub> рецепторов самая большая [22]. Значимую роль играет тестостерон-нергическая система, рецепторы кортикотропин релизинг фактора (CRH рецепторы) инициаторы страха с его поведенческими проявлениями (бегство, борьба, замирание и т.д.). ХРС участвуют в регуляции фоновой активности МТ и гиппокампо-амигдалоидных взаимоотношений

Таким образом, ключевые игроки в генезе А и когнитивной дисфункции, представлены медиаторными, гормональными и цитокиновыми системами ГМ, среди которых ХРС играют особую, возможно, модулирующую роль, поэтому

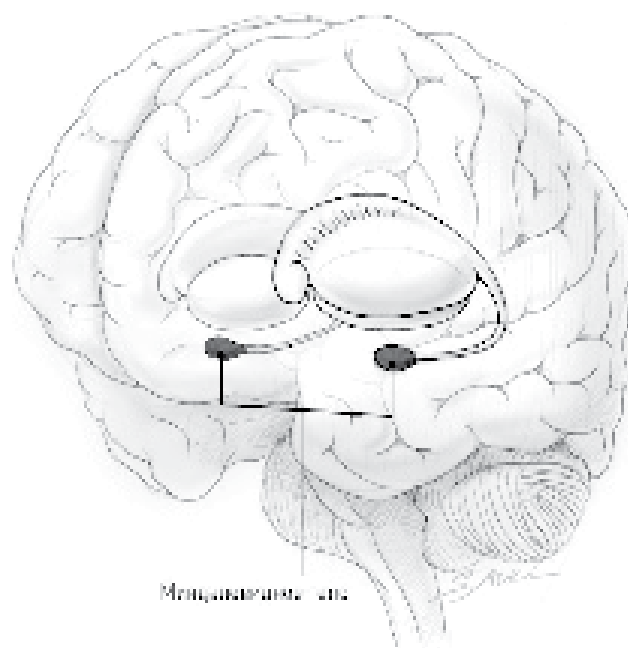


Рис. 5 Миндалина  
Fig. 5 The amygdala

представляло интерес изучить лечебное действие холина стронг при А и когнитивной дисфункции как средства, которое содержит холин- и серотонинергические эквиваленты.

**Цель работы:** изучить лечебное действие холина стронг при А, сопровождающейся умеренными когнитивными нарушениями.

**В задачи исследования входило:**

- оценить эффективность лечебного действия холина стронг по стандартизованным шкалам А, когниции, депрессии, качества сна и др., см. ниже) по сравнению с группой плацебо;
- определить наибольшие изменения по показателям использованных шкал;
- сформулировать основные элементы механизма действия Холина Стронг® при А, связанной с когнитивной дисфункцией.

Материалы и методы. Работа выполнена на кафедре неврологии ПСПбГМУ им. акад. И.И. Павлова, и в СЗГМУ им. И.И. Мечникова. В открытом проспективном исследовании участвовали 44 пациента (из них 20 здоровых добровольцев — контроль), обоего пола, возрастом от 45 до 65 лет, с астеническим синдромом и неврологической симптоматикой в виде легких и умеренных когнитивных расстройств (КР), и симптомов астено-депрессивного ряда АДС. Динамику изменений показателей сравнивали с вариантом нормы (здоровые добровольцы). Холин Стронг® назначали по 1 капсуле 2 раза в день.

Отбор больных для исследования осуществляли в соответствии с клиническими критериями включения и невключения (Табл.1). КН и их выраженность оценивали по ряду общепринятых шкал: МоСА тест (менее 26 баллов), степень АДС (шкала ШАС), уровень тревожности и депрес-

сии (шкала Спилберга и депрессии Бека, соответственно), объем внимания (проба Шульте) и степень нарушения сна (по анкете качества сна). Также субъективно оценивали эффективность действия препарата врачами и пациентами, по разработанным опросникам.

Оценку нейропсихологических шкал и лабораторную диагностику выполняли в 1-й день исследования, (до начала назначения Холина Стронг и плацебо), на 30-й день и на 60-й день, по завершении курса приема. Отбирали пациентов с жалобами на нарушения памяти, внимания, астенического, тревожного, диссомнического характера. Использовали тесты Спилберга (оценивали значение любой из субшкал от 30-ти баллов), шкалу астении (более 50-ти баллов), анкета качества сна (менее 19-ти баллов).

Данные обработаны с использованием пакета статистических программ SPSS 12RU, представлены средней величиной со стандартной ошибкой. Сравнение групп по шкалам выполнено по критерию Манна—Уитни (при  $p=0,05$ ).

Исследование одобрено локальным Этическим комитетом, все участники подписали протокол информированного согласия.

**Результаты и их обсуждение.** Все пациенты хорошо перенесли терапию, нежелательных явлений и отказов от продолжения лечения Холином Стронг® выявлено не было, что свидетельствует о высоком профиле безопасности данного средства. Применение Холина Стронг®, по 1 капсуле 2 раза в день в течение 60 дней показало значительное улучшение состояния пациентов согласно нейропсихологическому тестированию (Табл.2).

Так, по шкале Астении (ШАС) показатели до начала терапии в 3 раза превышали показатели



**Таблица 1. Критерии включения/невключения**  
**Table 1. Inclusion/ Exclusion Criteria**

| Критерии    | Описание   |
|-------------|--|
| Включения   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Возраст от 45 до 65 лет.</li> <li>2. Жалобы на снижение памяти и забывчивость.</li> <li>3. Снижение концентрации внимания и умственной работоспособности.</li> <li>4. Повышенная утомляемость при выполнении умственной и/или физической работы, по сравнению с тем, как было раньше.</li> <li>5. КН менее 26 баллов по шкале МоСА</li> <li>6. Информированное согласие пациента</li> </ol>  |
| Невключения | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Противопоказания к приему Холина стронг (непереносимость ингредиентов, беременность, лактация и др).</li> <li>2. Выраженные КН (&lt;25баллов по МоСА) или, в случаях, когда КН более 26 баллов по МоСА, нарушали профессиональную социальную бытовую деятельность пациента.</li> <li>3. КН вследствие метаболических нарушений (дефицит В12, фолиевой к-ты), нейро-дегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, Паркинсонизм, последствия интоксикаций холинолитиками).</li> <li>4. Эпилепсия, ЧМТ, психические заболевания, химическая зависимость и абстинентные синдромы.</li> <li>5. Тяжелые (декомпенсированные) соматические заболевания, беременность, период лактации;</li> <li>6. Прием препаратов, оказывающих антиоксидантное, противогипоксическое, ноотропное, энергообразующее метаболотропное действие, таких как цитофлавин, мексидол, мельдоний, карнитин, церебролизин, актовегин, инстенон, кортексин, пирацетам, семакс, препараты холина альфосцерата, идебенон, мемантин и др.) менее чем за 2 нед до начала настоящего исследования.</li> </ol> |

**Таблица 2. Динамика показателей нейропсихологического тестирования у пациентов с астенией на фоне терапии Холином Стронг®, при поступлении, на 30й и 60й дни исследования**  
**Table 2. Neuropsychological testing Scales after Asthenia and Cognitive Dysfunction treated with Choline Strong®, on arrival, after 30th and 60th days of treatment (M ± m)**

| № | Показатель   | 1-ый день                | 30-ый день               | 60-ый день                | контроль                |
|---|--|--------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|
| 1 | Шкала Астении ШАС                                      | 90,3±5,2<br>102,1÷79,8   | 75,1±5,4<br>87,9÷62,3    | 55,2±0,8*<br>57,34÷55,06  | 39,1±2,7<br>45,55÷32,65 |
| 2 | Анкета качества сна                                    | 16,7±1,2<br>19,3÷14,1    | 17,4±1,12<br>20,3÷14,7   | 20,8±0,6*<br>22,1÷19,5    | 22,3±0,6<br>23,63÷20,43 |
| 3 | Опросник вегетативных изменений                        | 42,3±1,6<br>46,16÷38,44  | 37,8±2,2<br>43,3÷32,3    | 20,1±1,7*<br>24,39÷15,81  | 9,2±0,3<br>10÷8,4       |
| 4 | Шкала депрессии Бека                                   | 15,3±0,8<br>17,3÷13,3    | 14,7±0,6<br>16,3÷13,1    | 9,7±0,8*<br>11,7÷7,7      | 6,2±0,7<br>7,9÷4,49     |
| 5 | Шкала тревожности Спилбергера<br>Реактивная тревога    | 59,3±2,0<br>64,4÷54,1    | 44,1±1,8*<br>48,5÷39,7   | 30,2±1,7*<br>34,49÷25,91  | 17,7±0,92<br>20,0÷15,4  |
| 6 | Шкала тревожности Спилбергера<br>Личностная тревога    | 59,3±2,6<br>59,3÷46,47   | 48,2±2,2<br>53,4÷43,0    | 45,1±1,6**<br>48,96÷41,24 | 18,1±1,2<br>20,8÷15,4   |
| 7 | Монреальская шкала для оценки ког-<br>нитивных функций | 25,4±0,5<br>26,65÷24,15  | 27,8±0,4**<br>28,7÷27,0  | 29,2±0,1*<br>29,46÷28,9   | 29,6±0,12<br>29,9÷29,3  |
| 8 | Оценка объема внимания<br>Проба Шульте (с)             | 181,3±8,2<br>200,6÷162,0 | 113,2±7,1*<br>130,4÷96,0 | 50,9±5,6*<br>63,34÷37,2   | 38,2±3,3<br>46,39÷30,1  |

Примечание: Степень достоверности представлена по отношению к исходному уровню — 1-ый день. \*p ≤ 0,01; \*\* p ≤ 0,05  
 Statistical significance towards the 1<sup>st</sup> day

контроля (90,3±5,2 и 39,1±2,7 баллов соответственно) и оценивались как умеренная (76-100 баллов) и выраженная (101-120 баллов) степени астении. На 30 день после применения Холина Стронг® по 1 капсуле 2 раза в день данные показатели уменьшились на 26 % по сравнению с исходным уровнем и составили 75,1±5,4 балла,

а к 60-му дню терапии составила 55,2±0,8 балла (p ≤ 0,01), что почти на половину (на 39%) меньше, по сравнению с исходным уровнем и лишь на 30% превосходил контрольный уровень астении по шкале ШАС (Рис.6).

При анализе опросника качества сна также были выявлены умеренные нарушения сна, (за-

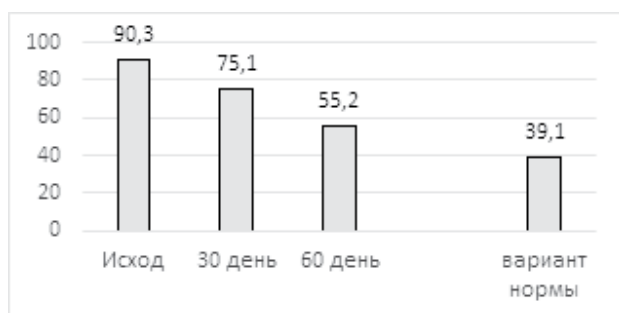


Рис. 6 Динамика степени астении по шкале ШАС у пациентов с астенией на фоне терапии Холином Стронг®.

Fig. 6 Asthenia reduction after treatment with Choline Strong®.

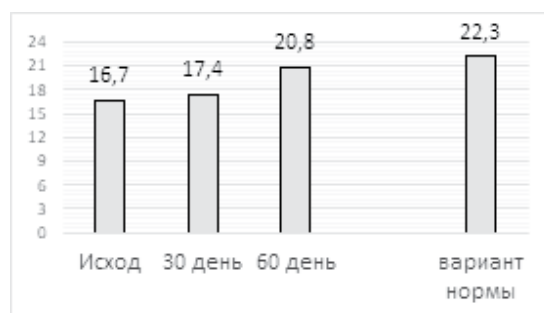


Рис. 7 Изменение качества сна у пациентов с астенией на фоне терапии Холином Стронг®.

Fig. 7 Improvement of sleep quality after treatment with Choline Strong®.

сыпание, количество ночных пробуждений и удовлетворенность сном) что составило  $16,7 \pm 1,2$  баллов до начала терапии по сравнению с контролем  $22,3 \pm 0,6$  балла (см. рис. 7). К 30-му дню исследования показатель качества сна увеличился всего на 5 % и составил  $17,4 \pm 1,12$  балла, а к 60-му дню приема Холина Стронг® —  $20,8 \pm 0,6$  балла, что превышало исходный уровень на 20% и отличалось от контроля всего на 7 %. При этом уменьшилось время засыпания и количество ночных пробуждений, увеличилось время сна и дневное самочувствие. Также у исследуемых пациентов значительно снизились вегетативные проблемы, которые по сравнению с исходными, превышающими нормальные показатели в 4,5 раза ( $42,3 \pm 1,6$  и  $9,2 \pm 0,3$  соответственно), к 60-му дню приема Холин Стронг® уменьшились в 2 раза по сравнению с исходным и составили  $20,1 \pm 1,7$  балла. Что отличалось от контроля ( $9,2 \pm 0,3$  балла) на 55%.

По показателям шкалы депрессии Бека, на 30 день различия не зарегистрированы. Достоверная динамика определялась на 60 день наблюдения. Так, уровень депрессии по шкале Бека был ниже в 1,5 раза (39 %) Тем не менее, уровень депрессии в контрольной группе был на 36% меньше, чем на 60 день.

Уровень реактивной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина вначале составил  $59,3 \pm 2,0$  балла, что почти в 3,5 раза превышало контрольные значения ( $17,7 \pm 0,92$ ), что расценивается как высокая степень тревожности. Этот факт соответствует данным литературы о том, что тревожно-депрессивные расстройства закономерно сопровождают хронически протекающую соматическую патологию и являются важным обстоятельством снижения качества жизни больных с астенией. Данный показатель достоверно ( $p \leq 0,01$ ) снизился на 36 % уже к 30-му дню приема Холина Стронг®, а к 60-му дню составил  $30,2 \pm 1,7$  балла ( $p \leq 0,01$ ), что на 42 % отличалось от контрольных показателей и расценивалось как легкая степень тревожности. Что касается личностной тревоги, то можно говорить лишь о тенденции к ее снижению ( $59,3 \pm 2,6$ ;  $49,2 \pm 2,7$ ;  $45,1 \pm 1,6$  при норме  $18,1 \pm 1,2$  баллов). Эти изменения объясняются высокой тревожностью

пациентов с астенией и описанной трудной коррекцией ее.

В 1-й день приема Холина Стронг® среднее значение по Монреальской шкале когнитивных функций (MoCA) составило  $25,4 \pm 0,5$  баллов, что соответствует легким и умеренным когнитивным расстройствам, и на 15 % отличалось от показателей контроля. Уже к 30-му дню приема Холина Стронг® среднее значение составило  $27,8 \pm 0,4$  баллов, отличалось на 9% от исходного показателя ( $p = 0,05$ ), а на 60-й день среднее значение составило  $29,2 \pm 0,1$  баллов и отличалось на 14% от исходного показателя ( $p \leq 0,01$ ) и статистически не отличалось от контрольных показателей ( $29,6 \pm 0,12$  баллов) (Рис.8).

При анализе пробы Шульте (оценка объема внимания пациентов с) установлено, что в 1й день исследования объем внимания пациентов составил  $181,3 \pm 8,2$  с, что по времени выполнения задания было на 79% больше по сравнению с вариантом нормы ( $38,2 \pm 3,3$  с, см. табл. 2). Однако, на 30й день, объем внимания пациентов увеличился на 38% ( $p = 0,05$ ). К 60-му дню объем внимания увеличился еще больше, на 72%, по сравнению с исходным фоном, и на 56% по сравнению с 30-м днем ( $p = 0,05$ ) (Табл.2). Вместе с тем следует отметить, что несмотря на прогрессирующее увеличение объема внимания, этот показатель был ниже ва-

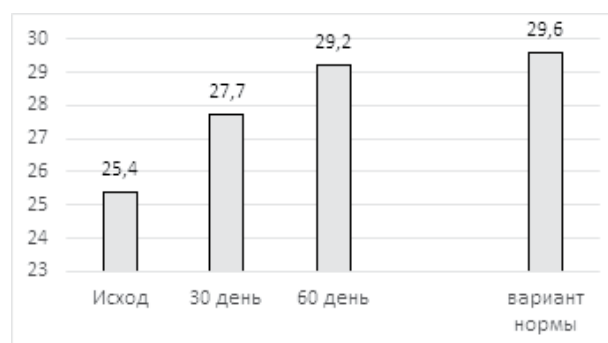


Рис. 8. Динамика MoCa теста на 30й и 60й дни при лечении Холином Стронг (M±m).

Fig.8. MoCa test data after treatment with Choline Strong® on arrival on 30th and 60 days (M±m).

**Таблица 3. Динамика степени нарушения когнитивных функций по Монреальской шкале (MoCA) в баллах по показателям субшкал на фоне терапии Холином Стронг®. при поступлении, на 30й и 60й дни исследования**

**Table 3. Improvement of Cognitive Impairment after Cholin Strong® therapy according to Montreal Cognitive Assessment (MoCA test), on arrival, after 30<sup>th</sup> and 60<sup>th</sup> days of treatment (M ± m)**

| Показатель                                       | 1-ый день               | 30-ый день              | 60-ый день              | контроль              |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Зрительно-конструктивные и Исполнительные навыки | 3,01±0,45<br>4,04÷2,02  | 3,97±0,46<br>5,06÷2,88  | 4,28±0,25<br>5,07÷3,49  | 4,3±0,1<br>4,56÷4,04  |
| внимание   | 1,11±0,04<br>1,19÷1,17  | 1,56±0,03*<br>1,63÷1,49 | 1,79±0,09*<br>1,83÷1,75 | 1,8±0,1<br>2,06÷1,54  |
| Беглость речи                                    | 0,33±0,015<br>0,37÷0,29 | 0,53±0,02*<br>0,58÷0,48 | 0,74±0,03*<br>0,81÷0,67 | 0,8±0,02<br>0,87÷0,73 |
| Отсроченное воспроизведение                      | 1,90±0,15<br>2,26÷1,5   | 3,2±0,13*<br>3,55÷2,85  | 3,45±0,12*<br>3,75÷3,15 | 4,3±0,12<br>4,6÷4,0   |

Степень достоверности представлена по отношению к исходному уровню –

1-ый день

\*p ≤ 0,01

\*\* p ≤ 0,05

Statistical significance towards the 1<sup>st</sup> day

**Таблица 4. Динамика данных опроса по шкале астении MFI-20, оцененное по субшкалам на фоне терапии Холином Стронг® при поступлении, на 30й и 60й дни исследования**

**Table 4. MFI-20 Asthenia subscales after treatment with Choline Strong® on arrival, after 30<sup>th</sup> and 60<sup>th</sup> days of treatment (M ± m)**

| № | Показатель            | 1-ый день                 | 30-ый день                 | 60-ый день              | контроль              |
|---|-----------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|-----------------------|
| 1 | Общая астения         | 15,2±1,16<br>17,96÷12,44  | 11,6±0,53**<br>12,89÷10,31 | 9,8±0,66*<br>11,4÷8,16  | 7,6±0,62<br>9,3÷5,9   |
| 2 | Пониженная активность | 12,87±1,01<br>15,39÷10,35 | 8,2±0,5*<br>9,4÷7,0        | 7,8±0,8*<br>9,7÷5,9     | 6,8±0,80<br>8,7÷4,9   |
| 3 | Снижение мотивации    | 10,10±0,78<br>12,09÷8,11  | 8,76±0,89<br>10,97÷6,55    | 8,09±0,81<br>10,19÷6,89 | 7,7±0,88<br>9,84÷5,56 |
| 4 | Физическая астения    | 12,88±0,75<br>17,3÷13,3   | 10,8±0,55*<br>11,9÷9,7     | 8,9±0,4*<br>10,1÷7,7    | 6,9±0,76<br>8,8÷5,0   |
| 5 | Психическая астения   | 12,23±0,68<br>13,85÷10,61 | 9,91±0,4**<br>10,71÷9,11   | 8,2±1,52*<br>9,72÷8,68  | 6,8±0,66<br>8,2÷5,4   |

Степень достоверности представлена по отношению к исходному уровню –

1-ый день

\*p ≤ 0,01

\*\* p ≤ 0,05

Statistical significance towards the 1<sup>st</sup> day

рианта нормы на 26% (50,9±5,6 с. vs 38,2 ±3,3 с.) (Табл.2).

При оценке субшкал Монреальской шкалы (Табл.3) наиболее пострадавшими оказались зрительно-конструктивные и исполнительные навыки — 3,01±0,45 баллов (максимум 5 баллов), из них 70% испытуемых не понимали логику задания цифра-буква, а 75% не смогли нарисовать часы. Пострадали так же внимание, где 78% пациентов в день 1 показали 0 баллов и не смогли повторить ряд цифр ни в прямом, ни в обратном порядке и показатель был 1,11±0,04 (максимум 2 балла); беглость речи при оценке, которой 75% испытуемых в день 1 получили 0 баллов — 0,33±0,015 (максимум 1 балл) (назвали за 1 минуту менее 11 слов на заданную букву), а также отсроченное

воспроизведение -1,90±0,15 (максимум 5 баллов) в 1й 30% пациентов получили 0 баллов (т.е. не смогли вспомнить ни одного слова). Однако, в процессе проводимой терапии Холином Стронг®, уже к 30-му и 60-му дням показатели зрительно-конструктивных и исполнительных навыков возросли и составили 3,97±0,46 и 4,28±0,25 баллов, соответственно, и на 60-ый день приема Холина Стронг® не отличалось от контроля (4,3±0,1) (Табл.3).

Показатель субшкалы «Внимание», при котором наиболее пострадавшим показателем было повторение цифр, увеличился на 30% к 30 дню исследования и составил 1,56±0,03 баллов, а к 60-му дню возрос и увеличился на 38 % до уровня 1,79±0,09 баллов. При этом 79% испытуемых по-

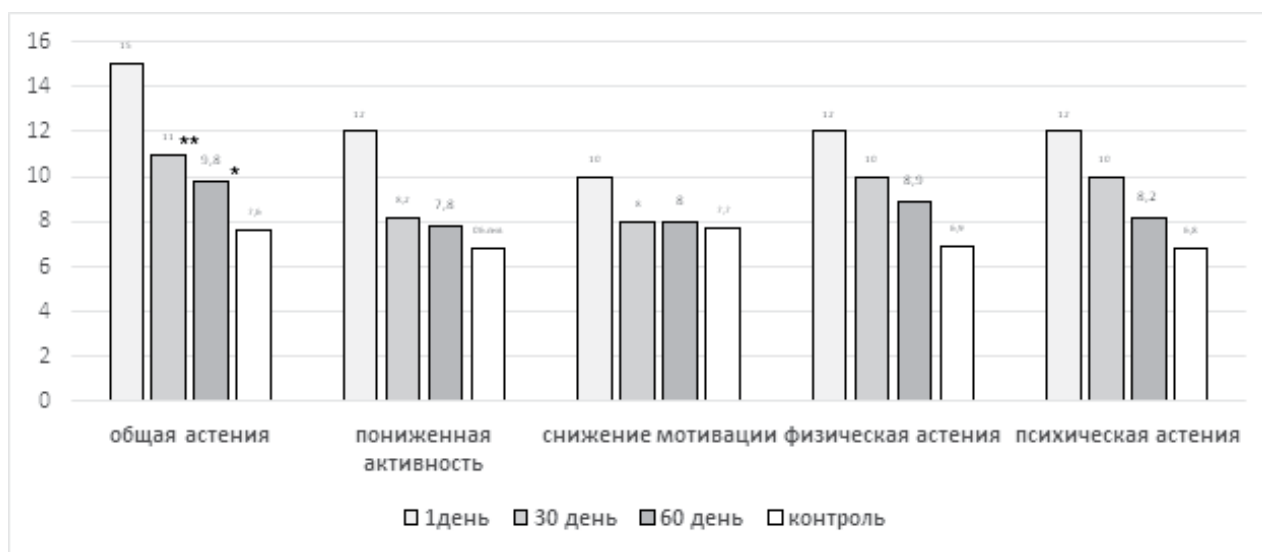


Рис. 9. Динамика данных опроса по шкале астении MFI-20, оцененное по субшкалам на фоне терапии Холином Стронг®, при поступлении, на 30й и 60-й дни лечения ( $M \pm m$ ).

Fig. 9. MFI-20 Asthenia subscales after treatment with Choline Strong® on arrival, after 30th and 60th days of treatment ( $M \pm m$ ).

вторяли цифры в прямом порядке, а 58% — и в обратном.

Показатель беглости речи достоверно увеличился к 30-му дню на 38%, и составил  $0,53 \pm 0,02$  балла, а к 60-му дню, — на 66% и составил  $0,74 \pm 0,03$  балла, при этом более 11-ти слов называли 79% пациентов.

Показатель «отсроченное воспроизведение» достиг к 30 дню  $3,2 \pm 0,13$  балла (41%), а к 60-му дню — уровня  $3,45 \pm 0,12$  балла (45%), при этом 30% вспомнили все 5 слов, а 76% — 4 слова ( $p < 0,01$ ).

Помимо оценки общей астении у больных, представляло интерес выяснить структур астенических расстройств с тем, чтобы определить элементы действия Холина Стронг®. С этой целью исследовали ответы пациентов по показателям шкалы MFI-20, которая позволяет получить субъективную количественную оценку общей тяжести астении и её различных проявлений (Табл.4).

На день 1 исследования по субшкале «Общая астения» показатель составил  $15,2 \pm 1,16$  баллов, что на 50% превышало контрольную группу. На 30 день приема Холина Стронг® отмечено снижение астении на 24%, по сравнению с 1-ым днем ( $p=0,05$ ). К 60-му дню астения продолжала снижаться и была меньше исходной на 36%, однако, достоверных отличий между 30-м и 60-м днями выявлено не было, имелась только тенденция к снижению субшкалы «Общая астения». Аналогичные изменения определялись по субшкале «Пониженная активность»: первоначальное усиление активности (на 36% превышавшее исходный фон) стабилизировалось к 30-му дню и к 60-му дню наблюдения, колебалось в пределах тех же значений, как и на 30-й день (см. табл. 4, рис. 9). По субшкале «Снижение мотивации» тенденция к наибольшим изменениям происходила к 30-му дню и сохранялась

до конца исследования, однако, представлялась недостоверной (Табл.4).

Четкие, достоверные изменения определялись по субшкалам «Физическая» и «Психическая» астения. В обеих шкалах максимальные изменения зарегистрированы после 30-ти дней приёма Холина Стронг®, редукция физической и психической астении составила 27% и 29%, соответственно ( $p=0,05$ ), после чего происходило дальнейшее улучшение состояния пациентов: так физическая астения снизилась на 31%, по сравнению с исходным фоном, а психическая — на 33%, при  $p = 0,01$  (Рис.9).

Практически все пациенты отметили улучшение состояния, способность выполнять интеллектуальную нагрузку, желание и возможность выполнять физическую нагрузку.

**Обсуждение и выводы.** В любой функции организма человека участвуют позитивные и негативные регуляторы, физиологически активные вещества — или аутокоиды, усиливающие эту функцию или ослабляющие ее. Память и когнитивная дисфункция не являются исключением из этого физиологического «правила», поэтому теория аутокоидоза, выдвинутая Ю.В. Наточинным (1998), может служить патохимической основой изыскания и изучения лекарственных средств для лечения А и когнитивной дисфункции (Рис.10).

Из представленной на Рис.10 схемы, нами были изучены три трофотропные системы, холин-, серотонин- и  $\alpha 2$ -норадренергическая, которые вовлечены в спектр действия Холина Стронг®. Последний, представляет собой сочетание холина битартрата (предшественника АцХ) и Гинко билоба, аффинного к  $5HT_{1A}$  и  $\alpha 2$  рецепторам. Во многом, эти рецепторные образования обеспечивают нейрхимическую основу обучения, памяти и настроения в отделах ГМ, которые за них от-



Рис. 10. Эрготропные (активирующие) и трофотропные (ингибирующие) [выделены темным тоном] системы, участвующие в формировании астении и когнитивных нарушений [1].

Fig. 10. Ergotrophic (stimulatory) and trophotropic (inhibitory) transmitters (highlighted with dark tone), which participate in the development of Asthenia and cognitive dysfunction [1].

вечают, и были рассмотрены во введении. Мы не проводили прямых измерений концентрации аутокоидов, а оценивали их действие на когнитивную, память и обучение больных по стандартизованным опросникам.

Шкалы оценки А (ШАС и MFI-20) сравнивают с зеркалом нейрохимических нарушений при ней и когнитивной дисфункции. Эти шкалы объективизируют жалобы пациента, которые возникают из-за дисфункции холин-, серотонин-, дофамин-, норадренергической систем и развития нейровоспаления. Показатели шкалы ШАС, отчетливо улучшились на 30-й и 60-й дни лечения: А снизилась на 26% и на 55,2%, соответственно, практически у всех пациентов группы. По шкале MFI-20 физическая А и психическая А (отражает снижение дофамина, особенно в префронтальной коре [17] и дисбаланс серотонина; пониженная активность и снижение мотивации и общесоматические проявления (отражает дисбаланс/дефицит серотонина, нарушение оборота ГАМК, работающего

в «цепке» с ХРС) и общая А (отражает холин/ГАМК/серотониновые отношения). На 30-й день лечения общая А достоверно снизилась на 24%, и 36%, соответственно на 30 и 60 дни лечения, по сравнению с 1м днем ( $p=0,05$ ). Здесь нужно отметить, что достоверности между 30 и 60 днями выявлено не было, т.е. максимальное снижение А происходило в интервале 1- 30 дни.

Показатели шкал «Пониженная активность» и «Снижение мотивации» максимально увеличивались также на 30 день лечения (36% и 25%, соответственно) после чего происходила их стабилизация до конца наблюдения. При этом пациенты отмечали ровное настроение, прилив сил, жизненный тонус, несмотря на стабилизацию показателей. Важно отметить, что по шкале MFI-20 отмечены достоверные и значительные изменения по субшкалам «Физическая» и «Психическая» астения. Изменения зафиксированы также на 30-й день наблюдения, и продолжали улучшаться до 60-го дня (см. рис. 9). По MoCA тесту практи-

чески все показатели: конструктивные и исполнительные навыки, беглость речи и отсроченное воспроизведение, улучшались к 60-му дню наблюдения у всех без исключения больных улучшались в 1,4 раза; 1,2 раза; 1,5 раза и 1,8 раза.

При оценке объема внимания по пробе Шульце зарегистрировали наиболее значительные изменения: на 30-й и 60-й дни наблюдения показатель улучшился в 1,6 раза и 3,6 раза соответственно. Таким образом, Холин Стронг® оказывал лечебное действие при А и когнитивной дисфункции как на 30-й, так и на 60-й дни наблюдения, что указывает на необходимость его длительного приема.

Отметим, что ко-трансмиссия в базальных ганглиях, ПФК, ППИ, и, особенно, в гиппокампе, сформирована по принципу hub-рецептора, в котором рассматриваемые медиаторы (АцХ и 5НТ) обеспечивают не только внутри-, но и внесинаптическое взаимодействие в нейрональных сетях гиппокамп, стриатума, черной субстанции и других блоках, отвечающих за обучение, память и др. функции организма [16]. Более того, 5-НТ<sub>1A</sub> рецепторы, часто расположенные пресинаптически на холинергических терминалах [17], модулирует активность холинергических нейронов, т.е., активируют их, как будто «заставляя» нейроны ХРС усиленно генерировать потенциалы действия, потому что АцХ становится больше. Холин является главным компонентом синтеза АцХ (поскольку второй компонент Ацетил-КоА всегда имеется в достатке).

Итак, возбужденный серотонином холинергический нейрон становится активным и генерирует потенциалы действия. Субстраты (холин и Ацетил-КоА) имеются в наличии. ХРС усиленно захватывает холин, специальными транспортерами, быстро синтезирует из него ацетилхолин и увеличивает его выброс в синаптические системы гиппокамп (и других областей, через свои проекции), а это не только когнития, а также память, обучение и двигательная активность (поскольку проприоцепторы скелетных мышц холинергичны). Иными словами, Гинко билоба в Холине Стронг® через 5НТ<sub>1A</sub> рецептор как будто повышает спрос в гиппокампе на свой второй компонент — холин, активируя в гиппокампе холинергическую «вставку» в свои нейрональные сети [20]. А если совсем упростить понимание механизма действия Холина Стронг, то можно проследить аналогию:

Например, у вас есть кафедра, которая производит фармацевтический продукт (холинергический нейрон).

-холин — это кафедральные реактивы, из которых синтезируют продукт;

-ацетилхолин — это готовый продукт, выпускаемый на рынок кафедрой;

-серотонин — это менеджер (зав. кафедрой), который приходит и говорит, что всем нужно больше АцХ;

- в ответ кафедра (холинергический нейрон) увеличивает синтез, и получает больше АЦХ

Если эти сложные взаимоотношения перенести на системный уровень, то можно сказать, что редукция тревоги и повышение настроения (это серотонин) дает возможность гиппокампу «включать» благоприятный режим обучения и пластичности (это АцХ) и нормально обрабатывать информацию, т.е. хорошая работа (АцХ) при хорошем менеджменте (5НТ), или вариант «friendly environment». На наш взгляд — это наиболее существенный элемент механизма действия Холина Стронг®.

В заключение отметим, что все пациенты очень хорошо переносили терапию Холином Стронг®, нежелательных явлений и отказов от лечения зарегистрировано не было, что сочетается с данными по токсичности этого соединения и указывает на высокий профиль его безопасности.

#### Выводы:

1. А и когнитивную дисфункцию целесообразно рассматривать как аутокоидоз. Такой подход дает возможность маневра в изыскании и изучении новых фармакологических подходов в лечении этих состояний.
2. Холин Стронг® показал высокую клиническую эффективность в лечении пациентов, страдающих А и когнитивной дисфункций додементного уровня.
3. Назначение Холина Стронг® приводило у существенному улучшению показателей когнитивных функций по всем использованным шкалам и тестам («концентрация внимания», «рабочая память», «скорость обработки информации» и т.д.) как на 30-й, так и на 60-й дни исследования.
4. Назначение Холина Стронг® сопровождалось редукцией общей астении и ее компонентов (физической и психической астении) с 30-го по 60 дни наблюдения, включительно, что указывает на необходимость длительного приема Холина Стронг®, не менее 3х месяцев.

#### Литература / References

1. Афанасьев В.В. Алкогольный абстинентный синдром. — СПб., «Интермедика»: 2002. Afanashev V.V. *Alkohol'nyj abstinentsnyj sindrom*. — SPb., «Intermedika»: 2002. (In Russ.).
2. Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю., Баранцевич Е.Р. Фармакология и клиническое применение холинотропных средств (руководство для врачей). — СПб., «Искусство России»: 2011. Afanashev V.V., Luk'yanova I.Yu., Barancevich E.R. *Farmakologiya i klinicheskoe primeneniye holinotropnykh sredstv (rukovodstvo dlya vrachej)*. — SPb., «Iskusstvo Rossii»: 2011. (In Russ.).

3. Вольф Н. В. Электрофизиологическое изучение холинергических механизмов миндалевидного комплекса. Автореферат дис. на соискание ученой степени кандидата биологических наук. (102). Свердлов. гос. мед. ин-т. — Свердловск: 1972.  
Volf N.V. Elektrofiziologicheskoe izuchenie holinergicheskikh mekhanizmov mindalevidnogo kompleksa. Avtoreferat dis. na soiskanie uchenoy stepeni kandidata biologicheskikh nauk. (102). Sverdl. gos. med. in-t. — Sverdlovsk: 1972. (In Russ.).
4. Денисенко П.П. Роль холинреактивных систем в регуляторных процессах. — М., «мед»: 1980.  
Denisenko P.P. Rol' holinreaktivnykh sistem v regulatorynykh processah. — М., «med»: 1980. (In Russ.).
5. Картер Р. Человеческий мозг: иллюстрированное руководство по его структуре, функциям и расстройствам. — М.: 2019.  
Karter R. Chelovecheskij mozg: illyustrirovannoe rukovodstvo po ego strukture, funkciyam i rasstrojstvam. — М.: 2019. (In Russ.).
6. Лобзин С.В., Соколова М.Г., Налькин С.А. Влияние дисфункции холинергической системы головного мозга на состояние когнитивных функций (обзор литературы). Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2017;9(4):53–58.  
Lobzin SV, Sokolova MG, Nalkin SA. Influence of brain basal cholinergic system dysfunction on the condition of cognitive functions (literature review). Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova. 2017;9(4):53–58. (In Russ.).
7. Минутко В.Л. Стратегии биомаркеров для дофаминовой терапии [minutkoclinic.com]. minutkoclinic; 2022.  
Доступно: <https://minutkoclinic.com/blog-doktora-minutko/strategii-biomarkerov-dlya-dofaminer-gicheskoy-terapii> (In Russ.).
8. Adell A., Bortolozzi A., Díaz-Mataix L., Santana N., Celada P., Artigas F. «Serotonin interaction with other transmitter systems.» In Muller "Handbook of behavioural neuroscience", — London: 2010.
9. Bonnavion P, Mickelsen L, Fujita A. Hubs and spokes of the lateral hypothalamus: cell types, circuits and behaviour. J Physiol. 2016;594(22):6443–6462.
10. Brink TC, Regenbrecht C, Demetrius L, Lehrach H, Adjaye J. Activation of the immune response is a key feature of aging in mice. Biogerontology. 2009;10(6):721–734. <https://doi.org/10.1007/s10522-009-9219-1>.
11. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. Trends in Cognitive Sciences. 2000;4(6):215–222. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01483-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01483-2)
12. Carruthers S., Hoffman B., Melmon K. Melmon and Morrelli Clinincal Pharmacology, 4<sup>th</sup> ed. McGraw—Hill Medical: 2000.
13. David D, Cristea I, Hofmann SG. Why cognitive behavioral therapy is the current gold standard of psychotherapy. Front Psychiatry. 2018;9:4.
14. Del Acro A, Ronicci J, Mora F. Prefrontal stimulation of GABAA receptors counteracts the corticolimbic hyperactivity produced by NMDA antagonists in the prefrontal cortex of the rat. Psychopharmacology. 2010;214(2):525–36. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2055-9>
15. Etkin A, Wager T. Functional Neuroimaging of Anxiety: A Meta-Analysis of Emotional Processing in PTSD, Social Anxiety Disorder, and Specific Phobia. AJP. 2007; 164:1476–1488;
16. Fuxe K, Borroto-Escuela D, Romero-Fernandez W. Extrasynaptic neurotransmission in the modulation of brain function. Front Physiol. 2012;3:136.
17. Kendell E., Koester J, Mack S. Principals of Neural sciences. 2000, 4<sup>th</sup> ed. — New York, McGraw-Hill: 2000.
18. Li X, Yu B, Sun Q, et al. Generation of a whole-brain atlas for the cholinergic system and mesoscopic projectome analysis of basal forebrain cholinergic neurons. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2018;115(2):415–420. <https://doi.org/10.1073/pnas.1703601115>.
19. Mosher CP, Zimmerman PE, Gothard KM. Neurons in the monkey amygdala detect eye contact during naturalistic social interactions. Curr Biol. 2014;24(20):2459–2464. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.08.063>
20. Normile H.J., Altman, H.J. Serotonin Influences on Cholinergic Function: Possible Interactions in Learning and Memory. In: Levin, E.D., Decker, M.W., Butcher, L.L. (eds) Neurotransmitter Interactions and Cognitive Function. Birkhäuser Boston: 1992. [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-9843-5\\_13](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-9843-5_13).
21. Pollack A, Anatomy, physiology, and pharmacology of the basal ganglia. Neurol. Clin. 2001;19(3):523–34.
22. Siegel G., Agranoff B., Alberts R. Basic Neurochemistry. Lippincott Williams and Wilkins:2000.

### Сведения об авторах

**Афанасьев Василий Владимирович** — д.м.н., профессор кафедры Скорой медицинской помощи Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47. E-mail: [sobaka\\_liza@mail.ru](mailto:sobaka_liza@mail.ru)

**Пугачева Екатерина Леонидовна** — к.м.н., доцент кафедры неврологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: fiakinsky@mail.ru

**Порхун Николай Федорович** — к.м.н., доцент кафедры неврологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. E-mail: marinacost@mail.ru

**Петрова Нелли Владимировна** — к.м.н., доцент кафедры Скорой медицинской помощи Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова. E-mail: nelli.petrova@szgmu.ru

**Климанцев Сергей Александрович** — к.м.н., доцент кафедры Скорой медицинской помощи, Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова. E-mail: kisa2003@mail.ru

Поступила 10.10.2025

Received 10.11.2025

Принята в печать 20.11.2025

Accepted 20.11.2025

Дата публикации 25.12.2025

Date of publication 25.12.2025



## Психологические характеристики микросоциального окружения как предикторы стойкости ремиссии спустя 1 год у пациентов с депрессивными и тревожными невротическими расстройствами

Бочаров В.В.<sup>1,2,3</sup>, Шишкова А.М.<sup>1</sup>, Дубинина Е.А.<sup>1,5</sup>, Щелкова О.Ю.<sup>1,2</sup>, Караваева Т.А.<sup>1,2,3,4</sup>, Андрианова А.Е.<sup>1</sup>, Черная Ю.С.<sup>1</sup>, Сарайкин Д.М.<sup>1</sup>, Буева Ю.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия

<sup>4</sup>Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup>Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

### Оригинальная статья

**Резюме.** Изучение прогностической роли отдельных компонентов семейных взаимоотношений на разных этапах становления ремиссии у пациентов с депрессивными и тревожными невротическими расстройствами, представляется значимым в контексте предотвращения неблагоприятных форм течения болезни у данного контингента.

Целью исследования явилось определение значения психологических характеристик микросоциального окружения пациентов с депрессивными и тревожными невротическими расстройствами в формировании ремиссии спустя 1 год после выписки. В исследовании приняли участие 50 пациентов (17 мужчин, 33 — женщины в возрасте от 18 до 61 года) и 50 родственников (16 мужчин, 34 женщин в возрасте от 21 до 67 лет). Спустя 1 год после выписки для обследования были доступны 49 пациентов (17 мужчин, 32 женщины). В качестве микросоциальных предикторов ремиссии на разных этапах ее формирования выступают эмоциональная поддержка, упорядоченность и иерархичность семейной системы, положительный настрой родственников в отношении лечебного процесса, общая ориентация семьи на активный досуг и разнообразие социальных связей. В то время как выраженность негативных чувств либо безразличие к больному, открытое проявление негативных чувств в семье прогностически связаны с менее благоприятной динамикой состояния и большей степенью выраженности симптомов у пациентов спустя 1 год после выписки. Эффективное ведение пациентов с депрессивными и тревожными невротическими расстройствами, требует комплексной, персонализированной стратегии, включающей социоцентрированные интервенции в семейный и социальный контекст.

**Ключевые слова:** тревога, депрессия, нарушения сна, ремиссия, родственники больных.

### Информация об авторах:

Бочаров Виктор Викторович — e-mail: bochvik@gmail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0874-4576>

Шишкова Александра Михайловна\* — e-mail: shishaspb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9707-138X>

Дубинина Елена Александровна — e-mail: trifonovahelen@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1740-6659>

Щелкова Ольга Юрьевна — e-mail: olga.psy.pu@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9444-4742>

Караваева Татьяна Артуровна — e-mail: tania\_kar@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8798-3702>

Андрианова Александра Евгеньевна — e-mail: alexsandra0013@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-9024-5960>

Черная Юлия Сергеевна — e-mail: psiheja13@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2646-2145>

Сарайкин Дмитрий Михайлович — e-mail: saraikindm@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0561-4736>

Буева Юлия Александровна — e-mail: uliabueva@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-3517-5140>

**Как цитировать:** Бочаров В.В., Шишкова А.М., Дубинина Е.А., Щелкова О.Ю., Караваева Т.А., Андрианова А.Е., Черная Ю.С., Сарайкин Д.М., Буева Ю.А. Психологические характеристики микросоциального окружения как предикторы стойкости ремиссии спустя 1 год у пациентов с депрессивными и тревожными невротическими расстройствами.

ми и тревожными невротическими расстройствами. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2025; 59:4:59-68. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-4-1154>.

**Конфликт интересов:** Бочаров В.В., Караваева Т.А. являются членами редакционной коллегии.

*Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава Российской Федерации 2024-2026 гг. (XSOZ 2024 0014).*

## Psychological characteristics of the microsocial environment as predictors of remission stability at 1 year in patients with depressive and anxiety neurotic disorders

Victor V. Bocharov<sup>1,2,3</sup>, Alexandra M. Shishkova<sup>1</sup>, Elena A. Dubinina<sup>1,5</sup>, Olga Yu. Shchelkova<sup>1,2</sup>, Tatiana A. Karavaeva<sup>1,2,3,4</sup>, Alexandra E. Andrianova<sup>1</sup>, Yulia S. Chernaya<sup>1</sup>, Dmitry M. Saraykin<sup>1</sup>, Yulia A. Bueva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State University, Russia

<sup>3</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

<sup>4</sup>N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia

<sup>5</sup>Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, Russia

### Research article

**Summary.** The study of the prognostic role of individual components of family relationships at different stages of remission in patients with depressive and anxiety neurotic disorders seems to be significant in the context of preventing adverse forms of the course of the disease in this population. The aim of the study was to determine the significance of the psychological characteristics of the microsocial environment of patients with depressive and anxiety neurotic disorders in the formation of remission 1 year after discharge. The study involved 50 patients (17 men, 33 women aged 18 to 61 years) and 50 relatives (16 men, 34 women aged 21 to 67 years). One year after the discharge 49 patients (17 men, 32 women) were available for examination. The microsocial predictors of remission at different stages of its formation are emotional support, order and hierarchy of the family system, a positive attitude of relatives towards the treatment process, the general orientation of the family towards active leisure and a variety of social ties. While the severity of negative feelings or indifference to the patient, the open manifestation of negative feelings in the family is predictively associated with less favorable dynamics of the condition and a greater degree of severity of symptoms in patients 1 year after discharge. Effective treatment of patients with depressive and anxiety neurotic disorders requires a comprehensive, personalized strategy that includes sociocentric interventions in the family and social context.

**Keywords:** anxiety, depression, sleep disorders, remission, relatives of patients.

### Information about the authors:

Victor V. Bocharov — e-mail: bochvik@gmail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0874-4576>

Alexandra M. Shishkova\* — e-mail: shishaspb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9707-138X>

Elena A. Dubinina — e-mail: trifonovahelen@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1740-6659>

Olga Yu. Shchelkova — e-mail: Olga.psy.pu@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9444-4742>

Tatiana A. Karavaeva — e-mail: tania\_kar@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8798-3702>

Alexandra E. Andrianova — e-mail: alexsandra0013@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-9024-5960>

Yulia S. Chernaya — e-mail: psiheja13@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2646-2145>

Dmitry M. Saraykin — e-mail: saraikindm@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0561-4736>

Yulia A. Bueva — e-mail: uliabueva@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-3517-5140>

**To cite this article:** Bocharov VV, Shishkova AM, Dubinina EA, Shchelkova OYu, Karavaeva TA, Andrianova AE, Chernaya YuS, Saraykin DM, Bueva YuA. Psychological characteristics of the microsocial environment as predictors of remission stability at 1 year in patients with depressive and anxiety neurotic disorders. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2025; 59:4:59-68. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-4-1154>. (In Russ.)

**Conflict of interest:** Victor V. Bocharov, Tatiana A. Karavaeva are members of the editorial board.

*The study was performed within the framework of the state assignment of the FSBI «V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology» of the Ministry of Health of the Russian Federation 2024-2026 (XSOZ 2024 0014).*

Среди пограничных психических нарушений наиболее распространены депрессивные, тревожные расстройства, а также, учитывая высокий риск коморбидности, их сочетанные формы. Поиск факторов, определяющих не только краткосрочный терапевтический ответ, но и долгосрочную устойчивость ремиссии (в частности, спустя 1 год и более после лечения) должен осуществляться, выходя за рамки чисто медицинской сферы, охватывающей клинико-терапевтических позиции, но и охватывать социальную плоскость. В настоящее время общепризнанной является необходимость системного подхода в лечении и прогнозировании клинической динамики психических расстройств, при этом при невротических расстройствах особое значение придается психосоциальным характеристикам, в том числе характеристикам микросоциального окружения.

Известно, что дисфункциональность семьи может выступать в качестве патогенетически значимого фактора при невротических расстройствах, ухудшает прогноз и качество жизни пациентов [5, 11, 12, 14, 15, 18, 23, 24, 25, 36, 37]. Вместе с тем требует более глубокого изучения прогностическая роль отдельных компонентов семейных взаимоотношений на разных этапах становления ремиссии у пациентов в ходе лечения и после выписки, что позволит определить психологические условия эффективности терапии, а также конкретные задачи в психологическом сопровождении семей пациентов с невротическими расстройствами. Целью исследования явилось определение значения психологических характеристик микросоциального окружения пациентов с депрессивными и тревожными невротическими расстройствами в формировании ремиссии спустя 1 год после выписки. Настоящая работа является продолжением исследования, направленного на прогностическую оценку состояния пациентов спустя полгода после выписки. Его результаты были отражены в предыдущей публикации [1].

### Материалы и методы

Исследование проводилось на базе отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России в 2023-2025 году. Были обследованы пациенты с депрессивными и тревожными невротическими расстройствами, а также их родственники, вовлеченные в процесс лечения. Обследование пациентов осуществлялось врачом-психиатром с применением «Шкалы общего клинического впечатления» [10] на разных этапах лечения: 1) при госпитализации; 2) за 1-2 дня перед выпиской; 3) спустя 6 месяцев после выписки; 4) спустя 1 год после выписки. Степень выраженности расстройства оценивалась по 7-балльной шкале, где 1 балл соответствует уровню «отсутствие расстройства», а 7 баллов — «чрезвычайно выраженное расстройство».

Психодиагностическое обследование родственников пациентов осуществлялось медицинским психологом однократно, в период стационарного лечения пациента. К обследованию привлекались родственники, в наибольшей степени вовлеченные в ситуацию лечения пациента. Использовались следующие методики: «Уровень эмоционального выгорания родственников» [3], «Оценка негативных последствий болезни близкого» [4], «Шкала семейного окружения» [5]. На этапе госпитализации было обследовано 50 пациентов (17 мужчин, 33 — женщины в возрасте от 18 до 61 года, медиана — 24 года) и 50 родственников (16 мужчин, 34 женщин в возрасте от 21 до 67 лет), из них 36 — матерей/отцов пациента, 14 — супругов (средний возраст родителей  $51,9 \pm 1,23$  лет, средний возраст супругов  $38,07 \pm 3,77$  лет).

В первом катамнестическом периоде — спустя 6 месяцев после выписки — была оценена тяжесть состояния всех 50 пациентов.

Во втором катамнестическом периоде — спустя 1 год после выписки — для обследования были доступны 49 пациентов (17 мужчин, 32 женщины).

Подробные данные о клинических и социально-демографических характеристиках обследованных представлены в предыдущей публикации [1].

Методы математико-статистического анализа данных. Полученные данные анализировались с использованием мер описательной статистики (частота, среднее, стандартная ошибка среднего, медиана, межквартильный размах). Нормальность распределения количественных показателей оценивалась с применением критерия Шапиро-Уилка. Сопряженность признаков оценивалась на основании критерия хи-квадрат, различия в подгруппах по количественным переменным — с использованием U-критерия Манна-Уитни. Взаимосвязь между признаками определялась с применением коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Оценка динамики показателей осуществлялась с применением критерия Уилкоксона.

### Результаты

Динамика тяжести состояния пациентов. В табл. 1 представлены результаты, отражающие динамику показателя тяжести состояния пациентов в период после выписки — спустя 6 месяцев и 1 год.

Как следует из Табл. 1, спустя 6 месяцев у большинства пациентов состояние улучшилось, однако в дальнейшем отмечалось ухудшение и возвращение показателей к уровню тяжести, зафиксированному при выписке, при этом только у 11 чел. (22,4%) спустя 1 год расстройство отсутствовало либо имели место только очень слабые симптомы. У 14 пациентов (28,6%) спустя год отмечалось ухудшение состояния по сравнению с этапом выписки, у 28 пациентов (65,3%) — ухудшение по сравнению с состоянием спустя 6 месяцев после выписки. Пациенты, состояние которых соответствовало уровням «расстройство отсутствует» или «очень слабо выраженное рас-

**Таблица 1. Динамика показателя тяжести состояния пациентов**  
**Table 1. Dynamics of the index of patients' condition severity**

| Степень выраженности расстройства | Выписка<br>N=50 | Катамнез (6 мес.)<br>N=50 | Катамнез (1 год)<br>N=49 |
|-----------------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------|
| Отсутствует                       | 0 (0%)          | 5 (10%)                   | 5 (10,2%)                |
| Очень слабо выраженное            | 7 (14%)         | 16 (32%)                  | 6 (12,2%)                |
| Слабо выраженное                  | 26 (52%)        | 27 (54%)                  | 13 (26,5%)               |
| Умеренно выраженное               | 16 (32%)        | 1 (2%)                    | 15 (30,6%)               |
| Выраженное                        | 1 (2%)          | 1 (2%)                    | 10 (20,4%)               |
| Тяжелое                           | 0 (0%)          | 0 (0%)                    | 0 (0%)                   |
| Чрезвычайно выраженное            | 0 (0%)          | 0 (0%)                    | 0 (0%)                   |

Примечание: значимость изменения показателя от выписки к катамнезу (6 мес.) на уровне  $p < 0,0001$ , значимость изменение показателя от катамнеза (6 мес.) к катамнезу (1 год) на уровне  $p = 0,002$ , изменения показателя от выписки к катамнезу (1 год) статистически не значимы.

Note: Significance of change in the index from discharge to katamnesis (6 months) at  $p < 0.0001$ , significance of change in the index from katamnesis (6 months) to katamnesis (1 year) at  $p = 0.002$ , changes in the index from discharge to katamnesis (1 year) were not statistically significant.

стройство» в катамнезе и спустя 6 месяцев, и спустя 1 год, были отнесены к группе со стойкой ремиссией. Данную группу составили 7 человек (4 мужчины, 3 женщины). Пациенты со стойкой ремиссией в катамнезе (6 мес. и 1 год) не отличались от остальных пациентов ни по одному из учетных клинических и социально-демографических параметров.

Соотношение психологических характеристик родственников и тяжести состояния пациентов спустя 1 год после выписки. Результаты психологической оценки родственников с применением методик «Уровень эмоционального выгорания родственников» [3], «Оценка негативных последствий болезни близкого» [4], «Шкала семейного окружения» [5] были представлены ранее в публикации, посвященной значению психологических характеристик родственников в прогнозе ремиссии спустя 6 месяцев после выписки [1]. По результатам корреляционного анализа не было выявлено взаимосвязи между психологическими характеристиками родственников (в период госпитализации пациента) и тяжестью состояния пациента спустя 1 год после выписки. Вместе с тем отмечалась корреляционная связь между степенью выраженности открытого выражения конфликта в семье (шкала «Конфликт» ШСО) и степенью ухудшения состояния в период с 6 месяцев до 1 года после выписки ( $r_s = 0,36$   $p = 0,01$ ).

При разделении группы по критерию совместного или раздельного проживания было установлено, что психологические характеристики родственников связаны с тяжестью состояния и его динамикой у пациентов только при совместном проживании. Так, в группе совместно проживающих с пациентом тяжесть состояния пациента спустя 1 год после выписки была связана с выраженностью негативных чувств к больному (опросник «Оценка негативных последствий болезни близкого») в период госпитализации ( $r_s = 0,38$

$p = 0,04$ ). Степень ухудшения состояния пациента в период с 6 месяцев до 1 года после выписки была связана со степенью выраженности деперсонализации («Уровень эмоционального выгорания родственников»,  $r_s = 0,37$   $p = 0,04$ ), открытого выражения конфликта («Шкала семейного окружения»,  $r_s = 0,41$   $p = 0,02$ ), негативных чувств к больному («Оценка негативных последствий болезни близкого»,  $r_s = 0,36$   $p = 0,05$ ) в период госпитализации у родственников.

Соотношение психологических характеристик родственников и стойкости ремиссии у пациентов. Результаты сравнения характеристик отношения к болезни близкого и восприятия семейной ситуации у родственников пациентов со стойкой и нестойкой ремиссией в катамнезе представлены в Табл. 2.

Как следует из Табл. 2, отношение родственников пациентов со стойкой ремиссией имело специфику, которая заключалась в переживании большей уверенности в своей способности эффективно решать задачи, связанные с лечением, а также в восприятии членов своей семьи как социальной активных, имеющих разнообразные увлечения и хобби, включенных во внесемейные социальные связи. Также на уровне тенденции отмечается более высокий уровень энергии и сил. Таким образом, более высокий уровень самоэффективности в лечении пациента и более выраженная ориентация в семье на активный отдых могут рассматриваться в качестве предикторов стойкой ремиссии спустя 6 мес. — 1 год у пациентов с аффективными и невротическими расстройствами.

## Обсуждение

Настоящее исследование является продолжением исследования роли психологических характеристик родственников в формировании ремис-

**Таблица 2. Психологические характеристики родственников пациентов со стойкой и нестойкой ремиссией в катамнезе**  
**Table 2. Psychological characteristics of relatives of patients with persistent and non-persistent remission in catamnesis**

| Параметр   | Родственники пациентов с нестой-<br>кое ремиссией в катамнезе<br>(6 мес.- 1 год после выписки)<br>(n=42) |                           | Родственники пациентов со стой-<br>кой ремиссией в катамнезе<br>(6 мес.— 1 год после выписки)<br>(n=7) |                           | p     |
|--|--|---------------------------|--|---------------------------|-------|
|  | Me   | Меж-квартильный<br>размах | Me   | Меж-квартильный<br>размах |       |
| «Уровень эмоционального выгорания родственников» |  |                           |  |                           |       |
| Энергия  | 11   | 5                         | 13   | 4                         | 0,056 |
| Наполненность смыслом                            | 11   | 5                         | 12   | 5                         | 0,302 |
| Ресурс   | 20,5   | 8                         | 25   | 6                         | 0,094 |
| Самозффективность в лече-<br>нии родственника    | 22   | 8                         | 27   | 6                         | 0,016 |
| Истощение  | 13,5   | 13                        | 11   | 15                        | 0,647 |
| Деперсонализация                                 | 8,5  | 15                        | 5  | 15                        | 0,188 |
| Деструктивная разрядка на-<br>пряжения           | 9,5  | 11                        | 7  | 13                        | 0,224 |
| Редукция достижений                              | 19   | 14                        | 13   | 21                        | 0,057 |
| «Шкала семейного окружения»                      |  |                           |  |                           |       |
| Сплоченность                                     | 6  | 3                         | 7  | 4                         | 0,908 |
| Экспрессивность                                  | 5,5  | 3                         | 6  | 3                         | 0,234 |
| Конфликт   | 2  | 3                         | 2  | 4                         | 0,851 |
| Независимость                                    | 5  | 2                         | 5  | 1                         | 0,584 |
| Ориентация на достижения                         | 5,5  | 3                         | 5  | 2                         | 0,674 |
| Интеллектуально-культурная<br>ориентация         | 5  | 3                         | 6  | 2                         | 0,114 |
| Ориентация на активный<br>отдых                  | 4  | 3                         | 6  | 3                         | 0,005 |
| Морально-нравственные<br>аспекты                 | 4  | 3                         | 5  | 3                         | 0,118 |
| Организация                                      | 6  | 3                         | 6  | 4                         | 0,784 |
| Контроль   | 2  | 2                         | 3  | 3                         | 0,476 |

Примечание: различий по методике «Оценка негативных последствий болезни близкого» выявлено не было.

Note: No differences were found for the "Assessment of negative consequences of a loved one's illness" technique.

сии у пациентов с депрессивными и тревожными невротическими расстройствами [1]. В предыдущей работе были получены результаты, свидетельствующие о том, что на этапе стационарного лечения более благоприятная клиническая динамика наблюдается у пациентов, родственники которых обеспечивают эмоциональную поддержку больному. В более отдаленной перспективе (от выписки до 6 мес.) большее значение в поддержании ремиссии приобретает упорядоченность и иерархичность семейных отношений, внимание к вопросам морали и нравственности.

Настоящее исследование дополняет эти результатами данными о роли психологических харак-

теристик родственников в формировании ремиссии в период от полугода до года после выписки. Прежде всего, в настоящем исследовании было установлено, что после выписки за существенным улучшением состояния пациентов в первые полгода следует период отрицательной динамики и общего ухудшения состояния. Так, у 20,4% спустя год отмечается выраженная симптоматика расстройства (по сравнению с 2% при выписке и спустя полгода), у 28,6% состояние более тяжелое, чем при выписке. Полученные результаты в целом согласуются с данными других авторов о риске рецидивов при депрессивных и тревожных расстройствах. Так, по разным оценкам, риск реци-

дива при депрессии может достигать 50% [2, 6, 17, 29, 30, 31], при тревожных — варьирует в пределах от 2 до 33% в зависимости от вида расстройства и терапии, а также от способа операционализации рецидива [8, 26, 27].

Многочисленные эмпирические исследования, систематические обзоры и мета-анализы свидетельствуют о чрезвычайно высокой распространенности коморбидности между депрессивными и тревожными расстройствами [32]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что сочетанная патология встречается чаще изолированных форм, затрагивая более 50-60% пациентов с депрессией (и наоборот). Коморбидность является установленным негативным прогностическим фактором, усугубляющим симптоматику каждого расстройства и ухудшающим общее функционирование [21]. Ключевое клиническое значение имеет влияние коморбидности на терапевтический ответ и долгосрочный исход. Она ассоциирована с повышенной резистентностью как к фармакотерапии, так и к доказательными психотерапевтическими методами. Даже после достижения ремиссии коморбидность служит предиктором высокого риска рецидива и ухудшения состояния в отдаленном периоде [22]. Пациенты демонстрируют повышенные показатели регоспитализации, потребность в частых визитах и стойкие функциональные нарушения. Примечательно, в связи с этим, результаты исследования Keitner et al. [20], продемонстрировавших динамику как психического статуса, так и семейного функционирования в течение года после выписки пациентов с депрессивными расстройствами. Было показано, что улучшение семейных отношений в первые полгода после выписки сменяется их постепенным ухудшением, что может быть соотнесено и с клинической динамикой. При этом отмечается, что наиболее благоприятный прогноз имеют пациенты из функциональных семей. К аналогичным выводам приходят и другие авторы, подчеркивающие значение поддерживающих семейных взаимоотношений как фактора, влияющего на клиническую динамику у пациентов с депрессивными расстройствами [7, 9, 19].

В настоящем исследовании было установлено, что прогностическим фактором неблагоприятной динамики и большей выраженности симптомов расстройства у пациентов спустя год после выписки является напряженность негативных чувств по отношению к ним у их родственников и более высокие показатели открытого проявления конфликта в семье. С другой стороны, установлено, что семейный контекст у пациентов со стойкой ремиссией имеет специфические характеристики, не ограничивающиеся положительным эмоциональным фоном. При этом, если в перспективе 6 месяцев, по данным предыдущего исследования [1], наибольшее значение имеет упорядоченность и иерархичность семейной системы, внимание к аспектам морали и нравственности, то, как показало настоящее исследование, в перспективе 1 год важное прогностическое значение имеет уве-

ренность родственников в своей эффективности при решении задач, связанных с лечением, а также ориентация семьи на активный отдых, вовлеченность в разнообразные виды деятельности и социальные контакты.

Полученные результаты акцентируют внимание на социальных связях, разнообразии деятельности, положительных эмоциях, связанных с деятельностью, физической активности как ресурсах восстановления и поддержания психического здоровья и формирования стойкой ремиссии. Так, например, в метааналитическом исследовании, включавшим данные 5 масштабных лонгитюдных исследований (N=93263) [28], было установлено, что у лиц в возрасте 65 лет и старше наличие хобби прогностически связано с меньшей выраженностью депрессивных симптомов, более высокими самооценками здоровья, счастья и удовлетворенности жизнью. Близкие результаты были получены и в более молодых возрастных группах [13, 34]. Доказанным является положительный эффект регулярных физических упражнения при депрессии и тревожных расстройствах [16, 33]. Наконец, в ряде исследований подтверждено значение социальной интеграции, вовлеченности в социальные связи и субъективно оцениваемой социальной поддержки как предиктора положительной динамики при депрессии [35]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о важной роли психологических характеристик микросоциального окружения как предикторов ремиссии на разных этапах ее формирования с акцентом на его разных аспектах, таких как эмоциональная поддержка, упорядоченность и иерархичность семейной системы, положительный настрой родственников в отношении лечебного процесса, общая ориентация семьи на активный досуг и разнообразие социальных связей. Хотя комбинация фармакотерапии и психотерапии является доказанным общепризнанным подходом, ее эффективность для формирования устойчивой долгосрочной ремиссии может быть недостаточной.

Учитывая роль межличностных факторов в поддержании симптоматики и рецидивировании, критически важными становятся социоцентрированные интервенции, направленные на семейное окружение и социальную сеть пациента. Психологическое просвещение семьи способствует пониманию расстройств, снижению стигмы и критики (фактор High Expressed Emotion — установленный предиктор рецидива), а также обучению поддерживающим коммуникативным стратегиям. Системная семейная терапия может корректировать дисфункциональные паттерны взаимодействия, усугубляющие симптомы. Вовлечение партнера (парная терапия) или групп взаимопомощи создает поддерживающий социальный буфер, повышает приверженность лечению и улучшает социальное функционирование — ключевые факторы устойчивой ремиссии.

Таким образом, эффективное ведение пациентов с депрессивными и тревожными расстрой-

ствами, а также при их коморбидности требует комплексной, персонализированной стратегии, интегрирующей тщательно подобранную фармакотерапию, адаптированную психотерапию (фокусирующуюся на общих трансдиагностических механизмах) и обязательные социоцентрированные интервенции в семейный и социальный контекст.

### Выводы

Состояние пациентов с тревожными и депрессивными невротическими расстройствами в течение 1 года после выписки характеризуется определенной динамикой, проявляющейся тенденцией к улучшению по сравнению с этапом выписки в первые полгода и последующим возвращением к уровню, соответствующему этапу выписки. Только 14% пациентов достигают стойкой ремиссии (очень слабой выраженности или полного отсутствия симптомов расстройства и спустя 6 месяцев, и спустя 1 год после выписки).

Психологические характеристики родственников особо значимы для формирования прогноза состояния пациента в катамнезе при совместном

проживании. Большая выраженность негативных чувств либо безразличие к больному, открытое проявление негативных чувств в семье прогностически связаны с менее благоприятной динамикой состояния и большей степенью выраженности симптомов у пациентов спустя 6 мес.—1 год после выписки.

Наиболее высока вероятность достижения стойкой ремиссии (в катамнестическом периоде 6 мес.—1 год) у пациентов, родственники которых характеризуются уверенностью в своей способности решать задачи, связанные с лечением пациента, а также вовлеченностью в различные виды деятельности и социальное взаимодействие.

Выявленные взаимосвязи психологических характеристик микросоциального окружения (особенностей микроклимата, семейной организации, вовлеченности во взаимодействие с пациентом) и показателей формирования ремиссий пациентов с тревожными и депрессивными невротическими расстройствами подчеркивают важную роль психологического сопровождения семьи больного не только на этапе стационарного лечения, но и после выписки из стационара для предотвращения неблагоприятных форм течения болезни.

### Литература / References

1. Бочаров В.В., Шишкова А.М., Дубинина Е.А., Караваева Т.А., Старунская Д.А., Черная Ю.С., Сарайкин Д.М., Винникова А.Ю. Психологические характеристики микросоциального окружения как предикторы ремиссии у пациентов с депрессивными и тревожными невротическими расстройствами. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2024;58(4-2):65-77.  
Bocharov VV, Shishkova AM, Dubinina EA, Karavaeva TA, Starunskaya DA, Chernaya YuS, Saraykin DM, Vinnikova AY. Psychological characteristics of the microsocial environment as predictors of remission in patients with depressive and anxiety neurotic disorders. *Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2024;58(4-2):65-77. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1013>
2. Вельтищев Д.Ю., Ковалевская О.Б., Серавина О.Ф. Факторы риска и профилактика рецидивности депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(6):120-125.  
Vel'tishchev DYU, Kovalevskaya OB, Seravina OF. Risk factors and prevention of depression recurrence. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(6):120-125. (In Russ.).
3. Шишкова А.М., Бочаров В.В., Стрижицкая О.Ю., Вукс А.Я. Психометрические характеристики методики «Уровень эмоционального выгорания родственников». *Консультативная психология и психотерапия*. 2021; 29(2): 100–118.  
Shishkova AM, Bocharov VV, Strizhitskaya OYu, Vuks AY. Psychometric characteristics of the «Level of Emotional Burnout in Relatives» method. *Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya*. 2021;29(2):100–118. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17759/cpp.2021290205>
4. Шишкова А.М., Бочаров В.В., Черная Ю.С. Многомерная система оценки негативных последствий болезни близкого у родственников больных с аддиктивными расстройствами: методические рекомендации. *Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы: сборник методических рекомендаций*. Санкт-Петербург.: КОСТА, 2021; Вып.4.  
Shishkova A.M., Bocharov V.V., Chernaya Yu.S. Mnogomernaya sistema ocenki negativnykh posledstvij bolezni blizkogo u rodstvennikov bol'nykh s addiktivnymi rasstrojstvami metodicheskie rekomendacii. *Diagnostika i lechenie psichicheskikh i narkologicheskikh rasstrojstv: sovremennye podhody: sbornik metodicheskikh rekomendacij*. Sankt-Peterburg.: KOSTA, 2021; Vyp.4. (In Russ.).
5. Эйдемиллер Э.Г., Добряков И.В., Никольская И.М. Семейный диагноз и семейная психотерапия: учебное пособие для системы послевузовского образования врачей. Издание 2-е, исправленное и дополненное. Санкт-Петербург: Речь, 2006.  
Ejdemiller E.G., Dobryakov I.V., Nikol'skaya I.M. Se mejnyj diagnoz i semejnaya psihoterapiya: uchebnoe posobie dlya sistemy poslevuzovskogo obrazovaniya vrachej. *Izdanie 2-e, ispravlennoe i dopolnennoe*. Sankt-Peterburg: Rech', 2006. (In Russ.).
6. Agosti V. One year clinical and psychosocial outcomes of early-onset chronic depression. *J Affect Disord*. 1999;54(1-2):171-5.

- [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(98\)00040-8](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(98)00040-8)
7. Backs-Dermott BJ, Dobson KS, Jones SL. An evaluation of an integrated model of relapse in depression. *J Affect Disord.* 2010;124(1-2):60-7. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.11.015>
  8. Bruce SE, Yonkers KA, Otto MW, Eisen JL, Weisberg RB, Pagano M, Shea MT, Keller MB. Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder: a 12-year prospective study. *Am J Psychiatry.* 2005;162(6):1179-87. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.6.1179>
  9. Buckman JEJ, Saunders R, O'Driscoll C, Cohen ZD, Stott J, Ambler G, Gilbody S, Hollon SD, Kendrick T, Watkins E, Wiles N, Kessler D, Chari N, White IR, Lewis G, Pilling S. Is social support pre-treatment associated with prognosis for adults with depression in primary care? *Acta Psychiatr Scand.* 2021;143(5):392-405. <https://doi.org/10.1111/acps.13285>
  10. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont).* 2007;4(7):28-37.
  11. Buus N, Petersen A, McPherson S, Meadows G, Brand G, Ong B. The relatives of people with depression: A systematic review and methodological critique of qualitative studies. *Fam Process.* 2023;63(3):1469-1483. <https://doi.org/10.1111/famp.12927>
  12. Chen P, Harris KM. Association of Positive Family Relationships With Mental Health Trajectories From Adolescence to Midlife. *JAMA Pediatr.* 2019;1173(12):e193336. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.3336>
  13. Fancourt D, Opher S, de Oliveira C. Fixed-Effects Analyses of Time-Varying Associations between Hobbies and Depression in a Longitudinal Cohort Study: Support for Social Prescribing? *Psychother Psychosom.* 2020;89(2):111-113. <https://doi.org/10.1159/000503571>
  14. Girdhar A, Patil R. Caregivers' Burden in Patients With Bipolar Disorder and Schizophrenia and Its Relationship With Anxiety and Depression in Caregivers: A Narrative Review. *Cureus.* 2023;15(10):e47497. <https://doi.org/10.7759/cureus.47497>
  15. Guerrero-Muñoz D, Salazar D, Constain V, Perez A, Pineda-Cañar CA, García-Perdomo HA. Association between Family Functionality and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Korean J Fam Med.* 2021;42(2):172-180. <https://doi.org/10.4082/kjfm.19.0166>
  16. Henriksson M, Wall A, Nyberg J, Adiels M, Lundin K, Bergh Y, Eggertsen R, Danielsson L, Kuhn HG, Westerlund M, David Åberg N, Waern M, Åberg M. Effects of exercise on symptoms of anxiety in primary care patients: A randomized controlled trial. *J Affect Disord.* 2022;15:297:26-34. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.006>
  17. Hirschfeld RM. Clinical importance of long-term antidepressant treatment. *Br J Psychiatry Suppl.* 2001;42:4-8. <https://doi.org/10.1192/bjp.179.42.s4>
  18. Kalra H, Kamath P, Trivedi JK, Janca A. Caregiver burden in anxiety disorders. *Curr Opin Psychiatry.* 2008;21(1):70-3. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3282f2dfca>
  19. Kamen C, Cosgrove V, McKellar J, Cronkite R, Moos R. Family support and depressive symptoms: a 23-year follow-up. *J Clin Psychol.* 2011;67(3):215-23. <https://doi.org/10.1002/jclp.20765>
  20. Keitner GI, Ryan CE, Miller IW, Kohn R, Bishop DS, Epstein NB. Role of the family in recovery and major depression. *Am J Psychiatry.* 1995;152(7):1002-8. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.7.1002>
  21. Keller MB. Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond. *JAMA.* 2003;289(23):3152-60. <https://doi.org/10.1001/jama.289.23.3152>
  22. Kelly KM, Mezuk B. Predictors of remission from generalized anxiety disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2017;208:467-474. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.042>
  23. Kiecolt-Glaser JK, Wilson SJ. Lovesick: How Couples' Relationships Influence Health. *Annu Rev Clin Psychol.* 2017;8:13:421-443. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816-045111>
  24. Kronmüller KT, Backenstrass M, Victor D, Postelnicu I, Schenkenbach C, Joest K, Fiedler P, Mundt C. Quality of marital relationship and depression: results of a 10-year prospective follow-up study. *J Affect Disord.* 2011;128(1-2):64-71. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.06.026>
  25. Leach LS, Butterworth P. Depression and anxiety in early adulthood: consequences for finding a partner, and relationship support and conflict. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2020;29:e141. <https://doi.org/10.1017/S2045796020000530>
  26. Levy HC, O'Bryan EM, Tolin DF. A meta-analysis of relapse rates in cognitive-behavioral therapy for anxiety disorders. *J Anxiety Disord.* 2021;81:102407. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2021.102407>
  27. Lorimer B, Kellett S, Nye A, Delgadillo J. Predictors of relapse and recurrence following cognitive behavioural therapy for anxiety-related disorders: A systematic review. *Cognitive Behaviour Therapy.* 2021;50(1):1-18. <https://doi.org/10.1080/16506073.2020.1812709>
  28. Mak HW, Noguchi T, Bone JK, Wels J, Gao Q, Kon-do K, Saito T, Fancourt D. Hobby engagement and mental wellbeing among people aged 65 years and older in 16 countries. *Nat Med.* 2023;29(9):2233-2240. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02506-1>
  29. Monroe SM, Harkness KL. Is depression a chronic mental illness? *Psychol Med.* 2012;42(5):899-902. <https://doi.org/10.1017/S0033291711002066>



30. Monroe SM, Harkness KL. Recurrence in Major Depression: A Conceptual Analysis. *Psychol Rev.* 2011;118(4):674. <https://doi.org/10.1037/a0025190>
31. Nuggerud-Galeas S, Sáez-Benito Suescun L, Berenguer Torrijo N, Sáez-Benito Suescun A, Aguilar-Latorre A, Magallón Botaya R, Oliván Blázquez B. Analysis of depressive episodes, their recurrence and pharmacologic treatment in primary care patients: A retrospective descriptive study. *PLoS One.* 2020;15(5):e0233454. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233454>
32. Plana-Ripoll O, Pedersen CB, Holtz Y, et al. Exploring Comorbidity Within Mental Disorders Among a Danish National Population. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(3):259-270. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.3658>
33. Ross RE, VanDerwerker CJ, Saladin ME, Gregory CM. The role of exercise in the treatment of depression: biological underpinnings and clinical outcomes. *Mol Psychiatry.* 2023;28(1):298-328. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01819-w>
34. Theorell T, Nyberg A. Cultural activity at work: reciprocal associations with depressive symptoms in employees. *Int Arch Occup Environ Health.* 2019;92(8):1131-1137. <https://doi.org/10.1007/s00420-019-01452-1>
35. van den Brink RHS, Schutter N, Hanssen DJC, Elzinga BM, Rabeling-Keus IM, Stek ML, Comijs HC, Penninx BWJH, Oude Voshaar RC. Prognostic significance of social network, social support and loneliness for course of major depressive disorder in adulthood and old age. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2018;27(3):266-277. <https://doi.org/10.1017/S2045796017000014>
36. Whisman MA, Robustelli BL, Labrecque LT. Specificity of the Association between Marital Discord and Longitudinal Changes in Symptoms of Depression and Generalized Anxiety Disorder in the Irish Longitudinal Study on Ageing. *Fam Process.* 2018;57(3):649-661. <https://doi.org/10.1111/famp.12351>
37. Wong JJ, Frost ND, Timko C, Heinz AJ, Cronkite R. Depression and family arguments: disentangling reciprocal effects for women and men. *Fam Pract.* 2020;37(1):49-55. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmz048>

### Сведения об авторах

**Бочаров Виктор Викторович** — к.пс.н., доцент, руководитель лаборатории клинической психологии и психодиагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» (Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3); доцент кафедры психологии кризисных и экстремальных ситуаций ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9). доцент, кафедра общей и прикладной психологии с курсом медико-биологических дисциплин, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», (Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2). E-mail: bochvik@gmail.ru

**Шишкова Александра Михайловна** — к.пс.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психодиагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: shishaspb@mail.ru

**Дубинина Елена Александровна** — к.пс.н., доцент, научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психодиагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, доцент кафедры клинической психологии и психологической помощи ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена» (Россия, 191186, Санкт-Петербург, набережная реки Мойки, 48). E-mail: trifonovahelen@yandex.ru

**Щелкова Ольга Юрьевна** — д.пс.н., профессор, профессор с возложенным исполнением обязанностей заведующего кафедрой медицинской психологии и психофизиологии Санкт-Петербургского государственного университета; старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: olga.psy.ru@mail.ru

**Каравасева Татьяна Артуровна** — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева», профессор кафедры медицинской психологии и психофизиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», профессор кафедры общей и прикладной психологии с курсами медико-биологических дисциплин и педагогики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» (Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2); ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» (Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68). E-mail: tania\_kar@mail.ru.

**Андреанова Александра Евгеньевна** — младший научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: alexsandra0013@gmail.com

**Черная Юлия Сергеевна** — младший научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психодиагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: psiheja13@mail.ru

**Сарайкин Дмитрий Михайлович** — младший научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психодиагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева». E-mail: saraikindm@yandex.ru

**Буева Юлия Александровна** — лаборант-исследователь лаборатории клинической психологии и психодиагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: uliabueva@gmail.com

Поступила 10.06.2025

Received 10.06.2025

Принята в печать 10.10.2025

Accepted 10.10.2025

Дата публикации 25.12.2025

Date of publication 25.12.2025

## Специфические для генотипа результаты терапии алкогольной зависимости: DRD4 для эффективности цианамида и DRD2 для реакции на плацебо

Кибитов А.О.<sup>1,2</sup>, Рыбакова К.В.<sup>1</sup>, Колесников Д.В.<sup>1</sup>, Скурат Е.П.<sup>1</sup>, Крупицкий Е.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Россия

### Оригинальная статья

**Резюме.** Актуальность: Фармакогенетические маркеры представляют собой перспективный инструмент для персонализированного подхода к лечению алкогольной зависимости (АЗ). Предшествующие исследования с использованием доминантных моделей выявили ряд ассоциаций полиморфизмов в генах дофаминовой системы с эффективностью терапии дисульфирамом и цианамидом, однако, не позволили оценить влияние отдельных генотипов.

**Цель:** изучить ассоциации конкретных генотипов патогенетической панели фармакогенетических маркеров с эффективностью дисульфирама и цианамида для стабилизации ремиссии у пациентов с АЗ. Методы: Фармакогенетическое исследование проведено на основе 12-недельного двойного слепого рандомизированного сравнительного плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности и переносимости дисульфирама и цианамида в терапии АЗ. В исследование было включено 150 пациентов с АЗ (ср. возраст — 40,65±1,09 лет, 19,3% женщин), которые были рандомизированы в три группы терапии: дисульфирам, цианамид и плацебо. Генетическая панель включала 15 полиморфных локусов в 9 генах, связанных с дофаминовой и опиоидной системами, а также кластера фермента альдегиддегидрогеназы. Результаты: Обнаружена связь гомозиготного генотипа CC по rs1800955 в гене дофаминового рецептора типа 4 (DRD4) с более длительным удержанием в программе терапии в группе пациентов, получавших цианамид (тенденция на границе значимости,  $p=0,052$ ). В то же время, гомозиготный генотип AA по rs6275 в гене дофаминового рецептора типа 2 (DRD2) был ассоциирован с повышенным риском быстрого выбывания из терапии в группе плацебо ( $p=0,015$ ). Заключение: выявлены предварительные фармакогенетические маркеры эффективности лечения алкогольной зависимости на уровне отдельных генотипов, что оптимально для применения результатов фармакогенетического исследования в практической медицине. После валидации они могут быть использованы для стратификации пациентов и оптимизации персонализированной терапии.

**Ключевые слова:** алкогольная зависимость, фармакотерапия, сенситизирующая терапия, дисульфирам, цианамид, генетика, фармакогенетика, дофамин.

### Информация об авторах:

Кибитов Александр Олегович\* — e-mail: [druggen@mail.ru](mailto:druggen@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>

Рыбакова Ксения Валерьевна — e-mail: [kvrybakova@yandex.ru](mailto:kvrybakova@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-1797-1121>

Колесников Дмитрий Александрович — e-mail: [dmitrikolesnikov99@gmail.com](mailto:dmitrikolesnikov99@gmail.com)

Скурат Евгения Петровна — e-mail: [skuratevgenia@gmail.com](mailto:skuratevgenia@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-9734-5344>

Крупицкий Евгений Михайлович — e-mail: [kruenator@gmail.com](mailto:kruenator@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-0529-4525>

**Как цитировать:** Кибитов А.О., Рыбакова К.В., Колесников Д.А., Скурат Е.П., Крупицкий Е.М. Специфические для генотипа результаты терапии алкогольной зависимости: DRD4 для эффективности цианамида и DRD2 для реакции на плацебо. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2025; 59:4:69-79. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-4-1188>.

**Конфликт интересов:** А.О. Кибитов является заместителем главного редактора.

*Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава Российской Федерации 2024-2026 гг. (XSOZ 2024 0014).*



## Genotype-Specific Treatment Outcomes in Alcohol Dependence: DRD4 for Cyanamide effect and DRD2 for Placebo Response

Alexander O. Kibitov<sup>1,2</sup>, Ksenia V. Rybakova<sup>1</sup>, Dmitry A. Kolesnikov<sup>1</sup>, Evgenia P. Skurat<sup>1</sup>, Evgeny M. Krupitsky<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology,  
St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia

### Research article

**Summary.** Pharmacogenetic markers are a promising tool for a personalized approach to treating alcohol dependence (AD). Previous studies using dominant models have identified several associations between polymorphisms in dopamine system genes and the efficacy of disulfiram and cyanamide therapy, but they did not allow for an evaluation of the influence of individual genotypes. **Objective:** To study the associations of specific genotypes from a pathogenetic panel of pharmacogenetic markers with the efficacy of disulfiram and cyanamide for stabilizing remission in patients with AD. **Methods:** The pharmacogenetic study was based on a 12-week, double-blind, randomized, comparative, placebo-controlled clinical trial on the efficacy and tolerability of disulfiram and cyanamide in AD therapy. The study included 150 detoxified patients with AD (mean age 40.65±1.09 years, 19.3% women) who were randomized into three treatment groups: disulfiram, cyanamide, and placebo. The genetic panel included 15 polymorphic loci in 9 genes related to the dopamine and opioid systems, as well as the aldehyde dehydrogenase enzyme cluster. **Results:** The homozygous CC genotype of rs1800955 in the dopamine receptor type 4 (*DRD4*) gene was associated with longer retention in the treatment program for patients receiving cyanamide (tendency at the border of significance,  $p=0.052$ ). At the same time, the homozygous AA genotype of rs6275 in the dopamine receptor type 2 (*DRD2*) gene was associated with a higher risk of rapid dropout from therapy in the placebo group ( $p=0.015$ ). **Conclusion:** Preliminary pharmacogenetic markers for the efficacy of alcohol dependence treatment have been identified at the level of specific genotypes. This approach is optimal for the practical application of pharmacogenetic research in clinical medicine. After validation, these markers can be used for patient stratification and the optimization of personalized therapy.

**Keywords:** alcohol dependence, pharmacotherapy, sensitizing therapy, disulfiram, cyanamide, genetics, pharmacogenetics, dopamine.

### Information about the authors:

Alexander O. Kibitov\* — e-mail: druggen@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>

Ksenia V. Rybakova — e-mail: kvrybakova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1797-1121>

Dmitry A. Kolesnikov — e-mail: dmitrikolesnikov99@gmail.com

Evgenia P. Skurat — e-mail: skuratevgenia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9734-5344>

Evgeny M. Krupitsky — e-mail: kruenator@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0529-4525>

**To cite this article:** Kibitov AO, Rybakova KV, Skurat EP, Kolesnikov DA, Krupitsky EM. Genotype-Specific Treatment Outcomes in Alcohol Dependence: DRD4 for Cyanamide effect and DRD2 for Placebo Response. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2025; 59:4:69-79. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-4-1188>. (In Russ.)

**Conflict of interests:** Alexander O. Kibitov — Deputy Editor-in-Chief.

*The study was performed within the framework of the state assignment of the FSBI «V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology» of the Ministry of Health of the Russian Federation 2024-2026 (XSOZ 2024 0014).*

**А**лкогольная зависимость (АЗ) является распространённым заболеванием и поражает в течение жизни до 10-15% популяции, вносит значительный вклад в инвалидизацию, увеличивает риск соматических заболеваний и повышает уровень смертности [32]. Лечение АЗ требует значительных государственных расходов, что подчёркивает важность повышения эффективности терапии для снижения этих затрат. Эффективность психофармакотерапии АЗ остаётся низкой: стойкая ремиссия продолжительностью от 12 месяцев достигается лишь у 10–12% пациентов [9, 12, 27]. Основными проблемами являются

низкий комплаенс и высокая частота рецидивов [9]. Значительная вариабельность терапевтического эффекта, не зависящая от клинико-демографических характеристик пациента или схем лечения, предполагает важную роль генетических и фармакогенетических факторов [3, 24]. В связи с этим актуальным направлением является стратификация пациентов на основе фармакогенетических маркеров для повышения эффективности терапии [3, 10, 25].

Патофизиологическая основа этиологии и патогенеза алкогольной зависимости (АЗ) связана с нарушениями обмена дофамина (ДА) в мезо-

кортиколимбической системе, ключевой части «системы награды» мозга (reward system) [1, 2, 31]. Гены, контролирующие дофаминергическую систему, имеют важное значение для изучения как механизмов риска формирования АЗ, так и вариантов ответа на терапию [4, 20, 22]. Учитывая физиологическую близость и взаимосвязь дофаминовой и эндогенной опиоидной систем в ЦНС [21], представляется логичным комплексное исследование полиморфизмов генов обеих систем. Система «награды» мозга, находящаяся под сильным генетическим контролем, играет ключевую роль в формировании постабстинентных расстройств, которые актуализируют патологическое влечение к психоактивным веществам (ПАВ) и повышают риск срыва. Также она участвует в регуляции ответа на стресс и механизмах рецидива аддиктивного поведения [4]. Сенсибилизирующая терапия — традиционное направление психофармакотерапии алкогольной зависимости (АЗ), основанное на применении препаратов, которые резко повышают чувствительность организма к алкоголю. Это затрудняет его употребление и формирует условно-рефлекторную реакцию избегания [27]. Наиболее распространёнными препаратами с умеренной эффективностью для стабилизации ремиссии и профилактики рецидивов являются дисульфирам (антабус) и цианамид, обладающие схожими, но не идентичными фармакологическими механизмами [19, 26].

Дисульфирам является необратимым ингибитором фермента альдегиддегидрогеназы, который метаболизирует токсичный метаболит алкоголя — ацетальдегид. Употребление алкоголя на фоне приёма дисульфирама приводит к резкому повышению концентрации ацетальдегида и вызывает реакцию «дисульфирам-этанол». Она проявляется тошнотой, рвотой, покраснением кожи, потливостью, гипотензией, тахикардией, а в редких случаях может привести к сердечно-сосудистому коллапсу [26]. Кроме того, дисульфирам также ингибирует фермент дофамин-бета-гидроксилазу (DBH), который преобразует дофамин в норадреналин. Это может влиять на дофаминовую нейромедиацию и, как следствие, на эффективность терапии алкогольной зависимости. DBH играет ключевую роль в «сопряжении» норадреналиновой и дофаминовой нейромедиаторных систем, что особенно важно, учитывая роль норадреналина в формировании тяжёлых соматических симптомов при синдроме отмены алкоголя [4]. В отличие от дисульфирама, цианамид является обратимым ингибитором альдегиддегидрогеназы, но не ингибирует фермент DBH [17] и не нарушает дофаминергическую нейромедиацию.

Учитывая значительную межиндивидуальную вариабельность терапевтического эффекта и существенный вклад генетических факторов (45–60%) в этиопатогенез алкогольной зависимости (АЗ) [4], можно предположить наличие генетических маркеров, связанных с эффективностью сенсибилизирующей терапии. В настоящее время нет убедительных данных о влиянии генов систем

биотрансформации (фармакокинетика) на эффективность дисульфирама и цианамида. Вероятно, генетические различия в фармакодинамических системах могут играть ключевую роль в эффективности лечения. При этом, поскольку дисульфирам и цианамид имеют разные фармакологические мишени, фармакогенетические эффекты фармакодинамических систем могут отличаться.

В качестве гипотезы нашего исследования мы предположили, что: 1) эффективность дисульфирама и цианамида может различаться, поскольку дисульфирам, в отличие от цианамида, активно влияет на дофаминовую нейромедиацию; 2) эти различия в эффективности могут быть связаны с генетическими полиморфизмами генов, контролирующих дофаминовую нейромедиацию; 3) существует возможность выявления общих или специфических генетических маркеров, определяющих эффективность этих двух препаратов в сенсибилизирующей терапии алкогольной зависимости.

Ранее нами был проведён анализ ассоциаций фармакогенетических маркеров в составе патогенетической панели с использованием доминантной модели и в целом подтверждена гипотеза исследования [7]. Фармакогенетический анализ базировался на данных двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования, изучавшего эффективность и переносимость дисульфирама и цианамида при лечении алкогольной зависимости [11]. Преимуществами исследования являются строгий подход к формированию клинических фенотипов, проспективный дизайн, позволяющий оценить истинные терапевтические эффекты, и анализ амбулаторного контингента в естественных условиях.

Используя доминантную модель, три генотипа для каждого полиморфизма были преобразованы в две генетические группы: носители минорного аллеля (гетеро- и гомозиготы) и гомозиготы по мажорному аллелю. Этот подход позволил оценить общий эффект минорного аллеля, но не дал точной информации о влиянии одной или двух его копий. Кроме того, для применения результатов фармакогенетического исследования в практической медицине необходимо оценить эффекты конкретного генотипа у конкретного пациента. В связи с этим мы предприняли попытку провести анализ ассоциаций отдельных генотипов фармакогенетических маркеров с эффективностью цианамида и дисульфирама. Подобных исследований в отношении эффективности и переносимости дисульфирама и цианамида при лечении алкогольной зависимости ранее не было проведено.

**Цель исследования:** провести анализ ассоциаций отдельных генотипов фармакогенетических маркеров в составе патогенетической панели с показателями эффективности дисульфирама и цианамида для стабилизации ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью.

Методы исследования. Детальное описание клинического исследования опубликовано ранее

[11], здесь мы приводим краткие характеристики пациентов, групп терапии и дизайна.

В исследование были включены мужчины и женщины 18-65 лет с диагнозом алкогольной зависимости (АЗ) (МКБ-10) давностью не менее 1 года после купирования синдрома отмены. Критериями исключения были: рецидив АЗ, определяемый как возобновление массивного ежедневного употребления алкоголя (четыре или более дней «тяжелого пьянства» подряд, где «тяжелое пьянство» — это  $\geq 5$  стандартных порций в день для мужчин и  $\geq 4$  для женщин), а также пропуск трёх и более визитов подряд.

После включения в исследование участники были рандомизированы в три группы. Первая группа получала дисульфирам (500 мг один раз в сутки) и плацебо цианамид (группа «дисульфирам»); вторая — плацебо дисульфирама и цианамид (75 мг дважды в сутки) (группа «цианамид»); третья — плацебо обоих препаратов (группа «плацебо»). Исследование было двойным слепым, то есть ни пациенты, ни персонал не знали о принадлежности к группе. Препараты назначались на 3 месяца (12 недель), в течение которых пациенты еженедельно посещали центр для контроля ремиссии, приверженности лечению (с помощью флуоресцентного рибофлавинового маркера в моче и подсчёта оставшихся таблеток), клинических и психометрических оценок, а также для сеансов стандартизированного курса рациональной психотерапии согласно ру-

ководству по консультированию наркологических больных [30].

В качестве основного показателя эффективности терапии использовали длительность (в неделях) удержания пациентов в программе терапии (в ремиссии), а выбывание из программы терапии по любой причине считали негативным исходом и приравнивали к рецидиву при статистическом анализе. Вторичные показатели эффективности: 1) время до срыва (дни); 2) время до рецидива (дни).

Исследование проведено в Отделе наркологии ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии (НМИЦ ПН) им. В.М.Бехтерева» Минздрава РФ. Пациенты включались в исследование при условии подписания добровольного информированного согласия. Исследование было одобрено в Этическом Комитете при НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева.

**Генетические исследования.** ДНК участников исследования выделяли фенол-хлороформным методом из биоматериала (венозная кровь). Забор пробы биоматериала проводили при включении пациента в исследование. Далее осуществляли генотипирование ДНК по полиморфизмам в составе генетической панели исследования, состоящей из 15 полиморфных локусов в 9-ти генах (Табл.1). Проводили аллель-специфичную полимеразную цепную реакцию (ПЦР) для однонуклеотидных замен (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) и

**Таблица 1. Генетическая панель исследования**  
**Table 1. Genetic panel of the study**

| № п\п | Продукт гена (ген)  | Полиморфизм  |
|-------|---|--|
| 1     | Опиоидный рецептор типа мю ( $\mu$ ) (OPRM1)                            | rs1799971 (A118G, AsnAsp)  |
| 2     | Опиоидный рецептор типа каппа (OPRK1)                                   | rs6473797 (C>T)  |
| 3     | Фермент катехол-орто-метил-трансфераза (COMT).                          | rs4680 (Val158Met вэкзоне II)                                    |
| 4     | Дофаминовый рецептор 4 типа (DRD4);                                     | DRD4 экзон III 48 bp VNTR (DRD448)                               |
| 5     |   | rs1800955 (5' промотер -521C/T, DRD4_521),                       |
| 6     |   | rs 4646984 (5' UTR 120 bp дупликация, DRD4_120)                  |
| 7     | Дофаминовый рецептор 2 типа (DRD2)                                      | rs 6275 (NcO, экзон VII (C/T His313His, DRD2_NcO),               |
| 8     |   | rs 1799732 (5' промотер -141C Ins\Del, DRD2_141C),               |
| 9     |   | rs 6277 (C957T, DRD2_957)  |
| 10    | Ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (ANKK1)                   | rs1800497 (экзон VIII Lys713Glu, C/T(бывший Taq IA, DRD2_Taq I); |
| 11    | Фермент дофамин-бета-гидроксилаза (DBH);                                | rs1611115 (-1021 C/T)  |
| 12    |   | rs1108580 (444 G\A)  |
| 13    | Белок-переносчик (трансмембранный транспортер) дофамина (SLC6A3, DAT1), | экзон III 40 bp VNTR (DAT_40)                                    |
| 14    |   | rs 2702 (C/T 3'UTRэкзонXV  |
| 15    | ADH cluster   | rs1789891  |

Названия аллелей для однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) соответствовали замене нуклеотидов, для полиморфизма *DRD4* экзон 3 VNTR (*DRD4* 48): S — все аллели с количеством повторов менее 7, L — все аллели с количеством повторов 7 и более; для полиморфизма *DRD4\_120*: L-дупликация, S-нет дупликации; для полиморфизма *DAT\_40*: количество повторов 9 (A9) и количество повторов 10 (A10). Жирным шрифтом выделены локусы, включенные в дальнейший анализ.

стандартную ПЦР для полиморфизмов типа вариативного числа tandemных повторов (Variable Number Tandem Repeat, VNTR) с последующей электрофоретической детекцией в 2% агарозном геле. Анализ результатов электрофореза осуществляли на гель-документирующей системе GelDocXR+ (BioRad, США). Дизайн олигонуклеотидных праймеров для проведения ПЦР был разработан нами самостоятельно, синтез праймеров проводился ООО «ДНК-синтез» (Россия). Состав генетической панели был разработан нами ранее на основе патогенетического подхода [7].

**Дизайн фармакогенетического исследования.** После проведения генотипирования, все участники были разделены на три генетические группы в соответствии с генотипами по каждому из полиморфизмов в рамках генетической панели: каждому генотипу соответствовала отдельная генетическая группа. Далее проводили анализ ассоциации полиморфизмов в рамках генетических групп с эффективностью терапии. Анализ был проведен независимо для каждого из 15-ти полиморфных маркеров в рамках генетической панели исследования в каждой из групп терапии отдельно.

**Статистическая обработка.** Статистический анализ осуществлялся с помощью IBM SPSS 21. Для анализа показателей эффективности были построены кривые дожития и применен метод Каплана-Мейера для сравнения генетических групп по этим показателям. В качестве статистических характеристик приведены средние значения и медианы. В качестве критического уровня значимости выбрано значение — 0.05 (различия считаются статистически значимыми при р-значениях менее 0,05). Р-значения в промежутке от 0.05 до 0.1 приняты как тенденции к значимости и рассматриваются только в качестве дополнительной информации.

**Результаты.** На этапе скрининга было обследовано 172 больных, с диагнозом по МКБ-10 «Синдром зависимости от алкоголя» (F10.2x) давностью не менее 1 года, из них в исследование было включено 85,7% (150 человек), средний возраст — 40,65±1,09 лет, доля женщин 19,3%(29 чел.).

Далее участники исследования были рандомизированы в одну из трёх групп терапии, и количество пациентов в каждой из групп составило 50 чел. Группы терапии после рандомизации не

**Таблица 2. Частоты генотипов для полиморфных локусов, включенных в анализ**  
**Table 2. Genotype frequencies for polymorphic loci included in the analysis**

| № п\п | Ген Полиморфизм                  |               | Минорный аллель | Генотипы   | Количество пациентов (доля в % клинической группы) в генетических группах |               |              |             |
|-------|----------------------------------|---------------|-----------------|------------|---|---------------|--------------|-------------|
|       |                                  |               |                 |            | дисульфидрам N=41   | цианамид N=40 | плацебо N=35 | всего N=116 |
|       | COMT<br>rs4680<br>(Val158Met)    | A<br>GA<br>AA |                 | GG         | 11 (26,8%)  | 11 (27,5%)    | 12 (34,3%)   | 34 (29,3%)  |
|       |                                  |               |                 | 17(41,5%)  | 17(42,5%)   | 16(45,7%)     | 50(43,1%)    |             |
|       |                                  |               |                 | 13 (31,7%) | 12 (30,0%)  | 7(20,0%)      | 32 (27,6%)   |             |
|       | DRD4<br>rs1800955<br>(-521C/T)   | C<br>CT<br>CC |                 | TT         | 15(36,6%)   | 9(22,5%)      | 10(28,6%)    | 34(29,3%)   |
|       |                                  |               |                 | 15(36,6%)  | 18(45,0%)   | 17(48,6%)     | 50(43,1%)    |             |
|       |                                  |               |                 | 11(26,8%)  | 13(32,5%)   | 8(22,9%)      | 32(27,6%)    |             |
|       | DRD2)<br>rs 6275 (NcO)           | A<br>GA<br>AA |                 | GG         | 14(34,1%)   | 22(55,0%)     | 14(40,0%)    | 50(43,1%)   |
|       |                                  |               |                 | 20(48,8%)  | 9(22,5%)  | 14(40,0%)     | 43(37,1%)    |             |
|       |                                  |               |                 | 7(17,1%)   | 9(22,5%)  | 7(20,0%)      | 23(19,8%)    |             |
|       | DRD2)<br>rs 6277 (C957T),        | T<br>CT<br>TT |                 | CC         | 14 (34,1%)  | 15(37,5%)     | 10(28,6%)    | 39(33,6%)   |
|       |                                  |               |                 | 20 (48,8%) | 20(50%)   | 19(54,3%)     | 59(50,8%)    |             |
|       |                                  |               |                 | 7(17,1%)   | 5(12,5%)  | 6(17,1%)      | 18(15,6%)    |             |
|       | DBH<br>rs1611115<br>(-1021 C/T)  | T<br>CT<br>TT |                 | CC         | 25(61,0%)   | 29(72,5%)     | 28(80,0%)    | 82(70,7%)   |
|       |                                  |               |                 | 13(0,32%)  | 9(22,5%)  | 5(14,3%)      | 27(23,3%)    |             |
|       |                                  |               |                 | 3(7,3%)    | 2(5%)   | 2(7,3%)       | 7(6%)        |             |
|       | (DBH);<br>rs1108580<br>(444 G\A) | A<br>GA<br>AA |                 | GG         | 9(22,0%)  | 15(37,5%)     | 15(42,9%)    | 39(33,6%)   |
|       |                                  |               |                 | 25(61,0%)  | 17(42,5%)   | 15(42,9%)     | 57(49,1%)    |             |
|       |                                  |               |                 | 7(17,1%)   | 8(20,0%)  | 5(14,3%)      | 20(17,2%)    |             |



различались по социально-демографическим и клиническим характеристикам [11].

Для генетического анализа оказались доступны образцы ДНК 116 пациентов. По результатам генотипирования частоты аллелей и генотипов соответствуют равновесию Харди-Вайнберга, частоты минорного аллеля соответствуют среднепопуляционным для европейской популяции. Далее были сформированы генетические группы по отдельным генотипам каждого из генетических маркеров в составе панели.

В связи с редкой популяционной частотой некоторых генетических маркеров генетические группы носителей гомозиготного генотипа по минорному аллелю оказались небольшими. Для проведения анализа эффектов генотипов с достаточной статистической мощностью необходимо, чтобы количество пациентов в каждой генетической группе составляло не менее 9 человек (хотя бы по 3 человека для каждой группы терапии). Это условие было выполнено только для нескольких локусов: 1) rs4680 (Val158Met) в гене *COMT*; 2) rs1800955 (-521C/T) в гене *DRD4*; 3) rs 6275 (Nco I) и 4) rs 6277 (C957T) в гене *DRD2*; 5) rs1108580 (444 G\A) в гене *DBH*. (Табл.2). Дальнейший анализ проводили только для генетических групп по

упомянутым локусам: сравнивали участников генетических групп по показателям эффективности терапии с использованием анализа выживаемости Каплана-Мейера.

В результате анализа выявлены фармакогенетические эффекты для двух локусов (см. табл. 3). В группе пациентов, получавших цианамид, гомозиготы CC по минорному аллелю полиморфизма rs1800955 (*DRD4* -521 C\T) гена дофамина рецептора типа 4 дольше удерживались в программе терапии ( $p=0,052$ ) (Рис.1) в сравнении с гетерозиготами и гомозиготами по мажорному аллелю.

В группе пациентов, получавших плацебо, носители гомозиготного генотипа AA по полиморфизму rs6275 (*DRD2* Nco I) гена дофамина рецептора типа 2 быстрее выбывали из программы терапии в сравнении с другими пациентами-гетерозиготами GA и гомозиготами GG ( $p=0,015$ ) (Рис. 2).

Ассоциаций фармакогенетических маркеров с эффективностью терапии дисульфирамом мы не обнаружили. Также мы не выявили эффектов фармакогенетических маркеров, связанных с вторичными показателями эффективности терапии (время до срыва и время до рецидива).

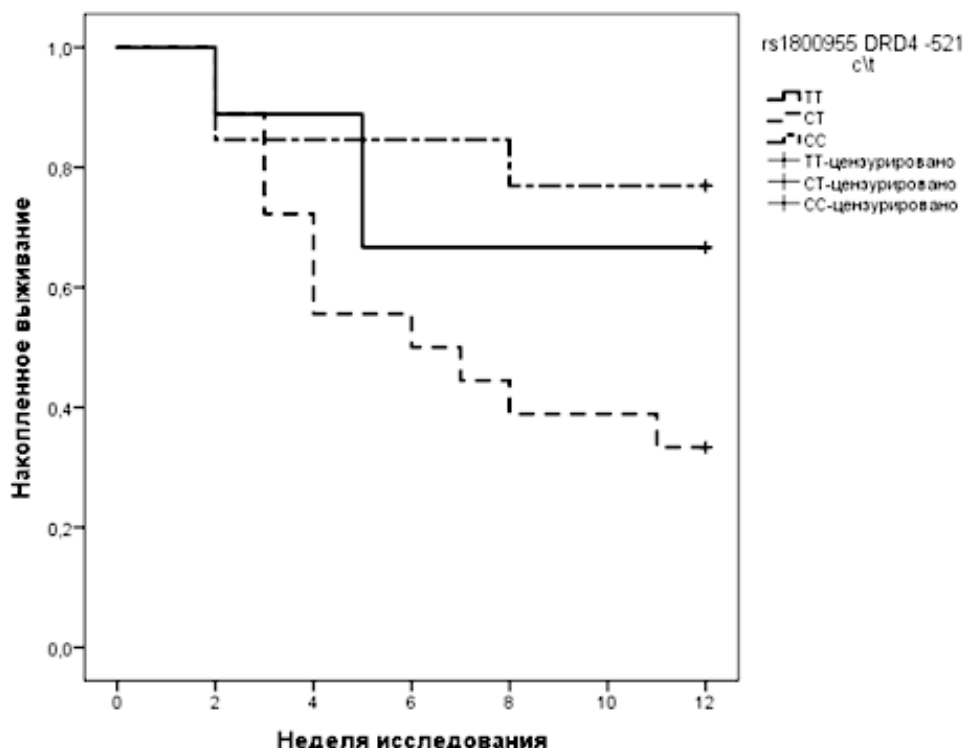


Рис. 1. Время удержания в программе терапии для пациентов с разными генотипами по полиморфизму rs1800955 в гене дофамина рецептора типа 4 в группе пациентов, получавших цианамид.

Тенденция на границе значимости,  $P$  (Log Rank (Mantel-Cox)) = 0,052

Fig. 1. Retention time in the therapy program for patients with different genotypes for the rs1800955 polymorphism in the dopamine receptor type 4 gene in the group of patients receiving cyanamide.

Trend at the significance border,  $P$  (Log Rank (Mantel-Cox)) = 0.052

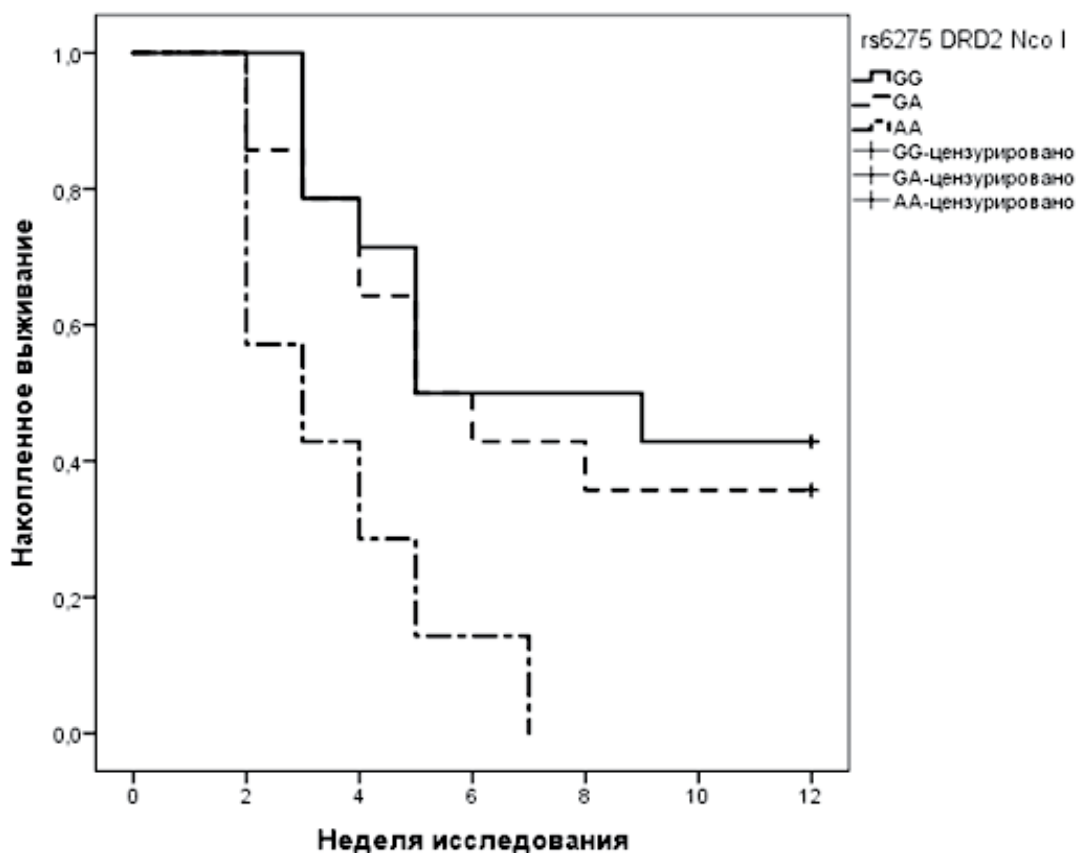


Рис. 2. Время удержания в программе терапии для пациентов с разными генотипами по полиморфизму rs6275) в гене дофамина рецептора типа 2 в группе пациентов, получавших плацебо. Различия значимы,  $P$  (Log Rank (Mantel-Cox)) = 0,015.

Fig. 2. Retention time in the treatment program for patients with different genotypes for the rs6275 polymorphism in the dopamine receptor type 2 gene in the placebo group. Differences are significant,  $P$  (Log Rank (Mantel-Cox)) = 0.015.

**Таблица 3. Генотипы как фармакогенетические маркеры эффективности терапии**  
**Table 3. Genotypes as pharmacogenetic markers of therapy effectiveness**

| Продукт гена, (ген), полиморфный маркер                  | Генетические группы | Дисульфирам (N=50) | Цианамид (N=50) | Плацебо (N=50) | P (Log Rank (Mantel-Cox)) | Минорный аллель, генотип и направление эффекта                           |
|--|---------------------|--------------------|-----------------|----------------|---------------------------|--|
| Длительность удержания в программе лечения (недели (SE)) |                     |                    |                 |                |                           |  |
| Дофаминовый рецептор тип 4 (DRD4) rs1800955 (-521 c/t)   | ТТ                  |                    | 9,333 (1,29)    |                | 0,052                     | Минорный аллель С, гомозиготы СС дольше удерживаются в программе терапии |
|  | СТ                  |                    | 7,167 (0,95)    |                |                           |  |
|  | СС                  |                    | 10,154 (1,01)   |                |                           |  |
| Дофаминовый рецептор 2 типа (DRD2) rs6275 (DRD2 Nco I)   | GG                  |                    |                 | 7,786 (1,05)   | 0,015                     | Минорный аллель А, гомозиготы АА быстрее выбывают из программы терапии   |
|  | GA                  |                    |                 | 7,071 (1,06)   |                           |  |
|  | AA                  |                    |                 | 3,571 (0,72)   |                           |  |

**Обсуждение результатов.** В нашем фармакогенетическом исследовании на основе двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования впервые установлена значимая ассоциация между определёнными генотипами полиморфных локусов генов дофаминовых рецепторов и эффективностью терапии алкогольной зависимости. Эффективность оценивалась в контексте применения двух сенсibiliзирующих препаратов: дисульфирама и цианамид.

**Ген дофаминового рецептора типа 4 (DRD4).** В данном исследовании впервые была установлена связь полиморфизма rs1800955 гена *DRD4* с длительностью удержания в программе терапии алкогольной зависимости, при этом эффект наблюдался только у пациентов, получавших цианамид. Мы показали на уровне тенденции на границе значимости, что пациенты с гомозиготным генотипом CC по минорному аллелю rs1800955 демонстрируют более продолжительное участие в программе терапии. Ген *DRD4* кодирует основной рецептор дофаминовой системы, который расположен на постсинаптической мембране нейронов и опосредует эффекты дофамина как нейромедиатора. Этот рецептор высоко экспрессируется в префронтальной коре головного мозга, являясь доминирующим дофаминовым рецептором в этой области [5]. Полиморфизм rs1800955, локализованный в промоторной области гена *DRD4*, потенциально может влиять на уровень его экспрессии. Согласно данным мета-анализа, этот полиморфизм ассоциирован с риском развития расстройств, связанных с употреблением алкоголя [18]. В нашем предыдущем исследовании [8] было показано, что пациенты с алкогольной зависимостью, являющиеся носителями минорного аллеля C rs1800955, чаще имеют высшее образование и реже сообщают о семейной отягощенности по наркологическим заболеваниям. Кроме того, имеются данные, связывающие данный полиморфизм с чертами личности, в частности с «зависимостью от вознаграждения» [13]. В контексте нашего исследования это позволяет предположить, что носители минорного аллеля могут проявлять большую готовность и прилагать больше усилий для завершения программы терапии. Существуют данные, связывающие полиморфизм rs1800955 гена *DRD4* с когнитивными процессами и поведенческими особенностями. В частности, сообщается о его влиянии на процессы принятия решений, включая обработку ошибок и реакцию на них.

Так, данный полиморфизм ассоциирован с амплитудой негативной реакции на ошибочные действия (ERN) [14], что может выступать в качестве протективного фактора в отношении высокорискованного поведения. Помимо этого, была выявлена связь rs1800955 с эффективностью управляющих функций префронтальной коры [29], а также с импульсивностью и сопутствующими ей чертами [15]. Таким образом, можно предположить, что комплекс личностных и когнитивных характеристик, связанных с гомозиготным генотипом

по минорному аллелю полиморфизма rs1800955, способствует более длительному удержанию пациентов в программе терапии. Специфичность данного эффекта для цианамидов может быть обусловлена фармакологическим профилем препарата, который не оказывает прямого влияния на дофаминовую систему. Дофаминовая система активно участвует в механизмах импульсивности и процессах принятия решений, связанных с системой вознаграждения. Отсутствие аналогичных эффектов в нашем предыдущем исследовании, где использовалась доминантная модель [7], очевидно подчёркивает важность изучения отдельных генотипов для более точного выявления генетических ассоциаций.

**Ген дофаминового рецептора типа 2 (DRD2).** В исследовании была выявлена ассоциация между полиморфизмом rs6275 (Nco I) гена *DRD2* и риском быстрого прекращения участия в программе терапии. Эта связь была обнаружена исключительно у пациентов, получавших плацебо. Было установлено, что пациенты с гомозиготным генотипом AA по минорному аллелю rs6275 значительно быстрее выбывали из программы по сравнению с другими генотипами. Дофаминовый рецептор типа 2 (DRD2) в большом количестве экспрессируется в лимбической системе и играет важную роль в функционировании центральной нервной системы, особенно в системе вознаграждения. DRD2 является ауторецептором дофамина (ДА) и, находясь на пресинаптической терминали нейрона, регулирует концентрацию ДА в синаптической щели. DRD2 участвует в запуске и регуляции систем обратной связи через внутриклеточные мессенджеры и факторы транскрипции генов. Показана его роль в регуляции экспрессии нескольких генов дофаминовой системы, включая ген тирозингидроксилазы — ключевого фермента в биосинтезе катехоламинов. Ген *DRD2* считается одним из наиболее значимых в генетике аддикций, в том числе алкогольной зависимости [4]. Есть данные, что полиморфизм rs6275 гена *DRD2* может влиять на стабильность транскрипта рецептора DRD2 [23]. Это может приводить к снижению эффективности экспрессии гена и менее эффективной регуляции синтеза рецепторов у гомозигот AA.

Этот полиморфизм ранее был связан с композитным индексом проблем, ассоциированных с употреблением алкоголя в общей популяции [28]. Мы также ранее показывали [8], что пациенты с алкогольной зависимостью, являющиеся носителями минорного аллеля A, чаще имеют работу, что может свидетельствовать о более устойчивой социальной адаптации. В фармакогенетическом плацебо-контролируемом исследовании эффективности прегабалина для лечения алкогольной зависимости было показано, что мажорный генотип GG по rs6275 является маркером высокого риска быстрого рецидива, а также ассоциирован с количеством дней запоя и дней трезвости [6]. Таким образом, наличие минорного аллеля A может служить маркером сниженного риска этих про-

блем. Проявление эффекта этого полиморфизма именно в группе плацебо, вероятно, объясняется отсутствием влияния активного препарата и может подтверждать его связь с чертами личности и темперамента.

**Ограничения исследования:** Данное исследование имеет ряд существенных ограничений. Небольшой размер выборки не позволил провести статистически достоверный анализ ассоциаций генотипов с низкой популяционной частотой минорных аллелей изученных полиморфизмов и эффективностью терапии. В связи с этим полученные результаты носят предварительный характер и требуют подтверждения на выборках большего размера.

**Заключение:** в нашем исследовании показана эффективность анализа отдельных генотипов фармакогенетических маркеров в дополнение к традиционно используемой доминантной модели. Впервые были выявлены предварительные фармакогенетические маркеры эффективности лечения алкогольной зависимости, представленные гомозиготными генотипами по минорным аллелям

полиморфных локусов в генах *DRD2* (rs6275) и *DRD4* (rs1800955). Установлено, что гомозиготный генотип CC по rs1800955 *DRD4* ассоциирован с более длительным удержанием в программе терапии цианамидом. Этот эффект, вероятно, связан с поведенческими и когнитивными особенностями, которые не затрагиваются фармакологическим действием цианамида, в отличие от дисульфирама. В то же время, гомозиготный генотип AA по rs6275 *DRD2* был связан с повышенным риском быстрого выбывания из терапии в группе плацебо, что может указывать на его связь с чертами личности и темперамента. После независимой валидации на более крупных выборках, эти маркеры могут быть использованы для фармакогенетической стратификации пациентов, что позволит осуществлять персонализированный выбор наиболее эффективного варианта терапии алкогольной зависимости.

**Благодарности:** авторы выражают благодарность к.б.н. В.М. Бродянскому за проведение генотипирования и В.А. Бернцеву за проведение набора пациентов в исследование.

#### Литература / References

1. Анохина И.П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ. *Вопросы наркологии*. 2013;6:40-59  
Anokhina IP. Main biological mechanisms of psychoactive substance addiction. *Voprosy narkologii*. 2013;6:40-59. (In Russ.).
2. Гриневич В.П., Немец В.В., Крупицкий Е.М., Гайнетдинов Р.Р., Будыгин Е.А. Роль дофамина и норадреналина в алкоголь-зависимом поведении: от корреляций к механизмам. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2022;56(3):13-29.  
Grinevich VP, Nemets VV, Krupitsky EM, Gainetdinov RR, Budygin EA. Dopamine and norepinephrine role in alcohol-addictive behavior: from correlations to mechanisms. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2022;56(3):13-29. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-3-13-29>
3. Кибитов А.О. Возможности и перспективы фармакогенетических исследований в наркологии: профилактика, терапия, реабилитация. *Вопросы наркологии*. 2016;3:3-29.  
Kibitov AO. Scope and prospects of pharmacogenetic research in narcology: prevention, therapy, rehabilitation. *Voprosy narkologii*. 2016;3:3-29. (In Russ.).
4. Кибитов А.О. Генетические аспекты наркологических заболеваний. Москва.: Прометей; 2021.  
Kibitov A.O. Geneticheskie aspekty narkologicheskikh zabolevanij Moskva.: Prometej; 2021. (In Russ.).
5. Кибитов А.О., Анохина И.П. Этиология и патогенез наркологических заболеваний: критическая роль генетических факторов. *Вопросы наркологии*. 2017;2-3:42-85.  
Kibitov AO, Anokhina IP. Etiology and pathogenesis of substance use disorders: a critical role of genetic factors. *Voprosy narkologii*. 2017;2-3:42-85 (In Russ.).
6. Кибитов А.О., Бродянский В.М., Рыбакова К.В., Соловьева М.Г., Скурат Е.П., Чупрова Н.А., Николишин А.Е., Крупицкий Е.М. Фармакогенетические маркеры эффективности терапии алкогольной зависимости прегабалином — модулятором систем ГАМК и глутамата. *Вопросы наркологии*. 2018;10-11:101-150  
Kibitov AO, Brodyansky VM, Rybakova KV, Solovieva MG, Skurat EP, Chuprova NA, Nikolishin AE, Krupitsky EM. Pharmacogenetic markers of the efficiency of alcohol dependence therapy with pregabalin, a modulator of the GABA and glutamate systems. *Voprosy narkologii*. 2018;10-11:101-150 (In Russ.).
7. Кибитов А.О., Рыбакова К.В., Бродянский В.М., Бернцев В.А., Скурат Е.П., Крупицкий Е.М. Сравнительный фармакогенетический анализ эффективности дисульфирама и цианамида при стабилизации ремиссии при синдроме зависимости от алкоголя: ключевая роль полиморфизма генов дофаминовой нейромедиации. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2024;58(1):115-130.  
Kibitov AO, Rybakova KV, Brodyansky VM, Berntsev VA, Skurat EP, Krupitsky EM. Comparative pharmacogenetic study of disulfiram or cyanamide efficacy for alcohol dependence: the key role of dopamine neurotransmission gene polymorphisms. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2024;58(1):115-130. (In Russ.).  
<http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-833>

8. Кибитов А.О., Рыбакова К.В., Соловьева М.Г., Скурат Е.П., Чупрова Н.А., Меркулова Т.В., Крупицкий Е.М. Социально-демографические и анамнестические характеристики пациентов с алкогольной зависимостью и полиморфизм генов систем ГАМК-глутамата и дофамина. Социальная и клиническая психиатрия. 2021;31(1):5-19.  
Kibitov AO, Rybakova KV, Solov'eva MG, Skurat EP, Chuprova NA, Merkulova TV, Krupitsky EM. Socio-demographic and case history characteristics of patients with alcohol addiction and gene polymorphism in GABA-glutamate and dopamine systems. *Soczial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya*. 2021;31(1):5-19. (In Russ.).
9. Крупицкий Е.М. Применение фармакологических средств для стабилизации ремиссий и профилактики рецидивов при алкоголизме: зарубежные исследования. Вопросы наркологии. 2003;1:51-61.  
Krupitsky EM. Pharmacological interventions for stabilization of remission and relapse prevention in alcohol use disorder: international research. *Voprosy narkologii*. 2003;1:51-61. (In Russ.).
10. Крупицкий Е.М., Ахметова Э.А., Асадуллин А.Р. Фармакогенетика химических зависимостей. Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2019;(4-1):12-20.  
Krupitsky EM, Akhmetova EA, Asadullin AR. Pharmacogenetics of chemical addictions. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2019;(4-1):12-20. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-4-1-12-20>.
11. Крупицкий Е.М., Бернцев В.А., Рыбакова К.В., Киселев А.С. Двойное слепое рандомизированное сравнительное плацебо-контролируемое исследование эффективности и переносимости дисульфирама и цианамида в терапии синдрома зависимости от алкоголя. Наркология. 2020;19(8):41-55.  
Krupitsky EM, Berntsev VA, Rybakova KV, Kiselev AS. A double blind placebo controlled randomized comparative clinical trial of efficacy and safety of disulfiram and cyanamid for alcohol dependence. *Narkologiya*. 2020;19(8):41-55. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.25557/1682-8313.2020.08.41-55>.
12. Рыбакова К.В., Дубинина Л.А., Рыбакова Т.Г., Киселев А.С., Незнанов Н.Г., Зубова Е.Ю., Крупицкий Е.М. Предикторы длительности ремиссии алкогольной зависимости у больных с различным качеством ремиссии. Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2014;3:31-37.  
Rybakova KV, Dubinina LA, Rybakova TG, Kiselev AS, Neznanov NG, Zubova EYu, Krupitsky EM. Predictors of duration of remission of alcohol dependence in patients with different quality of remission. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2014;3:31-37.
13. Abrahams S, McFie S, Lacerda M, Patricios J, Suter J, September AV, Posthumus M. Unravelling the interaction between the DRD2 and DRD4 genes, personality traits and concussion risk. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2019;5(1):000465.  
<https://doi.org/10.1136/bmjsem-2018-000465>.
14. Agam Y, Vangel M, Roffman JL, Gallagher PJ, Chaponis J, Haddad S, Goff DC, Greenberg JL, Wilhelm S, Smoller JW, Manoach DS. Dissociable genetic contributions to error processing: a multimodal neuroimaging study. *PLoS One*. 2014;9(7):101784.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101784>
15. Balestri M, Calati R, Serretti A, De Ronchi D. Genetic modulation of personality traits: a systematic review of the literature. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(1):1-15.  
<https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e328364590b>
16. Barth KS, Malcolm RJ. Disulfiram: an old therapeutic with new applications. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2010;9(1):5-12.  
<https://doi.org/10.2174/187152710790966678>
17. Bell RL, Franklin KM, Hauser ShR, Zhou FC. Introduction to the Special Issue "Pharmacotherapies for the Treatment of Alcohol Abuse and Dependence" and a Summary of Patents Targeting other Neurotransmitter Systems. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2012;7(2):93-112.  
<https://doi.org/10.2174/157488912800673155>
18. Blum K, Han D, Bowirrat A, Downs BW, Bagchi D, Thanos PK, Baron D, Braverman ER, Dennen CA, Gupta A, Elman I, Badgaiyan RD, Llanos-Gomez L, Khalsa J, Barh D, McLaughlin T, Gold MS. Genetic Addiction Risk and Psychological Profiling Analyses for «Preaddiction» Severity Index. *J Pers Med*. 2022;12(11):1772.  
<https://doi.org/10.3390/jpm12111772>.
19. Brewer C., Treel D. Antabuse treatment for alcoholism. Create Space Independent Publishing Platform: Kindle Edition, 2018.
20. Dreher JC, Kohn P, Kolachana B, Weinberger DR, Berman KF. Variation in dopamine genes influences responsivity of the human reward system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009;106(2):617-622.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0805517106>
21. Femenía T, Manzanares J. Increased ethanol intake in prodynorphin knockout mice is associated to changes in opioid receptor function and dopamine transmission. *Addict. Biol*. 2012;17(2):322-337.  
<https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00378.x>
22. Forero DA, López-León S, Shin HD, Park BL, Kim DJ. Meta-analysis of six genes (BDNF, DRD1, DRD3, DRD4, GRIN2B and MAOA) involved in neuroplasticity and the risk for alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2015;149:259-63.  
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.01.017>
23. Gingrich JA, Caron MG. Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Annu Rev Neurosci*. 1993;16:299-321.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.ne.16.030193.001503>.

24. Graham DP, Harding MJ, Nielsen DA. Pharmacogenetics of Addiction Therapy. *Methods Mol Biol.* 2022;2547:437-490. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2573-6\\_16](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2573-6_16)
25. Hartwell EE, Kranzler HR. Pharmacogenetics of alcohol use disorder treatments: an update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15(7):553-564. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1628218>
26. Jørgensen CH, Pedersen B, Tønnesen H. The Efficacy of Disulfiram for the Treatment of Alcohol Use Disorder. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011;35(10):1749-1758. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01523>.
27. Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review. *JAMA.* 2018;320(8):815-824. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.11406>
28. Meyers JL, Nyman E, Loukola A, Rose RJ, Kaprio J, Dick DM. The association between DRD2/ANKK1 and genetically informed measures of alcohol use and problems. *Addict Biol.* 2013;18(3):523-536. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2012.00490.x>.
29. Mitaki S, Isomura M, Maniwa K, Yamasaki M, Nagai A, Nabika T, Yamaguchi S. Impact of five SNPs in dopamine-related genes on executive function. *Acta Neurol Scand.* 2013;127(1):70-76. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2012.01673.x>
30. Pettinati H.M., Weiss R.D., Miller W.R., Dundon W. *Medical Management Treatment Manual: A Clinical Research Guide for Medically Trained Clinicians Providing Pharmacotherapy as Part of the Treatment for Alcohol Dependence.* Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services. 2004.
31. Volkow ND, Morales M. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell.* 2015;162(4):712-725. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.046>.
32. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. WHO Press [who.int]. who; 2011 [cited June 18, 2025]. Available at: [https://www.who.int/substance\\_abuse/publications/alcohol\\_2011/en/](https://www.who.int/substance_abuse/publications/alcohol_2011/en/)

### Сведения об авторах

**Кибитов Александр Олегович** — д.м.н., руководитель отделения геномики психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.М. Бехтерева» Минздрава России (192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3); заведующий лабораторией клинической фармакологии аддиктивных состояний Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова Минздрава России» (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8). E-mail: [druggen@mail.ru](mailto:druggen@mail.ru);

**Рыбакова Ксения Валерьевна** — д.м.н., руководитель отделения терапии стационарных больных с аддиктивными расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: [ksenia@med122.com](mailto:ksenia@med122.com);

**Скурат Евгения Петровна** — специалист, научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: [skuratevgenia@gmail.com](mailto:skuratevgenia@gmail.com)

**Колесников Дмитрий Александрович** — ординатор отделения терапии стационарных больных с аддиктивными расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: [dmitrikolesnikov99@gmail.com](mailto:dmitrikolesnikov99@gmail.com)

**Крупницкий Евгений Михайлович** — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, директор Института аддиктологии НМИЦ ПН имени В.М. Бехтерева Минздрава России, директор Института фармакологии им. А.В. Вальдмана Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова Минздрава России. E-mail: [kruenator@gmail.com](mailto:kruenator@gmail.com)

Поступила 25.08.2025

Received 25.08.2025

Принята в печать 10.10.2025

Accepted 10.10.2025

Дата публикации 25.12.2025

Date of publication 25.12.2025

## Поиск модели предикции индекса массы тела на основе социо-демографических, клинико-биологических и анамнестических параметров у пациентов с тяжёлыми психическими расстройствами

Лутова Н.Б., Макаревич О.В., Хобейш М.А., Сушкова В.Ю., Шаманина М.В., Яковлева Я.В., Яковлева Ю.А., Герасимчук Е.С., Сорокин М.Ю.

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

### Оригинальная статья

**Резюме:** Целью исследования стал поиск предикторов высоких значений ИМТ среди социо-демографических, клинико-биологических и анамнестических параметров у пациентов с тяжёлыми психическими расстройствами. **Материалы и методы:** в ходе исследования собраны социо-демографические, клинико-анамнестические, антропометрические и клинико-биологические данные 103 пациентов с диагнозами в рамках рубрик F31, F32, F33, F20 по МКБ-10 для анализа их влияния на показатель индекса массы тела (ИМТ). **Результаты:** Создано и протестировано несколько регрессионных моделей для общей выборки. Наилучшая модель показала ассоциированность повышения ИМТ с большим количеством эпизодов обострения, диагнозом шизофрении, возрастом пациента, высокими уровнями инсулина, холестерина, триглицеридов (ТГ свободного), тромбоцитарно-лимфоцитарного отношения (PLR), умеренной выраженностью психопатологической симптоматики (по шкале PANSS) и общей тяжести состояния (по шкале CGI). Отдельно оценивались факторы, влияющие на ИМТ пациентов с аффективными расстройствами и шизофренией. **Заключение:** Модели для разных нозологических групп частично имели сходные черты. Общими параметрами стали: количество эпизодов обострения, умеренная тяжесть заболевания, возраст пациента, высокий уровень холестерина. Для аффективных пациентов помимо общих факторов оказался значимым возраст первичного обращения к психиатру. У пациентов с шизофренией — наличие сердечно-сосудистой патологии, длительность заболевания, высокие уровни инсулина, триглицеридов, PLR.

**Ключевые слова:** индекс массы тела, шизофрения, аффективные расстройства, биомаркеры, параметры метаболизма, воспаление, клиническое течение.

### Информация об авторах:

Лутова Наталия Борисовна — e-mail: [lutova@mail.ru](mailto:lutova@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9481-7411>  
Макаревич Ольга Владимировна\* — e-mail: [lysska@mail.ru](mailto:lysska@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6058-8289>  
Хобейш Мария Александровна — e-mail: [mariakhobeysh@mail.ru](mailto:mariakhobeysh@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-8860-986X>  
Сушкова Вера Юрьевна — e-mail: [vera\\_orehovaya@mail.ru](mailto:vera_orehovaya@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7546-2910>  
Шаманина Мария Валерьевна — e-mail: [shamaninamv@list.ru](mailto:shamaninamv@list.ru); <https://orcid.org/0000-0002-29148223>  
Яковлева Яна Викторовна — e-mail: [yanakov97@yandex.ru](mailto:yanakov97@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2526-0530>  
Яковлева Юлия Александровна — e-mail: [yua.08@mail.ru](mailto:yua.08@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-9647-7628>  
Герасимчук Екатерина Сергеевна — e-mail: [katherine.gerasimchuk@mail.ru](mailto:katherine.gerasimchuk@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-6317-5778>  
Сорокин Михаил Юрьевич — e-mail: [m.sorokin@list.ru](mailto:m.sorokin@list.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2502-6365>

**Как цитировать:** Лутова Н.Б., Макаревич О.В., Хобейш М.А., Сушкова В.Ю., Шаманина М.В., Яковлева Я.В., Яковлева Ю.А., Герасимчук Е.С., Сорокин М.Ю. Поиск модели предикции индекса массы тела на основе социо-демографических, клинико-биологических и анамнестических параметров у пациентов с тяжёлыми психическими расстройствами. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2025; 59:4:80-90. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-4-1121>.

**Конфликт интересов:** Н.Б. Лутова является членом редакционного совета.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава Российской Федерации 2024-2026 гг. (XSOZ 2024 0012).

Автор, ответственный за переписку: Макаревич Ольга Владимировна — e-mail: [lysska@mail.ru](mailto:lysska@mail.ru)

Corresponding author: Olga V. Makarevich — e-mail: [lysska@mail.ru](mailto:lysska@mail.ru)

© Лутова Н.Б., Макаревич О.В., Хобейш М.А., Сушкова В.Ю., Шаманина М.В., Яковлева Я.В., Яковлева Ю.А., Герасимчук Е.С., Сорокин М.Ю.





## Predictive modeling for body mass index based on socio-demographic, clinical-biological and anamnestic parameters in patients with severe mental disorders

Natalia B. Lutova, Olga V. Makarevich, Maria A. Khobeysh, Vera Yu. Sushkova, Maria V. Shamanina, Yana V. Yakovleva, Yulia A. Yakovleva, Ekaterina S. Gerasimchuk, Mikhail Yu. Sorokin  
V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

### Research article

**Summary. Aim** — to find the predictors of high BMI values among socio-demographic, clinical-biological and anamnestic parameters in patients with severe mental disorders. **Materials and methods:** The study collected socio-demographic, clinical-anamnestic, anthropometric and clinical-biological data of 103 patients with diagnoses within the headings F31, F32, F33, F20 to analyze their impact on the body mass index (BMI). **Results:** Several regression models were obtained and tested for the total sample. The best model showed an association of increased BMI with a larger number of exacerbation episodes, a diagnosis of schizophrenia, moderate severity of psychopathological symptoms (PANSS) and global clinical impression (CGI), patient age, higher levels of insulin, cholesterol, triiodothyronine (free T3), absolute lymphocyte count, and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR). Factors influencing BMI in patients with affective pathology and schizophrenia were assessed separately. **Conclusion:** Models for different nosological groups partially had similar features. The common parameters were the number of exacerbation episodes, moderate severity of the disease, the patient's age, and high cholesterol. For affective patients, the age of the initial visit to a psychiatrist was another significant indicator for the BMI. For patients with schizophrenia, the indicators are the presence of cardiovascular pathology, the duration of the disease, higher levels of insulin, triglycerides, and PLR.

**Key words:** body mass index, schizophrenia, affective disorders, biomarkers, metabolic parameters, inflammation, clinical course.

### Information about the authors:

Natalia B. Lutova— e-mail: lutova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9481-7411>

Olga V. Makarevich \* — e-mail: lysska@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6058-8289>

Maria A. Khobeysh — e-mail: mariakhobeysh@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8860-986X>

Vera Yu. Sushkova— e-mail: vera\_orehovaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7546-2910>

Maria V. Shamanina— e-mail: shamaninamv@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-29148223>

Yana V. Yakovleva— e-mail: yanakov97@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2526-0530>

Yulia A. Yakovleva— e-mail: yya.08@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9647-7628>

Ekaterina S. Gerasimchuk: e-mail — katherine.gerasimchuk@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6317-5778>

Mikhail Yu. Sorokin: e-mail — m.sorokin@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2502-6365>

**To cite this article:** Lutova NB, Makarevich OV, Khobeysh MA, Sushkova VYu, Shamanina MV, Yakovleva YaV, Yakovleva YuA, Gerasimchuk ES, Sorokin MYu. Predictive modeling for body mass index based on socio-demographic, clinical-biological and anamnestic parameters in patients with severe mental disorders. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2025; 59:4:80-90. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-4-1121>. (In Russ.)

**Conflict of interests:** Natalia B. Lutova — member of the editorial council.

*The study was performed within the framework of the state assignment of the FSBI «V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology» of the Ministry of Health of the Russian Federation 2024-2026 (XSOZ 2024 0012).*

В 2020 году в целях повышения ожидаемой продолжительности жизни граждан Президентом Российской Федерации были определены целевые задачи, согласно которым к 2025 году этот показатель должен достичь 75 лет, к 2030 году — 78 лет [9]. Аналитический обзор перспектив по снижению смертности в РФ позволил выделить меры, направленные на формирование здорового образа жизни, в частности, здорового питания, лечения артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, сахарного диабета и сердечно-сосудистых катастроф [6]. Подобные меры связаны с предупреждением и коррекцией избыточной массы тела и ожирения, которые являются серьез-

ной проблемой общественного здравоохранения, повышая риск развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [49]. При этом широко известна проблема избыточной массы тела среди психиатрического контингента больных. Существуют доказательства, указывающие на связь психических расстройств с ожирением, в том числе, среди пациентов, страдающих депрессией [11], биполярным аффективным расстройством [35] и шизофренией [32]. По сравнению с населением в целом, риск ожирения у пациентов с шизофренией может быть более, чем в четыре раза выше, а у пациентов с большим депрессивным или биполярным расстройством — примерно

в полтора раза выше [20]. По данным отечественных исследователей, избыточная масса тела фиксируется в широких диапазонах: среди больных с расстройствами шизофренического спектра от 36,6% [4] до 70% больных (из них около 30% имели ожирение 1-3 степени [2]).

Последствия избыточной массы тела разнообразны. Например, высокий индекс массы тела (ИМТ) оказался независимым предиктором повторных госпитализаций у больных шизофренией [34]. Ожирение и морбидное ожирение связаны с общей смертностью у больных с расстройствами шизофренического спектра в возрасте от 18 до 45 лет [18], риском плохого ответа на антидепрессанты (АД) при лечении депрессии [42]. Традиционно повышение массы тела у больных с тяжелыми психическими расстройствами связывают с приемом психотропных препаратов [5, 8, 13, 30, 52]. Однако это не единственная причина: в литературе упоминаются генетические влияния [41] и повседневные привычки (отсутствие физической активности и нездоровое питание) психиатрических пациентов [50]. Сама по себе избыточная масса тела способна повышать риск развития метаболического синдрома, особенно в сочетании с абдоминальным ожирением [1,10]. Таким образом, понимание причин развития и прогнозирование индекса массы тела у пациентов психиатрического профиля является приоритетным направлением изучения.

**Целью** исследования стал поиск предикторов высоких значений ИМТ среди социо-демографических, клиничко-биологических и анамнестических параметров у пациентов с тяжёлыми психическими расстройствами.

**Дизайн исследования:** ретроспективное, срезовое.

**Материалы и методы.** В анализ вошли ретроспективные данные пациентов, проходивших лечение в ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева с 2005 по 2022 год, извлечённые из электронной базы данных центра. Критерии включения/невключения регламентировали: возраст от 18 до 70 лет; клинический диагноз, согласно классификаций МКБ-10, из рубрик — F31, F32, F33, F20, верифицированный по MINI; степень тяжести клинического состояния участников исследований — CGI-S от 3 до 6 баллов; индекс массы тела ( $18 \leq \text{ИМТ} \leq 35$ ); отсутствие декомпенсированной соматической патологии и клинически значимых отклонений в лабораторных показателях.

Исследование проводилось в рамках государственного задания Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Российской Федерации XSOZ 2024 0012, одобренного ЛЭК при ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (выписка из протокола №9 от 21.12.2023, исходящий ЭК-И-62-23). В анализ было включено 72 параметра: социо-демографические, физические; клиничко-анамнестические, включая наличие сопутствующей хронической соматической патологии; клиничко-биологические — показатели

системного воспаления, биохимии крови, гормонального статуса; психического состояния — суммарные баллы шкал PANSS, MADRS, YMRS, CGI, получаемая лекарственная терапия.

**Статистический анализ.** Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 27.0. На первом этапе были описаны и оценены характеристики каждого элемента выборки. Нормальность распределений определялась на основании критерия Шапиро-Уилка (Ш-У,  $p > 0,05$ ). Корреляционный анализ данных проводился при помощи оценки коэффициента Спирмена. Для дисперсионного анализа использовался критерий Манна-Уитни. Для оценки связи двух номинативных или порядковых переменных использовался  $\chi^2$ . Линейный регрессионный анализ проводился с помощью метода автоматического линейного моделирования (ALM) с оценкой информационного критерия Акайке, показателя скорректированного  $R^2$ , а также с приведением показателя “важности” предиктора, рассчитанного как нормализованная разница между суммой квадратов модели после удаления предиктора и суммой квадратов модели при условии сохранения в ней предиктора [3]. Уровень статистической значимости данных соответствовал  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.** Общая выборка ( $n=103$ ) включала 70 (68%) женщин, 33 мужчин (32%). Средний возраст обследованных составлял  $38,9 \pm 13,0$  лет. 44 (42,7%) пациента имели диагноз в рамках рубрики F2 (расстройства шизофренического спектра), 59 (57,3 %) пациентов — F3 (аффективные расстройства), согласно МКБ-10. Сопутствующая хроническая сердечно-сосудистая патология была отмечена у 15 (14,6%) обследованных. Инвалидность по психическому расстройству имели 56 (54,4%) человек, 12 (11,7%) пациентов — без инвалидности. Среди пациентов, чьи данные были включены в анализ, — 79 человек (76,7%) получали амбулаторную психиатрическую помощь, 24 человека (23,3%) — стационарное лечение в рамках исследовательского протокола. Для физических показателей средние значения составили: рост —  $168 \pm 13,6$  см, масса тела —  $75,9 \pm 15,8$  кг, обхват талии (ОТ) —  $82,1 \pm 10,3$  см, ИМТ —  $26,2 \pm 4,03$  кг/см<sup>2</sup>. Исследование на наличие мультиколлинеарности среди анализируемых параметров показало существование сильных ассоциаций между некоторыми из них. Коллинеарные параметры (12 позиций) были исключены из дальнейшего анализа.

Распределение не всех исследуемых переменных соответствовали критериям нормальности.

Дескриптивные статистики [Me (IQR); Ш-У (p)] представлены только для показателей, выявивших взаимосвязи с ИМТ при проведении корреляционного, дисперсионного и регрессионного анализов: возраст пациента (годы) [36,0 (18); <0.001], возраст первого обращения к психиатру (годы) [24,0 (13); <0.001], длительность заболевания (годы) [11 (12,5); <0.001], количество эпизодов [5,00 (4); <0.001], количество госпитализаций [3 (3); <0.001], PANSS (общий балл) [75,0 (31,3); 0,967], CGI-S (ре-

зультирующий балл) [4 (1); <0.001], Т3 свободный (пмоль/л) [4,85 (0,75); <0.001], инсулин (пмоль/л) [51,2 (45,1)]; 0,013], холестерин (ммоль/л) [5,10 (1,47); 0,967], триглицериды (ммоль/л) [1,25 (1,19); 0,860], липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) (ммоль/л) [1,27 (0,62); 0,005], аланинаминотрансфераза (АЛТ) (ед/л) [18,5 (16); 0,726], лимфоциты ( $10^9$ /л) [1,71 (0,867); 0,006], тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение (PLR) [7,94 (4); <0.001]. Данные показателя CGI-S были преобразованы в бинарную переменную (CGI-0, CGI-1), где CGI-0 соответствовали значения от 3 до 5 баллов, а CGI-1 — 6 баллов.

Корреляционный анализ для общей выборки показал, что большее значение ИМТ было положительно ассоциировано с возрастом (0,325), количеством эпизодов обострения психического расстройства (0,323), количеством госпитализаций (0,314), уровнем АЛТ (0,287), холестерина (0,229), триглицеридов (0,417) и инсулина (0,356) ( $p \leq 0,05$ ). Отрицательную связь с ИМТ имели: уровень ЛПВП в крови (-0,348) и баллы по шкале PANSS (-0,370) ( $p \leq 0,05$ ). В дисперсионной части анализа более высокий ИМТ отмечался у участников с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ; 28,4[4,2] vs 25[4,5],  $p=0,02$ ), а также среди пациентов, имеющих установленную группу инвалидности по психическому заболеванию (28,4[6] vs 25[4,5],  $p=0,017$ ). Для выявления факторов, ассоциированных с индексом массы тела, в ходе регрессионного анализа последовательно тестировались несколько моделей с ручным включением предикторов (Рис.1). В исходную модель «А» были включены все допустимые предикторы, среди которых при помощи анализа наилучшего подмножества были выделены наиболее влиятельные для ИМТ переменные, из которых и были выделены значимые предикторы, вошедшие в итоговую модель.

Затем значимые предикторы итоговой исходной модели «А» были использованы как переменные в раздельных анализах данных пациентов с диагнозами в группах F2 и F3. В исходную модель «Б» аналогично были включены все допустимые предикторы, за исключением результатов PANSS. Для изолированного анализа подгрупп по нозологическим категориям в качестве исходных данных также использовались все допустимые предикторы, за исключением результатов PANSS. В исходную модель «В» включались наиболее строго отобранные предикторы — только те переменные, которые заведомо показали существование достоверной линейной связи или разницы средних ИМТ по результатам предварительного корреляционного и дисперсионного анализов. Аналогично предыдущей формировались предикторы моделей для подгрупп данных пациентов с диагнозами в рубриках F2 и F3.

Наилучшие показатели объяснённой дисперсии для совокупности данных имела «Исходная модель «А», у которой скорректированный  $R^2=0,417$ . Р-Р график студентизированных остатков имел приближенное к нормальному распре-

деление, что демонстрирует относительную независимость остатков модели. Дистанция Кука не составила более 1, что указывает на низкое влияние экстремальных значений на итоговую модель. Остальные модели имели более низкие значения объяснённой дисперсии при сохранении своей статистической значимости ( $p \leq 0,05$ ). В исходной модели «А» весомыми факторами (коэффициент В;  $p$ ; важность), связанными с большими значениями ИМТ, стали более низкие баллы по шкале PANSS (-0,058; 0,007; 0,115), умеренная выраженность CGI-S (3,445; 0,009; 0,109), количество эпизодов обострения заболевания (0,237; 0,001; 0,165), принадлежность диагноза к рубрике F2 (1,855; 0,007; 0,115), более высокие уровни Т3(св) (1,449; 0,015; 0,094), PLR (0,012; 0,025; 0,080), инсулина (0,036; 0,030; 0,074) и холестерина (0,067; 0,041; 0,066), а также больший возраст пациента (0,067; 0,041; 0,066); при параметрах константы (коэффициент В;  $p$ ) — (5,479; 0,261). Наиболее значимыми факторами, ассоциированными с формированием высокого индекса массы тела, оказались: большее количество эпизодов обострения заболевания, нозологическая принадлежность диагноза пациента к рубрике F2, низкие результаты оценки по PANSS, а также значения CGI-S от 3 до 5 баллов.

Анализ факторов, ассоциированных с ИМТ, в различных моделях для пациентов с аффективными расстройствами и параметры моделей представлены в Табл.1.

В изученных моделях большую стабильность влияния на ИМТ у пациентов с аффективной патологией показало большее количество эпизодов обострения психического расстройства, вошедшее в качестве предиктора в состав всех изученных моделей. Остальные параметры, за исключением возраста первого обращения к психиатру, были значимы в трех из 4-х протестированных моделей. При этом наибольшее влияние на значение ИМТ оказали уровень холестерина в крови и значение CGI-S от 3 до 5 баллов (CGI-0).

Аналогичный анализ, проводимый параллельно, с данными пациентов с шизофренией, представлен в Табл.2.

Полученные модели были менее однородны и включали различающиеся количество и состав параметров. Условно более воспроизводимым фактором можно назвать отрицательную ассоциацию ИМТ с отсутствием сопутствующих ССЗ (статистически значим в трех из 5-ти моделей). Помимо повторяемости, данный показатель обладает и высокими значениями коэффициента В. Также в двух моделях общим предиктором было большее количество эпизодов обострения психического расстройства, связанное с более высокими значениями ИМТ, хотя значения его коэффициента не были высоки (0,255-0,372). Самым выраженным повышающим влиянием на ИМТ по значению коэффициентов в различных регрессионных моделях и при прямой направленности связей обладали CGI в 3-5 баллов (3,266), триглицериды (1,367), холестерин (1,029); оставшиеся 4 фактора также способствовали повышению индекса массы

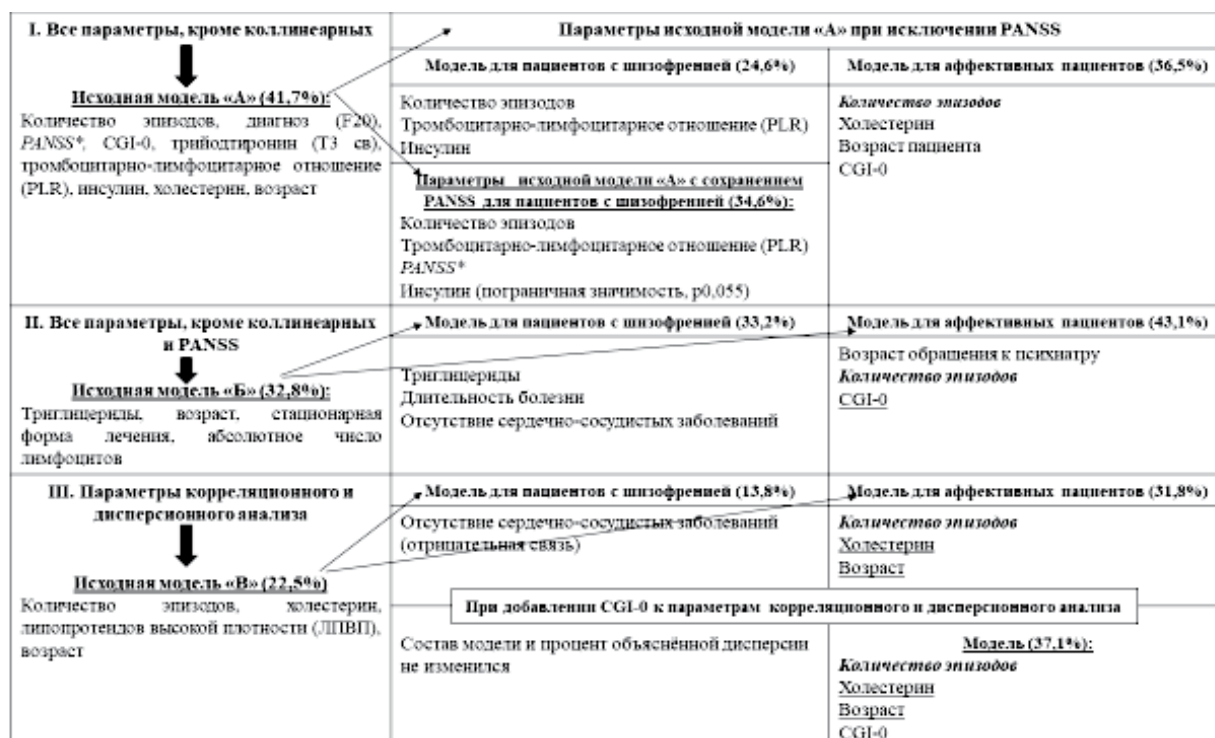


Рис. 1. Моделирование поиска факторов, ассоциированных с ИМТ  
 (все модели статистически значимы, ( $p \leq 0.05$ ))

Fig. 1. Modeling for factors associated with BMI (all models are statistically significant, ( $p \leq 0.05$ ))

| <b>Таблица 1. Модели параметров, взаимосвязанных с ИМТ у аффективных пациентов (<math>p \leq 0.05</math>)</b> |  |          |                     |          |                     |          |  |          |
|---|--|----------|---------------------|----------|---------------------|----------|--|----------|
| <b>Table 1. Models of parameters associated with BMI in affective patients (<math>p \leq 0.05</math>)</b>     |  |          |                     |          |                     |          |  |          |
| На основе   | Исходная модель «А»<br>с исключением PANSS |          | Исходная модель «Б» |          | Исходная модель «В» |          | Исходная модель «В»<br>с добавлением CGI |          |
| Параметры   | В  | Важность | В                   | Важность | В                   | Важность | В  | Важность |
| Константа   | 18,809                                     | -        | 10,160              | -        | 19,157              | -        | 15,773                                   | -        |
| CGI-0   | 3,266                                      | 0,184    | 3,704               | 0,180    | -                   | -        | 3,228                                    | 0,174    |
| Холестерин  | 1,029                                      | 0,228    | -                   | -        | 1,079               | 0,302    | 1,175                                    | 0,299    |
| Количество эпизодов   | 0,225                                      | 0,267    | 0,274               | 0,287    | 0,230               | 0,324    | 0,207                                    | 0,218    |
| Возраст   | 0,074                                      | 0,218    | -                   | -        | 0,071               | 0,230    | 0,071                                    | 0,194    |
| Возраст первого обращения к психиатру   | -  | -        | 0,094               | 0,302    | -                   | -        | -  | -        |

тела, но с меньшей интенсивностью (длительность заболевания, возраст, инсулин, PLR).

**Ограничения исследования:** 1) особенности основного анализируемого параметра (ИМТ), позволяющего выявлять наличие и оценивать выраженность (степень) ожирения, но не дающего представлений о его характере (абдоминальном, бедренно-ягодичном и др.); 2) особенности выборки — ретроспективный характер анализируемых материалов, неоднородность массива данных, что может определять ненормальность распределения большинства параметров. Вышеуказанное

ограничивает прогностическую эффективность полученных математических моделей и позволяет судить только о наличии и направленности ассоциаций между значениями индекса массы тела и отдельными параметрами.

**Обсуждение.** По сводным характеристикам всех проанализированных в исследовании моделей можно говорить только о наличии ассоциаций ИМТ с различными исследуемыми параметрами. По совокупности моделей было выделено 14 факторов, влияющих на значение ИМТ у больных с шизофренией и аффективными расстройствами,

**Таблица 2. Модели параметров, взаимосвязанных с ИМТ, у пациентов с шизофренией ( $p \leq 0,05$ )**  
**Table 2. Models of parameters associated with BMI in patients with schizophrenia ( $p \leq 0,05$ )**

| На основе                | Исходная модель «А» без PANSS |          | Исходная модель «А» с включением PANSS |          | Исходная модель «Б» |          | Исходная модель «В» |          | Исходная модель «В» с добавлением CGI-S |          |
|--------------------------|-------------------------------|----------|--|----------|---------------------|----------|---------------------|----------|---|----------|
| Параметры                | В                             | Важность | В                                      | Важность | В                   | Важность | В                   | Важность | В                                       | Важность |
| Константа                | 16,509                        | -        | 10,165                                 | -        | 13,893              | -        | 28,032              | -        | Нет различий с предыдущей моделью       |          |
| CGI-0                    | -                             | -        | 3,266                                  | 0,184    | -                   | -        | -                   | -        |   |          |
| Отсутствие ССЗ*          | -                             | -        | -                                      | -        | -2,844              | 0,249    | -3,209              | 0,633    |   |          |
| ТГ**                     | -                             | -        | -                                      | -        | 1,367               | 0,276    | -                   | -        |   |          |
| Холестерин               | -                             | -        | 1,029                                  | 0,228    | -                   | -        | -                   | -        |   |          |
| Количество эпизодов      | 0,372                         | 0,213    | 0,255                                  | 0,267    | -                   | -        | -                   | -        |   |          |
| Длительность заболевания | -                             | -        | -                                      | -        | 0,143               | 0,251    | -                   | -        |   |          |
| Возраст                  | -                             | -        | 0,074                                  | 0,218    | -                   | -        | -                   | -        |   |          |
| Инсулин                  | 0,051                         | 0,213    | -                                      | -        | -                   | -        | -                   | -        |   |          |
| PLR***                   | 0,035                         | 0,365    | -                                      | -        | -                   | -        | -                   | -        |   |          |

\*ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ТГ\*\* — триглицериды; PLR\*\*\* — тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение

\*CVD — Cardiovascular diseases; TG\*\* — Triglycerides; PLR\*\*\* — Platelet-to-Lymphocyte Ratio

из четырёх категорий показателей: социо-демографических (возраст больного (1)); клинко-анамнестических (возраст первого обращения к психиатру, группа диагноза, длительность болезни, количество эпизодов обострения психического расстройства, наличие\отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний (5)); клинических (оценка по шкалам PANSS и CGI-S (2)); и клинко-лабораторных (холестерин, триглицериды, инсулин, ТЗ свободный, PLR, абсолютное число лимфоцитов (6)) показателей. Попытка математического моделирования ассоциированных /предиктивных для ИМТ факторов, ранее проведённая Harrison R.N.S. et al. (2017), показала высокую значимость объёма выборки и числа изучаемых параметров для получения более стабильных моделей. Это отразилось в лучших предикторных характеристиках (78,2% дисперсии) благодаря включению генетических аспектов и характеристик образа жизни больных [24]. Отметим, что параметры нашей исходной модели «А», по характеру ассоциаций (направленности, силе связи), оказались соотносимы с моделью Harrison R.N.S. et al [24].

Интересно, что в перечень ассоциированных факторов текущего моделирования не вошли параметры фармакотерапии, расцениваемые на сегодняшний день в качестве одной из основных причин развития увеличения ИМТ [8, 46, 52], что подчёркивает мультифакториальность природы избыточной массы тела и значимость других аспектов. Выявленные в исследовании ассоциации частично соответствуют данным предшествующих публикаций, несмотря на противоречивость

в литературе. Наиболее воспроизводимой оказалась найденная ассоциация повышенного ИМТ с увеличением возраста [21, 45], в основе которой лежит как изменение обмена веществ у лиц старших возрастных групп, так и накопление проблем с соматическим здоровьем и вероятных эффектов лекарственного влияния при длительной психофармакотерапии. Однако нами не обнаружено в проведённом исследовании влияние пола на показатель ИМТ, описанного в упомянутых выше публикациях.

Среди клинко-анамнестических параметров в полученную исходную модель «А» регрессии вошла нозологическая принадлежность больных. Данные о взаимосвязи диагноза шизофрении с повышением ИМТ подтвердили результаты исследователей [7, 47], описавших более высокое значение ИМТ у пациентов с шизофренией в сравнении с аффективными больными. В то же время в исследовании Heald A. et al. (2024) констатируется отсутствие различий значения ИМТ у пациентов с аффективными и неаффективными психотическими расстройствами [26], а в работе Harrison R.N.S. et al. (2017) ассоциация с диагностической группой имеет обратную направленность [24]. Стоит отметить, что в этих исследованиях группы больных с неаффективными психозами были более разнородны и включали пациентов со всем спектром расстройств шизофренического спектра (F20-29). Сам же факт взаимосвязи психических расстройств и повышенного ИМТ часть исследователей объясняет общностью генетического полиморфизма между склонностью к избыточной

массе тела и предрасположенностью к развитию психиатрической патологии [37].

Другие авторы, наоборот, расценивают повышенную массу тела как фактор риска развития аффективных расстройств или шизофрении [25], рассматривая более высокий ИМТ у пациентов с шизофренией как отражение особенности нейробиологии заболевания, обуславливающей длительное, хроническое течение с постепенным развитием и нарастанием (прогредиентным и/или приступообразным) негативных симптомов (анергии, гиподинамии, нарушениями волевого контроля, в том числе за пищевым поведением) [12, 36]. Для пациентов с аффективными расстройствами, согласно нашим данным, большее значение играет количество эпизодов обострения психического заболевания и возраст первичного обращения за психиатрической помощью.

Анализ результатов других исследований [14, 15, 17, 38], в силу противоречивости их выводов, оставляет открытым вопрос: повышение ИМТ влияет на характер течения аффективного расстройства или характер течения заболевания определяет величину ИМТ. Полученные данные о влиянии параметров клинического состояния (значение показателей по шкалам PANSS и CGI-S — для пациентов с шизофренией и CGI-S — при аффективной патологии) на индекс массы тела согласуются с результатами ранее проведённых исследований. Например, в работе Gao Z. et al. (2023) взаимосвязь снижения общего балла по шкале PANSS с увеличением показателя ИМТ у пациентов с шизофренией объясняется влиянием усиления психотической симптоматики при обострении на аппетит и искажения пищевых привычек, приводящих к снижению массы тела [23]. В других публикациях, рассматривающих взаимосвязь ИМТ с клиническим состоянием, проводится анализ параметров структуры шкалы PANSS, однако исследователи расходятся во мнении об ассоциированности и направленности различных субшкал (позитивные, негативные или общие) с показателями ИМТ [19, 24, 27].

Полученная ассоциация ИМТ с общей тяжестью клинического состояния, продемонстрированная в текущем исследовании, подтверждалась и в других работах как у пациентов с шизофренией [48], так и при аффективной патологии [54]. Учитывая особенности наших данных и их обработки (преобразование результатов по шкале CGI-S в бинарную переменную), предполагается, что умеренная тяжесть клинического состояния (CGI-S от 3 до 5 баллов) сопровождается ростом индекса массы тела, тогда как выраженная тяжесть состояния (CGI-S в 6 баллов) ассоциирована со снижением ИМТ. Наши данные не совпадают с выводами Zhang J.-J. et al. (2023), в которых авторы предполагают прямое нарастание ИМТ при утяжелении течения аффективного расстройства [54], а также работой Mansoor B. et al. (2013), в которые не получено взаимосвязей между этими параметрами [33]. Такие расхождения могут быть обусловлены особенностями обработки данных,

а также специфичностью анализируемых выборок. Однако, учитывая частоту снижения или отсутствия аппетита на фоне выраженной тревожно-депрессивной или тревожно-параноидной симптоматики [16], полученная нами закономерность представляется обоснованной. О наличии сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с шизофренией как фактора, ассоциированного с ИМТ, упоминается в многочисленных исследованиях [22, 51], часть из которых объясняет риск развития кардиоваскулярной патологии через развитие метаболического синдрома [43].

Другие публикации описывают общие генетические полиморфизмы, определяющие корреляции между шизофренией, кардиометаболическими нарушениями и повышением маркёров системного воспаления [40, 44]. Выявленные прямые ассоциации ИМТ с лабораторными параметрами гормональной регуляции (инсулин), обмена веществ (холестерин, триглицериды) и системного воспаления (абсолютное число лимфоцитов, тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение (PLR)) согласуются с результатами многочисленных исследований [15, 31, 54, 55]. Неожиданной находкой стала обнаруженная прямая взаимосвязь между гормоном Т3 (свободным) и значением ИМТ. Однако, в работе Korneitova E.G. et al. (2020) описывалась положительная корреляция между повышенным Т3(свободным) и ИМТ у стационарных пациентов с шизофренией, страдающих метаболическим синдромом, что объяснялось более высоким возрастом этой группы больных и негативными эффектами психотропной терапии [28].

Обоснованием повышения ИМТ при увеличении инсулина у пациентов с психотическими расстройствами, помимо развития фармако-обусловленного метаболического синдрома, на данный момент часто называют генетические аспекты, связывающие повышение массы тела, предрасположенность к инсулинорезистентности и наличие аффективной патологии или шизофрении. Повышение индекса массы тела при высоких значениях общего холестерина и высокого уровня триглицеридов (одного из обязательных составляющих метаболического синдрома) было ожидаемо и согласовывается с данными других публикаций [28, 39, 53]. Влияние маркёров системного воспаления на показатель ИМТ описывалось в работах Lasić D. et al. (2014) и Perry B.I. et al. (2021) с указанием того, что механизмы воспаления могли быть реализованы как через взаимосвязь с метаболическим синдромом, так и за счёт генетически обусловленного формирования инсулинорезистентности [29, 39]. Проведённое для пациентов с разными диагнозами моделирование, показало, что наибольшей устойчивостью структуры характеризуются регрессионные модели, построенные для больных с аффективными расстройствами, в отличие от моделей для больных шизофренией, что отражает большее клиническое и поведенческое разнообразие этой группы больных.

**Выводы.** В результате проведённого исследования выявлены общие и специфические параме-

тры, связанные с увеличением ИМТ у пациентов с тяжёлыми психическими расстройствами. Так, количество обострений психического заболевания являлось общим параметром, повышающим ИМТ как для аффективных больных, так и для пациентов с шизофренией. Специфичными параметрами, увеличивающими значение индекса массы тела у пациентов с шизофренией, были: тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение, уровни инсулина и триглицеридов в крови, общий балл

по шкале PANSS, длительность заболевания, а также наличие сердечно-сосудистых заболеваний.

У пациентов с аффективными расстройствами увеличение ИМТ было ассоциировано с: общей тяжестью клинических проявлений психического заболевания по шкале CGI от лёгких до выраженных нарушений, уровнем холестерина в крови, возрастом больного и возрастом первичного обращения за помощью к психиатру.

### Литература / References

1. Аверьянова И.В. Распространенность и частота встречаемости компонентов метаболического синдрома у жителей-северян. Клиническая лабораторная диагностика. 2022;67(8):444-450. Averyanova IV. Occurrence of metabolic syndrome components in northerners. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2022;67(8):444-450. (In Russ.). <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-8-444-450>
2. Василенко Л.М., Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Буланов В.С., Литвинова Т.А. Антропометрический и биохимический профиль больных с расстройствами шизофренического спектра и различными вариантами нарушений пищевого поведения. Социальная и клиническая психиатрия. 2022;32(3):12-18. Vasilenko LM, Gorobets LN, Litvinov AV, Bulanov VS, Litvinova TA. Anthropometric and biochemical profile of patients with schizophrenia spectrum disorders and various types of eating behavior and appetite disorders. Social'naya i klinicheskaya psichiatriya. 2022;32(3):12-18. (In Russ.).
3. Герасимчук Е.С., Лутова Н.Б., Сорокин М.Ю., Макаревич О.В., Хобейш М.А. Методы автоматизированного линейного моделирования в биомедицинских исследованиях на примере прогноза психиатрических госпитализаций. Бюллетень медицинской науки. 2024;4(36):47-61. Gerasimchuk ES, Lutova NB, Sorokin MYu, Makarevich OV, Khobeish MA. Methods of automated linear modeling in biomedical research on the example of predicting psychiatric hospitalizations. Byulleten' medicinskoj nauki. 2024;4(36):47-61. (In Russ.). <https://doi.org/10.31684/25418475-2024-4-47>
4. Голенков Ф.В., Мадянов И.В., Шмелева С.В., Петрова Г.Д., Камынина Н.Н., Логачев Н.В. Взаимосвязь индекса массы тела и психических расстройств у взрослого населения. Здравоохранение Российской Федерации. 2020;64(6):336-342. Golenkov AV, Madyanov IV, Shmeleva SV, Petrova GD, Kamyнина NN, Logachov NV. The relationship between body mass index and mental disorders in the adult population. Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii. 2020;64(6):336-342. (In Russ.). <https://doi.org/10.46563/0044-197x-2020-64-6-336-342>
5. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Василенко Л.М. Метаболические расстройства у больных шизофренией в процессе терапии атипичными антипсихотическими препаратами. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(9):90-96. Gorobets LN, Bulanov VS, Vasilenko LM, Litvinov AV, Poliakovskaia TP. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2012;112(9):90-96. (In Russ.).
6. Кобякова О.С., Стародубов В.И., Халтурина Д.А., Зыков В.А., Зубкова Т.С., Замятина Е.С. Перспективные меры по снижению смертности в России: аналитический обзор. Здравоохранение Российской Федерации. 2021;65(6):573-580. Kobyakova OS, Starodubov VI, Khalturina DA, Zykov VA, Zubkova TS, Zamyatina ES. Promising measures to reduce the mortality in Russia: an analytical review. Zdravoohranenie Rossijskoj Federatsii. 2021;65(6):573-580. (In Russ.). <https://doi.org/10.47470/0044-197x-2021-65-6-573-580>
7. Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Корнетов А.Н., Счастный Е.Д., Петкун Д.А., Меднова И.А., Бохан Н.А. Сравнительное исследование метаболических нарушений у стационарных пациентов с шизофренией и аффективными расстройствами. Социальная и клиническая психиатрия. 2024;34(2):5-12. Kornetova EG, Galkin SA, Kornetov AN, Schastniy ED, Petkun DA, Mednova IA, Bokhan NA. Comparative study of metabolic disorders in inpatients with schizophrenia and affective disorders. Social'naya i klinicheskaya psichiatriya. 2024;34(2):5-12 (In Russ.).
8. Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Риск-менеджмент метаболических нарушений при использовании антипсихотиков. Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2016;(3):85-97. Mazo GE, Kibitov AO. Risk management of metabolic disorders in the use of antipsychotics. V.M. Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva. 2016;(3):85-97. (In Russ.).
9. Перечень поручений по итогам заседания Совета по стратегическому развитию и национальным проектам. №Пр-1383 [kremlin.ru]. kremlin; 2021.



- Доступно: <http://www.kremlin.ru/acts/assignments/orders/66331/print>  
 Perechen' poruchenij po itogam zasedaniya Soveta po strategicheskomu razvitiyu i nacional'nyim projektam. №Pr-1383. [kremlin.ru]. kremlin; 2021.  
 Available at: <http://www.kremlin.ru/acts/assignments/orders/66331/print> (In Russ.).
10. Фролова Э.Б., Цибулькин Н.А., Абрахманова А.И. Метаболический синдром как этиологический фактор неотложных состояний. *Вестник современной клинической медицины*. 2018;11(5):118-124.  
 Frolova EB, Tsybulkin NA, Abdrahmanova AI. Metabolic syndrome as a causative factor of medical emergencies. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2018;11(5):118-124. (In Russ.).  
[https://doi.org/10.20969/VSM.2018.11\(5\).1180124](https://doi.org/10.20969/VSM.2018.11(5).1180124).
  11. Abou Abbas L, Salameh P, Nasser W, Nasser Z, Godin I. Obesity and symptoms of depression among adults in selected countries of the Middle East: a systematic review and meta-analysis. *Clin Obes*. 2015;5(1):2-11.  
<https://doi.org/10.1111/cob.12082>.
  12. Annamalai A, Kosir U, Tek C. Prevalence of obesity and diabetes in patients with schizophrenia. *World J Diabetes*. 2017;8(8):390-396.  
<https://doi.org/10.4239/wjd.v8.i8.390>.
  13. Bak M, Fransen A, Janssen J, Van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(4):e94112.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094112>.
  14. Blasco BV, García-Jiménez J, Bodoano I, Gutiérrez-Rojas L. Obesity and depression: its prevalence and influence as a prognostic factor: a systematic review. *Psychiatry Investig*. 2020;17(8):715-724.  
<https://doi.org/10.30773/pi.2020.0099>.
  15. Bond DJ, Andreazza AC, Hughes J, et al. Association of peripheral inflammation with body mass index and depressive relapse in bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;65:76-83.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychoneu.2015.12.012>.
  16. Burrows K, Stewart JL, Antonacci C, et al. Association of poorer dietary quality and higher dietary inflammation with greater symptom severity in depressed individuals with appetite loss. *J Affect Disord*. 2020;263:99-106.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.160>.
  17. Calkin C, van de Velde C, Růžicková M, Slaney C, Garnham J, Hajek T, et al. Can body mass index help predict outcome in patients with bipolar disorder? *Bipolar Disord*. 2009;11(6):650-6.  
<https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00730.x>.
  18. Chen J, Perera G, Shetty H, Broadbent M, Xu Y, Stewart R. Body mass index and mortality in patients with schizophrenia spectrum disorders: a cohort study in a South London catchment area. *Gen Psychiatry*. 2022;35(5):e100819.  
<https://doi.org/10.1136/gpsych-2022-100819>.
  19. Chen X, Fan Y, Ren W, Sun M, Guan X, Xiu M, et al. Baseline BMI is associated with clinical symptom improvements in first-episode schizophrenia: a longitudinal study. *Front Pharmacol*. 2023;14:1264591.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1264591>.
  20. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2015;14(2):119-36.  
<https://doi.org/10.1002/wps.20204>.
  21. Feng X, Zhu J, Hua Z, et al. The prevalence and determinant of overweight and obesity among residents aged 40–69 years in high-risk regions for upper gastrointestinal cancer in southeast China. *Sci Rep*. 2023;13:8172.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-023-35477-x>.
  22. Fleischman A, Lurie I. Cardiovascular mortality and related risk factors among persons with schizophrenia: a review of the published literature. *Public Health Rev*. 2012;34:11.  
<https://doi.org/10.1007/BF03391679>.
  23. Gao Z, Xiu M, Liu J, et al. Obesity, antioxidants and negative symptom improvement in first-episode schizophrenia patients treated with risperidone. *Schizophr*. 2023;9:17.  
<https://doi.org/10.1038/s41537-023-00346-z>.
  24. Harrison RNS, Gaughran F, Murray RM, et al. Development of multivariable models to predict change in body mass index within a clinical trial population of psychotic individuals. *Sci Rep*. 2017;7:14738.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-15137-7>.
  25. Hartwig F, Bowden J, Loret de Mola C, et al. Body mass index and psychiatric disorders: a Mendelian randomization study. *Sci Rep*. 2016;6:32730.  
<https://doi.org/10.1038/srep32730>.
  26. Heald A, Daly C, Warner-Levy JJ, et al. Weight change following diagnosis with psychosis: a retrospective cohort study in Greater Manchester, UK. *Ann Gen Psychiatry*. 2024;23:1.  
<https://doi.org/10.1186/s12991-023-00485-8>.
  27. Kassem M, Haddad C, Daccache C, Hayek C, Hallit S, Kazour F. Factors associated with overweight and obesity in Lebanese male patients with schizophrenia. *Perspect Psychiatr Care*. 2021;57:1347-55.  
<https://doi.org/10.1111/ppc.12697>.
  28. Kornetova EG, Kornetov AN, Mednova IA, et al. Body fat parameters, glucose and lipid profiles, and thyroid hormone levels in schizophrenia patients with or without metabolic syndrome. *Diagnostics*. 2020;10(9):683.  
<https://doi.org/10.3390/diagnostics10090683>.
  29. Lasić D, Bevanda M, Bošnjak N, et al. Metabolic syndrome and inflammation markers in patients with schizophrenia and recurrent depressive disorder. *Psychiatr Danub*. 2014;26(3):214-9.
  30. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-62.

- [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3).
31. Liang J, Cai Y, Xue X, et al. Does schizophrenia itself cause obesity? *Front Psychiatry*. 2022;13:934384. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.934384>.
  32. Limosin F, Gasquet I, Leguay D, et al. Body mass index and prevalence of obesity in a French cohort of patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;118(1):19-25. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01208.x>.
  33. Mansoor B, Rengasamy M, Hilton R, et al. The bidirectional relationship between body mass index and treatment outcome in adolescents with treatment-resistant depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23. <https://doi.org/10.1089/cap.2012.0095>.
  34. Manu P, Khan S, Radhakrishnan R, et al. Body mass index identified as an independent predictor of psychiatric readmission. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(6):e573-7. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08795>.
  35. McElroy SL, Keck PE Jr. Obesity in bipolar disorder: an overview. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(6):650-8. <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0313-8>.
  36. Monem RG, Okusaga OO. Repetitive transcranial magnetic stimulation: A potential treatment for obesity in patients with schizophrenia. *Behav Sci (Basel)*. 2021;11(6):86. <https://doi.org/10.3390/bs11060086>.
  37. Muntané G, Vázquez-Bourgon J, Sada E, et al. Polygenic risk scores enhance prediction of body mass index increase in individuals with a first episode of psychosis. *Eur Psychiatry*. 2023;66(1):e28. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.9>.
  38. Nigatu YT, Bültmann U, Reijneveld SA. The prospective association between obesity and major depression in the general population: does single or recurrent episode matter? *BMC Public Health*. 2015;15:350. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1682-9>.
  39. Perry BI, Burgess S, Jones HJ, et al. The potential shared role of inflammation in insulin resistance and schizophrenia: A bidirectional two sample mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2021;18(3):e1003455. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003455>.
  40. Perry BI., Bowker N, Burgess S, et al. Evidence for Shared Genetic Aetiology Between Schizophrenia, 2022 Cardiometabolic, and Inflammation-Related Traits: Genetic Correlation and Colocalization Analyses. *Schizophr Bull Open*. 2022;11;3(1):sgac001. <https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgac001>.
  41. Peters T, Nüllig L, Antel J, et al. The Role of Genetic Variation of BMI, Body Composition, and Fat Distribution for Mental Traits and Disorders: A Look-Up and Mendelian Randomization Study. *Front Genet*. 2020;11(373):1-17. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00373>.
  42. Puzhko S, Aboushawareb SAE, Kudrina I, et al. Excess body weight as a predictor of response to treatment with antidepressants in patients with depressive disorder. *J. Affect Disord*. 2020;267:153-170. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.113>.
  43. Ratliff JC, Palmese LB, Reutenauer EL, et al. Obese schizophrenia spectrum patients have significantly higher 10-year general cardiovascular risk and vascular ages than obese individuals without severe mental illness. *Psychosomatics*. 2013;54(1):67-73. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2012.03.001>.
  44. Rødevand L, Rahman Z, Hindley GFL, et al. Characterizing the Shared Genetic Underpinnings of Schizophrenia and Cardiovascular Disease Risk Factors. *Am J Psychiatry*. 2023;180(11):815-826. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220660>.
  45. Sattar A, Baig S, Naveed ur Rehman, Bashir B. Factors affecting BMI; Assessment of the effect of sociodemographic factors on BMI In the population of Ghulam Mohammad Abad Faisalabad. *Professional Med J*. 2013;20(6):956-964.
  46. Shah P, Iwata Yu, Caravaggio F, et al. Alterations in body mass index and waist-to-hip ratio in never and minimally treated patients with psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Res*. 2019;208:420-429. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.01.005>.
  47. Strassnig M, Kotov R, Cornaccio D, et al. Twenty-year progression of body mass index in a county-wide cohort of people with schizophrenia and bipolar disorder identified at their first episode of psychosis. *Bipolar Disord*. 2017;19(5):336-343. <https://doi.org/10.1111/bdi.12505>.
  48. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y. et al. Body mass index and quality of life among outpatients with schizophrenia in Japan. *BMC Psychiatry*. 2013;13:108. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-108>.
  49. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*. 2011;378(9793):804-14. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60813-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60813-1).
  50. Teasdale SB, Ward PB, Samaras K, et al. Dietary intake of people with severe mental illness: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2019;214(5):251-9. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019>.
  51. Tseng PT, Wang HY, Cheng YS, et al. The metabolic syndrome and risk of coronary artery disease in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder in a chronic mental institute. *Kaohsiung J Med Sci*. 2014;30(11):579-86. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2014.09.002>.
  52. Vochoskova K, McWhinney SR, Fialova M, et al. Weight and metabolic changes in early psychosis-association with daily quantification of medication exposure during the first hospitalization. *Acta Psychiatr Scand*. 2023;148(3):265-276. <https://doi.org/10.1111/acps.13594>.
  53. Zaki N, Sadek H, Hewedi D, et al. Metabolic profile and indices in a sample of drug-naïve patients

- with schizophrenia and bipolar disorder. *Middle East Current Psychiatry*. 2014;21(1):22-27.  
<https://doi.org/10.1097/01.XME.0000438128.94669.57>
54. Zhang J-J, Wang X-Q, Zeng Q, et al. Prevalence and associated clinical factors for overweight and obesity in young first-episode and drug-naïve Chinese patients with major depressive disorder. *Front. Psychiatry*. 2023;14:1278566.  
<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1278566>
55. Zhuo C, Zhang Q, Wang L, et al. Insulin Resistance/Diabetes and Schizophrenia: Potential Shared Genetic Factors and Implications for Better Management of Patients with Schizophrenia. *CNS Drugs*. 2024;38:33-44.  
<https://doi.org/10.1007/s40263-023-01057-w>

### Сведения об авторах

**Лутова Наталия Борисовна** — д.м.н., главный научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных с психическими расстройствами Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» (Санкт-Петербург, 192019, ул. Бехтерева, д.3), E-mail: [lutova@mail.ru](mailto:lutova@mail.ru)

**Макаревич Ольга Владимировна** — к.м.н., научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных с психическими расстройствами Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: [lysska@mail.ru](mailto:lysska@mail.ru)

**Хобейш Мария Александровна** — младший научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных с психическими расстройствами Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: [mariakhobeysh@mail.ru](mailto:mariakhobeysh@mail.ru)

**Сушкова Вера Юрьевна** — к.м.н., научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных с психическими расстройствами Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: [vera\\_orehovaya@mail.ru](mailto:vera_orehovaya@mail.ru)

**Шаманина Мария Валерьевна** — к.м.н., старший научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: [shamaninamv@list.ru](mailto:shamaninamv@list.ru)

**Яковлева Яна Викторовна** — младший научный сотрудник отделения социальной нейropsychиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: [yakovlevayanav@gmail.com](mailto:yakovlevayanav@gmail.com)

**Яковлева Юлия Александровна** — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения терапии психических расстройств у лиц молодого возраста Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: [yua.08@mail.ru](mailto:yua.08@mail.ru)

**Герасимчук Екатерина Сергеевна** — младший научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных с психическими расстройствами Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: [katherine.gerasimchuk@mail.ru](mailto:katherine.gerasimchuk@mail.ru)

**Сорокин Михаил Юрьевич** — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных с психическими расстройствами Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: [m.sorokin@list.ru](mailto:m.sorokin@list.ru)

Поступила 27.03.2025

Received 27.03.2025

Принята в печать 16.06.2025

Accepted 16.06.2025

Дата публикации 25.12.2025

Date of publication 25.12.2025

## Влияние импульсивности на клиническую картину и терапевтический ответ при генерализованном тревожном расстройстве: роль коморбидных психических расстройств

Потанин С.С., Морозова М.А., Бениашвили А.Г., Бурминский Д.С., Рупчев Г.Е., Лепилкина Т.А.,  
Кибитов А.А.

Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

### Оригинальная статья

**Резюме.** Цель исследования: Изучение влияния импульсивности на выраженность симптомов и эффективность терапии генерализованного тревожного расстройства (ГТР) с учетом влияния коморбидных психических расстройств. Материалы и методы: В исследование были включены 153 пациента с ГТР, в том числе 36 пациентов с сопутствующими психическими расстройствами. Психометрическая оценка симптомов тревоги и депрессии проводилась с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), симптомов импульсивности — по Шкале импульсивности Барратта (Barratt Impulsiveness Scale). О пациентах собиралась следующая информация: демографические данные, сведения о психофармакотерапии и эффективность лечения. Для оценки влияния импульсивности было проведено сравнение двух групп пациентов: с клинически значимой импульсивностью (общий балл по шкале Барратта выше 70) и без таковой (общий балл по шкале Барратта ниже 70) в общей группе пациентов и в подгруппе без коморбидных психических расстройств, напрямую влияющих на уровень импульсивности. Результаты: было обнаружено, что повышенный уровень импульсивности связан с большей выраженностью симптомов тревоги и депрессии по шкале HADS в общей выборке пациентов, однако, при учете влияния коморбидных диагнозов, значимого влияния уровня импульсивности на симптоматику отмечено не было. Среди отдельных характеристик импульсивности выявлена только связь с нарушением внимания и повышенными показателями по шкале тревоги HADS. Импульсивность не оказала влияния на эффективность терапии. Заключение: Результаты исследования показывают, что симптомы импульсивности при ГТР в значительной степени обусловлены сопутствующей патологией, тогда как при изолированном ГТР влияние импульсивности на симптоматику минимально. Значимого влияния импульсивности на терапевтический ответ в данном исследовании не обнаружено.

**Ключевые слова:** импульсивность, генерализованное тревожное расстройство, тревога, депрессия, госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкала Барратта.

### Информация об авторах:

Потанин Сергей Сергеевич\* — e-mail: [potanin\\_ss@mail.ru](mailto:potanin_ss@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9180-1940>.

Морозова Маргарита Алексеевна — e-mail: [margmorozova@gmail.com](mailto:margmorozova@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>.

Бениашвили Аллан Герович — e-mail: [beniashvilia@yandex.ru](mailto:beniashvilia@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>.

Бурминский Денис Сергеевич — e-mail: [desbur@gmail.com](mailto:desbur@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-7098-2570>.

Рупчев Георгий Евгеньевич — e-mail: [rupchevgeorg@mail.ru](mailto:rupchevgeorg@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4440-095X>.

Лепилкина Таисия Алексеевна — e-mail: [lepilkina@hotmail.com](mailto:lepilkina@hotmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-2640-4658>.

Кибитов Андрей Александрович — e-mail: [andreykibitov18@gmail.com](mailto:andreykibitov18@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-7766-9675>.

**Как цитировать:** Потанин С.С., Морозова М.А., Бениашвили А.Г., Бурминский Д.С., Рупчев Г.Е., Лепилкина Т.А., Кибитов А.А. Влияние импульсивности на клиническую картину и терапевтический ответ при генерализованном тревожном расстройстве: роль коморбидных психических расстройств. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2025; 59:4:91-97. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-4-1093>.

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

## The influence of impulsivity on the clinical symptoms and therapeutic response in generalized anxiety disorder: the role of comorbid mental disorders

Sergei S. Potanin, Margarita A. Morozova, Allan G. Beniashvili, Denis S. Burminskiy, George E. Rupchev, Taissia A. Lepilkina, Andrey A. Kibitov  
Mental Health Research Center, Moscow, Russia

### Research article

**Summary.** Objective. The aim of the study was to study the influence of impulsivity on the severity of symptoms and the effectiveness of therapy for generalized anxiety disorder (GAD), taking into account the factor of comorbid mental disorders. Materials and methods. The study included 153 patients with GAD, including 36 patients with concomitant mental disorders. Psychometric assessment of symptoms of anxiety and depression was carried out using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), symptoms of impulsivity—on the Barratt Impulsivity Scale. The following information was collected about the patients: demographic data, information about psychopharmacotherapy and the effectiveness of treatment. To assess the impact of impulsivity, two groups of patients were compared: with clinically significant impulsivity (total Barratt score above 70) and without it (total Barratt score below 70) in the general group of patients and in a subgroup without comorbid mental disorders that directly affect the level of impulsivity. Results. Increased level of impulsivity is associated with a greater severity of symptoms of anxiety and depression on the HADS scale in the general sample of patients, however, when taking into account the influence of comorbid diagnoses, there was no significant effect of the level of impulsivity on symptoms. Among the individual characteristics of impulsivity, only the association with attention deficit and increased score on the HADS anxiety scale was revealed. Impulsivity had no effect on the effectiveness of therapy. Conclusion. The results of the study show that the symptoms of impulsivity in GAD are largely due to concomitant pathology, whereas in isolated GAD the effect of impulsivity on symptoms is minimal. No significant effect of impulsivity on the therapeutic response was found in this study.

**Keywords:** impulsivity, generalized anxiety disorder, anxiety, depression, hospital anxiety and depression scale, Barratt scale.

### Information about the authors:

Sergei S. Potanin\*—e-mail: potanin\_ss@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9180-1940>.  
Margarita A. Morozova—e-mail: margmorozova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>.  
Allan G. Beniashvili—e-mail: beniashvilia@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>.  
Denis S. Burminskiy—e-mail: desbur@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7098-2570>.  
George E. Rupchev—e-mail: rupchevgeorg@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4440-095X>.  
Taissia A. Lepilkina—e-mail: lepilkina@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2640-4658>.  
Andrey A. Kibitov—e-mail: andreykibitov18@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7766-9675>.

**To cite this article:** Potanin SS, Morozova MA, Beniashvili AG, Burminsky DS, Rupchev GE, Lepilkina TA, Kibitov AA. The influence of impulsivity on the clinical symptoms and therapeutic response in generalized anxiety disorder: the role of comorbid mental disorders. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2025; 59:4:91-97. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-4-1093>. (In Russ.)

**Conflict of interests:** the authors declare no conflicts of interest

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) является одним из самых распространенных психических расстройств в общей популяции [26]. Данное состояние характеризуется длительно присутствующей нецеленаправленной тревогой, беспокойством, не ограничивающимся каким-то узким кругом тем, соматическими проявлениями тревоги (напряжением в мышцах, ускоренным сердцебиением, потливостью, тремором и т.п.), а также выраженным дистрессом и нарушением социального функционирования [17]. Поскольку основным симптомом генерализованного тревожного расстройства традиционно считаются тревога, опасения и беспокойство, проблема импульсивности у данной группы пациентов часто остается вне поля зрения клиницистов и исследователей.

В то же время, зависимость от употребления психоактивных веществ (ПАВ) при генерализованном тревожном расстройстве является хорошо известным и описанным феноменом [4, 24]. Кроме того, при ГТР часто встречаются коморбидные психические расстройства, которые также могут сопровождаться импульсивным поведением. Например, среди взрослых пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) около половины страдают ГТР [15], а в работе авторов А. Qadeer Shah, 2023 [23] выявлена достаточно широкая распространенность ГТР в группе пациентов с пограничным расстройством личности (ПРЛ)—до 30 % пациентов. При этом зачастую именно импульсивность является фактором социальной дезадаптации, долгосрочного вреда соматическому здоровью и опасных форм

поведения (вождение в нетрезвом виде, физическая агрессия и т.п.) [13].

Исследования импульсивности при ГТР в данный момент относительно немногочисленны. В нескольких работах показана повышенная импульсивность у пациентов с ГТР в целом [10, 19, 22, 25]. При более подробном анализе исследований по этой теме можно отметить выделение особых подгрупп пациентов, для которых импульсивность является значимым фактором. Например, в исследовании Natasha Kim (2020) [8] little is known about this relationship in anxious patients. Our aim was to investigate the associations between impulsivity, inhibitory control, energy-dense food consumption, and body mass index (BMI выявлена связь импульсивности с проблемами пищевого поведения, а в работе Giulio Perugi (2011) [20] выдвинута гипотеза о роли коморбидной циклотимии как фактора импульсивности. В исследовании Eupn M. Peters (2018) [21] подчёркивается «нестабильность настроения» как предиктор импульсивности, а Todd B. Kashdan (2008) [14] выделяют «отдельную подгруппу пациентов с генерализованным тревожным расстройством (ГТР), склонных к поиску нового». Также в нескольких работах [7, 9, 11, 19] отмечается влияние депрессивных симптомов и «негативного аффекта» на выраженность импульсивности. В то же время, в исследовании Alessandra Del Carlo (2012) [6] получены противоположные результаты: отсутствие коморбидной депрессии было связано с повышенным риском импульсивности.

В нашей работе предпринята попытка оценить, насколько импульсивность влияет на выраженность симптомов ГТР, и в какой степени на эту связь влияет коморбидная психическая патология. Кроме того, поставлена задача оценки влияния фактора импульсивности на эффективность фармакотерапии ГТР.

**Цель исследования:** оценка влияния импульсивности (с учетом коморбидных психических расстройств) на особенности клинической картины и эффективность терапии ГТР.

**Материалы и методы.** В исследуемую группу были включены пациенты с установленным диагнозом ГТР согласно критериям МКБ-10 [12], в возрасте от 18 до 65 лет, мужчины и женщины (N=153). Набор проводился среди пациентов, обращающихся за амбулаторной помощью в ФГБУ Научный Центр Психического Здоровья, клинику Майндсет и клинику Нейро-пси. На момент включения в исследование именно симптоматика ГТР должна была определять клиническую картину состояния.

Оценка эффективности терапии проводилась клинически и психометрически: пациенты заполняли Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [3,27] и Шкалу импульсивности Барратта (Barratt Impulsiveness Scale) [1,18], после чего проводился стандартный прием психиатра с проведением полного диагностического интервью с установлением диагноза и назначением терапии. Наличие и

тип сопутствующих психических расстройств не ограничивались, при этом условием включения в исследуемую группу было превалирование симптомов ГТР над сопутствующими расстройствами. Информация о сопутствующих расстройствах также фиксировалась и учитывалась при анализе данных.

Для оценки влияния фактора импульсивности на выраженность тревожной симптоматики пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия импульсивности согласно результатам оценки по шкале Баррата. В случае, если общий балл по данной шкале был 71 и выше пациенты были отнесены в группу высокого уровня импульсивности (ВИ) в случае, если показатель был ниже — в группу нормативной импульсивности (НИ). Пациентам назначалась терапия в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ [2]. Для оценки эффективности терапии проводился анализ терапевтического ответа суммарно по анамнестическим и катамнестическим данным по следующим параметрам: число значимых изменений терапии (отмена основного препарата и переход на другой), количество препаратов в максимально эффективной схеме, эффективность терапии (ремиссия, частичный ответ, минимальный ответ или его отсутствие). Полученные данные приведены с применением методов описательной статистики, и проведен статистический анализ различий между группами, выделенными по уровню импульсивности. Для оценки различия выраженности симптомов тревоги и депрессии, влияния возраста и пола на импульсивность, влияния импульсивности на уровень тревоги и депрессии, и влияния сопутствующих психических расстройств на уровень тревоги и депрессии использовался критерий Манн-Уитни.

Для оценки взаимосвязи между выраженностью симптомов тревоги и депрессии и импульсивностью также был проведен корреляционный анализ. Для оценки различия эффективности терапии между группами повышенного уровня импульсивности и нормальной импульсивности использовался критерий  $\chi^2$ .

**Результаты.** Всего в исследуемую группу были включены 153 пациента, средний возраст  $32,4 \pm 9,3$ ; 44 (28,8%) мужчины, 109 (71,2%) женщин. Данные по выраженности симптомов тревоги и депрессии, уровню импульсивности, характеристикам терапии ГТР и ее эффективности приведены в Табл. 1.

По итогам оценки по Шкале импульсивности Барратта в группу ВИ вошло 73 пациента (21 мужчина и 52 женщины, средний возраст  $30,1 \pm 8,3$ ), в группу НИ — 80 пациентов (23 мужчины и 57 женщин, средний возраст  $34,7 \pm 10,0$ ).

Были обнаружены статистически значимые различия по уровню тревоги и депрессии между группами ВИ и НИ: в группе ВИ была выше выраженность тревоги и депрессии по данным оценки по шкале HADS (Табл. 2).

**Таблица 1. Демографические показатели, параметры заболевания и терапии**  
**Table 1. Demographics, disease and therapy parameters**

| Показатель  | Значение  |
|---|---|
| Пол   | 109 женщин, 44 мужчины  |
| Возраст (среднее $\pm$ SD)                                  | 32,4 $\pm$ 9,3  |
| Выраженность тревоги по шкале HADS (среднее $\pm$ SD)       | 13,1 $\pm$ 3,5  |
| Выраженность депрессии по шкале HADS (среднее $\pm$ SD)     | 8,0 $\pm$ 3,7   |
| Уровень импульсивности по шкале Барратта (среднее $\pm$ SD) | 70,4 $\pm$ 10,1   |
| Число изменений схемы (среднее $\pm$ SD)                    | 2,2 $\pm$ 1,4   |
| Число препаратов в схеме (среднее $\pm$ SD)                 | 1,4 $\pm$ 0,7   |
| Эффективность   | Без улучшения — 75<br>Частичное улучшение — 63<br>Ремиссия — 15 |

Значимого влияния пола на импульсивность выявлено не было.

Для оценки взаимного влияния симптомов тревоги и депрессии и различными проявлениями импульсивности был проведен корреляционный анализ. В качестве факторов при анализе были выбраны отдельные группы вопросов (факторы) шкалы Барратта и оценки по подшкале тревоги и депрессии шкалы HADS. Была обнаружена умеренная положительная корреляция между общей оценкой по подшкале тревоги HADS и внимательностью (коэффициент корреляции 0,4,  $p < 0,05$ ) и отвлекаемостью внимания (коэффициент корреляции 0,45,  $p < 0,05$ ).

Далее была проведена оценка влияния коморбидной патологии на выраженность импульсивности. Данные по видам сопутствующих психических расстройств в исследованной выборке и по числу пациентов с сопутствующими расстройствами в группах ВИ и НИ приведены в Табл.3.

В группе ВИ среди сопутствующих расстройств наблюдались (в порядке убывания частоты) СДВГ ( $n = 9$ ), расстройства личности ( $n = 6$ ; в т.ч. пограничное расстройство личности [ПРЛ,  $n = 5$ , и тревожно-избегающее расстройство,  $n = 1$ ), расстройства пищевого поведения ( $n = 3$ ; в т.ч. компульсивное переедание,  $n = 2$ , нервная анорексия,  $n = 1$ ), посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) ( $n = 2$ ), депрессивный эпизод средней степени ( $n = 1$ ), социофобия ( $n = 1$ ), синдром деперсонализации-дереализации ( $n = 1$ ), специфическая фобия ( $n = 1$ ). Всего сопутствующие психические расстройства наблюдались у 24 (32,9 %) пациентов.

В группе НИ среди сопутствующих расстройств наблюдались ПТСР ( $n = 3$ ), СДВГ ( $n = 2$ ), инсомния неорганической этиологии ( $n = 2$ ), расстройства личности ( $n = 1$ , в т.ч. смешанное расстройство личности  $n = 1$ ), расстройства пищевого поведения ( $n = 1$ , в т.ч. компульсивное переедание  $n = 1$ ), социофобия ( $n = 1$ ), трихотилломания ( $n = 1$ ), экскариационное расстройство ( $n = 1$ ). Всего сопутствующие психические расстройства наблюдались у 12 (15 %) пациентов.

Ввиду небольшого количества пациентов и гетерогенного соотношения по видам расстройств анализ различий импульсивности в зависимости от конкретного вида сопутствующего расстройства был нецелесообразен. Однако для оценки возможного влияния сопутствующей патологии был проведен анализ с исключением пациентов с сопутствующими расстройствами, которые подразумевают нарушение контроля над импульсивным поведением (СДВГ, ПТСР, ПРЛ, компульсивное переедание, трихотилломания, экскариационное расстройство). В анализ были включены 126 пациентов: 55 пациентов в группе ВИ и 71 пациент в группе НИ. Результаты анализа приведены в Табл.3.

Как и при анализе в общей выборке (Табл.2), наблюдаются различия по уровню тревоги и депрессии между группами ВИ и НИ (выраженность тревоги и депрессии выше в группе ВИ), однако тенденция в этой подгруппе не достигает статистической значимости.

Для оценки различия эффективности терапии между группами ВИ и НИ использовали критерий  $\chi^2$ . Не было обнаружено значимого влияния уровня

**Таблица 2. Различия по уровню тревоги и депрессии по шкале HADS между группами ВИ и НИ**  
**Table 2. Differences in the level of anxiety and depression on the HADS scale between high and low impulsivity groups**

|   | Группа ВИ ( $n = 73$ )  | Группа НИ ( $n = 80$ ) | Статистическая значимость отличий |
|---|-------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| Выраженность тревоги по шкале HADS (среднее $\pm$ SD)   | 13,8 $\pm$ 3,5          | 12,6 $\pm$ 3,4         | $p < 0,05$                        |
| Выраженность депрессии по шкале HADS (среднее $\pm$ SD) | 8,7 $\pm$ 3,7           | 7,4 $\pm$ 2,7          | $p < 0,05$                        |
| Возраст (лет)   | 30,1 $\pm$ 8,2          | 34,4 $\pm$ 9,8         | $p < 0,05$                        |
| Пол   | 21 мужчина и 52 женщины | 23 мужчины и 57 женщин | $p > 0,05$                        |



**Таблица 3. Различия по уровню тревоги и депрессии между группами ВИ и НИ среди пациентов без сопутствующих расстройств, связанных с повышением импульсивности****Table 3: Differences in anxiety and depression levels between the between high and low impulsivity groups among patients without comorbid disorders associated with increased impulsivity**

|   | Группа ВИ (n = 55) | Группа НИ (n = 71) | Статистическая значимость отличий |
|---|--------------------|--------------------|-----------------------------------|
| Выраженность тревоги по шкале HADS (среднее $\pm$ SD)   | 13,5 $\pm$ 3,5     | 12,6 $\pm$ 3,3     | $p = 0,08$                        |
| Выраженность депрессии по шкале HADS (среднее $\pm$ SD) | 8,5 $\pm$ 3,7      | 7,5 $\pm$ 3,8      | $p = 0,07$                        |

**Таблица 4. Характеристики психофармакотерапии в группах ВИ и НИ****Table 4: Characteristics of psychopharmacotherapy in high and low impulsivity groups**

|           | Среднее количество препаратов в схеме | Среднее количество смен терапии | Ремиссия | Частичный эффект | Отсутствие эффекта |
|-----------|---------------------------------------|---------------------------------|----------|------------------|--------------------|
| Группа ВИ | 1,5                                   | 2,2                             | 32       | 32               | 9                  |
| Группа НИ | 1,3                                   | 2,1                             | 43       | 31               | 6                  |

импульсивности на эффективность терапии. Группы ВИ и НИ не отличались по параметрам количества смены схем терапии ( $p = 0,9$ ), числа препаратов в схеме ( $p = 0,3$ ), и качеству терапевтического ответа ( $p = 0,4$ ), данные приставлены в Табл.4.

**Обсуждение.** Результаты исследования показали достаточно сложное взаимодействие между выраженностью импульсивности и клиническими аспектами ГТР. При анализе группы в целом, повышенная импульсивность была значимо связана с большей выраженностью симптомов тревоги и депрессии по шкале HADS. Большая выраженность депрессивных симптомов в нашем исследовании частично соответствует результатам работы Fresán, A., 2021 [9], где в группе пациентов с генерализованным тревожным расстройством (ГТР) и коморбидной депрессией наблюдалась повышенная импульсивность. В нашей выборке депрессивный эпизод был отмечен только у одного пациента, что связано с особенностями подбора участников — согласно критериям включения, симптоматика ГТР должна была значительно превалировать над другими диагнозами. Поэтому большинство пациентов с депрессией были исключены, так как именно депрессивные симптомы доминировали у подавляющего большинства из них.

Тем не менее, сходство результатов можно констатировать. Это может свидетельствовать о том, что даже при минимальной выраженности депрессивных симптомов у пациентов с ГТР сохраняется тенденция к повышенной импульсивности, что, вероятно, связано с общими патофизиологическими механизмами этих расстройств. Дальнейшие исследования, включающие более сбалансированные группы по выраженности депрессии, могут помочь уточнить взаимосвязь между этими состояниями и дать более точные рекомендации для клинической практики.

В нашей выборке пациентов значительное влияние на полученные результаты оказали сопут-

ствующие психические расстройства, непосредственно связанные с импульсивностью. Так, при анализе выраженности импульсивности в группе с изолированным ГТР, без коморбидных психических расстройств, повышающих импульсивность, разница в показателях тревоги депрессии переставала быть статистически значимой (хотя и сохранялась на уровне высокой тенденции). Эти данные коррелируют с результатами нескольких исследований, выделяющих «особые подгруппы» пациентов с ГТР, для которых импульсивность была более характерна (циклотимия, поиск нового, негативная аффективность) [7, 14, 20, 22, 23]. В ходе корреляционного анализа по отдельным факторам шкалы Барратта и подшкалам шкалы HADS была обнаружена умеренная положительная корреляция между общей оценкой по уровню выраженности тревоги и факторами внимательности и отвлекаемости внимания шкалы Баррата.

В данном исследовании, ввиду небольшого числа пациентов, подобная корреляция не позволяет сделать какой-либо вывод о взаимосвязи между отдельными проявлениями импульсивности и уровнем тревоги при ГТР. Однако возможная преобладающая роль определенного проявления импульсивности при конкретных ведущих клинических проявлениях является возможной областью для дальнейших исследований. В отношении терапевтического ответа значимого влияния обнаружено не было ни по одному из трех параметров (число изменений схемы, число препаратов в максимально эффективной схеме, общая оценка эффективности терапии). Возможно, данный результат может объясняться неспецифическим влиянием препаратов, назначенных для терапии ГТР в этой выборке пациентов. Большинство из них получали СИОЗС, которые могут не только снижать уровень тревоги, но и импульсивности [5, 16].

**Заключение.** Несмотря на то, что различия в уровне импульсивности при ГТР в большей степени могут быть объяснены коморбидными психи-

ческими расстройствами, определенное влияние на выраженность симптоматики импульсивность оказывает и при вариантах ГТР без сопутствующих психических расстройств. В нашем исследовании не было обнаружено влияния импульсивности на эффективность терапии ГТР.

## Литература / References

1. Ениколопов С.Н., Медведева Т.И. Апробация русскоязычной версии методики «шкала импульсивности Барратта» (BIS-11). *Психология И Право*. 2015;5(3):75-89.  
Enikolopov SN, Medvedeva TI. Approbation of the Russian-language version of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11). *Psikhologiya I Pravo*. 2015;5(3):75-89. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17759/psylaw.2015050307>
2. Клинические рекомендации МЗ РФ «Генерализованное тревожное расстройство» [cr.minzdrav.gov.ru]. minzdrav; 2024.  
Доступно: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/457\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/457_3)  
Klinicheskie rekomendacii MZ RF "Generalizovannoe trevozhnoe rasstrojstvo". [cr.minzdrav.gov.ru]. minzdrav; 2024.  
Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/457\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/457_3)
3. Морозова М.А., Потанин С.С., Бениашвили А.Г., Бурминский Д.С., Лепилкина Т.А., Рупчев Г.Е., Кубитов А.А. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции. *Профилактическая Медицина*. 2023;26(4):7-14.  
Morozova MA, Potanin SS, Beniashvili AG, Burminsky DS, Lepilkina TA, Rupchev GE, Kibitov AA. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale Russian-language version in the general population. *Profilakticheskaya Medicina*. 2023;26(4):7-14. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/profmed2023260417>
4. Alegria AA, Hasin DS, Nunes EV, Liu SM, Davies C, Grant BF, Blanco C. Comorbidity of Generalized Anxiety Disorder and Substance Use Disorders: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(9):3391.  
<https://doi.org/10.4088/JCP.09m05328gry>
5. Coccaro EF, Lee RJ, Kavoussi RJ. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in patients with intermittent explosive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(5):653-662.  
<https://doi.org/10.4088/JCP.08m04150>
6. Del Carlo A, Benvenuti M, Fornaro M, Toni C, Rizzato S, Swann AC, Dell'Osso L, Perugi G. Different measures of impulsivity in patients with anxiety disorders: A case control study. *Psychiatry Res*. 2012;197(3):231-236.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.09.020>
7. Ferreira-Garcia R, Gitahy Falcão Faria C, Nardi AE, da Rocha Freire RC. Negative Affect Mediates Impulsivity in Generalized Anxiety Disorder. *Psychopathology*. 2020;52(6):327-333.  
<https://doi.org/10.1159/000503395>
8. Fonseca NK de O da, Molle RD, Costa M de A, Gonçalves FG, Silva AC, Rodrigues Y, Price M, Silveira PP, Manfro GG. Impulsivity influences food intake in women with generalized anxiety disorder. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999. 2020;42(4):382-388.  
<https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0556>
9. Fresán A, Robles-García R, González-Castro TB, Pool-García S, Tovilla-Zárate CA, Hernández-Díaz Y, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML. Masked Depression: Profile and Severity of Symptoms and Impulsivity in Patients with Generalized Anxiety Disorder. *Int J Ment Health Addict*. 2021;19(2):429-437.  
<https://doi.org/10.1007/s11469-019-00076-3>
10. Gecaite-Stonciene J, Saudargiene A, Pranckeviciene A, Liaugaudaite V, Griskova-Bulanova I, Simkute D, Naginiene R, Dainauskas LL, Ceidaite G, Burkauskas J. Impulsivity Mediates Associations Between Problematic Internet Use, Anxiety, and Depressive Symptoms in Students: A Cross-Sectional COVID-19 Study. *Front Psychiatry*. 2021;12.  
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.634464>
11. Guo Z, Cui Y, Qiu R, Bu L, Yang T, Li Y, Zhu X. The association of impulsivity with depression and anxiety symptoms: A transdiagnostic network analysis and replication. *J Affect Disord*. 2024;359:100-108.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.05.076>
12. Janca A, Ustün TB, Early TS, Sartorius N. The ICD-10 symptom checklist: a companion to the ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1993;28(5):239-242.  
<https://doi.org/10.1007/BF00788743>
13. Johnson SL, Porter PA, Modavi K, Dev AS, Pearlstein JG, Timpano KR. Emotion-related impulsivity predicts increased anxiety and depression during the COVID-19 pandemic. *J Affect Disord*. 2022;301:289-299.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.01.037>
14. Kashdan TB, Hofmann SG. The high-novelty-seeking, impulsive subtype of generalized social anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2008;25(6):535-541.  
<https://doi.org/10.1002/da.20382>
15. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, Faraone SV, Greenhill LL, Howes MJ, Secnik K, Spencer T, Ustun TB, Walters EE, Zaslavsky AM. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):716-723.

- <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.4.716>
16. Knutson B, Wolkowitz OM, Cole SW, Chan T, Moore EA, Johnson RC, Terpstra J, Turner RA, Reus VI. Selective Alteration of Personality and Social Behavior by Serotonergic Intervention. *Am J Psychiatry*. 1998;155(3):373-379. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.3.373>
  17. Lizeretti NP, Extremera N. Emotional Intelligence and Clinical Symptoms in Outpatients with Generalized Anxiety Disorder (GAD). *Psychiatr Q*. 2011;82(3):253-260. <https://doi.org/10.1007/s11126-011-9167-1>
  18. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*. 1995;51(6):768-774. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(199511\)51:6<768::AID-JCLP2270510607>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-4679(199511)51:6<768::AID-JCLP2270510607>3.0.CO;2-1)
  19. Pawluk EJ, Koerner N. A preliminary investigation of impulsivity in generalized anxiety disorder. *Personal Individ Differ*. 2013;54(6):732-737. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2012.11.027>
  20. Perugi G, Del Carlo A, Benvenuti M, Fornaro M, Toni C, Akiskal K, Dell'Osso L, Akiskal H. Impulsivity in anxiety disorder patients: Is it related to comorbid cyclothymia? *J Affect Disord*. 2011;133(3):600-606. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.04.033>
  21. Peters EM, Bowen R, Balbuena L. Mood instability contributes to impulsivity, non-suicidal self-injury, and binge eating/purging in people with anxiety disorders. *Psychol Psychother Theory Res Pract*. 2019;92(3):422-438. <https://doi.org/10.1111/papt.12192>
  22. Pierò A. Personality correlates of impulsivity in subjects with generalized anxiety disorders. *Compr Psychiatry*. 2010;51(5):538-545. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.02.003>
  23. Qadeer Shah A, Prasad D, Caropreso L, Frey BN, de Azevedo Cardoso T. The comorbidity between Borderline Personality Disorder (BPD) and Generalized Anxiety Disorder (GAD): A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2023;164:304-314. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.06.009>
  24. Spechler PA, Stewart JL, Kuplicki R, Paulus MP. Parsing impulsivity in individuals with anxiety and depression who use Cannabis. *Drug Alcohol Depend*. 2020;217:108289. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108289>
  25. Weyandt LL, Francis A, Shepard E, Gudmundsdóttir BG, Channell I, Beatty A, DuPaul GJ. Anxiety, Depression, Impulsivity, and Mindfulness among Higher Education Faculty during COVID-19. *Health Behav Policy Rev*. 2020;7(6):532-545. <https://doi.org/10.14485/HBPR.7.6.3>
  26. Wittchen HU, Kessler RC, Beesdo K, Krause P, Höfler M, Hoyer J. Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management. *J Clin Psychiatry*. 2002;63Suppl8:24-34.
  27. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

#### Сведения об авторах

**Потанин Сергей Сергеевич** — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научный центр психического здоровья (Россия, Москва, 115522, Каширское шоссе, д. 34). E-mail: potanin\_ss@mail.ru.

**Морозова Маргарита Алексеевна** — д.м.н., профессор, заведующая лабораторией психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научный центр психического здоровья. E-mail: margmorozova@gmail.com

**Бениашвили Аллан Герович** — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научный центр психического здоровья. E-mail: beniashvilia@yandex.ru

**Бурминский Денис Сергеевич** — к.м.н., научный сотрудник лаборатории психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научный центр психического здоровья. E-mail: desbur@gmail.com

**Рупчев Георгий Евгеньевич** — к.пс.н., научный сотрудник лаборатории психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научный центр психического здоровья. E-mail: rupchevgeorg@mail.ru.

**Лепилкина Таисия Алексеевна** — к.пс.н., научный сотрудник лаборатории психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научный центр психического здоровья. E-mail: lepilkina@hotmail.com.

**Кибитов Андрей Александрович** — аспирант Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научный центр психического здоровья. E-mail: andreykibitov18@gmail.com.

Поступила 07.02.2025

Received 07.02.2025

Принята в печать 17.07.2025

Accepted 17.07.2025

Дата публикации 25.12.2025

Date of publication 25.12.2025

## Мишени психотерапии пациентов с тревожными расстройствами (эпизодическая и генерализованная тревога) и коморбидной субдепрессивной симптоматикой, имеющих рискованный уровень потребления алкоголя

Радионых Д.С.<sup>1</sup>, Караваева Т.А.<sup>1,3,4,5</sup>, Васильева А.В.<sup>1,2</sup>, Розанов В.А.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии  
имени В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург,  
Россия

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

<sup>4</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия

<sup>5</sup>Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова,  
Санкт-Петербург, Россия

### Оригинальная статья

**Резюме.** В кросс-секционном исследовании участвовали 120 пациентов с тревожными расстройствами (эпизодическая тревога (ЭТ): F40, F41.0; генерализованная тревога: F41.1) и коморбидной субдепрессивной симптоматикой, разделенные на две равные группы. Целью было определение специфических мишеней психотерапии для пациентов с рискованным уровнем потребления алкоголя. Пациенты с генерализованной тревогой (ГТР) показали значимо более высокий уровень тревоги по НАМ-А ( $p < 0.001$ ) и рискованного потребления алкоголя (41.6% vs 13.4% в группе эпизодической тревоги). Для эпизодической тревоги характерны мишени в симптоматической сфере (мышечное напряжение, нарушения сна, соматовегетативные нарушения). Для ГТР доминируют эмоционально-когнитивные мишени (высокая тревога, катастрофизация, низкая толерантность к неопределенности, гиперконтроль, использование алкоголя как анксиолитика). У пациентов с ГТР преобладает избегающее поведение и дефицит навыков решения проблем; у лиц с ЭТ — избыток превентивного преодоления. Факторный анализ выявил три аспекта дисфункции, коррелирующие с алкоголизацией: невротизм — сильная корреляция с потреблением алкоголя в обеих группах ( $p < 0.001$ ); ананкастность — корреляция значима, особенно в группе эпизодической тревоги; сенситивность — очень сильная корреляция в группе эпизодической тревоги ( $p < 0.001$ ), заметная в группе ГТР. Выявлены значимые корреляции компонентов (доброжелательность, невротизм, открытость, экстраверсия, добросовестность) с уровнем потребления алкоголя, специфичные для каждой группы. На основе результатов определены приоритетные мишени по сферам: симптоматическая — релаксация, нормализация сна, работа с гипервентиляцией; эмоциональная — снижение тревоги, страхов, коррекция ангедонии, замена алкоголя на адаптивные стратегии регуляции; когнитивная — коррекция катастрофизации, повышение толерантности к неопределенности, работа с дисфункциональными убеждениями о пользе беспокойства/гиперконтроля; поведенческая — преодоление избегания, развитие навыков решения проблем, коррекция копинг-стратегий, тренинг асертивности; личностная — формирование адекватной самооценки, коррекция невротизма, сенситивности. Для субдепрессии добавлены мишени интерперсональной терапии (утраты, ролевые конфликты, дефициты).

**Ключевые слова:** тревожные расстройства, подпороговая депрессия, коморбидность, рискованное употребление алкоголя, мишени психотерапии, задачи психотерапии

### Информация об авторах:

Радионых Дмитрий Сергеевич\* — e-mail: [dumradik@mail.ru](mailto:dumradik@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9020-3271>

Караваева Татьяна Артуровна — e-mail: [tania\\_kar@mail.ru](mailto:tania_kar@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8798-3702>

Васильева Анна Владимировна — e-mail: [annavdoc@yahoo.com](mailto:annavdoc@yahoo.com), <https://orcid.org/0000-0002-5116-836X>

Розанов Всеволод Анатольевич — e-mail: [v.rozanov@spbu.ru](mailto:v.rozanov@spbu.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9641-7120>,

**Как цитировать:** Радионых Д.С., Караваева Т.А., Васильева А.В., Розанов В.А. Мишени психотерапии пациентов с тревожными расстройствами (эпизодическая и генерализованная тревога) и коморбидной субдепрессивной симптоматикой, имеющих рискованный уровень потребления алкоголя. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2025; 59:4:98-110. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-4-1139>

Автор, ответственный за переписку: Радионых Дмитрий Сергеевич — e-mail: [dumradik@mail.ru](mailto:dumradik@mail.ru)

Corresponding author: Dmitriy S. Radionov — e-mail: [dumradik@mail.ru](mailto:dumradik@mail.ru)

**Конфликт интересов:** Т.А. Караваева и А.В. Васильева являются членами редакционной коллегии, В.А. Розанов является членом редакционного совета.

*Представленная статья выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024-2026 гг. (XSOZ 2024 0014).*

## **Targets of Psychotherapy for Patients with Anxiety Disorders (Episodic and Generalized Anxiety) and Comorbid Subdepressive Symptoms at Risk of Hazardous Alcohol Consumption**

Dmitriy S. Radionov<sup>1</sup>, Tatiana A. Karavaeva<sup>1,3,4,5</sup>, Anna V. Vasileva<sup>1,2</sup>, Vsevolod A. Rozanov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>V.M. Bekhterev National Research Medical Centre for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Saint-Petersburg State University, Russia

<sup>4</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

<sup>5</sup>N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg, Russia

### **Research article**

**Summary.** In a cross-sectional study, 120 patients with anxiety disorders (episodic anxiety [EA]: F40, F41.0; generalized anxiety: F41.1) and comorbid subdepressive symptomatology participated and were divided into two equal groups. The aim was to identify specific psychotherapy targets for patients with risky alcohol consumption levels. Patients with generalized anxiety disorder (GAD) showed significantly higher anxiety levels on the HAM-A scale ( $p < 0.001$ ) and higher rates of risky alcohol consumption (41.6% vs. 13.4% in the episodic anxiety group). Episodic anxiety is characterized by symptomatic targets (muscle tension, sleep disturbances, somatovegetative dysfunctions). In GAD, emotional-cognitive targets predominate (high anxiety, catastrophizing, low tolerance for uncertainty, hypercontrol, using alcohol as an anxiolytic). Patients with GAD demonstrate predominantly avoidant behavior and deficits in problem-solving skills; individuals with EA tend toward excessive preventive coping. Factor analysis identified three aspects of dysfunction correlating with alcohol use: neuroticism — strong correlation with alcohol consumption in both groups ( $p < 0.001$ ); anankastic traits — significant correlation, especially in the episodic anxiety group; sensitivity — very strong correlation in the episodic anxiety group ( $p < 0.001$ ), noticeable also in the GAD group.

Significant correlations between personality components (agreeableness, neuroticism, openness, extraversion, conscientiousness) and alcohol consumption level were identified, specific to each group. Based on these findings, priority therapy targets were defined across domains: symptomatic — relaxation training, normalization of sleep, management of hyperventilation; emotional — reducing anxiety and fears, correcting anhedonia, substituting alcohol with adaptive regulation strategies; cognitive — correcting catastrophizing thinking, increasing tolerance for uncertainty, addressing dysfunctional beliefs about the usefulness of worry/hypercontrol; behavioral — overcoming avoidance, developing problem-solving skills, modifying coping strategies, assertiveness training; personality — building adequate self-esteem, reducing neuroticism and sensitivity. For subdepressive symptoms, additional targets from interpersonal therapy were added (loss experiences, role conflicts, deficits).

**Key-words:** anxiety disorders, subthreshold depression, comorbidity, risky alcohol use, targets of psychotherapy, objectives of psychotherapy

### **Information about the authors:**

Dmitriy S. Radionov\* — e-mail: psyradionov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9020-3271>

Tatiana A. Karavaeva — e-mail: tania\_kar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8798-3702>

Anna V. Vasileva — e-mail: annavdoc@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0002-5116-836X>

Vsevolod A. Rozanov — e-mail: v.rozanov@spbu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9641-7120>

**To cite this article:** Radionov DS, Karavaeva TA, Vasileva AV, Rozanov VA. Targets of Psychotherapy for Patients with Anxiety Disorders (Episodic and Generalized Anxiety) and Comorbid Subdepressive Symptoms at Risk of Hazardous Alcohol Consumption. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2025; 59:4:98-110. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-4-1139> (In Russ.)

**Conflict of interest:** Tatiana A. Karavaeva, Anna V. Vasileva are members of the editorial board, Vsevolod A. Rozanov is a member of the editorial council.

*The presented article was performed within the framework of the state task of the Federal State Budgetary Institution V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology of the Russian Federation Ministry of Health 2024-2026 (XSOZ 2024 0014)*

**Т**решовные расстройтва, включая эпизодическую и генерализованную тревогу, остаются одной из наиболее распространенных проблем психического здоровья, оказывая значительное влияние на качество жизни пациентов. Особую сложность в клинической практике представляют случаи коморбидности тревожных расстройств с субдепрессивной симптоматикой, примером такого сочетания является группа пациентов с рискованным уровнем потребления алкоголя [21; 23]. Согласно современным исследованиям, сочетание этих факторов не только усугубляет течение основного расстройства, но и существенно повышает риск трансформации субдепрессивных проявлений в развернутое депрессивное расстройство [3; 14]. Алкоголь, используемый пациентами как средство временного снижения тревоги, формирует порочный круг: краткосрочное облегчение сменяется усилением эмоциональной нестабильности, что способствует прогрессированию как аффективных нарушений, так и формированию аддитивных расстройств [19; 20].

Высокая распространенность коморбидных состояний еще раз подчеркивает актуальность проблемы. По данным литературы, у 30-50% пациентов с тревожными расстройствами выявляется сопутствующее употребление алкоголя, а субдепрессивная симптоматика отмечается более чем у 60% лиц с хронической тревогой, такое сочетание приводит к снижению эффективности стандартных терапевтических подходов, увеличивает частоту рецидивов, риск суицидального поведения и социальной дезадаптации [2; 7]. Особую терапевтическую сложность представляет манифестация депрессии на фоне длительного злоупотребления алкоголем, что связано с нейробиологическими изменениями и нарушением механизмов эмоциональной регуляции [17; 18; 26]. В данном контексте психотерапия выступает ключевым элементом комплексного лечения, направленного не только на купирование симптомов, но и на устранение глубинных причин коморбидности.

Важность интеграции методов когнитивно-поведенческой терапии, интерперсональных подходов и психотерапевтических стратегий работы с зависимостью обусловлена необходимостью воздействия на множественные аспекты: эмоциональные, когнитивные, поведенческие и личностные. При этом ключевое значение приобретает концепция «психотерапевтической мишени», под которой в настоящем исследовании понимается клинико-психологический феномен, проявляемый пациентом или гипотетически выделяемый психотерапевтом, изменение которого становится целью воздействия на конкретном этапе лечения.

Четкое определение таких мишеней исключает эклектический подход, часто критикуемый за механическое объединение разнородных методов без единой стратегии. Как отмечал Г. Айзенк, эклектизм представляет собой «мешанину из теорий, хаос процедур, смешение разных видов терапии, путаницу различных действий, не имеющих опре-

деленной направленности, которые не представляется возможным оценить или проверить», что снижает эффективность вмешательства и затрудняет его оценку [1]. Напротив, фокусировка на конкретных мишенях позволяет структурировать психотерапевтический процесс, обеспечивая последовательное применение методов, соответствующих индивидуальному профилю пациента.

Сочетание тревожной и субдепрессивной симптоматики с рискованным потреблением алкоголя требует персонализированного подбора мишеней, таких как коррекция дисфункциональных убеждений, развитие навыков эмоциональной регуляции, преодоление аддитивных паттернов и укрепление межличностных ресурсов. Таким образом, мишень-центрированная психотерапия становится не только инструментом повышения эффективности лечения, но и основой для создания индивидуализированных программ помощи, учитывающих многомерность клинической картины и предотвращающих редукцию к шаблонным интервенциям. Такой подход не только противостоит хаотичному смешению техник, но и обеспечивает научно обоснованную, целостную стратегию, направленную на воздействие на психологические механизмы коморбидности.

**Цель исследования.** Определение специфических мишеней и задач психотерапии пациентов с тревожными расстройствами (эпизодическая и генерализованная тревога) и коморбидной субдепрессивной симптоматикой, имеющих рискованный уровень потребления алкоголя.

**Материалы и методы.** Проведено кросс-секционное исследование среди 120 пациентов с тревожными расстройствами, имеющих различный уровень употребления алкоголя. Участники были распределены по двум группам для сравнительного анализа их индивидуально-психологических характеристик в зависимости от клинических проявлений ТР. Группа 1 объединила лиц с эпизодической/пароксизмальной тревогой (МКБ-10: тревожно-фобические расстройства, F40; паническое расстройство, F41.0), тогда как группа 2 включила пациентов с персистирующей генерализованной тревогой (МКБ-10: генерализованное тревожное расстройство, F41.1).

Каждая группа состояла из 60 участников, соответствующих критериям включения в исследование. Верификация диагноза тревожных расстройств выполнялась на основании диагностических стандартов, предусмотренных МКБ-10. Группа 1 (60 пациентов, 50% выборки) включала лиц с эпизодической тревогой: Паническое расстройство (F41.0) — 39 человек (32,5% от общей выборки); Социальные фобии (F40.1) — 18 человек (15%); Специфическая (изолированная) фобия (F40.2) — 3 человека (2,5%). Группа 2 60 пациентов, состояла из лиц с генерализованным тревожным расстройством (F41.1), которое составило 50% всей выборки.

**Критерии включения:** Возраст 18–60 лет; подписанное и датированное добровольное информированное согласие на участие в исследовании;

наличие подтверждённого диагноза: агорафобия, социальная фобия, специфическая (изолированная) фобия, паническое расстройство (эпизодическая пароксизмальная тревожность), генерализованное тревожное расстройство; отсутствие приёма психотропной терапии и психотерапии в течение последних 3 месяцев до включения в исследование; испытуемые не должны получать противоалкогольную терапию в течение последних 3 месяцев; согласие и возможность следовать процедурам протокола исследования.

**Критерии невключения:** Наличие других психических и/или наркологических заболеваний на данный момент или в анамнезе; наличие выраженной острой или хронической соматической патологии; интеллектуально-мнестическое снижение; повышенный суицидальный риск («1» и более баллов по Колумбийской шкале оценки тяжести суицидальности (C-SSRS); приём психофармакотерапии или прохождение психотерапии и получение противоалкогольной терапии в течение последних 3 месяцев до включения в исследование.

**Критерии исключения:** Отказ от участия в исследовании (пациент мог отказаться или прервать своё участие в исследовании в любое время без объяснения своих причин, при этом качество оказываемой медицинской помощи не ухудшалось); манифестация острой психопатологии или острой соматической патологии.

Рекрутмент участников исследования проводился на базе ФГБУ «Национального исследовательского медицинского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Набор пациентов производился методом сплошной выборки для обеспечения репрезентативности и однородности материала. Исследование одобрено Независимым этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (выписка из протокола заседания 17.11.2022 № ЭК-И-68/22).

Согласно данным ранее проведенных исследований на данной выборке (Радионых Д.С., Караваева Т.А., 2024 г., Радионых Д.С., Твердохлебова А.М., Караваева Т.А., 2025 г.), пациенты с тревожными расстройствами были распределены на 3 подгруппы в зависимости от уровня употребления алкоголя, согласно критериям ВОЗ. (Табл.1) [9; 10]. Диагностика осуществлялась с использованием Шкалы ретроспективного анализа потребления алкоголя (Timeline Follow-back, TLFB).

**Методы исследования.** Клинико-психопатологический метод: клиническое интервьюирование с целью квалификации состояния и постановки диагноза; определение критериев включения/невключения; оценка состояния с применением психометрических шкал: Шкала Гамильтона для оценки тревоги (HAM-A) — оценка уровня тревоги. Экспериментально-психологический метод: Симптоматический опросник Александровича — количественное определение степени выраженности имеющихся расстройств и качественное описание жалоб пациента. Опросник невротической лично-

сти (KON-2006) — идентификация качественных и количественных параметров личностных особенностей, связанных с тревожными расстройствами.

Пятифакторный опросник личности (5PFQ) — оценка личностной структуры пациентов в рамках психологической модели «Большая пятерка». Опросник «Уровень невротизации» (УН) — оценка степени и уровня выраженности невротизации, содержательная квалификация динамики состояния; Интегративный тест тревожности (ИТТ) — структурная диагностика тревоги и тревожности; Опросник «Проактивное совладающее поведение» (PCI) — диагностика личностных характеристик, способствующих формированию копинг-стратегий для преодоления стрессовых ситуаций и выхода из них.

**Методы статистического анализа.** Для статистического анализа использованы методы описательной статистики качественных и количественных данных. Произведена оценка соответствия распределения показателей нормальному закону с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. В случаях получения значения  $p < 0,05$  распределение рассматривалось, как отличное от нормального. Сравнение групп с использованием методов аналитической статистики проводилась с помощью  $t$  критерия Стьюдента для независимых выборок, непараметрического критерия Манна-Уитни для двух независимых групп и критерия Краскела-Уоллиса для сравнения трёх подгрупп с поправкой Бонферрони. Был проведен факторный анализ методом максимального правдоподобия на основе данных опросника невротической личности (KON-2006).

Величина собственного значения переменной была выше 1. С целью получения простой структуры выполнялось вращение вариантом «Варимакс». С целью повышения статистической значимости результатов факторного анализа не выводились коэффициенты со значением ниже 0,800. Непараметрические корреляции проводились с применением  $\rho$  Спирмена. В случаях получения  $r$ -значения меньше 0,05 различия считались статистически значимыми. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы для работы с электронными таблицами Microsoft Office Excel, статистического программного обеспечения IBM SPSS Statistics 27.0.

**Результаты. Социально-демографические и клинико-динамические характеристики выборки.** На основании данных более раннего исследования (Радионых Д.С., Караваева Т.А., 2024 г.) приводится краткая характеристика рассматриваемой выборки [9]: **Социально-демографические характеристики:** В группе 1 (эпизодическая тревога) преобладали женщины (66,7% vs. 46,7% мужчин в группе 2), средний возраст — 31,13 ( $\pm 7,61$ ) и 32,25 ( $\pm 9,26$ ) лет соответственно. Обе группы характеризовались высоким уровнем образования: 75% (группа 1) и 68,3% (группа 2) имели высшее образование. Социальный статус в обеих группах был схожим: 76,7% работали, 5% не работали. Статистически значимых различий по полу, воз-

**Таблица 1. Распределение участников исследования по уровню употребления алкоголя (N = 120)**  
**Table 1. Distribution of study participants by level of alcohol consumption (N = 120)**

| Подгруппа |   | Группа 1<br>Эпизодическая тревога<br>(F40; F.41.0) | Группа 2<br>Генерализованная тревога<br>(F41.1) |
|-----------|---|--|---|
|           |   | n (%)  | n (%)   |
| 1         | Пациенты, не употребляющие алкоголь                         | 41 (68,30)   | 10 (16,70)                                      |
| 2         | Пациенты, употребляющие алкоголь в «безопасных» количествах | 12 (20,00)   | 25 (41,70)                                      |
| 3         | Пациенты с опасным («рискованным») потреблением алкоголя    | 7 (13,40)  | 25 (41,60)                                      |
| Всего     |   | 60 (100)   | 60 (100)  |

**Таблица 2. Межгрупповая оценка уровня тревоги в зависимости от уровня употребления алкоголя**  
**Table 2. Intergroup Comparison of Anxiety Levels by Alcohol Consumption Level**

| Группа                |   | Группа 1 Эпизодическая тревога (F40; F.41.0) | Группа 2 Генерализованная тревога (F41.1) | p1      |
|-----------------------|---|--|---|---------|
| Шкала:                |   | HAM-A M (±SD)                                |   |         |
| Подгруппа*            | 1 | 19,88 (0,46)                                 | 21,30 (0,95)                              | <0,001* |
|                       | 2 | 21,92 (1,16)                                 | 25,20 (0,71)                              | <0,001* |
|                       | 3 | 27,00 (0,00)                                 | 29,85 (0,49)                              | <0,001* |
| Суммарный показатель: |   | 68,8   | 76,35                                     |         |

Проверяемое распределение является нормальным; M — среднее; (±SD) — стандартное отклонение; «1» — для оценки статистической значимости различий использовался t критерий Стьюдента для независимых выборок; «\*» — различия значимы на уровне  $p < 0,001$

расту, образованию, социальному и семейному статусам не выявлено ( $p > 0,05$ ), что подтверждает однородность выборки. **Уровень тревоги.** Оценка уровня тревоги (с учетом потребления алкоголя) подтвердила, что показатели в обеих группах превышают норму. При этом в группе 2 уровень тревоги оказался статистически значимо выше, чем в группе 1 ( $p < 0,001$ ) (Табл.2).

**Индивидуально-психологические особенности пациентов с тревожными расстройствами, имеющих определенный уровень потребления алкоголя.** В связи с целями исследования в настоящем разделе приводятся только показатели, демонстрирующие статистически значимые различия между группами и подгруппами. Именно анализ таких различий, подтвержденных методами математической статистики, обеспечил научную основу для формулирования мишеней психотерапии в соответствии с принципами доказательной медицины. Важно подчеркнуть, что опора на статистически значимые закономерности обеспечивает эмпирическую объективизацию выделенных мишеней, что повышает качество персонализации психотерапии. Такой подход минимизирует риск эклектичного применения мето-

дов, создавая четкую стратегию, направленную на преодоление конкретных механизмов коморбидности. Более полные данные, включая распределение всех анализируемых параметров, представлены в ранее опубликованных работах (Радионов Д.С., Твердохлебова А.М., Караваева Т.А., 2025 г.) [9; 10]. Выявлены различия в проявлениях тревожных расстройств с коморбидной субдепрессивной симптоматикой и рискованным потреблением алкоголя между группами с эпизодической (F40, F41.0) и генерализованной тревогой (F41.1). Специфическими мишенями для эпизодической тревоги в симптоматической сфере являются: мышечное напряжение, нарушения сна из-за тревожных руминаций, гипервентиляция ( $p < 0,001$  по шкале HAM-A для группы 1); соматовегетативные нарушения.

Для генерализованной тревоги характерны более выраженные проявления в эмоциональной и когнитивной сферах: высокий уровень тревоги (среднее значение HAM-A 29,85 против 27,00 в группе 1,  $p < 0,001$ ); склонность к катастрофизации, низкая толерантность к неопределенности, гиперконтроль (уровень невротизации: Ме 7 [6;7] против 5 [3;5] в группе 1); потребление алкоголя



как анксиолитического средства (41,6% в группе 2 против 13,4% в группе 1).

В поведенческой сфере у пациентов с генерализованной тревогой преобладает избегающее поведение и дефицит навыков проблемно-решающего поведения ( $p = 0,002$  по шкале PCI), тогда как у пациентов с эпизодической тревогой чаще наблюдается избыток превентивного преодоления (предвосхищение стрессоров).

Дополнительно при оценке показателей опросника KON-2006 ввиду большого числа переменных был проведен факторный анализ (Табл.3). По результатам анализа выявлена статистически значимая факторная модель ( $p < 0,001$ ), включающая три аспекта личностной дисфункции: 1) Невротизм (шкалы 3 и 16) — сочетание низкой самооценки и межличностных проблем, ведущее к социальной уязвимости; 2) Ананкастность (шкалы 13 и 22) — перфекционизм, нерешительность и тревога, провоцирующие внутренние конфликт и использование алкоголя как средства самолечения; 3) Сенситивность (шкалы 14, 17, 20) — эскапизм, зависть и экзальтированность, усиливающие эмоциональную нестабильность, стремление к компенсации комплексов и риск алкогольной зависимости как способа бегства от реальности. Все факторы отражают связь внутренних конфликтов, эмоциональной уязвимости и склонности к идеализации с высоким риском злоупотребления алкоголем у пациентов с тревожными расстройствами.

Используя полученные факторы в качестве самостоятельных переменных, был проведен корреляционный анализ с уровнем потребления алкоголя как порядковой переменной для каждой группы (Табл.4 и 5). Дополнительно проведен корреляционный анализ компонентов пятифакторной модели с уровнем потребления алкоголя для каждой группы (Табл.6 и 7).

Анализ индивидуально-психологических профилей пациентов выявил устойчивые паттерны дисфункций, связанные с рискованным употреблением алкоголя, подтвержденные статистически ( $p < 0,05$ ). Полученные данные стали основой для определения приоритетных мишеней и задач психотерапии, направленных на разрыв коморбидных связей через адресное воздействие.

**Общие задачи психотерапии:** установление эффективного психотерапевтического контакта, прояснение терапевтических ожиданий пациента, побуждение к активному вовлечению и участию в процессе лечения. Создание доверительных и поддерживающих отношений с акцентом на повышение мотивации пациента к активному участию в процессе, включая осознание важности его роли в достижении положительных изменений.

Помощь пациенту в осознании связи между тревожными, депрессивными, фобическими переживаниями, физическими ощущениями (мышечное напряжение, невозможность расслабиться, нарушение сна), психологическими характеристиками (индивидуально-личностными особенностями, иррациональными установками, неадаптив-

ными поведенческими паттернами), условиями социального взаимодействия) и повышенным уровнем потребления алкоголя. Проведение психотерапевтических интервенций, направленных на выделенные психотерапевтические мишени в симптоматической, эмоциональной, когнитивной, поведенческой, личностной сферах, решение основных психотерапевтических задач, достижение существенного улучшения состояния, снижения выраженности тревожной симптоматики, стабилизация настроения, уменьшения уровня потребления алкоголя.

Проведение работы по профилактике рецидивов аффективных расстройств и связанного с ними употребления алкоголя, включая идентификацию триггеров и разработку плана действий в стрессовых ситуациях. Анализ ситуаций, которые могут выступать триггерами для усиления тревоги, снижения настроения и возвращения к дезадаптивным формам поведения, разработка индивидуального плана поведения, который включает конкретные шаги для управления стрессом и предотвращения рецидивов, формирование навыков самоконтроля и эмоциональной саморегуляции.

**Мишени симптоматической сферы.** Мышечное напряжение, неспособность расслабиться, нарушения сна из-за тревожных руминаций, утомляемость, общая слабость, способствующие увеличению потребления алкоголя, соматовегетативные нарушения, гипервентиляция [8; 11; 24].

**Задачи психотерапии.** Формирование понимания принципов функционирования организма, особенностей проявления вегетативной симптоматики, функциональной природы нарушений. Предоставление информации о взаимосвязи между эмоциональным состоянием и соматическими симптомами, вегетативными дисфункциями с акцентом на обратимость и управляемость симптомами. Использование специальных техник, приемов симптоматической психотерапии (например, прогрессивная мышечная релаксация, аутогенная тренировка и mindfulness), направленных на восстановление саморегуляции и приобретение навыков расслабления, обучение релаксационным методикам, в т.ч. с помощью биообратной связи для обучения контролю над физиологическими процессами. Обучение принципам гигиены сна, включая оптимизацию режима сна и бодрствования, создание комфортных условий для отдыха и исключение факторов, нарушающих сон.

Освоение техник когнитивной терапии бессонницы (CBT-I) для работы с тревожными руминациями включая когнитивную реструктуризацию и обучение техникам отвлечения внимания, направленным на снижение эмоционального напряжения и улучшение качества сна. Проведения тренинга дыхательных упражнений в случае выраженного гипервентиляционного компонента в структуре тревоги с приобретением навыков контроля за симптоматикой за счет дыхания в мешке для нормализации уровня углекислого газа и снижения активации симпатической нервной системы.

**Таблица 3. Факторный анализ шкал Опросника невротической личности (KON-2006)**  
**Table 3. Factor Analysis of the Scales of the Neurotic Personality Questionnaire (KON-2006)**

| Шкалы KON-2006                          | Факторный анализ шкал Опросника невротической личности (KON-2006) |       |       |
|---|---|-------|-------|
|   | 1   | 2     | 3     |
| 3. Низкая самооценка                    | 0,805   |       |       |
| 13. Низкая мотивированность             |   | 0,826 |       |
| 14. Склонность к мечтанию (эскапизм)    |   |       | 0,820 |
| 16. Проблемы в межличностных отношениях | 0,851   |       |       |
| 17. Чувство зависти                     |   |       | 0,852 |
| 20. Экзальтированность                  |   |       | 0,897 |
| 22. Педантизм                           |   | 0,901 |       |

**Таблица 4. Значимые корреляции факторов личностной дисфункции с уровнем потребления алкоголя группы 1**  
**Table 4. Significant Correlations of Personality Dysfunction Factors with Alcohol Consumption Level in Group 1**

|   |                              |                            | Невротизм             | Ананкастность         | Сенситивность               |
|---|------------------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|
| ρ Спирмена                                  | Уровень потребления алкоголя | Коэффициент корреляции     | 0,677**               | 0,443**               | 0,752**                     |
|   |                              | Степень тесноты корреляции | Высокая положительная | Средняя положительная | Очень высокая положительная |
|   |                              | p                          | < 0,001               | < 0,001               | < 0,001                     |
| «**» - корреляция значима на уровне < 0,001 |                              |                            |                       |                       |                             |

**Таблица 5. Значимые корреляции факторов личностной дисфункции с уровнем потребления алкоголя группы 2**  
**Table 5. Significant Correlations of Personality Dysfunction Factors with Alcohol Consumption Level in Group 2**

|  |                                 |                            | Невротизм                   | Ананкастность         |
|--|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| ρ Спирмена   | Уровень потребления<br>алкоголя | Коэффициент корреляции     | 0,906**                     | 0,323*                |
|  |                                 | Степень тесноты корреляции | Очень высокая положительная | Средняя положительная |
|  |                                 | ρ                          | < 0,001                     | 0,021                 |
| «*» — корреляция значима на уровне < 0,05; «**» - корреляция значима на уровне < 0,001                               |                                 |                            |                             |                       |
| «*» — Correlation is statistically significant at < 0,05; «**» — Correlation is statistically significant at < 0,001 |                                 |                            |                             |                       |

**Таблица 6. Корреляционный анализ компонентов пятифакторной модели с уровнем потребления алкоголя группы 1**  
**Table 6. Correlational Analysis of the Five-Factor Model Components with Alcohol Consumption Level in Group 1**

|  |                              |                            | Доброжелательность    | Невротизм            | Открытость опыту      |
|--|------------------------------|----------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| р Спирмена   | Уровень потребления алкоголя | Коэффициент корреляции     | 0,782**               | 0,281*               | 0,456**               |
|  |                              | Степень тесноты корреляции | Высокая положительная | Низкая положительная | Средняя положительная |
|  |                              | р                          | < 0,001               | 0,029                | < 0,001               |
| «*» — корреляция значима на уровне 0,05; «**» — корреляция значима на уровне < 0,001                               |                              |                            |                       |                      |                       |
| «*» — Correlation is statistically significant at 0,05; «**» — Correlation is statistically significant at < 0,001 |                              |                            |                       |                      |                       |

**Таблица 7. Корреляционный анализ компонентов пятифакторной модели с уровнем потребления алкоголя группы 2**

**Table 7. Correlational Analysis of the Five-Factor Model Components with Alcohol Consumption Level in Group 2**

|  |                              |                            | Экстраверсия          | Доброжелательность    | Добросовестность       | Невротизм              |
|--|------------------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| ρ Спирмена   | Уровень потребления алкоголя | Коэффициент корреляции     | –0,813**              | –0,857**              | 0,697**                | 0,641**                |
|  |                              | Степень тесноты корреляции | Высокая отрицательная | Высокая отрицательная | Заметная положительная | Заметная положительная |
|  |                              | ρ                          | < 0,001               | < 0,001               | < 0,001                | < 0,001                |
| «**» — корреляция значима на уровне < 0,001                |                              |                            |                       |                       |                        |                        |
| «**» — Correlation is statistically significant at < 0,001 |                              |                            |                       |                       |                        |                        |

### Мишени эмоциональной сферы

Высокая тревога, сниженное настроение, страх ожидания панического приступа и негативного варианта развития события, непереносимость и страх собственных физиологических и психологических ощущений, страх смерти, страх потери контроля, страх за свое здоровье (мнительность), недостаток радостных эмоций, эмоциональный дискомфорт, использование алкоголя как анксиолитического средства [5; 7; 12].

**Задачи психотерапии.** Выявление механизмов формирования тревоги и сниженного настроения, в т.ч. аспекты психодинамики, ассоциированные с тревогой и паникой, проведение идентификации значения тревожных и депрессивных симптомов с учетом механизмов психологической защиты, которые подавляют осознание отрицаемых чувств, конфликтов, фантазий, а также выявление иррациональных установок и избыточной концептуальной обработки, принимающую форму избыточного беспокойства и руминирования. Изменение специфического негативного персеверующего когнитивного стиля, сочетающего тревожные руминации, беспокойные и / или пессимистичные мысли, катастрофические сценарии, безнадежность и дезадаптивные копинг-стратегии с убеждениями о пользе поддержания беспокойства и настороженности, бесперспективности будущего, негативные переживания, связанные с невозможностью полностью контролировать свой мыслительный процесс.

Применение техники когнитивного реструктурирования с целью коррекции негативного селективного восприятия, сосредоточенного на мониторинге возможных внешних и внутренних угроз, склонности к катастрофизации и негативному прогнозированию, ошибочных представлений и интерпретаций телесных сенсаций. Проведение интероцептивной экспозиции, направленной на повышение толерантности к внутренним неприятным ощущениям во время тревожных приступов и панических атак с присоединением техник когнитивного реструктурирования и декатастрофизации, направленных на коррекцию ошибочных представлений и интерпретаций телесных сенсаций. Идентификация и фиксация источников позитивных эмоциональных переживаний,

развитие навыков саморефлексии с целью преодоления сниженного аффективного фона и ангедонии, повышение уровня осознанности в контексте позитивных ситуаций, а также формирование способности к интеграции позитивного личного опыта с целью потенцирования эмоциональной регуляции, улучшения когнитивной гибкости и создания более сбалансированного восприятия реальности, что способствует снижению выраженности тревожной и депрессивной симптоматики и повышению общего уровня психологического благополучия.

Формирование и развитие индивидуальных адаптивных стратегий преодоления тревожных состояний и эмоционального дискомфорта, направленных на замещение дезадаптивных паттернов поведения — употребление алкоголя с анксиолитической целью.

### Мишени когнитивной сферы

Негативное обдумывание будущего, невозможность жить в настоящем моменте, представления о негативных последствиях любого события и обдумывание возможностей его предотвращения, поиск возможных рисков, негативное восприятие себя, окружающей действительности, будущего, склонность к катастрофизации, сверхбдительность, представления о пользе беспокойства и стремление к гиперконтролю, низкая толерантность к неопределенности, повышение уровня употребления алкоголя в связи с дисфункциональными убеждениями, усиливающими тревогу и/или депрессию.

**Задачи психотерапии.** Проведение психообразования о роли иррациональных когнитивных установок и убеждений, особенностей мыслительных процессов и искаженного восприятия окружающей действительности в формировании тревожных и депрессивных расстройств с акцентом на объяснении механизмов, посредством которых иррациональные установки (например, катастрофизация, дихотомическое мышление, селективное восприятие и др.) способствуют усилению эмоционального дистресса, каким образом искаженная оценка реальности и автоматические негативные мысли формируют порочный круг, усугубляющий симптоматику.

Обучение пациента самостоятельной идентификации иррациональных когнитивных установок, связанных с негативным восприятием будущего и окружающей действительности, а также их когнитивному оспариванию. Развитие навыков критического анализа собственных убеждений и автоматических мыслей, формирование способности к реалистичной оценке вероятности негативных исходов, освоение стратегий, направленных на замену дисфункциональных убеждений более адаптивными и рациональными что позволяет снизить интенсивность катастрофических мыслей и эмоционального напряжения. Идентификация и коррекция дисфункциональных убеждений, связанных с представлением о том, что беспокойство и гиперконтроль являются средствами предотвращения негативных событий и избегания потенциальных угроз. Проведение когнитивной реструктуризации для изменения представлений о беспокойстве и гиперконтроле как об эффективных стратегиях, демонстрация их иррациональной сути, формирование адаптивных стратегий совладания с неопределенностью с акцентом на развитие навыков принятия неконтролируемых аспектов жизни и фокусировке на реалистичных и достижимых целях.

Освоение методов осознанности (mindfulness) для развития навыков фокусировки на текущем моменте, снижения интенсивности беспокойства, склонности к чрезмерному обдумыванию будущего и повышения толерантности к неопределенности. Демонстрация взаимосвязи между склонностью к прогнозированию негативных вариантов развития событий, искаженным восприятием себя и окружающей действительности, катастрофизацией, низкой толерантностью к неопределенности, представлений о пользе беспокойства с повышением уровня потребления алкоголя. Формирование системы рациональных, адаптивных установок, направленных на снижение тревоги и уменьшение употребление алкоголя

#### **Мишени поведенческой сферы**

Избегающее поведение, недостаток навыков проблемно-решающего поведения; наличие неадаптивных копинг-механизмов: неэффективное целеполагание и затруднение процесса достижения целей (недостаток проактивного преодоления), предвосхищение потенциальных стрессоров и подготовка действий по нейтрализации негативных последствий до того, как наступит возможное стрессовое событие (избыток превентивного преодоления), напряжение в социальных взаимодействиях, недостаточный поиск эмоциональной поддержки, ведущие к увеличению употребления алкоголя; сложности в принятии решений, прокрастинация [25].

**Задачи психотерапии.** Идентификация триггерных ситуаций, провоцирующих избегающее (ограничительное) поведение и анализ его причин, изучение исторического (генетического) контекста, включая влияние особенностей семейного воспитания, которое могло способствовать формированию таких поведенческих паттернов.

Разработка плана по преодолению избегающего поведения, проведение экспозиционных техник. Развитие навыков анализа ситуаций без чрезмерного обдумывания и катастрофизации. Формирование навыков проблемно-решающего поведения, разработка альтернативных вариантов решений проблемных ситуаций, обучение принятию решений на основе рационального анализа, а не эмоциональных реакций.

Обучение самостоятельному выделению проблемных ситуаций, планированию и оцениванию возможных альтернативных вариантов их разрешения, а также принятию обоснованных решений. Акцент делается на развитии навыков критического мышления, планирования и оценки последствий, что способствует повышению уверенности в своих способностях справляться с трудностями и снижению уровня стресса, связанного с неопределенностью. Выделение и коррекция неэффективных копинг-стратегий (недостаток проактивного преодоления, избыток превентивного преодоления) с акцентом на эффективном целеполагании и реализации шагов для достижения поставленных задач. Обучение техникам постановки SMART-целей (конкретных, измеримых, достижимых, релевантных, ограниченных по времени) Обучение техникам позитивного прогнозирования и фокусировки на возможностях, а не угрозах. Формирование представлений о многомерности процесса общения, понимания возможности социальной поддержки, выработки толерантности к конфликтным социальным ситуациям, проведение тренинга социального асертивного поведения, которое позволяет выражать свои потребности, чувства и мнения в уважительной и уверенной манере, не нарушая границы других людей, обучение построению эмоционально искренних отношений. Демонстрация взаимосвязи между неуверенным поведением, прокрастинацией, откладыванием принятия решений и нахождением выходов из сложных ситуаций, предвосхищением потенциальных стрессоров, трудностями в социальном взаимодействии и ростом тревоги, снижении настроения и повышением уровня потребления алкоголя. Формирование адаптивных копинг-стратегий и развитие возможностей для многомерного социального взаимодействия.

#### **Мишени личностной сферы**

Сенситивность, склонность к пессимизму, негативная аффективность, импульсивность, высокий уровень невротизации, недостаток уверенности в себе, низкая самооценка, способствующие повышению уровня употребления алкоголя как средства, снижающего самокритику, самоуничтожение [4; 12; 25]. **Задачи психотерапии.** Формирование адекватной самооценки, способствующей гармоничному соотношению личностных потребностей с реальными возможностями, интеграции стремлений, требований и возможностей, а также развитие навыков принятия критических оценок со стороны окружающих. Формирование отноше-

ния к себе на основе глубокого понимания своих личностных качеств, чувств, мыслей, желаний, развитие самопознания и рефлексии, что позволяет лучше понимать свои личностные особенности, эмоции, мысли и мотивации. Проведение интервенций, направленных на поиск и осознание внутриличностных противоречий, принятие ответственности на свои решения и поступки, коррекция притязаний. Расширение эмоциональной палитры переживаний с осознанием их, обучению описанию с нюансированными оценками собственных чувств, формирование навыков распознавания эмоций окружающих. Демонстрация взаимосвязи между неуверенностью в себе, склонностью к пессимистическому восприятию, высоким уровнем невротичности и ростом тревожности и повышением уровня потребления алкоголя.

Коррекция личностных особенностей и формирование адекватной самооценки как основы для повышения уверенности и снижения уровня потребления алкоголя с акцентом на то как алкоголь используется в качестве «фиктивного» механизма повышения уверенности, что создает порочный круг, усугубляющий эмоциональный дистресс и зависимость. Для пациентов с выявленной субсиндромальной депрессией для профилактики усугубления депрессивного состояния и развития коморбидных депрессивных расстройств целесообразно дополнить лечение методиками интерперсональной терапии Клермана-Вейсман, в центре которой находятся межличностные трудности пациента, неудовлетворенность своей системой отношений, которая не всегда полностью осознается пациентом и определяет депрессивный аффект [22].

В данном случае мишенями психотерапии становятся в первую очередь депрессивные переживания, связанные с утратой значимого другого, который мог собой олицетворять безопасность и надежную привязанность для пациента. В данном случае необязательно смерть близкого человека непосредственно запускает депрессивные переживания, она может быть отставлена во времени, а субсиндромальная депрессия развивается постепенно исподволь. Также потеря может быть связана со значительными изменениями в жизни пациента, переездом в другой город, разрывом отношений, потерей экономического благополучия или социального статуса. Другой мишенью становятся интерперсональные или ролевые конфликты, причинами которых являются дисфункциональные ожидания и убеждения пациента. В этот кластер также включается самоотношение, связанное с взаимодействием с другими людьми. Отдельной мишенью выделяются ролевые изменения, такие как родительство, смена работы и связанные с ними проблемы в адаптации, где депрессивная капитуляция выступает в качестве неадаптивного защитного механизма. Существующие качественные и количественные интерперсональные дефициты выступают в качестве самостоятельной мишени для терапии.

**Обсуждение.** Современные подходы к лечению тревожных расстройств подчеркивают важность интеграции когнитивно-поведенческих и интерперсональных стратегий [6; 16; 22]. В соответствии с данными М.В. Миняйчевой и др., руминативное мышление и перфекционизм рассматриваются как ключевые мишени метакогнитивного тренинга у пациентов с депрессией [6]. Полученные нами данные подтверждают значимость работы с катастрофическими сценариями и негативным персеверирующим когнитивным стилем у пациентов с генерализованной тревогой, что коррелирует с рискованным потреблением алкоголя ( $p < 0,001$ ).

Однако, в отличие от общепринятых рекомендаций, где акцент делается на коррекции дисфункциональных убеждений как универсальной цели, наши результаты демонстрируют необходимость персонализации мишеней. Например, у пациентов с эпизодической тревогой приоритетной задачей становится нормализация сна и снижение вегетативной гипервозбудимости, тогда как для генерализованной тревоги критично повышение толерантности к неопределенности и формирование адаптивных копинг-стратегий.

Литературные данные (А.М. Wycoff et al.) указывают на роль невротизма и сенситивности как факторов риска злоупотребления алкоголем [4; 25]. Наше исследование подтверждает эти наблюдения, выявляя статистически значимую корреляцию между уровнем невротизации и рискованным потреблением алкоголя ( $p < 0,001$ ). Однако в отличие от предыдущих работ, в настоящем исследовании подчеркивается необходимость одновременной работы с интерперсональными дефицитами и ролевыми конфликтами, что особенно актуально для пациентов с генерализованной тревогой.

### Заключение

Психотерапевтическая работа с пациентами, страдающими тревожными расстройствами с коморбидной субдепрессивной симптоматикой и рискованным употреблением алкоголя, требует глубокого понимания взаимосвязи между эмоциональными, когнитивными и поведенческими факторами. Краеугольным камнем такого подхода становится выделение мишеней воздействия, основанное на эмпирически подтвержденных данных, что обеспечивает объективность и научную обоснованность выбора интервенций. Проведенный анализ статистически значимых корреляций между симптоматикой, уровнем потребления алкоголя и индивидуально-психологическими особенностями позволил не только идентифицировать ключевые дисфункциональные паттерны, но и структурировать терапию в соответствии с принципами доказательной медицины.

Успешное лечение основывается не только на коррекции симптомов, но и на формировании устойчивых механизмов адаптации, позволяющих разорвать порочный круг аффективных нарушений и злоупотребления алкоголем. Важ-

ность эмпирических данных здесь невозможно переоценить: они исключают субъективность, трансформируя абстрактные концепции в конкретные мишени, такие как коррекция избегающего поведения или работа с катастрофизацией как доминирующим вариантом оценки реальных и прогнозируемых событий. Ключевым аспектом становится интеграция индивидуальных особенностей пациента в терапевтический процесс, что обеспечивает более точное воздействие на дисфункциональные паттерны.

Важно подчеркнуть, что снижение потребления алкоголя здесь выступает не как изолированная цель, а как результат формирования навыков эмоциональной регуляции, повышения когнитивной гибкости и улучшения социальной адаптации. Объективизация выделения мишеней через статистический анализ не только повышает эффективность терапии, но и создаёт основу для воспроизводимых стратегий, что особенно актуально в контексте профилактики рецидивов. Развитие навыков самоконтроля и обучение управлению стрессовыми триггерами минимизируют

риски обострения расстройств и способствуют долгосрочному улучшению качества жизни. Для пациентов с субдепрессивными проявлениями остаётся критически важным фокус на межличностных отношениях, позволяющий устранить глубинные причины эмоционального дистресса, что облегчает отказ от алкоголя в ситуациях межличностного дистресса. Перспективным направлением дальнейших исследований может стать разработка алгоритмов психотерапии, основанных на эмпирически верифицированных мишенях, оценка их эффективности в рандомизированных исследованиях и внедрение таких стратегий в клиническую практику. Этот шаг позволит стандартизировать подходы и одновременно усилить их персонализацию, объединяя научную строгость с клинической гибкостью. Такой метод обеспечивает клиническую релевантность и повышает эффективность индивидуализированной помощи, сохраняя баланс между эмпирической обоснованностью и адаптацией к уникальным потребностям пациента.

#### Литература / References

1. Васильева А.В., Караваева Т.А., Незнанов Н.Г. Психотерапия : учебник под ред. А.В. Васильевой, Т.А. Караваевой, Н.Г. Незнанова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022.  
Vasileva A.V., Karavaeva T.A., Neznanov N.G. Psikhoterapiya : uchebnik pod red. A.V. Vasilevoi, T.A. Karavaevoi, N.G. Neznanova. Moskva: GEOTAR-Media, 2022. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.33029/9704-6485-4-VKN-2022-1-864>.
2. Емяшева Ж.В., Розанов В.А., Мидько А.А. Некоторые психологические особенности лиц, совершивших суицидальную попытку на фоне алкогольной зависимости. Суицидология. 2012;3(8):29–37.  
Emyasheva ZhV, Rozanov VA, Midko AA. Some psychological characteristics of individuals who attempted suicide against the background of alcohol dependence. Suitsidologiya. 2012;3(8):29–37. (In Russ.).
3. Караваева Т.А., Васильева А.В., Радионов Д.С. и др. Клинические и этиопатогенетические аспекты коморбидности депрессивных и тревожных нарушений: к проблеме достижения устойчивой ремиссии. Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2024;(4-1(58)):23–33. (In Russ.).  
Karavaeva TA, Vasileva AV, Radionov DS et al. Clinical and etiopathogenetic aspects of comorbidity of depressive and anxiety disorders: towards the problem of achieving stable remission. Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva. 2024;(4-1(58)):23–33. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-975>
4. Караваева Т.А., Васильева А.В., Радионов Д.С. Злоупотребление алкоголем у пациентов с социальными фобиями: проблемы коморбидности, диагностики, этиопатогенеза и подходов к психотерапии. Вопросы наркологии. 2022;(7-8(211)):27–53.  
Karavaeva TA, Vasileva AV, Radionov DS. Alcohol abuse in patients with social phobias: problems of comorbidity, diagnosis, etiopathogenesis, and approaches to psychotherapy. Voprosy Narkologii. 2022;(7-8(211)):27–53. (In Russ.).  
[https://doi.org/10.47877/0234-0623\\_2022\\_7-8\\_27](https://doi.org/10.47877/0234-0623_2022_7-8_27)
5. Климанова С.Г., Березина А.А., Трусова А.В. и др. Взаимосвязь клинических характеристик пациентов с алкогольной зависимостью с доминирующей мотивацией употребления алкоголя. Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2022;56(4):63–76.  
Klimanova SG, Berezina AA, Trusova AV et al. The relationship between clinical characteristics of patients with alcohol dependence and the dominant motivation for alcohol use. Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva. 2022;56(4):63–76. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-4-63-76>
6. Миняйчева М.В., Рубайлова В.Е., Пуговкина О.Д. Руминативное мышление, перфекционизм и стратегии совладания со стрессом как мишени метакогнитивного тренинга у пациентов с депрессией. Консультативная психология и психотерапия. 2024;32(2):127–149.  
Minyacheva MV, Rubaylova VE, Pugovkina OD. Rumination, perfectionism, and stress coping strategies as targets of metacognitive training in patients with depression. Konsul'tativnaya psihologiya i psikhoterapiya. 2024;32(2):127–149. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17759/cpp.2024320207>

7. Радионов Д.С., Караваева Т.А., Васильева А.В. и др. Особенности злоупотребления алкоголем у лиц с тревожными расстройствами невротического спектра: клинические аспекты и вопросы психотерапии. *Вопросы наркологии*. 2023;35(3):27–50.  
Radionov DS, Karavaeva TA, Vasileva AV et al. Features of alcohol abuse in individuals with anxiety disorders of the neurotic spectrum: clinical aspects and psychotherapy issues. *Voprosy Narkologii*. 2023;35(3):27–50. (In Russ.).
8. Пуговкина О.Д., Сыроквашина А.Д., Истомин М.А., Холмогорова А.Б. Руминативное мышление как когнитивный фактор хронификации депрессии: определение понятия и валидность инструментария. *Консультативная психология и психотерапия*. 2021;29(3):88–115.  
Pugovkina OD, Syrokvashina AD, Istomin MA, Kholmogorova AB. Rumination as a cognitive factor in the chronicity of depression: conceptualization and validation of assessment tools. *Konsul'tativnaya psihologiya i psihoterapiya*. 2021;29(3):88–115. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17759/cpp.2021290307>
9. Радионов Д.С., Твердохлебова А.М., Караваева Т.А. Анализ индивидуально-психологических особенностей пациентов с тревожными расстройствами, имеющих определенный уровень потребления алкоголя. *Вопросы наркологии*. 2024;36(6):29–54.  
Radionov DS, Tverdokhlebova AM, Karavaeva TA. Analysis of psychological characteristics in patients with anxiety disorders and varying levels of alcohol consumption. *Voprosy Narkologii*. 2024;36(6):29–54. (In Russ.).
10. Радионов Д.С., Караваева Т.А. Клинические характеристики пациентов с тревожными расстройствами, имеющих определенный уровень употребления алкоголя. *Вопросы наркологии*. 2024;36(3):56–71.  
Radionov DS, Karavaeva TA. Clinical characteristics of patients with anxiety disorders and specific levels of alcohol use. *Voprosy Narkologii*. 2024;36(3):56–71. (In Russ.).
11. Brambila-Tapia AJL, Macías-Espinoza F, Reyes-Domínguez YA et al. Association of Depression, Anxiety, Stress and Stress-Coping Strategies with Somatization and Number of Diseases According to Sex in the Mexican General Population. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(6):1048.  
<https://doi.org/10.3390/healthcare10061048>
12. Buckner JD, Lewis EM, Terlecki MA et al. Context-specific drinking and social anxiety: The roles of anticipatory anxiety and post-event processing. *Addictive Behaviors*. 2020;102:106184.  
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2019.106184>
13. Dong M, Lu W, Zeng X et al. Prevalence and correlates of generalized anxiety disorder and subthreshold anxiety symptoms in south China: A network perspective. *Journal of Affective Disorders*. 2025;340.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2025.03.026>
14. Huang K, Li M, You S et al. The effectiveness of an exergame intervention for college students with subthreshold depression: protocol for a mixed methods study. *Frontiers in Public Health*. 2024;12:1390806.  
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1390806>
15. Johnson JCS, Byrne GJ, Pelecanos AM. The prevalence of subthreshold psychiatric symptoms and associations with alcohol and substance use disorders: from a nationally representative survey of 36,309 adults. *BMC Psychiatry*. 2022;22:270.  
<https://doi.org/10.1186/s12888-022-03834-1>
16. Khosravani V, Sharifi Bastan F, Kolubinski DC et al. Distress tolerance and special alcohol meta-cognitions behave differently in the association of negative affect with alcohol-related patterns in men with problematic alcohol use in the abstinence phase. *Clinical Psychology & Psychotherapy*. 2021;28(2):345–354.  
<https://doi.org/10.1002/cpp.2514>
17. Klimanova S, Radionov D, Shova N et al. The Use of Melatoninergic Antidepressants for Stabilization of Remission in Depression Comorbid with Alcohol Abuse, Anxiety or Neuropsychiatric Disorders: A Systematic Review. *Consortium Psychiatricum*. 2024;5(4):40–62.  
<https://doi.org/10.17816/CP15560>
18. Leclercq S, Le Roy T, Furgiele S et al. Gut Microbiota-Induced Changes in  $\beta$ -Hydroxybutyrate Metabolism Are Linked to Altered Sociability and Depression in Alcohol Use Disorder. *Cell Reports*. 2020;33(2):108238.  
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108238>
19. Li J, Wang H, Li M et al. Effect of alcohol use disorders and alcohol intake on the risk of subsequent depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction*. 2020;115(7):1224–1243.  
<https://doi.org/10.1111/add.14935>
20. McCabe CJ, Brumback T, Brown SA et al. Assessing cross-lagged associations between depression, anxiety, and binge drinking in the National Consortium on Alcohol and Neurodevelopment in Adolescence (NCANDA) study. *Drug and Alcohol Dependence*. 2023;243:109761.  
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2022.109761>
21. Savenkova V, Zorkina Y, Ochneva A et al. Prevalence of Anxiety and Depressive Disorders in a Sample of Moscow Residents: Comparison of the GAD-7 and HADS Results with a Clinical Assessment. *Consortium Psychiatricum*. 2024;5(4):5–15.  
<https://doi.org/10.17816/CP15487>
22. Smirnova D, Morozov P, Neznanov N et al. Interpersonal Psychotherapy in Russia: Remembering Past Losses of the Heart, Keeping Mindful of the Culture of Melancholy, and Reconnecting with a Supportive Social Environment. *Psychiatria Danubina*. 2024;36(Suppl 2):332–337.
23. Witlox M, Garnefski N, Kraaij V et al. Prevalence of anxiety disorders and subthreshold anxiety



- throughout later life: Systematic review and meta-analysis. *Psychology and Aging*. 2021;36(2):268–287.  
<https://doi.org/10.1037/pag0000529>
24. Wołyńczyk-Gmaj D, Jakubczyk A, Trucco EM et al. *Emotional Dysregulation, Anxiety Symptoms and Insomnia in Individuals with Alcohol Use Disorder. International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(5):2700.  
<https://doi.org/10.3390/ijerph19052700>
25. Wycoff AM, Carpenter RW, Hepp J et al. *Real-time reports of drinking to cope: Associations with subjective relief from alcohol and changes in negative affect. Journal of Abnormal Psychology*. 2021;130(6):641–650.  
<https://doi.org/10.1037/abn0000684>
26. Xu C, Xiong Q, Tian X et al. *Alcohol Exposure Induces Depressive and Anxiety-like Behaviors via Activating Ferroptosis in Mice. International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(22):13828.  
<https://doi.org/10.3390/ijms232213828>

### Сведения об авторах

**Радионов Дмитрий Сергеевич** — младший научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» (192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3). E-mail: dumradik@mail.com.

**Каравая Татьяна Артуровна** — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева», профессор кафедры медицинской психологии и психофизиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; профессор кафедры общей и прикладной психологии с курсами медико-биологических дисциплин и педагогики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: tania\_kar@mail.ru.

**Васильева Анна Владимировна** — д.м.н., доцент, главный научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», доцент кафедры психотерапии и сексологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. E-mail: annavdoc@yahoo.com

**Розанов Всеволод Анатольевич** — д.м.н., профессор кафедры психологии здоровья и отклоняющегося поведения, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9); главный научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева. E-mail: v.rozanov@spbu.ru

Поступила 15.04.2025

Received 15.04.2025

Принята в печать 17.07.2025

Accepted 17.07.2025

Дата публикации 25.12.2025

Date of publication 25.12.2025

## Миелопероксидаза, катепсин D и ингибитор активации плазминогена первого типа как потенциальные биомаркеры шизофрении (пилотное исследование)

Федоренко О.Ю.<sup>1</sup>, Бойко А.С.<sup>1</sup>, Корнетова Е.Г.<sup>1</sup>, Иванова С.А.<sup>1,2</sup>, Бохан Н.А.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт психического здоровья ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

<sup>2</sup>Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

<sup>3</sup>Томский государственный университет, Россия

### Оригинальная статья

**Резюме.** Шизофрения — это тяжелое мультифакториальное психическое расстройство. В последние годы существенно возрос интерес к исследованию потенциальных периферических биомаркеров, которые могут определять развитие той или иной клинической формы, типа течения и развитие метаболического синдрома у пациентов с шизофренией для прогноза и эффективного лечения этого заболевания. Цель: изучение концентраций сывороточных потенциальных биомаркеров миелопероксидазы (МПО), катепсина D, ингибитора активации плазминогена первого типа (PAI-1) при шизофрении с учетом клинической гетерогенности заболевания. Проведено комплексное клинико-биологическое обследование 212 пациентов (119 мужчин и 93 женщины) этнических русских больных шизофренией (F20), длительно применяющих медикаментозную антипсихотическую терапию. Группу контроля составили 30 здоровых доноров, соответствующих по полу и возрасту больным шизофренией. Определение концентрации катепсина D, МПО и PAI-1 проводили в сыворотке крови с применением xMAP технологии на анализаторах Magpix и Luminex 200 (Luminex, США). Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы SPSS 23.0. Показано, что концентрация МПО и PAI-1 значимо выше в группе больных шизофренией по сравнению с группой здоровых лиц ( $p=0,001$  и  $p=0,002$  соответственно).

В результате исследования корреляционные взаимосвязи между концентрациями изучаемых сывороточных биомаркеров и клинической гетерогенностью шизофрении (длительность заболевания, ведущая симптоматика, тип течения) не обнаружены. Показатели концентрации катепсина D и PAI-1 в сыворотке крови положительно коррелируют с показателем индекса массы тела ( $p=0,0001$  и  $p=0,004$  соответственно). Таким образом, нами получены пилотные данные о том, что повышенные концентрации МПО и PAI-1 в сыворотке крови могут быть использованы в качестве биомаркеров шизофрении, а повышенные концентрации катепсина D, PAI-1 — антипсихотик-индуцированного повышения индекса массы тела при шизофрении.

**Ключевые слова:** шизофрения, миелопероксидаза, катепсин D, ингибитор активации плазминогена первого типа

### Информация об авторах:

Федоренко Ольга Юрьевна\* — email: [f\\_o\\_y@mail.ru](mailto:f_o_y@mail.ru); <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-9565-63140>

Бойко Анастасия Сергеевна — email: [anastasya-iv@yandex.ru](mailto:anastasya-iv@yandex.ru); <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-2955-9057>

Корнетова Елена Георгиевна — email: [ekornetova@outlook.com](mailto:ekornetova@outlook.com); <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-5179-9727>

Иванова Светлана Александровна — email: [ivanovaniipz@gmail.com](mailto:ivanovaniipz@gmail.com); <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0001-7078-323X>

Бохан Николай Александрович — email: [bna909@gmail.com](mailto:bna909@gmail.com); <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-1052-855X>

Как цитировать: Федоренко О.Ю., Бойко А.С., Корнетова Е.Г., Иванова С.А., Бохан Н.А. Миелопероксидаза, катепсин D и ингибитор активации плазминогена первого типа как потенциальные биомаркеры шизофрении (пилотное исследование). *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2025; 59:4:111-118. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-4-1156>

**Конфликт интересов:** Н.А. Бохан является членом редакционного совета.

Автор, ответственный за переписку: Федоренко Ольга Юрьевна — email: [f\\_o\\_y@mail.ru](mailto:f_o_y@mail.ru)

Corresponding author: Olga Yu. Fedorenko — email: [f\\_o\\_y@mail.ru](mailto:f_o_y@mail.ru)



## Myeloperoxidase, Cathepsin D, and Plasminogen Activation Inhibitor Type 1 as Potential Biomarkers of Schizophrenia (pilot study)

Olga Yu. Fedorenko<sup>1</sup>, Anastasiya S. Boiko<sup>1</sup>, Elena G. Kornetova<sup>1</sup>, Svetlana A. Ivanova<sup>1,2</sup>, Nikolay A. Bokhan<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

<sup>3</sup>Tomsk State University, Russia

### Research article

**Summary.** Schizophrenia is a severe multifactorial mental disorder. Recently, there has been a significant increase in studies of potential peripheral biomarkers that can determine the development of a particular clinical form, type of course and the development of metabolic syndrome in patients with schizophrenia for the prognosis and effective treatment of this disease. The aim of this work was to study the concentrations of serum potential biomarkers myeloperoxidase (MPO), cathepsin D, plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) in schizophrenia, taking into account the clinical heterogeneity of the disease. A comprehensive clinical and biological examination of 212 patients (119 men and 93 women) of ethnic Russian patients with schizophrenia (F20), who had long-term use of antipsychotic therapy, was conducted. The control group consisted of 30 healthy donors, matched by gender and age to patients with schizophrenia. The concentration of cathepsin D, MPO and PAI-1 was measured in the blood serum using xMAP technology on Magpix and Luminex 200 analyzers (Luminex, USA). Statistical processing of the results was performed using the SPSS 23.0 program. It was shown that the concentration of MPO and PAI-1 is significantly higher in the group of patients with schizophrenia compared to the group of healthy individuals ( $p = 0.001$  and  $p = 0.002$ , respectively). As a result of the study, correlation relationships between the concentrations of the studied serum biomarkers and the clinical heterogeneity of schizophrenia (duration of the disease, leading symptoms, type of course) were not found. The concentrations of cathepsin D and PAI-1 in the blood serum positively correlate with the body mass index ( $p = 0.0001$  and  $p = 0.004$ , respectively). Thus, we have obtained pilot data that elevated serum MPO and PAI-1 concentrations can be used as biomarkers of schizophrenia, and elevated concentrations of cathepsin D and PAI-1 can be used as antipsychotic-induced increases in body mass index in schizophrenia.

**Keywords:** schizophrenia, myeloperoxidase, cathepsin D, and plasminogen activation inhibitor type 1

### Information about the authors:

Olga Yu. Fedorenko\* — email: f\_o\_y@mail.ru; <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-9565-6314>

Anastasiya S. Boiko — email: anastasya-iv@yandex.ru; <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-2955-9057>

Elena G. Kornetova — email: ekornetova@outlook.com; <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-5179-9727>

Svetlana A. Ivanova — email: ivanovaniipz@gmail.com; <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0001-7078-323X>

Nikolay A. Bokhan — email: bna909@gmail.com; <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-1052-855X>

**To cite this article:** Fedorenko OYu, Boiko AS, Kornetova EG, Ivanova SA, Bokhan NA. Myeloperoxidase, Cathepsin D, and Plasminogen Activation Inhibitor Type 1 as Potential Biomarkers of Schizophrenia (pilot study). *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2025; 59:4:111-118. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-4-1156>. (In Russ.)

**Conflict of interest:** Nikolay A. Bokhan is a member of the editorial council.

**Ш**изофрения — это тяжелое мультифакториальное психическое расстройство, часто приводящее к инвалидизации, что влечет за собой высокие медицинские и социальные издержки общества [2-3]. Несмотря на многолетние фундаментальные исследования шизофрении и достигнутые значительные успехи в нейробиологии, патогенетические механизмы, лежащие в основе шизофрении, по-прежнему, остаются недостаточно изученными. В последнее время наблюдается изменение взглядов на патофизиологию шизофрении. Хотя гипотеза нейровоспаления при шизофрении была представлена несколько десятилетий назад, в настоящее время

она получает всё большее признание, наряду с нейромедиаторной гипотезой [12].

Основное внимание в большинстве исследований уделяется изучению уровня цитокинов в периферической крови и в центральной нервной системе (ЦНС). В физиологических условиях экспрессия цитокинов клетками ЦНС ограничена, однако у пациентов с шизофренией наблюдается повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что позволяет провоспалительным молекулам проникать в мозг. Кроме этого, цитокины связываются с эндотелием сосудов головного мозга, что приводит к активации вторичных посредников воспаления. Наряду с

процессами иммунновоспаления, при шизофрении выявляется активация окислительного стресса и снижение антиоксидантной активности, и зачастую эти процессы взаимосвязаны [4-5, 26].

В последние годы существенно возрос интерес к исследованию потенциальных периферических биомаркеров, которые могут отражать состояние пациентов и определять наличие той или иной клинической формы, типа течения и развитие метаболического синдрома у пациентов с шизофренией для прогноза и эффективного лечения этого заболевания. Миелопероксидаза (МПО)—это гемсодержащий фермент из семейства пероксидаз, секретирующийся лейкоцитами в очаге воспаления [10]. Выделение МПО активированными лейкоцитами критически важно для иммунного ответа. МПО продуцирует хлорноватистую кислоту и другие сильные окислители, которые убивают бактерии и другие патогены, и также способствует развитию заболеваний, сопровождающихся иммунновоспалением. МПО в ряде исследований рассматривается одновременно как маркер окислительного стресса и как маркер иммунновоспаления [10, 13, 20]. Показано, что повышенный уровень МПО в плазме крови пациентов с шизофренией коррелировал с уровнем С-реактивного белка [20].

Катепсин D—это лизосомальная аспарагиновая эндопротеаза. Он широко распространен в нейронах и глиальных клетках, участвуя в метаболической деградации внутриклеточных белков, процессинге антигенов мозга и регуляции апоптоза [21]. После секреции во внеклеточное пространство катепсины участвуют в процессах, обеспечивающих нейропластичность, в частности, индуцируя синтез нейротрофического фактора мозга BDNF [23], известного регулятора нейрональной и синаптической пластичности, а также даблкортина, важного фактора нейрональной миграции [14]. Чрезмерный выход катепсинов во внеклеточное пространство приводит к снижению их внутриклеточной концентрации и лизосомальной активности, что может быть вовлечено в развитие психических расстройств [7]. В постмортальном исследовании мозга пациентов с шизофренией показано снижение содержания катепсина D по сравнению со здоровыми контрольными лицами [18, 19]. Нарушения нейрональной пластичности и нейрогенеза при шизофрении связаны также с изменениями уровня тканевого активатора плазминогена (tPA). tPA участвует в активации BDNF, защите нейронов от гибели, вызванной эксайтотоксином, и восстанавливает нейрогенез. Наиболее важным ингибитором tPA является ингибитор активатора плазминогена первого типа (PAI-1) [22]. Показано, что у пациентов с шизоаффективным расстройством уровни PAI-1 ниже, чем у пациентов с шизофренией, аффективным психозом и у здоровых лиц [11]. Уровни BDNF, TrkB и PAI-1, tPA были значительно ниже у пациентов с первым эпизодом психоза по сравнению со здоровым контролем [24]. У больных шизофренией показан более высокий уровень PAI-1 в плазме

крови по сравнению с психически здоровыми лицами и снижение уровней PAI-1 и tPA на фоне антипсихотической терапии [25].

Изучение уровня PAI-1 в сыворотке крови пациентов с параноидной шизофренией, большим депрессивным расстройством, биполярной манией, биполярной депрессией, паническим расстройством и психически здоровых лиц не выявило какой-либо значительной разницы в уровнях PAI-1 среди шести исследуемых групп [9]. Показано, что пациенты с шизофренией и рекуррентным депрессивным расстройством с метаболическим синдромом имели более высокие сывороточные уровни PAI-1, чем пациенты с шизофренией или депрессией без метаболического синдрома [15]. Опубликованы данные о положительной корреляции PAI-1 с ИМТ пациентов с шизофренией [9, 15-16], что согласуется с участием PAI-1 в различных метаболических путях.

На основании данных литературы мы выдвигаем гипотезу о возможной роли иммунновоспалительных сывороточных факторов МПО, катепсина D и PAI-1 в развитии шизофрении и ее клинической гетерогенности (тип ведущей симптоматики (преобладание позитивной или негативной симптоматики), тип течения (эпизодический или непрерывный), развитие метаболического синдрома).

Материалы и методы. Проведено комплексное клиничко-биологическое обследование 212 пациентов (119 мужчин и 93 женщины) этнических русских больных шизофренией (F20), длительно применяющих медикаментозную антипсихотическую терапию и проходивших курс лечения в клиниках НИИ психического здоровья Томского НИМЦ и ОГБУЗ «Томская клиническая психиатрическая больница». Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов. Включение пациентов в исследование проводилось с учетом этических норм согласно протоколу (№142 от 14.05.2021), утвержденному комитетом по Биомедицинской этике НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. У всех обследуемых лиц получено информированное согласие на проведение исследования.

Критериями включения больных в исследуемую группу являлись: установленный диагноз шизофрении (F20), возраст 18-65 лет, славянская национальность, добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования являлись: наличие коморбидных неврологических и соматических заболеваний, затрудняющих объективную оценку клинического состояния, вызванного основным заболеванием; неславянская национальность (например, монголы, буряты); отказ больного от участия в исследовании. Клиническая симптоматика оценивалась по шкале позитивных и негативных синдромов PANSS, шкале общего клинического впечатления CGI, на всех пациентов заполнялся модифици-

рованный вариант карты стандартизированного описания больного шизофренией.

Для постановки диагноза метаболического синдрома были выбраны критерии, предложенные Международной Федерацией сахарного диабета (IDF, 2005 г). Группу контроля составили 30 здоровых доноров, соответствующих по полу и возрасту больным шизофренией. Определение концентрации катепсина D, миелопероксидазы (МПО) и ингибитора активатора плазминогена (РАI-1) проводили в сыворотке крови с применением xMAP технологии на анализаторах Magpix и Luminex 200 (Luminex, США) на базе ЦКП «Медицинская геномика» (Томский НИМЦ). Для измерения исследуемых аналитов была использована панель реактивов производства MILLIPLEX MAP (Merck, Германия). Результат детекции в пг/мл обрабатывался специальной программой xPONENT (Luminex, США) с последующим переносом данных в программу для обсчета MILLIPLEX Analyst 5.1 (Merck, Германия). Конечные результаты по количественному содержанию аналитов представлены в нг/мл.

Статистический анализ проводился с использованием ПО SPSS (версия 23 для Windows). Данные проверяли на тип распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова (с поправкой Лиллиефорса) и критерия Шапиро-Уилка. Результаты представлены в виде  $M \pm SD$  (среднее значение и стандартное отклонение) для данных, соответствующих нормальному закону распределения, и в виде  $Me [Q1; Q3]$  (медиана и первый (верхний) и третий (нижний) квартили) для данных, не соответствующих этому распределению. Для оценки взаимосвязей между исследуемыми показателями были проведены корреляционные анализы Спирмена и Пирсона. Критический уровень значимости составил 0,05.

Результаты. Краткая клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов и здоровых лиц представлена в Табл.1.

Первый этап включал определение сывороточных концентраций МПО, катепсина D, РАI-1 у пациентов с шизофренией и здоровых лиц. Выявлены значимо более высокие показатели концентрации МПО и РАI-1 в сыворотке крови у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми лицами (Табл. 2).

На втором этапе по оценке возможной ассоциации между изучаемыми сывороточными факторами и клинической гетерогенностью шизофрении (тип течения (эпизодический или непрерывный), тип ведущей симптоматики (позитивная или негативная)), значимые результаты выявлены не были (Табл.3, 4).

На третьем этапе изучалась связь между изменением концентрации МПО, катепсина D, РАI-1 в зависимости от наличия или отсутствия у пациентов с шизофренией антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома у пациентов с шизофренией. В ходе сравнения значимых различий не выявлено (Табл.5).

**Таблица 1. Характеристика обследуемой группы пациентов и группы здоровых лиц**  
**Table 1. Characteristics of the examined group of patients and the group of healthy individuals**

| Больные шизофренией (n=212)  |                                   |
|--|-----------------------------------|
| Возраст, годы  | 39,5 [30,75; 47,5]                |
| Пол<br>мужчины<br>женщины  | 119 (56%)<br>93 (44%)             |
| Эпизодический тип течения<br>Непрерывный тип течения<br>Наблюдение менее года        | 63 (30%)<br>84 (40%)<br>17 (8%)   |
| Ведущая симптоматика<br>негативная<br>позитивная                                     | 107 (50,5%)<br>105 (49,5%)        |
| С метаболическим синдромом<br>Без метаболического синдрома                           | 82 (38,7%)<br>130 (31,3%)         |
| Длительность шизофрении, годы  | 10 [5; 19]                        |
| Пациенты с длительностью шизофрении<br>менее 5 лет<br>от 5 до 10 лет<br>более 10 лет | 62 (29%)<br>45 (21%)<br>105 (50%) |
| ИМТ  | 27 [22,9; 31,6]                   |
| Здоровые лица (n=30)   |                                   |
| Возраст, годы  | 35 [30; 45]                       |
| Пол<br>мужчины<br>женщины  | 8 (27%)<br>22 (73%)               |

На четвертом этапе проведен корреляционный анализ связей сывороточных концентраций МПО, катепсина D, РАI-1 с возрастом, длительностью шизофрении и индексом массы тела (ИМТ). Проведенный анализ показал наличие в группе пациентов положительных корреляций между уровнями катепсина D, РАI-1 и ИМТ (Табл.6).

Обсуждение. В данной работе описаны результаты сравнения уровней миелопероксидазы, катепсина D, ингибитора активации плазминогена первого типа у пациентов с шизофренией по сравнению с контрольными лицами, а также корреляционных взаимосвязей между сывороточными концентрациями этих показателей с клинической гетерогенностью шизофрении (типом ведущей симптоматики (позитивная или негативная), типом течения (эпизодический или непрерывный), а также наличием или отсутствием антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома). В результате исследования продемонстрированы статистически значимо более высокие показатели концентрации МПО и РАI-1 в сыворотке крови у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми лицами. Наши результаты соответствуют опубликованным в научной литературе данным. Так, продемонстрирована связь между уровнем МПО, С-реактивным белком, антипсихотической терапией, курением, возрастом, полом, инсулинорезистентностью,

**Таблица 2. Концентрация катепсина D, МПО, PAI-1 в сыворотке крови больных шизофренией и здоровых лиц**  
**Table 2. Concentration of cathepsin D, MPO, PAI-1 in the blood serum of patients with schizophrenia and healthy individuals**

| Показатель        | Больные шизофренией   | Здоровые лица        | p-value |
|-------------------|-----------------------|----------------------|---------|
| Катепсин D, нг/мл | 218,3 [170,3; 284,6]  | 207,5 [173,5; 269,8] | 0,772   |
| МПО, нг/мл        | 958,4 [527,6; 1668,4] | 559,9 [375,7; 968,1] | 0,001*  |
| PAI-1, нг/мл      | 197,8±58,9            | 158,8±84,6           | 0,002*  |

Примечание: \* — значение p-value < 0,05.

Note: \* — p-value < 0,05

**Таблица 3. Концентрация катепсина D, МПО, PAI-1 в сыворотке крови больных шизофренией в зависимости от типа течения шизофрении**  
**Table 3. Concentration of cathepsin D, MPO, PAI-1 in the blood serum of patients with schizophrenia depending on the type of course of schizophrenia**

| Показатель        | Больные шизофренией с эпизодическим типом течения | Больные шизофренией с непрерывным типом течения | p-value |
|-------------------|---|---|---------|
| Катепсин D, нг/мл | 196,6 [166,4; 261,1]                              | 220,9 [173,2; 279,9]                            | 0,951   |
| МПО, нг/мл        | 790,7 [494,1; 1662,2]                             | 774,7 [480,2; 1420,2]                           | 0,481   |
| PAI-1, нг/мл      | 192,1±64,2  | 202,3±53,9                                      | 0,297   |

**Таблица 4. Концентрация катепсина D, МПО, PAI-1 в сыворотке крови больных шизофренией в зависимости от ведущей симптоматики**  
**Table 4. Concentration of cathepsin D, MPO, PAI-1 in the blood serum of patients with schizophrenia depending on the leading symptoms**

| Показатель        | Больные шизофренией с ведущей негативной симптоматикой | Больные шизофренией с ведущей позитивной симптоматикой | p-value |
|-------------------|--|--|---------|
| Катепсин D, нг/мл | 218,0 [177,9; 283,1]                                   | 218,5 [166,7; 286,5]                                   | 0,968   |
| МПО, нг/мл        | 948,6 [527,6; 1740,4]                                  | 963,3 [524,3; 1556,4]                                  | 0,727   |
| PAI-1, нг/мл      | 195,2±57,9   | 200,4±60,0   | 0,524   |

**Таблица 5. Концентрация катепсина D, МПО, PAI-1 в сыворотке крови больных шизофренией с метаболическим синдромом и без него**  
**Table 5. Concentration of cathepsin D, MPO, PAI-1 in the blood serum of patients with schizophrenia with and without metabolic syndrome**

| Показатель        | Больные шизофренией с метаболическим синдромом | Больные шизофренией без метаболического синдрома | p-value |
|-------------------|--|--|---------|
| Катепсин D, нг/мл | 229,8 [172,2; 279,9]                           | 213,5 [167,8; 288,7]                             | 0,675   |
| МПО, нг/мл        | 1206,2 [550,3; 1749,6]                         | 914,0 [521,0; 1560,5]                            | 0,291   |
| PAI-1, нг/мл      | 204,2±62,6                                     | 192,4±54,5                                       | 0,149   |

ИМТ у пациентов с шизофренией [20]. Активность МПО значительно выше у пациентов с шизофренией, чем у здоровых родственников первой степени родства и психически здоровых контрольных лиц, но в то же время не выявлены корреляции между тяжестью заболевания по шкале PANSS и уровнем МПО [13]. Повышенная активность МПО и окислительно-восстанови-

тельный дисбаланс в плазме крови обнаружены у мужчин с шизофренией [10].

В целом, являясь основным медиатором реакции нейтрофилов на окислительный стресс, повышенные уровни МПО вовлечены в патогенез различных заболеваний. В настоящем исследовании поддерживается идея о том, что маркеры окислительного стресса могут служить полезным

**Таблица 6. Корреляционный анализ связей уровней катепсина D и МПО с возрастом, длительностью шизофрении и ИМТ в группе пациентов****Table 6. Correlation analysis of the relationships between cathepsin D and MPO levels with age, duration of schizophrenia and BMI in a group of patients**

| Параметр 1                    |  | Катепсин D, нг/мл | МПО, нг/мл | РАI-1, нг/мл |
|-------------------------------|--|-------------------|------------|--------------|
| Параметр 2                    | Коэффициент корреляции Спирмена R и значение p-value |                   |            |              |
| Возраст, годы                 | R  | -0,002            | -0,091     | -0,050       |
|                               | p-value  | 0,978             | 0,185      | 0,469        |
| Длительность шизофрении, годы | R  | -0,018            | -0,105     | -0,089       |
|                               | p-value  | 0,800             | 0,127      | 0,198        |
| ИМТ                           | R  | 0,267*            | 0,090      | 0,212*       |
|                               | p-value  | 0,0001*           | 0,233      | 0,004*       |

Примечание: \* — значение p-value &lt; 0,05

Note: \* — p-value &lt; 0,05

инструментом для диагностики и установления новых мишеней терапевтического вмешательства. Наши результаты предположительно, могут свидетельствовать о связи между окислительным стрессом и прогрессированием шизофрении, демонстрируя значительно более высокие уровни *маркеров окислительного стресса* МПО и РАI-1 в сыворотке крови пациентов по сравнению со здоровыми лицами. В то же время значимых ассоциаций между сывороточными концентрациями катепсина D и шизофренией выявлено не было.

Несомненно, клиническая гетерогенность шизофрении представляет собой феномен, требующий детального молекулярно-биологического изучения. Непрерывный характер течения шизофрении, а также стабильно негативная симптоматика связаны с более высокой степенью прогрессирования шизофрении [1, 17]. В рамках данного исследования мы не получили значимых данных в пользу того, что сывороточные концентрации МПО, катепсина D, РАI-1 связаны с типом течения (эпизодический или непрерывный) или типом ведущей симптоматики (позитивный или негативный) шизофрении. Далее мы изучили ассоциацию между изменением концентрации МПО, катепсина D, РАI-1 у пациентов с наличием или отсутствием антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома. Значимых различий не выявлено. В доступной научной литературе подобные данные отсутствуют. Проведенный корреляционный анализ связей сывороточных концентраций МПО, катепсина D, РАI-1 с возрастом, длительностью шизофрении и индексом массы тела в группе пациентов выявил положительные корреляции между показателями катепсина D, РАI-1 и ИМТ. Следует отметить, что наличие выявленных положительных корреляций не означает причинно-следственную связь, возмож-

ны и другие факторы, влияющие на концентрацию исследуемых показателей и ИМТ, такие как длительность заболевания, применяемая антипсихотическая терапия и др. В связи с тем, что наше исследование является пилотным, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения полученных взаимосвязей и выявления патогенетических механизмов. РАI-1 был среди исследованных маркеров антипсихотик-индуцированных метаболических изменений у 38 пациентов с первым эпизодом психоза Эстонской популяции до и после семи месяцев лечения антипсихотиками второго поколения [6].

При сравнении с здоровыми лицами у пациентов с первым эпизодом психоза до начала лечения выявлены значительно более высокие уровни ферритина и резистина и более низкий уровень лептина по сравнению с контролем, что указывает на наличие метаболических проблем уже на ранней стадии психотического расстройства. Через семь месяцев лечения антипсихотическими препаратами клинические симптомы у 36 пациентов улучшились, но значительно увеличился ИМТ, повысились уровни С-пептида и лептина, а также снизился уровень адипонектина [6]. Уровень ингибитора активации плазминогена первого типа значимо не отличался при сравнении пациентов с контрольными лицами, и не изменялся после 7 месяцев терапии. Мы предполагаем, что обнаруженные нами положительные корреляции между показателями катепсина D, РАI-1 и индексом массы тела связаны с большей длительностью заболевания по сравнению с периодом наблюдения 7 месяцев [6]. Полученные нами результаты согласуются с данными исследования иммуновоспаления у больных шизофренией, принимающих типичные антипсихотики или антипсихотики второго поколения. У пациентов, принимавших оланзапин, наблюдались самые высокие уровни РАI-1



и лептина, которые значительно коррелировали с индексом массы тела [8].

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что МПО и PAI-1 вероятно, могут быть биомаркерами шизофрении, а не ее клинической гетерогенности. Кроме того, положительные корреляции между сывороточными уровнями катепсина D, PAI-1 и ИМТ дополняют знания о молекулярно-биологических основах формирования метаболических нарушений при антипсихотической терапии пациентов с данным психическим расстройством.

**Заключение.** Получены пилотные данные о том, что повышенные концентрации МПО и PAI-1 в сыворотке крови могут рассматриваться в ка-

честве потенциальных биомаркеров шизофрении, а повышенные концентрации катепсина D и PAI-1 могут быть использованы в качестве биомаркеров антипсихотик-индуцированного повышения индекса массы тела при шизофрении.

**Ограничение.** Выборка пациентов характеризовалась достаточно большой длительностью заболевания (50% пациентов имели длительность заболевания более 10 лет), при которой было невозможно отследить дозировки, комбинации препаратов и комплаентность пациентов на всем протяжении заболевания. В связи с этим, затруднительно связать действие антипсихотиков с уровнем биомаркеров при интерпретации полученных результатов.

#### Литература / References

1. Корнетова Е.Г., Семке А.В. Современные вопросы и перспективы изучения шизофрении с ведущей негативной симптоматикой. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014;13(1):5-13. Kornetova EG, Semke AV. Current issues and prospects for studying schizophrenia with leading negative symptoms. *Byulleten' sibirskoj mediciny*. 2014;13(1):5-13. (In Russ.).
2. Незнанов Н.Г. Психиатрия. Учебник. М: ГЭОТАР-Медиа; 2016. Neznanov N.G. Psihiatriya. Uchebnik. M: GEO-TAR-Media; 2016. (In Russ.).
3. Семке А.В., Федоренко О.Ю., Лобачева О.А., Рахмазова Л.Д., Е.Г. Корнетова Е.Г., Смирнова Л.П., Щигорева Ю.Г. Клинические, эпидемиологические и биологические предпосылки адаптации больных шизофренией как основа персонализированного подхода к антипсихотической терапии. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2015;88(3):19-25. Semke AV, Fedorenko OYu, Lobacheva OA, Rakhmazova LD, Kornetova EG, Smirnova LP, Shchigoreva YuG. Clinical, epidemiological and biological prerequisites for adaptation of patients with schizophrenia as a basis for a personalized approach to antipsychotic therapy. *Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii*. 2015;88(3):19-25. (In Russ.).
4. Al-Asmari AK, Khan MW. Inflammation and schizophrenia: alterations in cytokine levels and perturbation in antioxidative defense systems. *Human & experimental toxicology*. 2014;33(2):115-122. <https://doi.org/10.1177/0960327113493305>
5. Ansari Z, Pawar S, Seetharaman R. Neuroinflammation and oxidative stress in schizophrenia: are these opportunities for repurposing? *Postgrad Med*. 2022;134(2):187-199. <https://doi.org/10.1080/00325481.2021.2006514>
6. Balōtšev R, Haring L, Koido K, et al. Antipsychotic treatment is associated with inflammatory and metabolic biomarkers alterations among first-episode psychosis patients: A 7-month follow-up study. *Early Interv Psychiatry*. 2019;13(1):101-109. <https://doi.org/10.1111/eip.12457>
7. Bradshaw NJ, Korth C. Protein misassembly and aggregation as potential convergence points for non-genetic causes of chronic mental illness. *Mol Psychiatry*. 2019;24(7):936-51. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0133-2>
8. Carrizo E, Fernández V, Quintero J, et al. Coagulation and inflammation markers during atypical or typical antipsychotic treatment in schizophrenia patients and drug-free first-degree relatives. *Schizophr Res*. 2008;103(1-3):83-93. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.03.004>
9. Chen S, Jiang H, Liu Y, et al. Combined serum levels of multiple proteins in tPA-BDNF pathway may aid the diagnosis of five mental disorders. *Sci Rep*. 2017;7(1):6871. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06832-6>
10. Davies MJ, Hawkins CL. The role of Myeloperoxidase in biomolecule modification, chronic inflammation, and disease. *antioxid redox signal*. *Antioxid Redox Signal*. 2020;32(13):957-81. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8030>
11. Elmi S, Sahu G, Malavade K, et al. Role of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor as potential biomarkers in psychosis. *Asian J Psychiatr*. 2019;43:105-110. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.05.021>
12. Ermakov EA, Melamud MM, Buneva VN, et al. Immune System Abnormalities in Schizophrenia: An Integrative View and Translational Perspectives. *Front Psychiatry*. 2022; 25:13:880568. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.880568>
13. Guler EM, Kurtulmus A, Gul AZ, et al. Oxidative stress and schizophrenia: A comparative cross-sectional study of multiple oxidative markers in patients and their first-degree relatives. *Int J Clin Pract*. 2021;75(11):e14711. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14711>
14. Kimura T, Jia J, Kumar S, et al. Dedicated SNAREs and specialized TRIM cargo receptors mediate secretory autophagy. *EMBO J*. 2017;36(1):42-60. <https://doi.org/10.15252/embj.201695081>
15. Lasić D, Bevanda M, Bošnjak N, et al. Franić Metabolic syndrome and inflammation markers in pa-

- tients with schizophrenia and recurrent depressive disorder. *Psychiatr Danub.* 2014;26(3):214-9.
16. Lasić D, Uglešić B, Vujnović Z, et al. PAI-1 as a component of the metabolic syndrome in depression and schizophrenia — Croatian experience. *Psychiatr Danub.* 2015;27(1):71-2.
  17. Marder SR, Umbricht D. Negative symptoms in schizophrenia: Newly emerging measurements, pathways, and treatments. *Schizophr Res.* 2023;258:71-77.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.07.010>
  18. Nesvaderani M, Matsumoto I, Sivagnanasundaram S. Anterior hippocampus in schizophrenia pathogenesis: molecular evidence from a proteome study. *Aust N Z J Psychiatry.* 2009;43(4):310-22.  
<https://doi.org/10.1080/00048670902721103>
  19. Pope A, Amelotte JA, Belfer H, et al. Protease activities in normal and schizophrenic human prefrontal cortex and white matter. *Neurochem Res.* 1981;6(10):1043-1052.  
<https://doi.org/10.1007/BF00964411>
  20. Reponen EJ, Dieset I, Tesli M, et al. Atherogenic Lipid Ratios Related to Myeloperoxidase and C-Reactive Protein Levels in Psychotic Disorders. *Front Psychiatry.* 2020; 11:672.  
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00672>
  21. Tsukuba T, Okamoto K, Yasuda Y, et al. New functional aspects of cathepsin D and cathepsin E. *Mol Cells.* 2000;10(6):601-611.  
<https://doi.org/10.1007/s10059-000-0601-8>
  22. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3(8):1879-83.  
<https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01420.x>
  23. Vidak E, Javorsek U, Vizovisek M, et al. Cysteine Cathepsins and their Extracellular Roles: Shaping the Microenvironment. *Cells.* 2019;8(3).  
<https://doi.org/10.3390/cells8030264>
  24. Yesilkaya UH, Gica S, Guney Tasdemir B, et al. A novel commentary: Investigation of the role of a balance between neurotrophic and apoptotic proteins in the pathogenesis of psychosis via the tPA-BDNF pathway. *J Psychiatr Res.* 2021;142:160-166.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.07.056>
  25. Zheng C, Liu H, Tu W, et al. Hypercoagulable state in patients with schizophrenia: different effects of acute and chronic antipsychotic medications. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2023;13:20451253231200257.  
<https://doi.org/10.1177/20451253231200257>
  26. Zhilyaeva TV, Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, et al. Pterin metabolism, inflammation and oxidative stress biochemical markers in schizophrenia: Factor analysis and assessment of clinical symptoms associations. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2023;127:110823.  
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110823>

### Сведения об авторах

**Федоренко Ольга Юрьевна** — д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского института психического здоровья ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4). E-mail: f\_o\_y@mail.ru

**Бойко Анастасия Сергеевна** — д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского института психического здоровья ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». E-mail: anastasya-iv@yandex.ru

**Корнетова Елена Георгиевна** — д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского института психического здоровья ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». E-mail: ekornetova@outlook.com

**Иванова Светлана Александровна** — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе научно-исследовательского института психического здоровья ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» (Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2). E-mail: ivanovaniipz@gmail.com

**Бохан Николай Александрович** — д.м.н., профессор, академик РАН, директор научно-исследовательского института психического здоровья ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», профессор кафедры психотерапии и психологического консультирования Томского государственного университета (Россия, 634050, Томск, пр. Ленина, 36). E-mail: bna909@gmail.com

Поступила 16.06.2025

Received 16.06.2025

Принята в печать 10.10.2025

Accepted 10.10.2025

Дата публикации 25.12.2025

Date of publication 25.12.2025

**<https://www.bekhterevreview.com>**

---

## **ПОДПИСКА**

**НА НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

**«Обозрение психиатрии и медицинской психологии  
им. В.М. Бехтерева»**

Учредителем журнала, основанного в 1896 году Владимиром Михайловичем Бехтеревым, является ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Издание входит в рекомендованный ВАК РФ перечень научных журналов для опубликования основных научных результатов диссертаций. Выходит 4 раза в год.

В редакционный совет журнала входят известные российские ученые, врачи-психиатры и психологи, а также представители ведущих научных учреждений в области психиатрии и психологии из стран дальнего и ближнего зарубежья.

Подписаться на журнал можно: ООО «Урал-Пресс Подписка»  
127015, Московская обл, Москва г, Новодмитровская ул, дом № 5а, строение 4  
8-(499)-700-05-07  
moscow@ural-press.ru

# Для лечения лекарственно-индуцированных экстрапирамидных симптомов

## ПК-Мерц®

ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО: АМАНТАДИНА СУЛЬФАТ



- **Эффективность амантадина при лечении нейролептических дискинезий подтверждена в клинических исследованиях<sup>1, 2</sup>**
- **Амантадин демонстрирует эффективность, сравнимую с антихолинергическими средствами, но имеет более благоприятный профиль безопасности<sup>3-7</sup>**

1. Angus S et al. J Clin Psychopharmacol. 1997;17(2):88-91.
2. Pappa S et al. Clin Neuropharmacol. 2010;33(6):271-275.
3. Silver H et al. J Clin Psychiatry. 1995;56(4):167-170.
4. König P et al. Neuropsychobiology. 1996;33(2):80-84.
5. McEvoy JP et al. J Clin Psychiatry. 1987;48(suppl):20-23.
6. Gelenberg AJ et al. J Clin Psychopharmacol. 1989;9(3):180-185.
7. Faye M et al. Am J Psychiatry. 1988;145(4):483-486.

ПК-Мерц. Регистрационные удостоверения: ПН 015091/01 и ПН 015091/02.

Показания к применению: болезнь Паркинсона (мышечная ригидность, тремор, гипо- или акинезия); экстрапирамидные расстройства, вызванные приемом нейролептиков или другими препаратами; невралгия при опоясывающем герпесе; нарушение vigильности (инициативности) в посткоматозном периоде (только для инфузий).

Противопоказания: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; тяжелая застойная сердечная недостаточность.

Способ применения и дозы: внутривенно 1-2 раза в день по 500 мл; дозу можно увеличить до 3 раз в день по 500 мл. Продолжительность вливания 3 часа (55 капель в минуту). Таблетки назначают после еды, предпочтительнее в первую половину дня. Первые 3 дня — по 1 таблетке в день, затем повышают дозу до 2 таблеток в день. Максимальная суточная доза 600 мг.

Побочные эффекты: часто встречаются головокружение, снижение остроты зрения, тошнота, сухость во рту, задержка мочи у больных аденомой предстательной железы.

Формы выпуска: раствор для инфузий 200 мг/500 мл; таблетки 100 мг.

Производитель: «Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА» D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне\*.

\* Полная информация о препарате — в инструкции по медицинскому применению. Реклама.

ООО «Мерц Фарма». 123112, Москва, Пресненская наб., 10, блок С, «Башня на набережной». Тел.: (495) 653 8 555.

Данная информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по его применению или руководством по его эксплуатации.

Merz-2481052 от 26.03.2025



РЕКЛАМА