УДК 577.1

И.В. СЕМАК, В.П. КУРЧЕНКО, М.В. ШОЛУХ

БИОХИМИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Research achievements of Department of Biochemistry in the field of biochemistry of biologically active compounds are reviewed.

Мелатонин и серотонин

Серотонин (5-гидрокситриптамин) и мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) контролируют многие жизненно важные физиологические и биохимические процессы, протекающие в организме позвоночных. Проведенные на кафедре биохимии исследования позволили расширить существующие представления о метаболизме данных соединений и биологической активности их метаболитов [1–11]. На молекулярно-биологическом и биохимическом уровнях были изучены серотонин- и мелатонинэргические системы в коже млекопитающих [2, 4–11], открыты новые пути метаболизма нейрогормона мелатонина [1, 3]. Экспериментально доказано, что при физиологических условиях метаболизм мелатонина в митохондриях печени обеспечивается благодаря цитохром P-450-опосредованным реакциям деметилирования и гидроксилирования. В митохондриях и микросомах печени крыс образуется шесть метаболитов мелатонина, четыре из которых идентифицированы как N-ацетилсеротонин, 2-гидроксимелатонин, 6-гидроксимелатонин и N_1-ацетил-N_2-формил-5-метоксикинурамин (АФМК). В метаболизм мелатонина в митохондриях печени крыс кроме CYP1A2 вовлечены дополнительно CYP3A и CYP2E1, в то время как CYP3A и CYP2C6 отвечают главным образом за метаболизм мелатонина в микросомах печени [1].

Установлено, что в условиях окислительного стресса мелатонин в митохондриях подвергается реакциям псевдопероксидазного окисления, катализируемым цитохромом *c*. Псевдопероксидазное окисление мелатонина цитохромом *c* до N_1-ацетил-N_2-формил-5-метоксикинурамина и N_1-ацетил-5-метоксикинурамина проходит через последовательное образование в качестве основных интермедиатов 2-гидроксимелатонина и 2,3-дигидроксимелатонина [3].

Получены данные, подтверждающие высокую вероятность реакции псевдопероксидазного окисления мелатонина цитохромом *c* в условиях *in vivo*. АФМК и 2-гидроксимелатонин были обнаружены в эпифизе и митохондриях сердца крыс [3].

Установлено, что мелатонин и его метаболиты оказывают модулирующее действие на ферменты антиоксидантной защиты и комплексы дыхательной цепи митохондрий, препятствуют развитию перекисного окисления липидов и окислительному повреждению митохондриальных белков.

Изучена биотрансформация серотонина в коже грызунов (хомяков, мышей и крыс). Установлено, что серотонин может подвергаться реакциям ацетилирования и окислительного дезаминирования, ка-

тализируемым арилалкиламин N-ацетилтрансферазой и моноаминооксидазой соответственно [2, 11]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что кожа может активно участвовать в нейтрализации циркулирующего в крови серотонина в результате его включения в процессы биосинтеза мелатонина либо благодаря ферментативной деградации до биологически неактивных продуктов.

Обнаружено, что арилалкиламин N-ацетилтрансферазная активность варьирует в зависимости от вида животного, анатомической локализации анализируемого образца кожи, стадии роста волос и наличия патологии [2, 6, 8]. Очевидно, что метаболические превращения серотонина являются важным звеном целого ряда процессов, происходящих в коже как в естественных условиях, так и при различных заболеваниях.

Стероиды

Цитохром P450scc (CYP11A1) митохондрий надпочечников играет ключевую роль в биосинтезе стероидных гормонов из холестерина в организме млекопитающих. В результате исследований, проведенных в рамках совместного с университетом Теннесси (США) научного проекта, обнаружены альтернативные каталитические активности цитохрома P450scc [12–16]. Получены экспериментальные доказательства участия цитохрома P450scc в метаболизме эргостерола, витамина $Д_2$, а также витамина $Д_3$ и его предшественника 7-дегидрохолестерола.

Установлено, что цитохром P450scc катализирует реакции 22- и 20-гидроксилирования и реакцию расщепления связи C20–C22 с удалением боковой цепи 7-дегидрохолестерола:

7-дегидрохолестерол → 22(OH)-7-дегидрохолестерол → $20,22(OH)_2$-7-дегидрохолестерол → 7-дегидропрегненолон.

В свою очередь, 7-дегидропрегненолон подвергается дальнейшему метаболизму в эндоплазмАтическом ретикулуме с образованием 17(OH)-7-дегидропрегненолона и 7-дегидропрогестерона в реакциях, катализируемых цитохромом P450c17 и 3β-гидроксистероиддегидрогеназой.

Установлено, что в реконструированной стероидгидроксилирующей системе, содержащей цитохром P450scc, из эргостерола образуются 24-гидроксиэргостерол и 17,24-дигидроксиэргостерол, из витамина $Д_2$ – 20-гидроксивитамин $Д_2$ и 17,20-дигидроксивитамин $Д_2$, а основным продуктом биотрансформации витамина $Д_3$ является 20S-гидроксихолекальциферол, который затем метаболизируется в 20,22-дигидроксихолекальциферол и тригидроксикальциферол.

Флавоноиды

Получены новые данные об особенностях биотрансформации флавоноидов [17–19]. Установлено, что флавоноиды, имеющие свободную OH-группу в положении 3, кетогруппу в положении 4 и двойную связь C2–C3, способны окисляться в реакциях пероксидазного типа, катализируемых лактопероксидазой и пероксидазой хрена. В свою очередь, продукты окисления могут неферментативно взаимодействовать с восстановленным глутатионом с образованием гидратированных моноглутатионовых конъюгатов [17, 18].

Глутатион S-трансферазы человека и крысы способны катализировать реакции конъюгации GSH с флавоноидами, имеющими в своей структуре OH-группы в положениях 3, 5 и 7. Глутатион S-трансферазы катализируют образование моноглутатионовых конъюгатов кверцетина и галангина нескольких типов. Кроме гидратированных конъюгатов, в обоих случаях наблюдается образование негидратированных форм конъюгата, что нехарактерно для продуктов пероксидазного окисления флавоноидов [17, 18].

Изучена окислительная модификация кверцетина различными гемопротеинами [19]. Установлено, что одним из продуктов окисления является димер кверцетина. Олигомерные продукты окисления кверцетина обнаружены в чешуе лука репчатого (*Allium cepa L.*) [19].

Простаноиды

В сотрудничестве с лабораторией химии простагландинов Института биоорганической химии НАН Беларуси проведен анализ биохимических свойств и механизмов действия природных простагландинов и их синтетических аналогов с целью выявления перспективных соединений, пригодных для использования в качестве лекарственных препаратов для медицины и ветеринарии [20–26].

Проанализированы свыше 70 новых синтетических структур, среди которых выявлено 8 соединений, обладающих высокой цитопротекторной активностью на клеточных моделях повреждения клеток печени галогензамещенными углеводородами, 3 соединения простаноида с выраженной антигистаминной активностью. Установлена способность 5 простаноидов группы B подавлять рост опухолевых клеток (эпителиальная карцинома шейки матки) в культуре.

Проведенный анализ биохимических механизмов наблюдаемых эффектов простаноидов позволил установить ряд соединений, которые могут снижать интенсивность свободнорадикальных процессов

в клетке, регулировать активность цитохрома P4502E1, стабилизировать внутриклеточный кальциевый гомеостаз и оказывать рецептор-опосредованное действие на различные изоферменты аденилатциклазы. Показана способность некоторых простаноидов и природных простагландинов подавлять активирующее действие катехоламинов на нервные окончания, что свидетельствует о конкурентных взаимодействиях между простагландиновой и адренергической системами сигнальной трансдукции в нервной системе.

Детальный структурно-функциональный анализ перспективных соединений позволил выявить структурные особенности простаноидов, обеспечивающие проявления указанных свойств, и создать необходимые предпосылки для разработки рекомендаций для синтеза простаноидов нового поколения, обладающих полезными для фармакологического использования свойствами.

Лигноидные соединения

Исследованы лигноидные соединения расторопши пятнистой и льна масличного. Разработаны методические подходы их выделения и очистки, описаны некоторые физико-химические и биологические свойства.

Обнаружены различия в компонентном составе индивидуальных флаволигнанов в плодах расторопши пятнистой, выращенных в различных географических регионах Европы, что позволило выделить две хеморасы этого лекарственного растения – силибининовую и силидианиновую.

Установлен антипролиферативный эффект для секоизоларицирезинола и секоизоларицирезинол-4′,4″-диацетата из семян льна масличного по отношению к опухолевым В-лимфобластоидным клеткам линии Raji. Впервые выявлена индукция апоптоза для секоизоларицирезинола и секоизоларицирезинол-4′,4″-диацетата, сопоставимая с действием противоопухолевого препарата этопозида [27–30].

Терпеноиды

Обнаружен ряд терпеноидных веществ, обладающих церкариецидным действием [31].

На их основе разработаны индивидуальные средства защиты от внедрения в кожу человека церкарий – водных личинок трематод семейства Schistosomatidae: *Trichobilharzia szidati*, *Trichobilharzia franki* и *Bilharziella polonica*.

Белки

Изучены механизмы агрегации и денатурации олигомерных белков – ведущих ферментов азотистого обмена. Показано, что оксидативный стресс инициирует агрегацию белков и препятствует их рефолдингу, что подтверждает участие простых неамилоидных белков в развитии болезни Альцгеймера и других конденсированных заболеваний. Работа проводилась в рамках проекта INTAS при сотрудничестве с учеными Франции, России, Швеции и Италии [32–34].

Выделены рекомбинантный человеческий лактоферрин из молока трансгенных коз, природный лактоферрин из козьего молока и лактоферрин из женского молока. Проведен сравнительный анализ физико-химических характеристик выделенных лактоферринов с помощью ферментативного дегликозилирования, пептидного картирования, электронного парамагнитного резонанса, дифференциальной сканирующей калориметрии, спектрофотометрии, электрофореза и иммунохимии. Получены экспериментальные доказательства идентичности основных физико-химических свойств и биологической активности лактоферрина из женского молока и рекомбинантного человеческого лактоферрина из молока трансгенных коз, полученных в Научно-практическом центре НАН Беларуси по животноводству в рамках научно-технической программы Союзного государства «БелРосТрансген» [35, 36].

Аналитическая биохимия

Разработаны методики количественного определения целого ряда лекарственных соединений и их метаболитов в биоматериале с помощью высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии [37].

Разработаны методики контроля подлинности и качества алкоголь содержащей и иной продукции биологического происхождения [38].

1. Semak I., Korik E., Antonova M. et al. // J. Pineal Res. 2008. Vol. 45. № 4. P. 515.
2. Semak I., Korik E., Naumova M. et al. // Arch. Biochem. Biophys. 2004. Vol. 421. P. 61.
3. Semak I., Korik E., Naumova M. et al. // Biochemistry. 2005. Vol. 44. № 26. P. 9300.
4. Slominski A., Semak I., Pisarchik A. et al. // FEBS Lett. 2002. Vol. 511. P. 102.
5. Slominski A., Pisarchik A., Semak I. et al. // FASEB J. 2002. Vol. 16. P. 896.
6. Slominski A., Pisarchik A., Semak I. et al. // J. Invest. Dermatol. 2002. Vol. 119. P. 934.
7. Slominski A., Pisarchik A., Johansson O. et al. // Biochim. Biophys. Acta. 2003. Vol. 1639. P. 80.
8. Slominski A., Pisarchik A., Semak I., Sweatman T., Wortsman J. // Eur. J. Biochem. 2003. Vol. 270. P. 3335.

9. Slominski A., Fischer T.W., Zmijewski M.A. et al. // Endocrine. 2005. Vol. 27. № 2. P. 137.
10. Fischer T.W., Sweatman T.W., Semak I. et al. // FASEB J. 2006. Vol. 20. № 9. P. 1564.
11. Семак И.В., Корик Е.О., Наумова М.В. // Весці НАН Беларусі. Сер. мед.-біял. навук. 2004. № 4. С. 69.
12. Slominski A., Zjawiony J., Wortsman J. et al. // Eur. J. Biochem. 2004. Vol. 271. № 21. P. 4178.
13. Slominski A., Semak I., Zjawiony J. et al. // FEBS J. 2005. Vol. 272. № 16. P. 4080.
14. Slominski A., Semak I., Zjawiony J. et al. // Chem. Biol. 2005. Vol. 12. № 8. P. 931.
15. Slominski A., Semak I., Wortsman J. et al. // FEBS J. 2006. Vol. 273. № 13. P. 2891.
16. Slominski A.T., Zmijewski M.A., Semak I.V. et al. // PLoS. 2009. Vol. 4. № 2. P. 4309.
17. Семак И.В., Корик Е.О., Наумова М. В., Сломински А. // Весці НАН Беларусі. Сер. мед.-біял. навук. 2003. № 4. С. 50.
18. Корик Е.О., Наумова М.В., Сломински А., Семак И.В. // Там же. 2003. № 4. С. 62.
19. Cherviakovsky E.M., Bolibrukh D.A., Baranovsky A.V. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006. Vol. 342. P. 459.
20. Шолух М.В., Губич О.И., Королева Е.В. и др. // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. 2004. № 2. С. 115.
21. Губич О.И., Королева Е.В., Чернихова Т.В., Шолух М.В. // Новости мед.-биол. наук. 2004. № 4. С. 64.
22. Губич О.И., Шолух М.В. // Биохимия. 2006. Т. 71. № 3. С. 293.
23. Hubich A.I., Zheldakova T.A., Chernikhova T.V. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006. Vol. 341. P. 357.
24. Hubich A.I., Bondar A.Y., Kastsuik T.U. et al. // Hepatol. Res. 2007. Vol. 37. № 6. P. 416.
25. Sholukh M.V., Hubich A.I., Pashkovsky F.S., Lakhvich F.A. // Prostanoids and other lipid mediators. 2010. Vol. 93. P. 134.
26. Hubich A.I., Lakhvich F.A., Sholukh M.V. // Prostaglandins and Other lipid mediators. 2009. Vol. 89. P. 16.
27. Шутова А.Г., Спиридович Е.В., Гаранович И.М. и др. // Растительные ресурсы. 2011. Вып. 1. С. 72.
28. Стасевич О.В., Михаленок С.Г., Курченко В.П. // Химия природ. соединений. 2009. № 1. С. 21.
29. Стасевич О.В., Михаленок С.Г., Курченко В.П. // Хим.-фарм. журн. 2009. Т. 43. № 7. С. 41.
30. Матвеев А.В., Коняева Е.И., Курченко В.П., Щекатихина А.С. // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2011. № 2. С. 130.
31. Ризевский С.В., Курченко В.П. // Докл. НАН Беларуси. 2010. Т. 54. № 6. С. 72.
32. Golub N.V., Markossian K.A., Kasilovich N.V. et al. // Biophysical Chemistry. 2008. Vol. 135. P. 125.
33. Markossian K.A., Golub N.V., Kleymenov S.Yu. et al. // International J. of Biological Macromolecules. 2009. Vol. 44. P. 441.
34. Golub N.V., Markossian K.A., Sholukh M.V. et al. // European Biophysics J. 2009. Vol. 38. P. 547.
35. Semak I., Budzevih A., Korik E. et al. // The Xth International Conference on Lactoferrin, Structure, Function and applications. 08–12 May, 2011. Mazatlan, Mexico. P-VI-6. P. 74.
36. Budzevich A., Semak I., Papkou M. et al. // The Xth International Conference on Lactoferrin, Structure, Function and applications. 08–12 May, 2011. Mazatlan, Mexico. O-VI-2. P. 66.
37. Semak I.V., Alekseev N.A., Korik E.O. et al. // J. of Analytical Chem. 2011. Vol. 66. № 2. P. 194.
38. Курченко В.П., Урсул О.Н., Власова Т.М. и др. // Вестн. БГУ. Сер. 2. 2009. № 3. С. 46.

Поступила в редакцию 18.07.11.

Игорь Викторович Семак – кандидат биологических наук, доцент, заведующий кафедрой биохимии. Научная деятельность связана с анализом патобиохимических механизмов заболеваний печени и поиском путей их направленной коррекции с помощью биологически активных веществ природного происхождения; моделированием *in vitro* патобиохимических процессов, инициирующих окислительный стресс при эндогенной интоксикации организма; исследованием особенностей метаболизма триптофана, мелатонина и серотонина в различных органах и тканях млекопитающих; выяснением биохимических механизмов биологической активности мелатонина и его метаболитов; использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии для анализа природных соединений и изучения фармакокинетики лекарственных препаратов; выделением и анализом физико-химических свойств рекомбинантного человеческого лактоферина, а также созданием на его основе высокоэффективных и биологически безопасных лекарственных средств и пищевых добавок. Имеет более 150 научных и учебно-методических публикаций, в том числе 3 патента.

Владимир Петрович Курченко – кандидат биологических наук, доцент, заведующий НИЛ прикладных проблем биохимии. Основные направления научной деятельности связаны с выделением и очисткой биологически активных веществ природного происхождения, исследованием их физико-химических и фармакологических свойств, разработкой новых лекарственных препаратов и лечебно-профилактических средств. Имеет 178 научных публикаций.

Михаил Васильевич Шолух – кандидат биологических наук, доцент, заведующий НИЛ биохимии обмена веществ. Научные интересы связаны с изучением механизмов действия простаноидов на систему сигнальной трансдукции, включающую рецептор, G-белки и аденилатциклазу, поиском и идентификацией агонистов и блокаторов соответствующих рецепторов простаноидов для последующих экспериментально-теоретических исследований и биологических испытаний в качестве потенциальных лекарственных веществ, механизмов регуляции метаболизма глутамата эйкозаноидами, изучением взаимосвязи между окислением ферментов и индукцией апоптоза и нейродегенеративных заболеваний. Имеет более 110 научных публикаций.

УДК 616.8-009.836 **DOI: 10.21626/vestnik/2022-2/02** **EDN: KLENRB**

РОЛЬ НЕЗАМЕНИМОЙ АМИНОКИСЛОТЫ ТРИПТОФАНА В ВОЗНИКНОВЕНИИ НАРУШЕНИЙ СНА И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

© Карнаухов В.Е.[1], Народова Е.А.[1], Шнайдер Н.А.[2], Народова В.В.[1], Дмитренко Д.В.[1], Насырова Р.Ф.[2]

[1] **Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого)**
Россия, 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

[2] **Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева (НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева)**
Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3

Сон является одним из важнейших и жизненно необходимых физиологических процессов, протекающих в организме человека. Помимо продолжительности светового дня, характера трудовой деятельности, вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем, избыточное потребление кофеинсодержащих напитков, психостимуляторов), к факторам, нарушающим продолжительность и качество сна, относятся характер и стиль питания, а также пищевые привычки, влияющие на суточное потребление жизненно важных нутриентов (витаминов, незаменимых аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот и др.). К числу незаменимых аминокислот, связанных с нарушением сна, относится триптофан. Учитывая высокую клиническую значимость нарушений сна в развитии неврологических заболеваний и психических расстройств, интерес исследователей к изучению модифицируемых и немодифицируемых факторов риска нарушений сна растет.

Цель исследования: проанализировать и систематизировать результаты фундаментальных и клинических исследований последних лет, посвященных изучению роли триптофана в развитии нарушений сна и тревожно-депрессивных расстройств у взрослых людей.

Материалы и методы. В настоящий тематический обзор были включены доступные полнотекстовые публикации, полученные в результате литературного поиска в отечественной (E-Library) и зарубежных базах данных (PubMed, Scopus, Oxford University Press, Springer, Web of Science Core Collection).

Результаты. Роль триптофана как ключевого звена синтеза мелатонина и серотонина в возникновении нарушений сна и тревожно-депрессивных расстройств значительна и может быть использована для дальнейшего изучения.

Заключение. На основании проведенного обзора литературы можно сделать вывод о том, что одним из важных механизмов нарушения сна и возникновения тревожно-депрессивных расстройств является недостаточное поступление триптофана в организм. Данная закономерность является следствием потребления пищи с низким уровнем содержания этой незаменимой аминокислоты. Учитывая последствия, к которым может привести истощение триптофана в организме человека, грамотная нутритивная поддержка является необходимой мерой.

Ключевые слова: неврология; сомнология; триптофан, нарушение сна.

Карнаухов Владислав Евгеньевич – аспирант кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии института профессионального образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID iD: 0000-0002-4002-8548. E-mail: karnauhov.vlad@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Народова Екатерина Андреевна – канд. мед. наук, доцент, ассистент кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID iD: 0000-0002-6184-9206. E-mail: katya_n2001@mail.ru

Шнайдер Наталья Алексеевна – д-р мед. наук, профессор, вед. научн. сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0002-2840-837X. E-mail: naschnaider@yandex.ru

Народова Валерия Вячеславовна – д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID iD: 0000-0003-4081-5805. E-mail: narodova_v@mail.ru

Дмитренко Диана Викторовна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии института последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID iD: 0000-0003-4639-6365. E-mail: mart2802@yandex.ru

Насырова Регина Фаритовна – д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0003-1874-9434. E-mail: reginaf@bekhterev.ru

Сон является одним из важнейших и жизненно необходимых физиологических процессов, протекающих в организме человека. Известно, что люди проводят около одной трети своей жизни во сне [1]. К основным функциям сна относятся: поддержание клеточного гомеостаза; энергосбережение организма; регулирование иммунных процессов; поддержание адекватного уровня возбудимости корковых нейронов и функционирования центральной нервной системы (ЦНС) [2]. Показано, что качественный и достаточный по продолжительности сон нормализует или улучшает функционирование ЦНС, включая когнитивные функции [3], мыш-

ление [4], эмоции и стрессоустойчивость [5], внимание [6].

Сон взрослого человека имеет две фазы: медленный сон или сон без быстрых движений глаз (Non-rapid eye movement – NREM); быстрый сон или сон с быстрыми движениями глаз (Rapid eye movement – REM). NREM сон состоит из 4-х стадий: 1-я стадия – поверхностная стадия сна, длящаяся от 1 до 5 минут; 2-я стадия – появление веретен сна и одиночных длинных дельта-волн; 3-я и 4-я стадии – медленноволновой сон [7]. Однако ряд исследователей предлагают объединить 3-ю и 4-ю стадии в одну стадию медленноволнового сна [8]. REM сон отличается нерегулярными быстрыми движениями глаз, снижением мышечного тонуса и преобладанием низкоамплитудной высокочастотной биоэлектрической активности головного мозга по сравнению с NREM сном [9]. Обе фазы сна (NREM и REM) выполняют нейропротективную функцию, благодаря ограничению окислительного повреждения нейронов и, как следствие, снижению
их апоптоза и снижению риска преждевременной инициации процессов нейродегенерации [10, 11].

Существуют несколько типов нарушений сна, среди которых наиболее значимы: бессонница (инсомния); синдром апноэ сна; расстройства циркадианного ритма сон/бодрствование [8]. Различные виды расстройств сна стали глобальной и неуклонно растущей проблемой в мире в целом как среди детей, так и (особенно) среди взрослых [12, 13]. Это связано с тем, что различные нарушения сна не только снижают качество жизни и эффективность функционирования ЦНС и всего организма человека в целом, но и могут клинически значимо ухудшать физическое и психическое здоровье людей [14]. Недостаточный сон является фактором риска развития многих заболеваний, включая неврологические, психические [15, 16], соматические (сердечно-сосудистые [17] и эндокринологические [18]).

Учитывая высокую клиническую значимость нарушений сна в развитии неврологических заболеваний и психических расстройств, интерес исследователей к изучению модифицируемых и немодифицируемых факторов риска нарушений сна растет. При этом к числу модифицируемых факторов риска, помимо продолжительности светового дня, характера трудовой деятельности [19], вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем, избыточное потребление кофеинсодержащих напитков, психостимулляторов) [15], относятся характер и стиль питания [20], а также пищевые привычки, влияющие на суточное потребление жизненноважных нутриентов (витаминов, незаменимых аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот и др.). К числу незаменимых аминокислот, связанных с нарушением сна, относится триптофан [21]. С одной стороны, триптофан не синтезируется в организме человека и поступает с продуктами питания и/или с биологически активными добавками (БАДами). С другой стороны, достаточный уровень триптофана в организме человека необходим для синтеза нейротрансмиттера серотонина и нейропептида мелатонина. Нарушение синтеза серотонина и мелатонина играет одну из ключевых ролей в развитии нарушений сна и коморбидных тревожно-депрессивных расстройств [22]. Таким образом, коррекция низкого поступления триптофана с пищей может быть осуществлена с помощью БАДов и лекарственных препаратов, содержащих триптофан. В то же время рациональным путем является коррекция диетических привычек пациента и включение в рацион питания продуктов, богатых триптофаном [23].

Цель настоящего обзора – проанализировать и систематизировать результаты фундаментальных и клинических исследований последних лет, посвященных изучению роли триптофана в развитии нарушений сна и тревожно-депрессивных расстройств у взрослых людей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящий тематический обзор были включены доступные полнотекстовые публикации, полученные в результате литературного поиска в отечественной (E-Library) и зарубежных базах данных (PubMed, Scopus, Oxford University Press, Springer, Web of Science Core Collection). Поиск был ограничен исследованиями, опубликованными в период с 2015-2021 гг. Кроме того, в обзор включались публикации более ранних лет, имеющие исторический интерес.

Для поиска публикаций, включенных в настоящий обзор, были использованы следующие ключевые слова и их комбинации: нарушение сна; инсомния; нарушение циркадианного ритма сна; тревожно-депрессивные расстройства; триптофан; серотонин; мелатонин; питание.

В целом, за анализированный период мы проанализировали 1242 публикации, из которых идентифицировано 94 публикации, содержащие результаты исследования роли триптофана в развитии нарушений сна и тревожно-депрессивных расстройств. Однако только 88 из этих публикаций соответствовали цели настоящего обзора. В дальнейшем 59 публика-

ций было исключено в связи с отсутствием доступа к полной версии, в настоящий обзор были включены только полнотекстовые издания в количестве 51.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Человеческий организм постоянно поддерживает биологический ритм, называемый циркадианным ритмом, который может колебаться в течение 24-х часов [24]. Циркадианный ритм взрослого человека контролируется как внутренними (генетическими) компонентами биологических часов, так и внешними факторами, такими как режим работы, эмоциональное перенапряжение, физическая нагрузка и рацион питания (рис. 1).

Одним из важных внешних факторов, влияющих на качество сна, является питание, включая приверженность человека к употреблению тех или иных продуктов и/или БАДов [25]. Механизм влияние рациона питания на регуляцию сна является достаточно сложным процессом, который реализуется как через непосредственное влияние на сон компонентов диеты, так и опосредованно, встраиваясь в цепочку химических процессов, происходящих в организме человека [26].

Одним из основных индукторов сна, передающих организму информацию о ежедневном цикле света и темноты, является мелатонин. Мелатонин – это нейрогормон (нейропептид), вырабатывающийся в шишковидной железе. Впервые выделен в экстрактах шишковидной железы крупного рогатого скота в 1958 г. Lerner A. et al. [27]. Доказано, что мелатонин может регулировать циркадианные ритмы и настроение, защищать организм от окислительного стресса и повреждения, снижать риск развития когнитивных расстройств и болезни Альцгеймера [28-30]. Мелатонин действует через два мелатониновых рецептора (MTRN1A и MTRN1B), связанных с G-белком, оказывая свое влияние на индукцию сна и циркадианный ритм. Синтез мелатонина происходит вследствие цепочки химических реакций и превращений незаменимой аминокислоты триптофана (рис. 2).

Предшественником мелатонина является серотонин (5-гидрокситриптамин или 5-HT), который является биогенным амином и относится к нейромедиаторам, вырабатывающимся нейронами ствола головного мозга, а также энтерохромаффиновыми клетками кишечника [32]. Впервые он был выделен и охарактеризован в 1948 г. Rapport et al. [33]. Известна роль сератонина в регуляции настроения и эмоции счастья, а также в развитии тревожных расстройств, которые могут являться одной из причин нарушения засыпания (пресомнии) и поверхностного (прирывистого) сна (инсомнии) [34]. Серотонин, являясь предшественником мелатонина, синтезируется из триптофана (рис. 2, 3).

Рис. 1. Внутренние и внешние факторы, влияющие на циркадианный ритм человека.

Fig. 1. Internal and external factors affecting the human circadian rhythm.

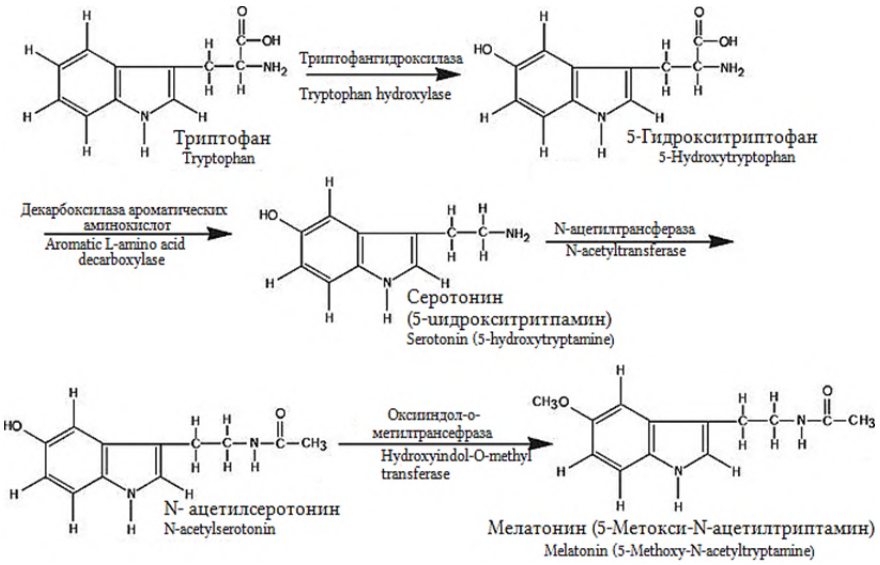


Рис. 2. Синтез мелатонина из триптофана. Адаптировано из [31].

Fig. 2. Synthesis of melatonin from tryptophan. Adapted from [31].

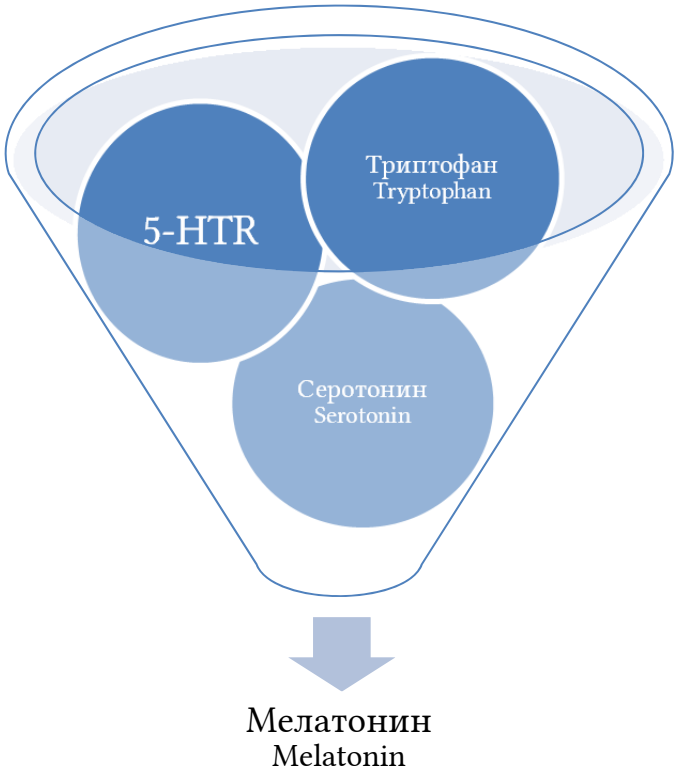


Рис. 3. Необходимые биологические соединения для синтеза мелатонина (5-гидрокситриптофан, триптофан, серотонин). Автор: Народова Е.А.

Fig. 3. Required biological compounds for the synthesis of melatonin (5-hydroxytryptophan, tryptophan, serotonin). Author: Narodova E.A.

Триптофан – незаменимая аминокислота, непосредственно принимающая участие в синтезе мелатонина и серотонина (рис. 2). Учитывая тот факт, что триптофан является незаменимой аминокислотой и не синтезируется в организме человека, единственным путем ее получения является алиментарный путь (табл. 1).

При недостаточном поступлении триптофана в организм с пищей, как следствие, снижается синтез серотонина и мелатонина, что может приводить к различным нарушениям сна и возникновению тревожно-депрессивных расстройств. Таким образом, пища, содержащая триптофан, может влиять на качество и продол-

жительность сна и психоэмоциональное состояние людей [35].

Reilly J.G. et al., показали что изменение настроения (паника, агрессия) может возникать вследствие истощения триптофана в организме [36]. В другом исследовании, проведенном Evers E. et al. с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, было показано, что истощение триптофана в организме может негативно влиять на способность человека к обучению [37].

Пища с высоким гликемическим индексом может изменять соотношение триптофана к другим большим нейтральным аминокислотам (large neutral amino acids – LNAAs), включая: тирозин; фенилаланин; лейцин; изолейцин; валин; метионин. Это происходит благодаря инсулину, уровень которого увеличивается после потребления продуктов с высоким содержанием углеводов. Инсулин способствует избирательному поглощению LNAA скелетными мышцами, что приводит к более высокому соотношению триптофана к другим аминокислотам. Поскольку триптофан конкурирует с LNAA за транспортировку в головной мозг через гематоэнцефалический барьер [38], это изменение соотношения незаменимых аминокислот, получаемых человеком с пищей, может привести к увеличению уровня триптофана в головном мозге и, как следствие, улучшению сна [39]. Другие исследования, изучающие влияние углеводов на ночной сон, дают смешанные и противоречивые результаты.

Afaghi A. et al. продемонстрировали, что здоровые молодые люди (в возрасте от 18 до 35 лет) после приема пищи с высоким гликемическим индексом за 4 часа до сна засыпали быстрее (на 48,6%) по сравнению с людьми, принимающими пищу с низким уровнем гликемического индекса [40]. Полученные этими авторами результаты подтверждаются другим исследованием, показавшим, что потребление пищи с низким содержанием углеводов перед сном связано с трудностями засыпания и увеличением латентности ко сну [41].

Однако Gangwisch et al. получили противоположный результат: диеты с высоким гликемическим индексом и гликемической нагрузкой, напротив, являлись фактором риска инсомнии [42]. Это крупное мультицентровое исследование было выполнено с участием 93676 женщин в возрасте от 50 до 79 лет из 40 клинических центров в 24 штатах и округе Колумбия в США. Полученные исследователями данные согласуются с другим исследованием, продемонстрировавшим, что высокое потребление сладких кондитерских изделий связано с плохим качеством сна среди японских рабочих среднего возраста [43].

Противоречивость полученных результатов этого тематического обзора ранее проведенных исследований, к сожалению, не дает четкого понимания влияния роли диеты с высоким содержанием углеводов на усвоение и транспорт триптофана в ЦНС и диеты с высоким содержанием триптофана без избыточного употребления быстроусвояемых углеводов, что может отражаться на риске развития нарушений сна у людей (табл. 2).

Таким образом, роль триптофана как ключевого звена синтеза мелатонина и серотонина в возникновении нарушений сна и тревожно-депрессивных расстройств значительна.

На основании проведенного обзора литературы можно сделать вывод о том, что одним из важных механизмов нарушения сна и возникновения тревожно-депрессивных расстройств является недостаточное поступление триптофана в организм. Данная закономерность является следствием потребления пищи с низким уровнем содержания этой незаменимой аминокислоты. Учитывая последствия, к которым может привести истощение триптофана в организме человека, грамотная нутритивная поддержка является необходимой мерой. Особенно, когда речь идет о лицах, оказывающихся в группе риска по возникновению данных расстройств. Это касается в первую очередь людей, работа которых связана с посменным графиком и высокой психоэмоциональной нагрузкой. Таким образом, актуальным становится более углубленное изучение данной проблемы и разработка нутритивных схем питания для вышеупомянутой группы населения

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Карнаухов В.Е – сбор данных, планирование исследования; Народова Е.А. – анализ и интерпретация полученных данных, подготовка черновика рукописи, разработка концепции и дизайна; Шнайдер Н.А. – окончательное утверждение для публикации рукописи; Народова В.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания; Дмитренко Д.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания; Насырова Р.Ф. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

Таблица 1

Table 1

Продукты питания, содержащие триптофан

Foods containing tryptophan

Продукты питания Food source	Процент суточной нормы триптофана (на 100 гр.) Percentage of the daily norm of tryptophan (per 100 g.)
Курица Poultry	121.9%
Индейка Turkey	118.8%
Тунец Tuna	118.8%
Соя Soya	115%
Говядина Beef	112.5%
Ягненок Lamb	109.4%
Палтус Halibut	106.3%
Креветки Shrimps	103.1%
Лосось Salmon	103.1%
Окунь Perch	103.1%

Таблица 2

Table 2

Исследование влияния триптофана на нарушение сна и тревожно-депрессивные расстройства

Study of the effect of tryptophan on sleep disturbance and anxiety-depressive disorders

Страна Country	Основная группа Group characteristics	Количество, n Number, n	Дизайн Study description	Результаты Results	Ссылка References
Сингапур Singapore	Беременные женщины Pregnant women	572	Исследование уровня триптофана в плазме крови The study of the level of tryptophan in blood plasma	Беременные женщины с более высоким уровнем триптофана имели на 12% меньше риск плохого качества сна. Pregnant women with higher tryptophan levels had a 12% lower risk of poor sleep quality.	[44]
Китай China	Сменные рабочие Shift workers	275	Исследование уровня метаболитов L-триптофана в крови и моче Examination of the level of L-tryptophan metabolites in the blood and urine	Выявлена связь между нарушением суточного ритма сна и снижением уровня метаболитов L-триптофана в крови и моче у сменных рабочих. A relationship was found between disruption of the circadian sleep rhythm and a decrease in the level of L-tryptophan metabolites in the blood and urine of shift workers.	[45]
	Дневные рабочие Daytime workers	210			

Продолжение таблицы 2
Table 2. Continued

Италия Italy	Дети Children	34	Исследование влияния БАД триптофана и БАД триптофана и мелатонина на качество ночного сна Study of the effect of dietary supplements tryptophan and dietary supplements tryptophan and melatonin on the quality of night sleep	Снижение количества ночных пробуждений в обеих группах. Decreased number of nocturnal awakenings in both groups.	[26]
Италия Italy	Дети Children	294	Исследование влияния парентерального препарата, содержащего мелатонин, триптофан и пиридоксин, на латентность сна и продолжительность ночного сна Investigation of the effect of a parenteral preparation containing melatonin, tryptophan and pyridoxine on sleep latency and duration of nocturnal sleep	Уменьшение выраженности тревоги, улучшение засыпания (уменьшение латентности ко сну) и увеличение продолжительности ночного сна. Reducing anxiety, improving sleep (reducing sleep latency) and increasing the duration of a night sleep.	[46]
Китай China	Дети Children	165	Исследование влияния БАД L-триптофана на настроение и ночной сон Study of the effect of dietary supplements L-tryptophan on mood and nighttime sleep	Обнаружено улучшение настроения и ночного сна у 84%. An improvement in mood and nighttime sleep was found in 84%.	[47]
Россия Russia	Дети с задержкой психоречевого развития Children with mental retardation	80	Исследование БАД L-триптофана на когнитивные функции и ночной сон Study of dietary supplements L-tryptophan on cognitive functions and night sleep	Обнаружено позитивное влияние БАД L-триптофана на динамику когнитивных функций (зрительной памяти, продуктивности мышления) и ночной сон. A positive effect of dietary supplement L-tryptophan on the dynamics of cognitive functions (visual memory, productivity of thinking) and night sleep was found.	[48]

Окончание таблицы 2

End of table 2

Испания Spain	Женщины с фибромиалгией Women with fibromyalgia	22	Исследование влияния Средиземноморской диеты с высоким содержанием триптофана на тревожно-депрессивные расстройства A study on the effects of a mediterranean diet high in tryptophan on anxiety and depressive disorders	Обнаружено позитивное влияние средиземноморской диеты на снижение уровня тревожно-депрессивных расстройств, нормализацию аппетита и улучшение сна. A positive effect of the Mediterranean diet on reducing the level of anxiety and depressive disorders, normalizing appetite and improving sleep was found.	[49]
Китай China	Пациенты с синдромом зависимости от амфетамина Patients with amphetamine addiction syndrome	80	Исследование влияния высокодозных БАД, содержащих триптофан, на ночной сон Study of the effect of high-dose dietary supplements containing tryptophan on nighttime sleep	Обнаружено позитивное влияние лекарственного препарата с триптофаном в дозе 1000 мг в сутки на качество и продолжительность ночного сна. A positive effect of the drug with tryptophan at a dose of 1,000 mg per day on the quality and duration of night sleep was found.	[50]
Германия Germany	Здоровые взрослые Healthy adults	85	Исследование фМРТ через 3 ч после приема аминокислотной смеси, содержащей триптофан FMRI study 3 hours after taking an amino acid mixture containing tryptophan	Обнаружена активизация серотонинергической системы через три часа после приема аминокислотной смеси, содержащей триптофан. Activation of the serotonergic system was found three hours after ingestion of an amino acid mixture containing tryptophan.	[51]

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hirshkowitz M., Whiton K., Albert S. M., Alessi C., Bruni O., DonCarlos L., Hazen N., Herman J. et al. National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations: final report. *Sleep health.* 2015;1(4):233–243. DOI: 10.1016/j.sleh.2015.10.004
2. Besedovsky L., Lange T., Haack M. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiological review.* 2019; 99(3):1325–1380. DOI: 10.1152/physrev.00010.2018
3. Xu W., Tan C., Zou J., Cao P., Tan L. Sleep problems and risk of all-cause cognitive decline or dementia: an updated systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2019;91(3):236–244. DOI: 10.1136/jnnp-2019-321896
4. Lewis KJ., Richards A., Karlsson R., Robert L., Ganna J., Samuel J., Hannah GS., Katherine F. et al. Differences in genetic risk for insomnia, hypersomnia and chronotype in bipolar disorder subtypes. *BMJ Open Respiratory Research.* 2019;6. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-bssconf.17
5. Chen Y., Hong W., Fang Y. Role of biological rhythm dysfunction in the development and management of bipolar disorders: a review. *General Psychiatry.* 2020;33:e100127. DOI: 10.1136/gpsych-2019-100127
6. Berdina O., Madaeva I., Bolshakova S., Tsykunova M., Sholokhov L., Rashidova M., Bugun O., Rychkova L. Circadian melatonin secretion in obese adolescents with or without obstructive sleep apnea. *Russian open medical journal.* 2020;9(4):402. DOI: 10.1136/archdischild-2019-epa.17
7. Abdelgadir I.S., Gordon M.A., Akobeng A.K. Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood.* 2017;103(12):1155–1162. DOI: 10.1136/archdischild-2017-314181

8. Chan V., Lo K. Efficacy of dietary supplements on improving sleep quality: a systematic review and meta-analysis. *Postgraduate medical journal.* 2021;139319. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-139319
9. Memar P., Faradji F. A Novel Multi-Class EEG-Based Sleep Stage Classification System. IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering: a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2018;26(1):84–95. DOI: 10.1109/TNSRE.2017.2776149
10. Lucey B.P., Bateman R. J. Amyloid-β diurnal pattern: possible role of sleep in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiology of aging.* 2014;35(2):S29–S34. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.035
11. Rodriguez C.L., Jaimchariyatam N., Budur, K. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: A Review of the Literature and Update on Current Concepts. *Chest.* 2017; 152(3): 650–662. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.015
12. Chattu V.K., Manzar M.D., Kumary S., Burman D., Spence D.W., Pandi-Perumal S. R. The Global Problem of Insufficient Sleep and Its Serious Public Health Implications. *Healthcare.* 2018; 7(1):1. DOI: 10.3390/healthcare7010001
13. Riemann D. Epidemiology of sleep disorders, sleep deprivation, dreaming and spindles in sleep. *Journal of sleep research.* 2019; 28(1): e12822. DOI: 10.1111/jsr.12822
14. Ahmed J., Patel W., Pullattayil A. K., Razak, A. Melatonin for non-operating room sedation in paediatric population: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood.* 2022; 107(1): 78–85. DOI: 10.1136/archdischild-2020-320592
15. Efremov I.S., Asadullin A.R., Dobrodeeva V.S., Shnayder N.A., Akhmetova E.A., Tukhvatullina D.R., Krupitsky E.M., Nasyrova R.F. Association of polymorphic variants of genes (HTR2A, MTNR1A, MTNR1B, CLOCK, DRD2) and insomnia in alcohol dependence syndrome. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(5): 34-39. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-34-39
16. Москалева П.В., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Ассоциация полиморфизмов генов DDC (AADC), AANAT и ASMT, кодирующих ферменты синтеза мелатонина, с риском развития психоневрологических расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(4): 151–157. [Moskaleva P.V., Shnayder N.A., Nasyrova R.F. Association of polymorphic variants of DDC (AADC), AANAT and ASMT genes encoding enzymes for melatonin synthesis with the higher risk of neuropsychiatric disorders. *S.S. Korsakov Journal of neurology and psychiatry.* 2021;121(5):151–157. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro2021121041151. EDN: PJLSJH
17. Lunde L.K., Skare Ø., Mamen A., Sirnes P. A., Aass H., Øvstebø R., Goffeng E., Matre D. et.al. Cardiovascular Health Effects of Shift Work with Long Working Hours and Night Shifts: Study Protocol for a Three-Year Prospective Follow-Up Study on Industrial Workers. *International journal of environmental research and public health.* 2020;17(2):589. DOI: 10.3390/ijerph17020589
18. Fairhurst K., Semple M., Kemp G. BE FIT study: biomarkers rElated to weight and lifestyle in young adults. *Archives of Disease in Childhood.* 2021;106:A10–A11.
19. Perez M.N., Salas R. Insomnia. *Continuum.* 2020;26(4):1003–1015. DOI: 10.1212/CON.0000000000000879
20. Zhao M., Tuo H., Wang S., Zhao L. The Effects of Dietary Nutrition on Sleep and Sleep Disorders. *Mediators Inflamm.* 2020;3142874. DOI: 10.1155/2020/3142874
21. Savoca A., Manca D. Physiologically-based pharmacokinetic simulations in pharmacotherapy: selection of the optimal administration route for exogenous melatonin. *ADMET DMPK.* 2019;7(1):44–59. DOI: 10.5599/admet.625
22. Binks H.E. Vincent G., Gupta C., Irwin C., Khalesi S. Effects of Diet on Sleep: A Narrative Review. *Nutrients.* 2020;12(4):936. DOI: 10.3390/nu12040936
23. Vernia F., Di Ruscio M., Ciccone A., Viscido A., Frieri G., Stefanelli G., Latella G. Sleep disorders related to nutrition and digestive diseases: a neglected clinical condition. *Int J Med Sci.* 2021;18(3):593–603. DOI: 10.7150/ijms.45512
24. Gold A.K., Kinrys G. Treating Circadian Rhythm Disruption in Bipolar Disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2019;21(3):14. DOI: 10.1007/s11920-019-1001-8
25. St-Onge M.P., Mikic A., Pietrolungo C.E. Effects of Diet on Sleep Quality. *Adv Nutr.* 2016;7(5):938–949. DOI: 10.3945/an.116.012336
26. Bravaccio C., Terrone G., Rizzo R., Gulisano M., Tosi M., Curatolo P., Emberti Gialloreti L. Use of nutritional supplements based on melatonin, tryptophan and vitamin B6 (Melamil Tripto®) in children with primary chronic headache, with or without sleep disorders: a pilot study. *Minerva Pediatr.* 2020;72(1):30–36. DOI: 10.23736/S0026-4946.19.05533-6
27. Lerner A., Case J., Takahashi Y., Lee T., Mori W. Isolation of melatonin, a pineal factor that lights melanocytes. *J Am Chem Soc.* 1958;80:2057–2058. DOI: 10.1021/ja01543a060
28. Rusanova I., Martínez-Ruiz L., Florido J., Rodríguez-Santana C., Guerra-Librero A., Acuña-Castroviejo D., Escames G. Protective Effects of Melatonin on the Skin: Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4948. DOI: 10.3390/ijms20194948
29. Slominski A.T., Zmijewski M.A., Semak I., Kim T.K., Janjetovic Z., Slominski R.M., Zmijewski J.W. Melatonin, mitochondria, and the skin. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(21):3913–3925. DOI: 10.1007/s00018-017-2617-7
30. Slominski A.T., Hardeland R., Zmijewski M.A., Slominski R.M., Reiter R.J., Paus R. Melatonin: A Cutaneous Perspective on its Production, Metabolism, and Functions. *J Invest Dermatol.* 2018;138(3): 490–499. DOI: 10.1016/j.jid.2017.10.025
31. Mansouri M.R.M, Khazaie S.A. Melatonin and Exercise: Their Effects on Malondialdehyde and Lipid Peroxidation. In: Dragoi C.M., Nicolae A.C., editors. Melatonin. London: IntechOpen; 2018. DOI: 10.5772/intechopen.79561. URL: https://www.intechopen.com/chapters/62754

32. Park K.R., Kim E.C., Hong J.T., Yun H.M. Dysregulation of 5-hydroxytryptamine 6 receptor accelerates maturation of bone-resorbing osteoclasts and induces bone loss. *Theranostics*. 2018;8(11):3087–3098. DOI: 10.7150/thno.24426
33. Rapport M.M., Green A.A., Page I.H. Crystalline Serotonin. *Science*. 1948;108(2804):329–330. DOI: 10.1126/science.108.2804.329
34. Lu H., Martí J. Binding free energies of small-molecules in phospholipid membranes: Aminoacids, serotonin and melatonin. *Chem Phys Lett*. 2018;712:190–195. DOI: 10.1016/j.cplett.2018.10.006
35. Peuhkuri K., Sihvola N., Korpela R. Dietary factors and fluctuating levels of melatonin. *Food Nutr Res*. 2012;56. DOI: 10.3402/fnr.v56i0.17252
36. Reilly J.G., McTavish S.F., Young A.H. Rapid depletion of plasma tryptophan: a review of studies and experimental methodology. *J Psychopharmacol*. 1997;11(4):381–392. DOI: 10.1177/026988119701100416
37. Evers E.A., Cools R., Clark L., van der Veen F.M., Jolles J., Sahakian B.J., Robbins T.W. Serotonergic modulation of prefrontal cortex during negative feedback in probabilistic reversal learning. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(6):1138–1147. DOI: 10.1038/sj.npp.1300663
38. Sadok I., Gamian A., Staniszewska M.M. Chromatographic analysis of tryptophan metabolites. *J Sep Sci*. 2017;40(15):3020–3045. DOI: 10.1002/jssc.201700184
39. Gruß H., Sewald N. Late-Stage Diversification of Tryptophan-Derived Biomolecules. *Chemistry*. 2020;26(24):5328–5340. DOI: 10.1002/chem.201903756
40. Afaghi A., O'Connor H., Chow C.M. High-glycemic-index carbohydrate meals shorten sleep onset. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2):426–430. DOI: 10.1093/ajcn/85.2.426
41. Doherty R., Madigan S., Warrington G., Ellis J. Sleep and Nutrition Interactions: Implications for Athletes. *Nutrients*. 2019;11(4):822. DOI: 10.3390/nu11040822
42. Gangwisch J.E., Hale L., St-Onge M.P., Choi L., LeBlanc E.S., Malaspina D., Opler M.G., Shadyab A.H. et al. High glycemic index and glycemic load diets as risk factors for insomnia: analyses from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(2):429–439. DOI: 10.1093/ajcn/nqz275
43. St-Onge M.P., Pizinger T., Kovtun K., RoyChoudhury A. Sleep and meal timing influence food intake and its hormonal regulation in healthy adults with overweight/obesity. *Eur J Clin Nutr*. 2019;72(Suppl 1):76–82. DOI: 10.1038/s41430-018-0312-x
44. van Lee L., Cai S., Loy S.L., Tham E.K.H., Yap F.K.P., Godfrey K.M., Gluckman P.D., Shek L.P.C. et al. Relation of plasma tryptophan concentrations during pregnancy to maternal sleep and mental well-being: The GUSTO cohort. *J Affect Disord*. 2018;225:523–529. DOI: 10.1016/j.jad.2017.08.069
45. Huang X., Chen X., Zhao S., Hou J., Huang L., Xu J., Wang W., He M. et al. Metabolomic Profiles of Shift Workers and Day Workers: A Cross-Sectional Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2021;29(6):1074–1082. DOI: 10.1002/oby.23164
46. Della Volpe A., Dipietro L., Ricci G., Pastore V., Paccone M., Pirozzi C., Di Stadio A. Pre-treatment with Melamil Tripto® induces sleep in children undergoing Auditory Brain Response (ABR) testing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;115:171–174. DOI: 10.1016/j.ijporl.2018.10.006
47. van Zyl L.T., Chung S.A., Shahid A., Shapiro C.M. L-Tryptophan As Treatment for Pediatric Non-Rapid Eye Movement Parasomnia. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018;28(6):395–401. DOI: 10.1089/cap.2017.0164
48. Поляков В.М., Рычкова Л.В., Белогорова Т.А., Михнович В.И., Бугун О.В., Бердина О.Н., Прохорова Ж.В., Тетерина Т.А. Влияние применения L-триптофана на динамику когнитивных функций в комплексной терапии задержек психоречевого развития у детей. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(2):71–79. [Polyakov V.M., Rychkova L.V., Belogorova T.A., Mikhnovich V.I., Bugun O.V., Berdina O.N., Prokhorova Zh.V., Teterina T.A. Influence of l-tryptophan use on the dynamics of cognitive functions in the complex therapy of delayed psychospeech development in children. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(2):71-79.]. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-71-79. EDN: XSJTLN
49. Martínez-Rodríguez A., Rubio-Arias J.Á., Ramos-Campo D.J., Reche-García C., Leyva-Vela B., Nadal-Nicolás Y. Psychological and Sleep Effects of Tryptophan and Magnesium-Enriched Mediterranean Diet in Women with Fibromyalgia. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7):2227. DOI: 10.3390/ijerph17072227
50. Wang D., Li W., Xiao Y., He W., Wei W., Yang L., Yu J., Song F. et al. Tryptophan for the sleeping disorder and mental symptom of new-type drug dependence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(28):e4135. DOI: 10.1097/MD.0000000000004135
51. Deza-Araujo Y.I., Neukam P.T., Marxen M., Müller D.K., Henle T., Smolka M.N. Acute tryptophan loading decreases functional connectivity between the default mode network and emotion-related brain regions. *Hum Brain Mapp*. 2019;40(6):1844–1855. DOI: 10.1002/hbm.24494.

Поступила в редакцию 18.02.2022
Подписана в печать 22.06.2022

Для цитирования: Карнаухов В.Е., Народова Е.А., Шнайдер Н.А., Народова В.В., Дмитренко Д.В., Насырова Р.Ф. Роль незаменимой аминокислоты триптофана в возникновении нарушений сна и тревожно-депрессивных расстройств. *Человек и его здоровье*. 2022;25(2):13–23. DOI: 10.21626/vestnik/2022-2/02

ROLE OF ESSENTIAL AMINO ACID TRYPTOPHAN IN CAUSING SLEEP DISORDERS AND ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS

© *Karnaukhov V.E.[1], Narodova E.A.[1], Shnayder N.A.[2], Narodova V.V.[1], Dmitrenko D.V.[1], Nasyrova R.F.[2]*

[1] **Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Voino-Yasenetsky KSMU)**
1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Krasnoyarsk krai, 660022, Russian Federation

[2] **Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology (Bekhterev NMIC)**
3, Bekhterev Str., Saint Petersburg, 192019, Russian Federation

Sleep is one of the most important and vital physiological processes in the human body. In addition to the length of daylight hours, the nature of work activity, bad habits (smoking, alcohol abuse, excessive consumption of caffeine-containing drinks, psychostimulants), the factors that violate the duration and quality of sleep include the nature and style of nutrition, as well as eating habits that affect daily intake vital nutrients (vitamins, essential amino acids, polyunsaturated fatty acids, etc.). Tryptophan is one of the essential amino acids associated with sleep disturbance. Given the high clinical significance of sleep disorders in the development of neurological diseases and mental disorders, the interest of researchers in the study of modifiable and non-modifiable risk factors for sleep disorders is growing.

Objective: to analyze and systematize the results of fundamental and clinical studies of recent years on the role of tryptophan in the development of sleep disorders and anxiety-depressive disorders in adults.

Materials and methods. This thematic review included available full-text publications obtained as a result of a literary search in the domestic (E-Library) and foreign databases (PubMed, Scopus, Oxford University Press, Springer, Web of Science Core Collection).

Results. The role of tryptophan as a key link in the synthesis of melatonin and serotonin in the occurrence of sleep disorders and anxiety-depressive disorders is significant and can be used for further study.

Conclusion. Based on the review of the literature, it can be concluded that one of the important mechanisms of sleep disturbance and the occurrence of anxiety and depressive disorders is insufficient intake of tryptophan in the body. This pattern is a consequence of the consumption of food with a low content of this essential amino acid. Considering the consequences that tryptophan depletion can lead to in the human body, competent nutritional support is a necessary measure.

Keywords: neurology; somnology; tryptophan; sleep disturbance.

Karnaukhov Vladislav E. – PhD student, Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Vocational Education, Voyno-Yasenetsky KSMU, Krasnoyarsk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-4002-8548. E-mail: karnauhov.vlad@mail.ru (correspondence author)

Narodova Ekaterina A. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Nervous Diseases with a Course of Medical Rehabilitation of Postgraduate Education, Voyno-Yasenetsky KSMU, Krasnoyarsk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-6184-9206. E-mail: katya_n2001@mail.ru

Shnayder Natalya A. – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev NMIC, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2840-837X. E-mail: naschnaider@yandex.ru

Narodova Valeria V. – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases with a Course of Medical Rehabilitation of Postgraduate Education, Voyno-Yasenetsky KSMU, Krasnoyarsk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4081-5805. E-mail: narodova_v@mail.ru

Dmitrenko Diana V. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education, Voyno-Yasenetsky KSMU, Krasnoyarsk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4639-6365. E-mail: mart2802@yandex.ru

Nasyrova Regina F. – Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev NMIC, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1874-9434. E-mail: reginaf@bekhterev.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

AUTHORS CONTRIBUTION

Karnaukhov V.E – data collection, study planning; Narodova E.A. – analysis and interpretation of the data obtained, preparation of a draft manuscript, concept and design development; Shnayder N.A. – final approval for manuscript publication; Narodova V.V. – checking critical intellectual content; Dmitrenko D.V. – checking critical intellectual content; Nasyrova R.F. – checking critical intellectual content.

Received 18.02.2022
Accepted 22.06.2022

For citation: Karnaukhov V.E., Narodova E.A., Shnayder N.A., Narodova V.V., Dmitrenko D.V., Nasyrova R.F. Role of essential amino acid tryptophan in causing sleep disorders and anxiety-depressive disorders. *Humans and their health.* 2022;25(2):13–23. DOI: 10.21626/vestnik/2022-2/02

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

А.Ф.Разумович

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТРИПТОФАНА

Гродненский завод
медицинских препаратов

Триптофан – это незаменимая аминокислота, которая используется головным мозгом для производства серотонина. Многолетними исследованиями доказано, что между настроением, сном, аппетитом, болевыми ощущениями и серотонином, присутствующим в головном мозге, существует крепкая и устойчивая связь. В нормальных условиях серотонин помогает регулировать и уравновешивать эти фундаментальные аспекты нашего здоровья и самочувствия. Аномалии в количественном содержании доступного мозгу серотонина приводят к впечатляющему многообразию расстройств здоровья и хронических недомоганий. К ним относятся:

- депрессия;
- колебания настроения;
- сезонные функциональные расстройства /СФР/;
- предменструальный синдром /ПМС/, в особенности склонность к унынию и перееданию;
- состояние тревоги;
- невроз навязчивых состояний;
- расстройство аппарата питания, в особенности булимия /резкое ощущение голода/ и переедание, а также некоторые разновидности ожирения;
- повышенная раздражительность и агрессивность;
- импульсивное поведение;
- мигрени и головные боли других типов;
- повышенная чувствительность к боли;
- алкогольная и наркотическая зависимость;
- расстройства сна, в особенности бессонница.

Симптомы этих расстройств зачастую перекрываются, что указывает на некий единый, общий для них механизм. Например, тот факт, что депрессии и алкоголизму зачастую бывают подвержены родственники, может указывать на то, что ненормальности в секреции серотонина обусловливаются генетически. Это же самое можно сказать о депрессии и мигрени. Из результатов изучения булимии следует, что больные, страдающие этим заболеванием, имеют повышенную предрасположенность к расстройствам душевного состояния /депрессии или смятению/ и алкогольной зависимости – и то же самое касается членов их семей. Это совпадение симптомов носит столь всеобщий характер, что врачи зачастую затрудняются в постановке диагноза, когда пациент жалуется, например, на расстройство сна, утрату аппетита, взвинченность или немотивированное душевное смятение.

Серотонин – это нейротрансмиттер, сложное органическое вещество, молекулы которого осуществляют взаимосвязь и взаимодействие клеток нервной ткани. Серотонин также делает двойную работу в сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной системах. Он помогает регулировать расширение и сужение кровеносных сосудов, а также обеспечивает функционирование тромбоцитов, кровяных бляшек, придающих крови свертываемость, благодаря чему происходит смыкание и заживление ран. Серотонин также вынуждает сокращаться гладкую мускулатуру, способствуя продвижению пищи по желудочно-кишечному тракту в процессе пищеварения.

Серотонин наряду с ацетилхолином, дофамином и норадреналином, является одним из наиболее важных нейротрансмиттеров, учитывая количество и важность функций, выполняемых с его участием. Нервные клетки, высвобождающие и поглощающие серотонин, простираются вдоль головного и всего спинного мозга. Серотониновая система является самой протяжённой нейротрансмиттерной системой, оказывающей влияние на широчайший спектр функций мозга – от инициации движения до создания настроения.

Все нейротрансмиттеры работают совместно, формируя наши мысли, ощущения, решения и действия. Одна из главных ролей серотонина заключается в контроле над эффективностью других нейротрансмиттеров. По существу, с помощью серотонина производится сортировка и установление приоритетных сообщений, посылаемых с другими нейротрансмиттерами: именно серотонин даёт им «красный, жёлтый или зелёный свет». Это объясняет, почему серотонин оказывает столь глубокое и сильное влияние на наше настроение и поведение, хотя и не действует при этом в одиночку.

Серотонин синтезируется в некоторых частях тела и некоторых участках мозга, где накапливается и оттуда высвобождается по мере необходимости. Наиболее важны из ингредиентов молекулы серотонина поставляет триптофан, который в избытке содержится в богатой протеинами пище: молочные продукты, яйца, мясо, рыба, ржаное и пшеничное зерно, орехи.

Эксперименты, проведённые на животных и на здоровых добровольцах, показали зависимость нашего настроения от содержания в пище триптофана. Животные, питавшиеся продуктами, бедными триптофаном, становились очень агрессивными, в их поведении наблюдались и другие аномалии. В одном из экспериментов, проводившихся на добровольцах, здоровые люди потребляли в пищу один из двух аминокислотных «коктейлей». В одной из смесей наряду с прочими пищевыми аминокислотами содержался триптофан, второй не имел его в своём составе. Эксперимент был вдвойне слепым, то есть ни экспериментаторы, ни добровольцы не знали, который из «коктейлей» был обеднён триптофаном. Пациенты, которые потребляли «коктейль» без триптофана, ощущали заметное ухудшение настроения и расположения духа. Смена «коктейля» приводила к улучшению настроения.

Недостаток триптофана ведёт к развитию пеллагры, поражению зубов, катаракте.

Серотонин в здоровье и в болезни:

1. *Настроение* – Серотонин играет важную роль в адаптации – сложном процессе, в ходе которого мозг осознаёт, что повторяющееся ощущение раздражения не представляет собою ничего особенного и должно быть проигнорировано. В нормально работающей системе серотонин помогает нам уравновешенно воспринимать всё то, что происходит с нами и вокруг нас, не принимать во внимание то, что не имеет особого значения, и адекватно откликаться на то, что представляет интерес. В наших силах снизить влияние на нас раздражающих факторов окружающей среды и повседневных стрессов, несколько изменив образ жизни и пищевой рацион. Подстегнув этим активность серотониновой системы или, напротив, снизив её, мы приведём в устойчивое равновесие, что самым благотворительным образом скажется на нашем самочувствии.

2. *Побуждения и устремления* – Упадок настроения, как правило, сопровождается и исчезновением стремлений и побуждений. Излишне чувствительные люди зачастую пугаются, уловив непонятный звук или резкое движение, ещё более расшатывая тем самым и без того шаткую серотониновую систему. Сниженная серотониновая активность может связывать депрессию с апатией, отсутствием желания двигаться и действовать, что мы зачастую испытываем, когда неважно себя чувствуем. У некоторых людей, когда они глубоко погружаются в депрессию, психомоторная заторможенность проявляется настолько сильно, что это становится заметным для окружающих.

3. *Контроль над импульсивностью и агрессивностью поведения* – Серотонин играет очень важную роль в подавлении излишней эмоциональности и импульсивности в нашем поведении. Агрессивность на бытовом уровне достаточно трудно оценить и охарактеризовать. Мы зачастую считаем любое проявление агрессивности нежелательным и неприемлемым, однако на самом деле умеренная агрессивность является существенным положительным фактором, обеспечивающим выживание и достижение успеха. И многие исследователи находят весьма вероятным, что агрес-

сивность и напористость, проявляемые в разумных пределах, также регулируется серотонином.

4. *Аппетит* – Эксперименты показывают, что с повышением содержания или активности серотонина снижается потребление пищи. И наоборот, угнетение активности серотониновой системы приводит к повышению аппетита.

5. *Алкоголь и табакокурение* – Потреблённый алкоголь способствует секреции серотонина, но лишь на короткое время, после чего уровень серотонина в организме вновь резко снижается. Поэтому лица, пытающиеся поднять настроение с помощью алкоголя, в конце концов лишь усугубляют депрессию. Курильщики, резко бросающие курить, становятся очень раздражительными. У бывших курильщиков повышается аппетит и появляется чувство голода. Фактически все бывшие курильщики набирают несколько килограммов в весе.

6. *Наркомания и токсикомания* – Многие из наркотиков оказывают прямое и очень сильное действие на серотониновую систему. Между нарушениями в работе серотониновой системы и алкоголизмом, наркоманией и токсикоманией существует прочная связь. При токсикомании наблюдается расстройство серотониновой системы. Серотонин-активизирующее лечение снижает остроту алкогольной зависимости и зависимости от других токсических веществ.

7. *Сердце и циркуляция крови* – Серотонин обнаруживается в тромбоцитах, способствующих свёртыванию крови. Серотонин также играет важную и многоплановую роль в упорядочивании циркуляции крови в мозге, сердце и желудочно-кишечном тракте. Недостаток серотонина способствует развитию некоторых форм артериальной гипертензии. Для снижения артериального давления используют серотонин-активизирующей препарат кетансерин, повышающий содержание серотонина в организме.

8. *Мигрень и другие хронические головные боли* – Низкий уровень содержания серотонина в мозге, как правило, ассоциируется с повышенной чувствительностью к боли, и больные, страдающие хроническими головными болями, обычно имеют расстроенную серотониновую систему.

9. *Желудочно-кишечный тракт* – При нормальном переваривании пищи, а также при тошноте и рвоте происходит сокращение гладких мышц кишечника и желудка. Серотонин вызывает сокращение гладких мышц кишечника в том случае, если он выделяется нервными волокнами, расположенными вблизи этих мышц.

10. *Сон и бодрствование* – Активность серотонина в стволе мозга проявляется наиболее сильно тогда, когда мы бодрствуем, и падает до минимума в период быстрого сна, когда мы активно дремлем. Люди, обладающие расстроенной серотониновой системой, проводят меньше времени в глубоком сне, основной фазе сонного цикла. Синдром усталых ног, то есть утомительное состояние, при котором мышцы конечностей не расслабляются и дергаются, мешая спать, также связывают с расстройствами серотониновой системы.

11. *Умственная деятельность* – У людей, находящихся в состоянии депрессии, в значительной степени ухудшаются умственные способности, в частности, память и способность сосредоточиваться. Считается, что главную роль во всём том, что связано с памятью, играет ацетилхолин. Однако вторичное влияние серотонина сильнейшим образом сказывается на нашей способности учиться и запоминать.

Отравление серотонином: может происходить, когда пациент, проходивший курс лечения антидепрессантами, ингибиторами моноаминооксидазы /ИМАО/, не сделав необходимого /в две недели/ перерыва, начинают принимать другие антидепрессанты.

Фармакокинетика: Хорошо адсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность – 90 %

Триптофан и клиническое применение:

- Депрессии различного генеза;
- Бессонница;
- Чувство страха и напряжения, тревожность;
- Предменструальные тревоги и другие эмоциональные нарушения;

- Булимический синдром, анорексия, алкоголизм;
- Комплексные программы снижения массы тела;
- Болевой синдром, фибромиалгия;
- Синдром хронической усталости.

Способ применения: Принимать в течение дня между приёмами пищи и запивать соком или водой, но не с молоком или другими продуктами, содержащими белок. Разовые дозы свыше 2,0 не рекомендуются, хотя привыкания к триптофану или его передозировки не наблюдается. Длительность приёма определяет лечащий врач.

Форма выпуска триптофана: капсулы 0,2 и 0,5.

Побочные эффекты: Не выявлены. Эффект передозировки не выявлен.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к триптофану.

Особые отметки: При приёме соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, при работе с машинами и механизмами.

Поступила 11.09.2006 г.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И СООБЩЕНИЯ

REVIEWS AND LECTURES

DOI: 10.12731/wsd-2016-7-4
УДК 616.8

МЕЛАТОНИН И БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ В ЛЕЧЕНИИ ИНСОМНИИ: ЗА И ПРОТИВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Быков Ю.В., Ханнанова А.Н., Беккер Р.А.

В статье рассматриваются различные варианты фармакологического лечения инсомнических расстройств с использованием бензодиазепинов или экзогенного мелатонина, проводится сравнительный анализ обоих видов фармакотерапии инсомнических состояний с точки зрения эффективности и безопасности лечения, приводятся плюсы и минусы каждого из терапевтических подходов и даются практические выводы и рекомендации.

Ключевые слова: *мелатонин; бензодиазепины; инсомнии; побочные эффекты; эффективность.*

MELATONIN VS BENZODIAZEPINES IN PHARMACOTHERAPY OF INSOMNIAS: POSITIVE AND NEGATIVE SIDES OF BOTH (A REVIEW OF THE LITERATURE)

Bykov Yu.V., Hannanova A.N., Bekker R.A.

In this article authors thoroughly review different pharmacotherapies for insomnia, primarily benzodiazepines and exogenous melatonin, compare their

efficacy and safety, positive and negative sides of both therapeutic interventions, and give practical recommendations.

Keywords: *melatonin; benzodiazepines; insomnia; side effects; efficacy.*

Введение

По определению Международной классификации расстройств сна 2014 г. (МКРС–3), инсомния представляет собой клинический синдром, характеризующийся наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающих несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для него и проявляющихся нарушениями дневной деятельности различного вида [American Academy of Sleep Medicine, 2014]. Отдельные симптомы инсомнии встречаются у 33–50% взрослых людей. Сочетание симптомов с выраженными нарушениями функционирования – у 10–15% общей популяции. Больше подвержены развитию инсомнии определённые категории лиц: лица старшего возраста, женщины, люди с наличием коморбидных заболеваний и состояний (соматической, психической или неврологической патологии, склонности к злоупотреблению), работающие по сменному графику, неработающие и люди с низким социально-экономическим статусом. Выше всего вероятность наличия инсомнии у лиц с коморбидными расстройствами, психическими заболеваниями или хроническими болевыми синдромами – от 50% до 75% [Schutte–Rodin S., 2008; Левин Я.И., 2005].

Важно также учитывать, что, будучи по своей сути группой патологических состояний, объединённых схожей симптоматикой, расстройства сна и, в частности, бессонница, могут сопровождать другие заболевания: по данным сомнологов, около 50% пациентов, обращающихся в лечебные учреждения за медицинской помощью по другим причинам, предъявляют жалобы на нарушения сна [Clay E., et al, 2013; Бузунов Р.В., Царёва Е.В., 2013; Стрыгин К.Н., 2013]. С инсомнией тесно связаны снижение качества жизни, психические и неврологические расстройства, а также нарушения в работе сердечно-сосудистой, дыхательной и метаболической систем [Zisapel N., 2007]. Прямые и косвенные расходы на терапию инсомнических рас-

стройств представляют большую экономическую проблему во многих странах мира [Daley M., et al, 2009]. Особо остро стоят вопросы качества и эффективности применяемых гипнотических препаратов [Roehrs T., Roth T., 2012]. Наибольшие опасения у практиков вызывают побочные эффекты со стороны гипнотиков, нередко приводящие к инвалидизации и смертности на фоне терапии нарушений сна [Clay E., et al, 2013]. В связи с этим особенно актуально рассматриваются попытки внедрения в практику, новых, более эффективных и менее безопасных снотворных средств. Традиционно, наиболее часто назначаемые препараты для лечения нарушения сна являются бензодиазепины (БД) [Roehrs T., Roth T., 2012]. Однако наличие большого количества побочных эффектов, ограничение в применении в группах беременных и кормящих матерей, а также в геронтологической практике, подталкивает исследователей к поиску более безопасных лекарственных средств для коррекции инсомнии. В данном обзоре анализируются преимущества и недостатки классической группы БД с экзогенными формами гормона пинеальной железы – мелатонином; наиболее важные положения сравнений вынесены в таблицу № 1.

Таблица 1.

Основные различия препаратов группы БД и мелатонина при использовании на практике (пояснения и ссылки в тексте)

Бензодиазепины	Мелатонин
Высокая эффективность (снотворный эффект, как правило, начинается с первой дозы и мало зависит от внешних условий)	Требуется соблюдение правил гигиены сна; снотворный эффект может не развиться с первой дозы
Нефизиологический характер сна с утренней сонливостью	Физиологический сон, быстрое пробуждение
Вызывают привыкание и зависимость	Не вызывает привыкания и зависимости
Опасные лекарственные взаимодействия с психоактивными веществами и алкоголем	Не выявлено опасных сочетаний с психоактивными веществами и алкоголем
Риск передозировки вплоть до летального исхода	Риск передозировки минимален, широкое терапевтическое окно

Окончание табл. 1

Снижают когнитивные функции	Улучшает когнитивные функции
Большинство входят в группу рецептурных и сильнодействующих препаратов	Не требует специального учёта, может отпускаться без рецепта

Бензодиазепины: за и против

Фармакология. БД (агонисты бензодиазепиновых рецепторов) были внедрены в практику для лечения инсомнии более 50 лет назад. Гипнотический эффект этой группы обусловлен тем, что они воздействуют на альфа бензодиазепиновые рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [Mohler H., et al, 2002]. Активация рецепторов приводит к открытию хлоридных ионных каналов, что стимулирует ГАМК, которая является основным тормозным нейромедиатором в ЦНС [Mendelson W. B., et al, 1996]. Благодаря высокой липофильности все БД хорошо всасываются из ЖКТ и имеют максимальность терапевтического эффекта в промежутках от 30 минут до 2-х часов [Roehrs T., Roth T., 2012]. БД метаболизируются в печени до активных метаболитов и выводятся почками уже в неактивном виде [Белоусов Ю. Б., с соавт, 1997]. К основным представителям БД, доступных в РФ относят: алпразолам, диазепам, клоназепам, лоразепам, медазепам, мидазолам, нитразепам, оксазепам.

Эффективность. За почти полувековую практику БД, бесспорно, положительно зарекомендовали себя в качестве гипнотических средств. Многочисленные рандомизированных клинические исследования (РКИ), основанные на субъективных данных пациентов и объективных методах исследования (ночная полисомнография), доказали эффективность БД в качестве гипнотических препаратов для лечения инсомнии в различных нозологических группах пациентов [Holbrook A. M., et al, 2000], включая молодых и пожилых пациентов [Merlotti L., et al, 1989; Lamphere J. K., et al, 1989]. Мета-анализ, включивший 22 исследования, достоверно показал, что на фоне приема БД происходит возрастание общего времени сна, уменьшение количества пробуждений, улучшение качества сна и улучшение латентности ко сну [Nowell P. D., et al, 1997]. Определенным преимуществом БД является тот факт, что помимо гипнотического эффекта они

обладают терапевтической активностью при панических атаках и генерализованном тревожном расстройстве, которые зачастую сопровождают инсомнические нарушения [Дробижев М.Ю., Овчинников А.А., 2010]. Однако частота назначений БД в последние годы снижается, как показал анализ, в основном из-за большого количества побочных эффектов [Sivertsen B., et al, 2010; Hausken A. M., et al, 2009]. К тому же, БД не рекомендуются к назначению при некоторых сопутствующих заболеваниях (например, при болезни Альцгеймера) [Laudon M., et al, 2014].

Безопасность. БД нельзя назвать безопасными снотворными препаратами из-за наличия достаточно большого количества побочных эффектов. Побочные эффекты в клинических исследованиях были зафиксированы почти у 41% пациентов из общей выборки [Clay E., et al, 2013], хотя большая часть из них и была непродолжительной по времени [Roehrs T., Roth T., 2012].

Токсичность. При монотерапии БД токсичность препаратов выражена незначительно, но при сочетании данной группы препаратов с антидепрессантами (особенно с СИОЗС), антипсихотиками, антиконвульсантами, антигистаминными препаратами и алкоголем, возможно сильное увеличение токсического эффекта из-за синергизма действующих веществ [LongoL. P., Johnson B., 2000].

Остаточные эффекты. На остаточные явления БД в основном влияет длительный период полувыведения данных препаратов [Riedel B.W., Lichstein K.L., 2000]. Данные эффекты особенно выражены при использовании высоких доз БД, а также при назначении геронтологическим пациентам из-за снижения у них скорости метаболизма [Ashton H., 1995]. Зачастую остаточные эффекты проявляются в течение светового дня в виде сонливости, дизартрии, атаксии, мышечной гипотонии, диплопии, головокружения, спутанности сознания [Lader M., 1987].

Амнезия. Показано, что развитие антероградной амнезии характерно для многих БД [Roehrs T., et al, 1983]. Данный эффект развивается отдельно от седативного компонента [Lader M., 1987]. Особенно выраженные нарушения памяти зафиксированы у пациентов, принимавших терапевтические дозы БД более одного года [Curran V., 1992].

Парадоксальная расторможенность. На фоне приема БД может возникать раздражительность, агрессивность и чрезмерное волнение [Riedel B.W., Lichstein K.L., 2000], которые наиболее часто отмечаются в подростковом и позднем возрасте.

Толерантность. Данный симптом характерен для многих снотворных препаратов. Считается, что развитие толерантности к БД возрастает в период от 6 недель [Roehrs T., Roth T., 2012] до 4–6 месяцев терапии [Riedel B.W., Lichstein K. L., 2000].

Депрессивные расстройства. Отмечена связь между приемом БД и развитием симптомов депрессии, вплоть до суицидальных попыток [Riedel B.W., Lichstein K.L., 2000]. Кроме того, непосредственно само прекращение курса БД может спровоцировать депрессию [Smith B.D., Salzman C., 1991].

Отсроченная бессонница. Часто бывает при отмене БД и проявляется ухудшением сна через 1–2 суток [Roehrs T.A., et al, 1990].

Зависимость. Было доказано, что БД приводят как к психологической, так и к физической зависимости [Salzman C., 1990], которые коррелируют с дозой и продолжительностью лечения. Абстинентный синдром проявляется в виде выраженной тревожности и характеризуется вегетативными расстройствами (тремор, тахикардия, артериальная гипертензия, гипергидроз) [Riedel B.W., Lichstein K.L., 2000].

Побочные эффекты при беременности. Показано, что БД проникают через плаценту и могут вызвать тератогенные эффекты, в том числе синдром зависимости и абстинентное состояние у плода [Bergman U., et al, 1992]. Кроме того, БД проникают в грудное молоко и противопоказаны кормящим матерям [Riedel B.W., Lichstein K.L., 2000].

Побочные эффекты у пожилых пациентов. В геронтологической группе пациентов, при приеме БД резко усиливаются когнитивные нарушения, частота падений и риск дорожно-транспортных происшествий (ДТП) [Herings R.M., et al, 1995; Hemmelgarn B., et al, 1997]. В исследованиях было показано повышение риска развития болезни Альцгеймера, онкологических заболеваний и общей смертности после длительного потребления БД [Kripke D.F., et al, 2002].

Другие побочные эффекты. Доказано, что БД ухудшают качество вождения и увеличивают риск ДТП в общей популяции [Barbone F., et al, 1998].

Доступность: все препараты, содержащие БД – рецептурные, подавляющее большинство из них имеют статус сильнодействующих, что накладывает на медицинских работников ряд требований по их выписке и учёту.

Мелатонин: за и против

Фармакология. Эндогенный мелатонин – это гормон пинеальной железы (эпифиза) впервые был открыт A.B. Lerner в 1953 году, однако его многочисленные функции в организме человека и животных всё ещё продолжают изучаться [G.C. Verster, 2009]. Вместе с тем, к настоящему времени доказано, что мелатонин является ключевым регулятором циркадианной ритмики и цикла «сон–бодрствование», обладая выраженным снотворным действием [Полуэктов М.Г., с соавт, 2012]. Образовавшись из клеток эпифиза пинеалоцитов, данный гормон попадает в кровь, при этом пик выработки мелатонина приходится на ночные часы (2–4 часа ночи), в суточной дозе от 10 до 80 мкг, с последующим выделением через почки в виде метаболита 6-сульфатоксимелатонина [Wade A.G., et al, 2010; Арушанян Э.Б., 2005; Pevet P., Challet E., 2011; Левин Я.И., 2005].

Основной механизм, за счет которого мелатонин вызывает снотворный эффект до сих пор остается неясным, но существует три основных гипотезы [Buscemi N., et al 2005]: 1) непосредственное влияние на водителя циркадианного ритма бодрствования, 2) снижение температуры тела, и 3) прямое воздействие на сомногенные структуры головного мозга. Мелатонин увеличивает общее время сна, характеризуется ускоренным засыпанием, более редкими пробуждениями, ощущением свежести и бодрости после пробуждения [Pandi–Perumal S., et al, 2009].

Эффективность. Еще в 70-х–80-х годах прошлого века, более десятка исследований, выявили седативный и гипнотический эффект мелатонина, что послужило основанием для последующего его использования в качестве снотворного препарата [Anton–Tay F., et al, 1971;

Cramer H., et al, 1974; Arendt J., et al, 1984; Lieberman H.R., et al, 1985]. Несмотря на то, что гипногенная активность мелатонина по сравнению с БД, гораздо ниже, сегодня экзогенный мелатонин является один из самых востребованных безрецептурных препаратов во многих странах мира, в связи его хронобиологическим эффектом на улучшение качества сна [Wagner J., et al, 1998]. Кроме того, мелатонин вызывает более физиологический сон [Арушанян Э.Б., 2005]. В отличие от БД мелатонин сохраняет физиологическую структуру сна [Luthringer R., 2009]. При его применении не происходит подавления медленноволнового глубокого сна, который считается наиболее восстановительным и крайне важен для контроля артериального давления и регуляции углеводного обмена [Kryger M.H., 2011].

Приведем результаты отечественных работ об эффективности мелатонина. В одном из первых исследований продемонстрирована эффективность мелатонина в лечении инсомний на фоне ИБС, артериальной гипертензии и головной боли [Яхно Н.Н., 1999], в дозе 3–4,5 мг однократно на ночь. Эффект проявлялся в значительном улучшении засыпания, снижении числа ночных пробуждений, улучшении общего самочувствия при утреннем пробуждении и увеличении продолжительности ночного сна. Другие отечественные авторы охарактеризовали мелатонин в дозе 3 мг на ночь, как достаточно эффективное и безопасное средство, «которое может быть рекомендовано во всех случаях нарушений сна, у больных любого возраста и с любой сопутствующей патологией без каких–либо видимых негативных последствий и с высокой степенью переносимости» [Левин Я.И., 2005]. Недавнее обзорное литературное исследование [Бузунов Р.В., 2014] делает вывод, что мелатонин в дозе 3 мг особо эффективен у селективной группы геронтологических больных с первичной инсомнией и потенциально сниженной продукцией эндогенного мелатонина. Показана эффективность «Мелаксена» в качестве снотворного препарата в дозе 3 мг перед сном и у больных с хронической церебральной сосудистой недостаточностью [М.Г. Полуэктов, с соавт, 2012].

Отечественными исследователями продемонстрирована эффективность мелатонина у больных наркологического профиля, при лечении алкогольной зависимости. Так, данный гипнотик в дозе 6–9 мг однократно на ночь, оказался более качественным гипнотиком по сравнению с БД (феназепам) назначаемый в период острого алкогольного абстинентного синдрома [Быков Ю.В., 2005]. В другой работе, был показан положительный эффект мелатонина в дозе 3 мг на ночь при алкогольных инсомниях на фоне стабилизации ремиссии [Ерышев О.Ф., с соавт, 2013].

Кроме того, использование мелатонина в качестве снотворного агента требует соблюдения гигиены сна, отраженной в инструкции к препарату. Сон при включенном свете, световой шум (особенно голубого спектра) способствует разрушению мелатонина и снижению его эффективности. [Яхно Н.Н., 1999; Lemoine P. et al, 2011].

В ряде исследований было показано, что при приеме мелатонина в течение длительного времени, его эффективность увеличивалась через 6 месяцев терапии, по сравнению с результатами в первый месяц лечения. [Wade A.G., 2010; 2011].

Из-за вышеизложенных фактов многие авторы акцентируют свое внимание на методологии проведения сравнительных исследований, при оценке результатов которых необходимо учитывать контроль соблюдения режима сна пациентами и длительность лечения. [Lemoine P., et al, 2011; М.Г. Полуэктов, с соавт, 2012; Ерышев О.Ф., с соавт, 2013; Быков Ю.В., 2005; 2015].

Безопасность. По мнению большинства исследователей, экзогенный мелатонин является достаточно безопасным препаратом [Clay E., et al, 2013], особенно в группах геронтологических больных [Lemoine P., et al] и детей [Cummings C., et al, 2012].

Токсичность. В двойном слепом РКИ была доказана полное отсутствие токсичности на организм добровольцев у мелатонина в суточной дозе 10 мг [Seabra M.L., et al, 2000]. Описаны также опыты безопасного использования мелатонина в дозах до 1 г (1000 мг) [Левин Я.И., 2005].

Остаточные эффекты. Для экзогенного мелатонина не характерны остаточные эффекты в течение последующего дня (вялость, слабость, дневная сонливость и др.), данный препарат обладает диаметрально противоположным эффектом, а именно, убирает дневную сонливость в результате длительных перелетов, за счет стабилизации цикла «сон–бодрствование» [Beaumont M., et al, 2004].

Амнезия. О способности экзогенного мелатонина вызывать амнезию неизвестно, наоборот, есть данные, что препарат улучшает когнитивную функцию, например, у больных с болезнью Альцгеймера [Wang J.Z., et al, 2006].

Парадоксальная расторможенность. Данных о возникновении подобных осложнений на фоне терапии мелатонином нет [Lemoine P., et al, 2011].

Толерантность. Двойное слепое РКИ не выявило рост толерантности у мелатонина в дозе 2 мг в сутки, применявшегося в течение 6 месяцев. Исследователи установили обратный эффект: при длительной терапии гипнотический эффект мелатонина со временем усиливался [Lemoine P., et al, 2011].

Депрессивные расстройства. Данных о том, что назначение экзогенного мелатонина или его отмена после длительной терапии могут приводить к депрессивным нарушениям нет [Быков Ю.В., с соавт, 2013], наоборот, показано возможное антидепрессивное действие этого препарата.

Отсроченная бессонница. Прекращение курса мелатонина после 3 недель и 6 месяцев терапии, не приводило к проявлениям отсроченной бессонницы [Lemoine P., et al, 2011].

Зависимость. Прекращение курса мелатонина после 3 недель и 6 месяцев терапии, не привело к проявлениям абстинентного синдрома [Lemoine P., et al, 2011].

Побочные эффекты при беременности. Как и БД мелатонин проникает через плацентарный барьер и попадает в грудное молоко [Гафарова Е.А., 2011], но периоды беременности и кормления грудью не являются противопоказанием для назначения экзогенного мелатонина («Мелаксена»). В исследованиях не показано токсического действия на плод, и организм матери, наоборот, продемонстрирована дополнительная эффек-

тивность этого гормона в лечении преэклампсии и плацентарной ишемии [Reiter R.J., et al, 2014].

Побочные эффекты у пожилых пациентов. Мелатонин является достаточно безопасным и эффективным гипнотиком в геронтологичексой популяции, в том числе и при длительной терапии до 6 месяцев [Wade A.G., et al, 2010; Lemoine P., et al, 2011]. Назначение экзогенного мелатонина в данной группе, является патогенетически обоснованным, в связи с доказанным фактом, что уровень эндогенного мелатонина снижается с возрастом [Арушанян Э.Б., 2005; Стрыгин К.Н., 2013].

Другие побочные эффекты. Есть единичные сообщения о развитиях при терапии мелатонином таких осложнений как: тошнота, головная боль, головокружение [Buscemi N., et al 2005].

Доступность: препараты, содержащие мелатонин не являются сильнодействующими и могут продаваться как без рецепта («Мелаксен»), так и по рецепту («Циркадин»). Это свойство дополнительно обеспечивает комплаентность и является значительным удобством, как для медицинских работников, так и пациентов.

Выводы

1. БД обладают большим гипнотическим эффектом по сравнению с экзогенным мелатонином, однако они нарушают нормальную структуру сна, в то время как мелатонин вызывает сон близкий к физиологическому.
2. БД имеют большое количество побочных эффектов, в том числе и наличие синдрома зависимости. Мелатонин с этой позиции является более безопасным гипнотиком.
3. Экзогенный мелатонин является более предпочтительным препаратом при лечении инсомнических нарушений в детском и старческом возрасте, у беременных и кормящих матерей.
4. Экзогенный мелатонин является более предпочтительным препаратом при лечении инсомнических нарушений у больных с алкогольной зависимостью.

5. Доступность мелатонин-содержащих препаратов для пациентов, основанная на их более высокой безопасности, является их несомненным преимуществом перед группой БД и должна учитываться врачами при выборе терапии.

Авторы обзора выражают благодарность М.Э. Григорьеву за помощь при работе с публикацией.

Список литературы

1. Арушанян Э.Б. Гормон эпифиза мелатонин и его лечебные возможности // Русский медицинский журнал. 2005. N 26. С. 1755–1760.
2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. 2-е изд. испр. и доп. М.: Универсум паблишинг, 1997. 531 с.
3. Бузунов Р.В. Роль мелатонина в лечении бессонницы и циркадных нарушений сна // Consilium Medicum. 2014. N 9. С. 50–53.
4. Бузунов Р.В., Царёва Е.В. Диагностика и лечение бессонницы в терапевтической практике // Вестник семейной медицины 2013. №3. С. 54–58.
5. Быков Ю.В. Хронобиологический подход к коррекции алкогольного абстинентного синдрома с использованием экзогенного мелатонина: Дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2005.
6. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Григорьев М.Э. Перспективы применения мелатонина при депрессивных расстройствах // Consilium Medicum. 2013. № 9 (15). С. 90–95.
7. Гафарова Е.А. Роль шишковидной железы и ее гормона мелатонина в репродуктивной функции женщины // Практическая медицина. 2011. № 6 (54). [Электронный ресурс]. URL: http://pmarchive.ru/ (дата обращения: 12.05.2015).
8. Дробижев М.Ю., Овчинников А.А. Патогенетическая терапия тревожных расстройств // Лечащий врач. 2010. N 9. С. 58–62.
9. Ерышев О.Ф. Анипченко А.В., Андреева Н.Э., Андрианов Ф.В. Открытое и несравнительное исследование эффективности и безопасности мелаксе-

на при лечении нарушений сна у пациентов с алкогольной зависимостью в период воздержания от употребления алкоголя // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. 6. С. 47–53.

10. Левин Я.И. Мелатонин (Мелаксен) в терапии инсомнии // Русский медицинский журнал. 2005. N 7. С. 498–500.
11. Левин Я.И., Ковров Г.В., Полуэктов М.Г., Корабельникова Е.А., Стрыгин К.Н., Тарасов Б.А., Посохов С.И. Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы. М.: Медпрактика–М, 2005.
12. Полуэктов М.Г., Левин Я.И., Бойко А.Н., и др. Результаты российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности мелаксена (мелатонин) для лечения нарушений сна у пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2012. № 9 (12). С. 26–31.
13. Стрыгин К.Н. Нарушения сна в пожилом возрасте // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия 2013. №2. С. 28–34.
14. Яхно Н.Н. Отчет о клинической эффективности препарата <МЕЛАКСЕН> фирмы Unipharm–USA (США) при лечении инсомний // Лечащий врач 1999. N 10. С. 26–27.
15. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, III: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
16. Anton–Tay F., Diaz J.L., Fernandez–Guardiola A., et al. On the effect of melatonin upon human brain. Its possible therapeutic implications. Life Sci–Part 1–Physiol Pharmacol. 1971;10:841–850.
17. Arendt J., Borbely A.A., Franey C., et al. The effects of chronic, small doses of melatonin given in the late afternoon on fatigue in man a preliminary study. Neurosci Lett. 1984;45:317–321.
18. Ashton H. Toxicity and adverse consequences of benzodiazepine use. Psychiatric Annals. 1995;25:158–165.
19. Barbone F., McMahon A.D., Davey P.G., et al. Association of road–traffic accidents with benzodiazepine use. Lancet. 1998;352:1331–1336.

20. Beaumont M., Batéjat D., Piérard C., et al. Caffeine or melatonin effects on sleep and sleepiness after rapid eastward transmeridian travel. J Appl Physiol (1985). 2004;96(1):50–58.
21. Bergman U., Rosa F. W., Baum C., et al. Effects of exposure to benzodiazepines during fetal life. Lancet. 1992;340:694–697.
22. Buscemi N., Vandermeer B., Hooton N., et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta–analysis. J Gen Intern Med. 2005;20(12):1151–1158.
23. Clay E., Falissard B., Moore N., Toumi M. Contribution of prolonged-release melatonin and anti-benzodiazepine campaigns to the reduction of benzodiazepine and Z-drugs consumption in nine European countries. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(4):1–10.
24. Cramer H., Rudolph J., Consbruch U., et al. On the effects of melatonin on sleep and behavior in man. Adv Biochem Psychopharmacol. 1974;11:187–191.
25. Cummings C. Canadian Paediatric Society, Community Paediatrics Committee. Melatonin for the management of sleep disorders in children and adolescents. Paediatr Child Health. 2012;17(6):331–336.
26. Curran V. Memory functions, alertness, and mood of long–term benzodiazepine users: a preliminary investigation of the effects of normal daily dose. J Psychopharmacol. 1992;6:69–75.
27. Daley M., Morin C.M., LeBlanc M., et al. The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. Sleep. 2009;32:55–64.
28. Hausken A.M., Furu K., Skurtveit S., et al. Starting insomnia treatment: the use of benzodiazepines versus z-hypnotics. A prescription database study of predictors. Eur J Clin Pharmacol. 2009;65(3):295–301.
29. Hemmelgarn B., Suissa S., Huang A., et al. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. JAMA. 1997;278:27–31.
30. Herings R.M., Stricker B.H., de Boer A., et al. Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half–life. Arch Intern Med. 1995;55:1801–1807.
31. Holbrook A.M., Crowther R., Lotter A., et al. Meta–anlysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. Can Med Assoc J. 2000;162:225–233.

32. Jellin J., Gregory P. J., editors. Melatonin monograph. Stockton: Therapeutic Research Facility; 2013.
33. Kripke D.F., Garfinkel L., Wingard D.L., et al. Mortality associated with sleep duration and insomnia. Arch Gen Psychiatry. 2002;59(2):131–136.
34. Kryger M.H., Poth T. et al. Principies and Practice of Sleep medicine Hoevenaar–Blom M.P. et al. Sleep // SLEEP. 2011. Vol. 34(11), pp. 1487–1492.
35. Lader M. Long–term benzodiazepine use and psychological functioning. In: Freeman H.L., Rue Y., eds. The benzodiazepines in current clinical practice. International congress and symposium series: proceedings of a symposium sponsored by Wyeth Laboratories. London: Royal Society of Medicine Services, 1987:55–69.
36. Lamphere J.K., Roehrs T.A., Zorick F.J., et al. The dose effects of zopiclone. Hum Psychopharm. 1989;4:41–46.
37. Laudon M., Frydman–Marom A. Therapeutic effects of melatonin receptor agonists on sleep and comorbid disorders. Int J Mol Sci. 2014;15(9):15924–159250.
38. Lemoine P., Garfinkel D., Laudon M., et al. Prolonged–release melatonin for insomnia – an open–label long–term study of efficacy, safety, and withdrawal. Ther Clin Risk Manag. 2011;7:301–311.
39. Lemoine P., Wade A.G., Katz A., et al. Efficacy and safety of prolonged–release melatonin for insomnia in middle–aged and elderly patients with hypertension: a combined analysis of controlled clinical trials. Integr Blood Press Control. 2012;5:9–17.
40. Lieberman H.R., Waldhauser F., Garfield G., et al. Effects of melatonin on human mood and performance. Brain Res. 1984;323:201–207.
41. Longo L.P., Johnson B. Addiction: Part I. Benzodiazepines – side effects, abuse risk and alternatives. Am Fam Physician. 2000;61(7):2121–2128.
42. Luthringer R., Muzet M., Zisapel N., Staner L. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia // Int. Clin. Psychopharmacol. 2009;24(5):239–249.
43. Mendelson W.B., Thompson C., Franko T. Adverse reactions to sedative hypnotics: three years' experience. Sleep. 1996;19:702–706.
44. Merlotti L., Roehrs T., Koshorek G., et al. The dose effects of zolpidem on the sleep of healthy normals. J of Clin Psychopharm. 1989;9:9–14.

45. Mohler H., Fritschy J.M., Rudolph U. A new benzodiazepine pharmacology. J Pharmacol Exp Ther. 2002;300:2–8.
46. Nowell P.D., Mazumdar S., Buysse D.J., et al. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a meta–analysis of treatment efficacy. JAMA. 1997;278:2170–2177.
47. Pandi–Perumal S., Srinivasan V., Spence D., Cardinali D. Role of the melatonin system in the control of sleep: therapeutic implications. CNS Drugs. 2007;21:995–1018.
48. Pevet P., Challet E. Melatonin: both master clock output and internal time–giver in the circadian clocks network. J Physiol Paris. 2011;105:170–182.
49. Reiter R.J., Tan D.X., Korkmaz A., Rosales–Corral S.A. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. Hum Reprod Update. 2014;20(2):293–307.
50. Riedel B.W., Lichstein K.L. Insomnia and daytime functioning. Sleep Med Rev. 2000;4:277–298.
51. Roehrs T.A., Vogel G., Roth T. Rebound insomnia: Its determinants and significance. Am J Med. 1990;88:43–46.
52. Roehrs T., Roth T. Insomnia pharmacotherapy. Neurotherapeutics. 2012; 9(4):728–738.
53. Roehrs T., Zorick F., Sicklesteel J., et al. Effects of hypnotics on memory. J Clin Psychopharmacol. 1983;3:310–313.
54. Salzman C, for Task Force on Benzodiazepine Dependency, American Psychiatric Association. Benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse: a task force report of the American Psychiatric Association. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1990.
55. Schutte–Rodin S., Broch L., Buysse D., Dorsey C., Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults // J Clin Sleep Med. 2008, Oct 15; 4 (5): 487–504.
56. Seabra M.L., Bignotto M., Pinto L.R. Jr, Tufik S. Randomized, double–blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. J Pineal Res. 2000;29(4):193–200.

57. Sivertsen B., Nordhus I.H., Bjorvatn B., Pallesen S. Sleep problems in general practice: a national survey of assessment and treatment routines of general practitioners in Norway. J Sleep Res. 2010;19(1 Pt 1):36–41.
58. Smith B.D., Salzman C. Do benzodiazepines cause depression? Hosp Comm Psychiatry. 1991;42:1101–1102.
59. Verster G.C.. Melatonin and its Agonists, Circadian Rhythms and Psychiatry. Afr J Psychiatry 2009;12:42–46.
60. Wade A.G., Crawford G., Ford I., et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. Curr Med Res Opin. 2011;27:87–98.
61. Wade A.G., Ford I., Crawford G., et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. BMC Med. 2010;8:51.
62. Wagner J., Wagner M.L., Hening W.A. Beyond benzodiazepines: alternative pharmacologic agents for the treatment of insomnia. Ann Pharmacother. 1998;32:680–691.
63. Wang J.Z., Wang Z.F. Role of melatonin in Alzheimer–like neurodegeneration. Acta Pharmacol Sin. 2006;27(1):41–49.
64. Zisapel N. Sleep and sleep disturbances: biological basis and clinical implications. Cell Mol Life Sci. 2007;64:1174–1186.

References

1. Arushanyan E.B. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2005. N26, pp. 1755–1760.
2. Belousov Yu.B., Moiseev V.S., Lepakhin V.K. *Klinicheskaya farmakologiya i farmakoterapiya. Rukovodstvo dlya vrachey* [Clinical pharmacology and pharmacotherapy. Guidelines for doctors]. M.: Universum pablishing, 1997. 531 p.
3. Buzunov R. V. *Consilium Medicum*. 2014. N 9, pp. 50–53.
4. Buzunov R.V., Tsareva E.V. *Vestnik semeynoy meditsiny*. 2013. №3. pp.54–58.
5. Bykov Yu.V. *Khronobiologicheskiy podkhod k korrektsii alkogol'nogo abstinentnogo sindroma s ispol'zovaniem ekzogennogo melatonina* [Chronobiological approach to correction of alcohol withdrawal syndrome with the use of exogenous melatonin]. Volgograd, 2005.

6. Bykov Yu.V., Bekker R.A., Grigor'ev M.E. *Consilium Medicum.* 2013. № 9 (15), pp. 90–95.
7. Gafarova E.A. *Prakticheskaya meditsina.* 2011. № 6 (54). http://pmarchive.ru/
8. Drobizhev M.Yu., Ovchinnikov A.A. *Lechashchiy vrach.* 2010. N 9, pp. 58–62.
9. Eryshev O.F. Anipchenko A.V., Andreeva N.E., Andrianov F. V. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2013. №6, pp. 47–53.
10. Levin Ya.I. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2005. N 7, pp. 498–500.
11. Levin Ya.I., Kovrov G.V., Poluektov M.G., Korabel'nikova E.A., Strygin K.N., Tarasov B.A., Posokhov S.I. *Insomniya, sovremennye diagnosticheskie i lechebnye podkhody* [Insomnia, current diagnostic and therapeutic approaches]. M.: Medpraktika–M, 2005.
12. Poluektov M.G., Levin Ya.I., Boyko A.N., et al. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S. S. Korsakova.* 2012. № 9 (12), pp. 26–31.
13. Strygin K.N. Effek*tivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikhiatriya*. 2013. №2, pp. 28–34.
14. Yakhno N.N. *Lechashchiy vrach.* 1999. N 10, pp. 26–27.
15. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, III: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
16. Anton–Tay F., Diaz J. L., Fernandez–Guardiola A., et al. On the effect of melatonin upon human brain. Its possible therapeutic implications. Life Sci–Part 1–Physiol Pharmacol. 1971;10:841–850.
17. Arendt J., Borbely A.A., Franey C., et al. The effects of chronic, small doses of melatonin given in the late afternoon on fatigue in man a preliminary study. Neurosci Lett. 1984;45:317–321.
18. Ashton H. Toxicity and adverse consequences of benzodiazepine use. Psychiatric Annals. 1995;25:158–165.
19. Barbone F., McMahon A.D., Davey P.G., et al. Association of road–traffic accidents with benzodiazepine use. Lancet. 1998;352:1331–1336.
20. Beaumont M., Batéjat D., Piérard C., et al. Caffeine or melatonin effects on sleep and sleepiness after rapid eastward transmeridian travel. J Appl Physiol (1985). 2004;96(1):50–58.

21. Bergman U., Rosa F. W., Baum C., et al. Effects of exposure to benzodiazepines during fetal life. Lancet. 1992;340:694–697.
22. Buscemi N., Vandermeer B., Hooton N., et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta–analysis. J Gen Intern Med. 2005;20(12):1151–1158.
23. Clay E., Falissard B., Moore N., Toumi M. Contribution of prolonged–release melatonin and anti–benzodiazepine campaigns to the reduction of benzodiazepine and Z–drugs consumption in nine European countries. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(4):1–10.
24. Cramer H., Rudolph J., Consbruch U., et al. On the effects of melatonin on sleep and behavior in man. Adv Biochem Psychopharmacol. 1974;11:187–191.
25. Cummings C. Canadian Paediatric Society, Community Paediatrics Committee. Melatonin for the management of sleep disorders in children and adolescents. Paediatr Child Health. 2012;17(6):331–336.
26. Curran V. Memory functions, alertness, and mood of long–term benzodiazepine users: a preliminary investigation of the effects of normal daily dose. J Psychopharmacol. 1992;6:69–75.
27. Daley M., Morin C. M., LeBlanc M., et al. The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. Sleep. 2009;32:55–64.
28. Hausken A.M., Furu K., Skurtveit S., et al. Starting insomnia treatment: the use of benzodiazepines versus z–hypnotics. A prescription database study of predictors. Eur J Clin Pharmacol. 2009;65(3):295–301.
29. Hemmelgarn B., Suissa S., Huang A., et al. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. JAMA. 1997;278:27–31.
30. Herings R.M., Stricker B.H., de Boer A., et al. Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half–life. Arch Intern Med. 1995;55:1801–1807.
31. Holbrook A.M., Crowther R., Lotter A., et al. Meta–anlysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. Can Med Assoc J. 2000;162:225–233.
32. Jellin J., Gregory P.J., editors. Melatonin monograph. Stockton: Therapeutic Research Facility; 2013.

33. Kripke D.F., Garfinkel L., Wingard D. L., et al. Mortality associated with sleep duration and insomnia. Arch Gen Psychiatry. 2002;59(2):131–136.
34. Kryger M.H., Poth T. et al. Principies and Practice of Sleep medicine Hoevenaar–Blom M.P. et al. Sleep // SLEEP. 2011. – Vol. 34(11). – P.1487–1492.
35. Lader M. Long–term benzodiazepine use and psychological functioning. In: Freeman HL, Rue Y, eds. The benzodiazepines in current clinical practice. International congress and symposium series: proceedings of a symposium sponsored by Wyeth Laboratories. London: Royal Society of Medicine Services, 1987:55–69.
36. Lamphere J.K., Roehrs T.A., Zorick F. J., et al. The dose effects of zopiclone. Hum Psychopharm. 1989;4:41–46.
37. Laudon M., Frydman–Marom A. Therapeutic effects of melatonin receptor agonists on sleep and comorbid disorders. Int J Mol Sci. 2014;15(9):15924–159250.
38. Lemoine P., Garfinkel D., Laudon M., et al. Prolonged–release melatonin for insomnia – an open–label long–term study of efficacy, safety, and withdrawal. Ther Clin Risk Manag. 2011;7:301–311.
39. Lemoine P., Wade A.G., Katz A., et al. Efficacy and safety of prolonged–release melatonin for insomnia in middle–aged and elderly patients with hypertension: a combined analysis of controlled clinical trials. Integr Blood Press Control. 2012;5:9–17.
40. Lieberman H.R., Waldhauser F., Garfield G., et al. Effects of melatonin on human mood and performance. Brain Res. 1984;323:201–207.
41. Longo L.P., Johnson B. Addiction: Part I. Benzodiazepines—side effects, abuse risk and alternatives. Am Fam Physician. 2000;61(7):2121–2128.
42. Luthringer R., Muzet M., Zisapel N., Staner L. The effect of prolonged–release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia // Int. Clin. Psychopharmacol. 2009;24(5):239–249.
43. Mendelson W.B., Thompson C., Franko T. Adverse reactions to sedative hypnotics: three years' experience. Sleep. 1996;19:702–706.
44. Merlotti L., Roehrs T., Koshorek G., et al. The dose effects of zolpidem on the sleep of healthy normals. J of Clin Psychopharm. 1989;9:9–14.
45. Mohler H., Fritschy J.M., Rudolph U. A new benzodiazepine pharmacology. J Pharmacol Exp Ther. 2002;300:2–8.

46. Nowell P.D., Mazumdar S., Buysse D.J., et al. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a meta–analysis of treatment efficacy. JAMA. 1997;278:2170–2177.
47. Pandi–Perumal S., Srinivasan V., Spence D., Cardinali D. Role of the melatonin system in the control of sleep: therapeutic implications. CNS Drugs. 2007;21:995–1018.
48. Pevet P., Challet E. Melatonin: both master clock output and internal time–giver in the circadian clocks network. J Physiol Paris. 2011;105:170–182.
49. Reiter R.J., Tan D.X., Korkmaz A., Rosales–Corral S.A. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. Hum Reprod Update. 2014;20(2):293–307.
50. Riedel B.W., Lichstein K.L. Insomnia and daytime functioning. Sleep Med Rev. 2000;4:277–298.
51. Roehrs T.A., Vogel G., Roth T. Rebound insomnia: Its determinants and significance. Am J Med. 1990;88:43–46.
52. Roehrs T., Roth T. Insomnia pharmacotherapy. Neurotherapeutics. 2012; 9(4):728–738.
53. Roehrs T., Zorick F., Sicklesteel J., et al. Effects of hypnotics on memory. J Clin Psychopharmacol. 1983;3:310–313.
54. Salzman C., for Task Force on Benzodiazepine Dependency, American Psychiatric Association. Benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse: a task force report of the American Psychiatric Association. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1990.
55. Schutte–Rodin S., Broch L., Buysse D., Dorsey C., Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults // J Clin Sleep Med. 2008, Oct 15; 4 (5): 487–504.
56. Seabra M.L., Bignotto M., Pinto L.R.Jr, Tufik S. Randomized, double–blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. J Pineal Res. 2000;29(4):193–200.
57. Sivertsen B., Nordhus I.H., Bjorvatn B., Pallesen S. Sleep problems in general practice: a national survey of assessment and treatment routines of general practitioners in Norway. J Sleep Res. 2010;19(1 Pt 1):36–41.

58. Smith B.D., Salzman C. Do benzodiazepines cause depression? Hosp Comm Psychiatry. 1991;42:1101–1102.
59. Verster G.C. Melatonin and its Agonists, Circadian Rhythms and Psychiatry. Afr J Psychiatry 2009;12:42–46
60. Wade A.G., Crawford G., Ford I., et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. Curr Med Res Opin. 2011;27:87–98.
61. Wade A.G., Ford I., Crawford G., et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. BMC Med. 2010;8:51.
62. Wagner J., Wagner M.L., Hening W.A. Beyond benzodiazepines: alternative pharmacologic agents for the treatment of insomnia. Ann Pharmacother. 1998;32:680–691.
63. Wang J.Z., Wang Z.F. Role of melatonin in Alzheimer – like neurodegeneration. Acta Pharmacol Sin. 2006;27(1):41–49.
64. Zisapel N. Sleep and sleep disturbances: biological basis and clinical implications. Cell Mol Life Sci. 2007;64:1174–1186.

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Быков Юрий Витальевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи
Ставропольский Государственный Медицинский Университет
ул. Мира, 310, г. Ставрополь, Ставропольский край, Российская Федерация
yubykov@gmail.com

Ханнанова Ангелина Наилевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Психиатрическая клиническая больница имени В.А. Гиляровского» Департамента здравоохранения Москвы

ул. Матросская Тишина, 20, г. Москва, Российская Федерация
a.khannanova@gmail.com

Беккер Роман Александрович, магистр в области компьютерных наук, исследователь в области психофармакотерапии
Университет им. Бен-Гуриона
а/я 653, Беер-Шева, 8410501, Израиль
rbekker1@gmail.com

DATA ABOUT THE AUTHORS

Bykov Yuriy Vitalevich, PhD, Assistant of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medical Care
Stavropol State Medical University
310, Mira Str., Stavropol, Russian Federation
yubykov@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4705-3823
ResearcherID: K-1888-2016

Hannanova Angelina Nailevna, PhD, Head of the Department
Psychiatric Hospital named after V.A.Gilyarovsky
20, Matrosskaya Tishina Str., Moscow, Russian Federation
a.khannanova@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5765-2259
ResearcherID: L-4631-2016

Bekker Roman Aleksandrovich, M.Sc., Researcher
Ben-Gurion University of the Negev
P.O.B. 653, Beer-Sheva, 8410501, Israel
rbekker1@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0773-3405
ResearcherID: J-7724-2016

ОБЗОРЫ

УДК 616.89-008.454:159.922(001.8)
DOI: 10.12737/article_5b19ee7411be17.38016141

Т.В.Платонкина[1], Л.В.Боговин[1], Д.Е.Наумов[1], А.И.Овсянкин[2]

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

[1]Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22
[2]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная психиатрическая больница», 675000, г. Благовещенск, ул. Больничная, 32

РЕЗЮМЕ

Публикация посвящена обзору генетических исследований в области этиологии и развития депрессивных расстройств. Интерес к депрессии обусловлен высокой распространенностью и нарастающей частотой этого расстройства во всем мире и ее негативным влиянием на трудоспособность и социальную активность человека. Депрессия является гетерогенным расстройством, в патогенезе которого важная роль отводится как генетическим факторам, так и условиям микро- и макросреды. Изучение полиморфизмов генов-кандидатов, а также учет последствий от суммации их эффектов могут помочь в определении степени предрасположенности к депрессивным расстройствам. Согласно современным теориям, особую роль в патогенезе и динамике депрессии играет патология молекулярных компонентов нейрохимических структур центральной нервной системы и генов, их кодирующих. Наиболее известными генами, для которых установлена связь с тревогой, депрессией или их отдельными симптомами, являются гены транспортеров серотонина *5-HTT*, норадреналина *NET*, допамина *DAT1* и *D4DR*, нейротропного фактора мозга *BDNF*, серотониновых рецепторов *HTR1A*, *HTR2A*, гены ферментов триптофан гидроксилазы *TPH*, катехол-О-метилтрасферазы *COMT*, метилентетрагидрафолатредуктазы *MTHFR*, гены провоспалительных медиаторов *IL-6*, *IL-1beta*, *TNF-a*, *CRP*, гены, участвующие в иммунном ответе − *PSMB4* и *TBX21*, редкие варианты гена *NKPD1* и др. Исследования генетического фона во взаимосвязи с аффективными проявлениями представляются актуальными и перспективными. Своевременная и точная диагностика предрасположенности к депрессивным расстройствам может оказаться решающей для успешной профилактики и эффективного лечения пациентов.

Ключевые слова: полиморфизм генов, депрессия.

SUMMARY

GENETIC RESEARCHES OF DEPRESSIVE DISORDERS: LITERATURE REVIEW

T.V.Platonkina[1], L.V.Bogovin[1], D.E.Naumov[1], A.I.Ovsyankin[2]

[1]Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation
[2]Amur Regional Psychiatric Hospital, 32 Bol'nichnaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

This work is devoted to the review of genetic researches in the field of etiology and development of depressive disorders. The interest to depression is caused by high prevalence and increasing frequency of this disease in the world and its negative influence on the ability to work and social activity of a man. Depression is a heterogenic disorder, in the pathogenesis of which both

genetic factors and the conditions of micro-and macroenvironment play an important role. The study of polymorphisms of gene-candidates as well as consequences from the totaling of these effects can help to define the degree of disposition to depressive disorders. According to modern theories, a special role in pathogenesis and dynamics of depression belong to the pathology of molecular components of neurochemical structures of central nervous system and genes that code them. The most known genes, for which the correlation with anxiety, depression or their separate symptoms was found, are the genes of 5-serotonin transporters *HIT*, noradrenalin *NET*, dopamines *DAT1* and *D4DR*, neurotropic brain factor *BDHF*, serotonin receptors of *HTR1A*, *HTR2A*, genes of enzymes of tryptophan hydroxylase *TPH*, catechol-O-methyl transferase *COMT*, methylene tetra hydro folate reductase *MTHFR*, genes of anti-inflammatory mediators *IL-6*, *IL-1beta*, *TNF-a*, *CRP*, genes participating in the immune response *PSMB4* and *TBX21*, rare variants of gene *NKPD1* and others. The study of the genetic background in relation with affective manifestations seems to be important and promising. In-time and accurate diagnosis of the disposition to depressive disorders can be the most important one in successful prophylactics and effective treatment of patients.

Key words: gene polymorphism, depression.

По данным Всемирной организации здравоохранения распространенность аффективных расстройств, в частности депрессивных, растет из года в год. В настоящее время в мире около 300-350 млн человек разных возрастных и социальных групп страдают депрессией [5], при этом женщины страдают депрессией в 1,5 раза чаще, чем мужчины. Также отмечается, что депрессия утяжеляет течение соматических заболеваний и повышает риск развития суицида [44]. Предполагается, что к 2020 г. депрессия займет одну из лидирующих позиций в списке распространенных заболеваний. Депрессивные расстройства влияют на качество жизни и трудоспособность, усугубляют течение, лечение и точную диагностику соматического заболевания, нарушают поддержание контакта с окружающими, способствуют развитию ипохондрических черт. Среди соматических больных депрессивные расстройства встречаются в 22-33% случаев [13]. Зачастую аффективное расстройство является более губительным для организма, нежели соматический недуг [44]. Возрастающие показатели распространенности депрессивных расстройств объясняются как ростом стрессогенности и урбанизации, так и возросшим вниманием к диагностике аффективных нарушений среди пациентов соматических клиник [5]. Масштабы проблемы диктуют необходимость совершенствования методов диагностики депрессии и подключения специалистов другого профиля в процесс лечения (психиатров, психотерапевтов, клинических психологов, социальных работников) [14]. Тем не менее, в процессе диагностики аффективных расстройств возникают затруднения в связи с тем, что чаще у пациентов соматического профиля наблюдаются атипичные, слабовыраженные и маскированные формы депрессии [13].

Наследственность является значительным фактором в этиологии расстройств различного генеза, однако часто ее влияние на возникновение и течение расстройств оценивается исследователями либо чрезмерно, либо недостаточно. Известно, что аффективные расстройства в своем патогенезе имеют многофакторную основу, одним из компонентов которой является генетический полиморфизм, ответственный за предрасположенность к тем или иным аффективным проявлениям [2]. Полиморфными называют гены, представленные в популяции несколькими разновидностями – аллелями (различные формы одного и того же гена), обеспечивающими вариативность наследуемого признака [33].

Несмотря на повышенный интерес к генетическим основам различных аффективных расстройств, исследователи так и не пришли к однозначным выводам, поэтому вопрос о роли генетических нарушений в патогенезе депрессии все еще открыт. Тем не менее, имеется несколько распространенных взглядов на роль генетических факторов в развитии депрессии.

Предполагается, что основным патогенетическим механизмом депрессивных расстройств является нарушение в работе нейрохимических структур, в том числе серотонинергической системы. Серотонин или 5-гидрокситриптамин *(5-HT)* является модулятором реакций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на стресс, как острый, так и хронический. Первые исследования связи серотонина с патогенезом депрессивных расстройств были проведены K.Lesch et al. в 1996 году [39]. Авторы пришли к выводу, что возникновение депрессии связано с полиморфизмом гена *5-HTT (SLC6A4)* который расположен на 17 хромосоме и кодирует транспортер серотонина – белок, основная функция которого – осуществлять обратный захват серотонина из синаптической щели. Его наиболее изученный полиморфизм – *5-HTTLPR* – способен влиять на активность экспрессии гена за счет различной длины повторяющихся элементов. Существует длинный (L), увеличивающий экспрессию и метаболизм серотонина, а также короткий (S) варианты *5-HTTLPR*, и соответствующие им генотипы SS, LS и LL [39]. Исследователи полагают, что SS генотип ассоциирован с тревожностью, депрессивностью, безнадежностью, чувством вины, невротическими симптомами и уязвимостью к стрессовым событиям [35], так как сниженная концентрация и передача серотонина в нервной системе способствует развитию этих состояний. Также предполагается, что полиморфизм *5-HTTLPR* связан с индивидуальными особенностями аффективных проявлений, а именно большей эмоциональностью и чувствительностью к стрессовым событиям [38]. Большинство проведенных исследований посвящено изучению риска возникновения депрессии в зависимости от полиморфизма *5-HTTLPR*. Разнообразие имеющихся данных носит неоднозначный характер, в связи с чем, можно обозначить несколько точек зрения.

Так, бóльшая часть полученных результатов сводится к тому, что носители генотипа SS предрасположены к развитию меланхолических и суицидальных черт, тревожных и депрессивных состояний, в то время как варианты LS и LL напротив, способствуют большей выносливости, стрессоустойчивости [35, 39].

Согласно другому подходу считается, что SS генотип может приводить к депрессии только при наличии неблагоприятных событий, хронических соматических заболеваний или жестокого обращения в детском возрасте, при этом большое внимание уделяется взаимосвязи *GxE* (genotype-environment или ген-среда) [2, 27]. Исследователи, придерживающиеся данного подхода, полагают, что гены могут обусловливать предрасположенность к возникновению депрессивных расстройств, но без определенных условий среды, депрессия не возникнет [49]. K.Wilhelm et al. [54] считают, что у носителей короткого гомозиготного гена повышена уязвимость к неблагоприятным событиям, и, таким образом, взаимосвязь *GxE* важна в становлении депрессии. В другом исследовании было установлено, что гомозиготный короткий вариант аллеля может способствовать не только развитию депрессии, но и алкоголизма, при этом важным дополнительным фактором в их развитии является окружающая среда [31]. A.Caspi с группой исследователей полагает, что лица с коротким вариантом *5-HTTLPR* в гомозиготном состоянии при воздействии стрессовых событий в первые десять лет жизни имеют более яркую депрессивную и суицидальную симптоматику, по сравнению с гомозиготными носителями «длинного» аллеля [28];

Также рассматривается влияние рецепторов серотонинергической системы на возникновение и течение депрессивных расстройств. Наиболее интересными представляются рецепторы типа 2А или *5-HTR2A*, регулирующие концентрацию 5-гидрокитриптамина в головном мозге. Ген *5-HTR2A* располагается на 13 хромосоме и имеет два полиморфизма, имеющих функциональное значение: локус T102C, представленный двумя вариантами аллелей типа A1 и A2; и локус A1438G, сцепленный с локусом T102C [4]. Так, H.Y.Zhang et al. [57] считают, что вариант 102 CC характерен для пациентов с депрессивными расстройствами. Однако J.Tan et al. [50] в своих исследованиях пришли к выводу о том, что локус T102C не связан с депрессией вовсе. Результаты исследований X.Zhao et al. [59], посвященные изучению ассоциации локусов гена *5-HTR2A* с депрессией, показали, что локус T102C не связан с депрессией, а локус A1438G играет определенную роль, в частности носители генотипа AA имеют большую предрасположенность к депрессивным расстройствам. Однако в других исследованиях у пациентов с депрессией чаще встречался генотип 1438 GG [30]. Было показано, что в случае замены аденина на гуанин в локусе 1438 значительно снижается экспрессия серотонина, что в свою очередь повышает риск развития депрессивных расстройств [12]. При этом исследователи отмечают, что у носителей генотипа GG почти в 2,5 раза выше риск развития депрессивного расстройства средней и тяжелой степени выраженности, чем у AA гомозигот [34].

Не менее интересным представляется еще один тип рецептора серотонинергической системы – 2C или *HTR2C*, изучением которого занимаются отечественные исследователи. Считается, что длительная или нарушенная активация этих рецепторов способствует развитию тревожно-депрессивной симптоматики. Наиболее изученным полиморфизмом рецептора *HTR2C* является *Cys23Ser*. При этом в случае замены гуанина на цитозин происходит аминокислотная замена цистеина на серин. Считается, что рецепторы носителей генотипа CC обладают связывающей силой в два раза меньше, чем рецепторы гомозигот GG. В связи с этим исследователи полагают, что носители CC в большей степени подвержены развитию депрессивных расстройств [4, 11].

При изучении деятельности серотонинергической системы внимание привлекает основной фермент синтезирующий серотонин – триптофангидроксилаза (*TPH*). Поскольку *TPH* участвует в синтезе серотонина, то и влияние экспрессии генов этого фермента на аффективные расстройства следует учитывать. *TPH* является катализатором окисления триптофана в *5-HT* [16]. В геноме человека имеется два гена – *TPH1* (расположен на 11 хромосоме в локусе 11p15.3-p14) и *TPH2* (расположен на 12 хромосоме в локусе 12q21.1), кодирующих разные формы *TPH* [32]. Исследователи полагают, что полиморфизмы *TPH1* и *TPH2* связаны с аффективными расстройствами депрессивного и суицидального характера, а также с синдромом хронической усталости [24, 58]. M.Abbar et al. [19] отмечали, что ген *TPH1*, вследствие своей функциональной значимости, может обусловливать склонность к суицидальному поведению. В этой связи авторы исследовали несколько вариаций *TPH1* и установили статистическую взаимосвязь между депрессивными эпизодами и суицидальными попытками и A/A гомозиготным вариантом полиморфизма A218C в 7 интроне [19]. Мутация локуса G1463A гена *TPH2* приводит к замене аргинина на гистидин, что в свою очередь вызывает снижение выработки серотонина. А по результатам исследования X.Zhang et al. [58] гомозиготный локус 1463A связан с депрессией.

Известно, что на возникновение депрессии могут оказывать влияние и другие нейромедиаторные системы. Так, нейромедиатор норадреналин отвечает за бодрствование, принятие решений, а также активизируется при воздействии стрессовых событий. Ген *NET (SLC6A2)* расположен на хромосоме 16q12.2 и отвечает за транспорт норадреналина и обеспечение его обратного захвата [17]. Наиболее изученные локусы данного гена представляют собой две вариации: T182C, связанную с заменой тимина на цитозин, и A1287G, связанную с заменой аденина на гуанин. В исследованиях, посвященных изучению полиморфизма A1287G, было выявлено, что аллель A в гомозиготном состоянии показывает ассоциацию с суицидальным риском, депрессивностью и избеганием неудач [18]. Похожие данные

получены при исследовании локуса 182 в азиатской популяции. Так, K.Yoshida et al. [56] выяснили, что носители гомозиготного T/T генотипа имеют предрасположенность к возникновению депрессивных расстройств и лучше отвечают на действие антидепрессантов. Однако в исследовании европейской популяции эти данные не подтвердились [60].

Другой нейромедиатор – допамин (дофамин) – отвечает за двигательные, когнитивные и аффективные функции. Нехватка допамина напрямую связана с истощением нервной системы и способствует большей подверженности стрессовым событиям [8]. Ген переносчика допамина *DAT (SLC6A3)* расположен на коротком плече 5-й хромосомы (5p15.3) и играет важную роль в допаминергической передаче за счет его обратного захвата и доставки дофамина в пресинаптическое окончание. Внимание исследователей привлек нетранслируемый регион гена (*3-UTR*), где встречается различное число тандемных повторов (*VNTR*) – от 3 до 13 [45], при этом, наиболее часто встречаются варианты – 9(R) и 10(R) повторов. M.Bieliński et al. [25] считают, что отклонения в передаче допамина могут приводить к депрессивным состояниям. Так, исследователями была выявлена взаимосвязь между гомозиготным 9/9 генотипом *DAT* и симптомами депрессии. При этом авторы отмечают, что генотип 9/9 обеспечивает более выраженные симптомы депрессивного расстройства. В исследовании В.В.Гафарова и соавт. [6] были получены аналогичные данные, подтверждающие, что носители гомозиготного генотипа 9/9 преобладают среди лиц, страдающих депрессивными расстройствами.

В допаминергической системе также привлекает внимание один из рецепторов допамина и его ген *DRD4*, расположенный на коротком плече 11 хромосомы (11p15.5). Имеются данные исследований о влиянии числа тандемных повторов рецептора допамина на патогенез депрессивных расстройств. Так, некоторые исследователи предполагают, что большое число тандемных повторов (больше 7(R)) способствует меньшей устойчивости к стрессовым воздействиям и большей подверженности к депрессивным расстройствам. R.Ptáček et al. [46] считают, что чувствительность у варианта с 7(R) тандемными повторами к допамину ниже, чем у аллелей с 2(R) и 4(R) повторами, в связи с чем аллель 7(R) связан с психическими нарушениями и меньшей устойчивостью к стрессовым событиям. G.Rinetti et al. [47] полагают, что аллель с 4(R) тандемными повторами снижает вероятность возникновение аффективного психоза, в частности, депрессивного.

Противоречия касаются и результатов изучения влияния гена катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*) на возникновение депрессивных расстройств. *COMT* контролирует выработку фермента, участвующего в разрушении нейромедиаторов-катехоламинов [8]. Ген *COMT* расположен на 22 хромосоме (22q11.1) и имеет полиморфный локус в 158-й аминокислотной позиции, представляющий собой замену валина на метионин (Val158Met). Результаты исследований влияния полиморфизма на предрасположенность испытуемых к возникновению депрессивных состояний неоднозначны. Так в одном из исследований Z.Lin et al. [40]. отмечается, что носители аллеля Met/Met более предрасположены к возникновению тревожно-депрессивных состояний. Однако A.Chiesa et al. [29] данных о взаимосвязи не получили.

Помимо деятельности нейромедиаторных систем рассматривается влияние мозгового нейротрофического фактора на возникновение и течение депрессивных расстройств. Так, мозговой нейротрофический фактор (*BDNF*) играет важную роль в пластичности клеток мозга, их восстановлении, отвечает за рост числа аксонов и увеличение числа синапсов. Исследователи полагают, что активность *BDNF* падает под воздействием стресса и, в первую очередь, концентрация *BDNF* снижается в гиппокампе [1]. По мнению ученых, под воздействием стресса нейроны и их отростки гибнут с большей скоростью, а так же уменьшается объем серого вещества. Считается, что экспрессия генов, контролирующих *BDNF*, значительно снижается при депрессивных расстройствах [10]. При зафиксированной депрессии показатели нейротрофического фактора снижаются, а после воздействия антидепрессантов снова возрастают. Ген *BDNF* расположен на коротком плече 11 хромосомы и содержит полиморфизм G196A. В случае замены гуанина на аденин, аминокислота валин (Val) замещается на метионин (Met), а поскольку Met влияет на трансмиссию нейропептида внутри клетки, то выработка *BDNF* будет снижена. В исследовании G.Hosang et al. [37] изучалась взаимосвязь полиморфизма *BDNF* с подверженностью стрессовым событиям, которые ведут к развитию депрессивных расстройств. Исследователи пришли к выводу, что вариант Met напрямую связан с возникновением депрессии под воздействием стрессовых событий во взрослом возрасте. Таким образом, носители аллеля Met в большей степени могут быть подвержены возникновению депрессии.

Согласно некоторым исследованиям, причиной возникновения депрессий может являться токсическое действие избыточного количества гомоцистеина в плазме крови. Метилирование гомоцистеина нарушается при недостатке фолиевой кислоты, метилкобаламина (витамина B12) и метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), при этом количество *MTHFR* зависит от экспрессии соответствующего гена, расположенного в локусе 1p36.22 [7]. Предполагается, что в случае замены одного нуклеотида на другой происходит снижение активности данного фермента, превращение гомоцистеина нарушается и его концентрация растет. Наиболее изученным вариантом замены одного нуклеотида на другой является локус 677, в котором цитозин заменяется на тимин C677T. Установлено, что у носителей генотипа 677 T/T активность фермента снижена на 60%, по сравнению с нормой [9]. Также имеются данные о том, что повышенный риск возникновения депрессии связан не только с носительством генотипа T/T, но и наличием

травматических событий в детском возрасте [41]. Однако в исследовании D.Moorthy et al. [43] связь гомозиготного 677 T/T генотипа с депрессией не подтвердилась, а C.A.Bousman et al. [26] обозначили связь депрессии с гомозиготным носительством C/C.

Другим подходом в изучении причин возникновения депрессивных расстройств является предположение о наличии некоего воспалительного процесса. Исследователи полагают, что исследование белков-цитокинов поможет выявить не только истинные причины возникновения депрессии, но и откроет новые пути в лечении депрессивных расстройств. Так, имеются предположения, что в условиях длительного стресса происходит дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что в свою очередь способствует развитию системного воспаления. Первые исследования депрессии как воспалительного процесса стали появляться с 1991 года, когда повышенное содержание цитокинов в крови стали связывать с депрессивной симптоматикой [42]. В дальнейшем в крови у людей с депрессивной симптоматикой стали выявлять фактор некроза опухоли (*TNF-a*), повышение уровня интерлейкинов (*IL-6, IL-1beta*) и С-реактивного белка (*CRP*) [21, 52]. Согласно данным V.Valkanova et al. [51] у пациентов с депрессией уровень *IL-6* несколько выше показателей нормы. S.Rudolf et al. [48] считают повышенный уровень *IL-6* одним из объективных показателей наличия депрессивного расстройства, однако речь идет об атипичных формах депрессии. R.Haapakoski et al. [36] в своем исследовании получили данные о том, что *IL-6* напрямую связан с депрессией, а связи *IL-1beta* с депрессией не было обнаружено. Однако É.L.Vieira et al. [53], напротив, обнаружили прямую взаимосвязь *IL-1beta* с депрессией и значительную разницу показателей с контрольной выборкой без депрессии. В некоторых отечественных исследованиях депрессия ассоциируется с полиморфизмом гена *TNF* в локусе G238A: гетерозиготный вариант G/A определяется у большего числа пациентов с депрессивной симптоматикой [15]. В мета-анализе данных относительно роли *TNF* в патогенезе депрессии было выявлено небольшое повышении *TNF* у пациентов с депрессивной симптоматикой [22].

При изучении воспалительной теории депрессии также рассматривается влияние генов *PSMB4* и *TBX21*, участвующих в иммунном ответе. Ген *PSMB4* расположен на коротком плече первой хромосомы (1q21.). Он кодирует одну из субъединиц протеосомного белкового комплекса, который играет важную роль в процессе разрушения ненужных или поврежденных белков. Ген *TBX21* кодирует специфический фактор транскрипции, играющий роль в экспрессии цитокинов и дифференцировке Т-лимфоцитов [3]. В исследованиях M.L.Wong et al. [55] было показано, что, как в случае сочетания полиморфизмов данных генов, так и при увеличении количества аллелей этих генов, риск возникновения депрессивных расстройств возрастает в несколько раз.

Согласно новейшим исследовательским разработкам о влиянии генов на возникновение депрессивных расстройств, отечественная группа ученых во главе с Н.Белоноговой совместно с голландскими учеными обнаружила связь межу геном *NKPD1*, расположенным на 19 хромосоме, и симптомами депрессии. Исследователи выявили несколько полиморфизмов, которые тесно связаны с возникновением депрессивной симптоматики. Отмечается, что ген *NKPD1* отвечает за синтез сфинголипидов, которые ответственны за межклеточное взаимодействие и, в случае отсутствия депрессии, наблюдаются в нервных тканях в достатке. При депрессивном расстройстве уровень сфинголипидов будет снижен. Исследователи считают, что их открытие позволит с большой точностью фиксировать наличие и течение депрессивного расстройства [22, 23].

Заключение

Итак, депрессия, вероятнее всего, является гетерогенным расстройством, в развитии которого участвуют полиморфизмы отдельных генов-кандидатов. Особая роль в патогенезе и течении депрессивных расстройств принадлежит нейрохимическим структурам и генам, кодирующим эти структуры. Основное внимание исследователей обращено на влияние таких нейромедиаторных систем, как серотонинергической и ее наиболее изученного гена (*5-HTTLPR*), на рецепторы (*5-HTR2A* и *HTR2C*) и основной фермент синтезирующий серотонин (*TPH*), на гены допаминергической (*DAT* (*SLC6A3*) и *DRD4*) и норадреналиновой (*SLC6A2*) систем, на мозговой нейротрофический фактор (*BDNF*) и его неспецифическое влияние, на ген катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*), на провоспалительные медиаторы (*IL-6, IL-1beta, TNF-a, CRP*) и гены, участвующие в иммунном ответе (*PSMB4* и *TBX21*), а также на ген, участвующий в метаболизме фолатов (*MTHFR*). Сочетание эффектов различных аллелей может существенно повышать степень предрасположенности к депрессивным расстройствам. Однако многие результаты, полученные к настоящему времени разными группами исследователей, противоречивы. В том числе, это может объясняться и результатом одновременного влияния множества различных генов, каждый из которых вносит незначительный эффект в развитие депрессии. В целях профилактики и эффективного лечения депрессивных расстройств важны мероприятия по ранней диагностике генетической предрасположенности к ним. Потенциал подобных исследований состоит в возможности использования генетических полиморфизмов в роли биомаркеров для раннего прогнозирования риска тревожно-депрессивных расстройств и создания на их базе лабораторных тест-систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алфимова М.В., Голимбет В.Е., Бархатова А.Н., Голубев С.А., Коровайцева Г.И. Роль генотип-средовых взаимодействий в развитии симптомов тревоги и депрессии при стрессе, связанном с болезнью члена семьи // Журнал неврологии и психиатрии им.

С.С.Корсакова. 2009. Т.109, №12. С.50–54.

2. Балашов А.М. Перспективы генетики и фармакогенетики в психиатрии (часть I) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006. Т.8, №6. С.4–9.

3. Болдырева М.Н., Царев С.В., Чулкина М.М., Савилова А.М., Бурменская О.В., Трофимов Д.Ю., Ильина Н.И., Шартанова Н.В., Алексеев Л.П. Исследование экспрессии генов иммунной системы у спортсменов высших достижений методом ПЦР в реальном времени // Иммунология. 2012. Т.33, №5. С.231–236.

4. Бохан Н.А. Иванова С.А., Левчук Л.А. Серотониновая система в модуляции депрессивного и агрессивного поведения // Томск: Изд-во «Иван Фёдоров», 2013. 102 с.

5. Депрессия. Информационный бюллетень ВОЗ. 2017. №369. URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/ru/ (дата обращения: 03.09.2017).

6. Гафаров В.В., Воевода М.И., Громова Е.А., Максимов В.Н., Гагулин И.В. Ассоциация депрессии с полиморфизмом генов нейромедиаторной системы головного мозга в открытой популяции среди мужчин 25-64 лет мегаполиса Западной Сибири (г. Новосибирск). (Эпидемиологическое исследование по программе ВОЗ «MONICA-psychosocial») // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2012. №2. С.35–40.

7. Гречанина Е.Я., Лесовой В.Н., Мясоедов В.В., Гречанина Ю.Б., Гусар В.А. Закономерная связь между развитием некоторых эпигенетических болезней и нарушением метилирования ДНК вследствие дефицита ферментов фолатного цикла // Ультразвуковая перинатальная диагностика. 2010. №29. С.27–59.

8. Иванец Н.Н., Тихонова Ю.Г., Кинкулькина М.А., Авдеева Т.И. Современное состояние и перспективы развития фармакогенетических исследований в области терапии депрессии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2015. Т.115, №3-1. С.113–121. doi: 10.17116/jnevro201511531113-121

9. Касимова Л.Н., Жиляева Т.В. Роль фолатов в этиологии, патогенезе и лечении депрессивных расстройств // Практическая медицина. 2012. №2(57). С.13–18.

10. Левада О.А. Нейробиология депрессии: от анатомо-функциональных до молекулярных механизмов // Архів психіатрії. 2015. №1(80).С.76–82.

11. Левчук Л.А., Лосенков И.С., Вялова Н.М., Шмиголь М.В., Лебедева Е.В., Симуткин Г.Г., Иванова С.А. Ассоциация полиморфизма гена рецептора серотонина 2C (HTR2C) с депрессивными расстройствами // Фундаментальные исследования. 2013. №1-2. С.299–303.

12. Носкова Т.Г., Казанцева А.В., Гареева А.Э., Гайсина Д.А., Туктарова С.У., Хуснутдинова Э.К. Изучение ассоциаций ряда полиморфных локусов генов серотонинергической системы с униполярной депрессией // Генетика. 2009. Т.45, №6. С.842–848.

13. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине: Руководство для врачей. М.: МИА, 2007. 256 с.

14. Соловьева С.Л. Особенности работы психолога в клинике внутренних болезней // Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика: электрон. науч. журн. 2015. №3(9). URL: http://medpsy.ru/climp/2015_3_9/article05.php (дата обращения: 21.08.2017).

15. Ткаченко Г.А., Маливанова Т.Ф. Зависимость ситуационной тревоги и депрессии от полиморфизма -238 (G/A) TNF у операбельных больных раком молочной железы // Психологические исследования. 2017. Т.10, №51. С.4. URL: http://psystudy.ru (дата обращения: 21.08.2017).

16. Халилова З.Л., Зайнуллина А.Г., Гайсина Д.А., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциаций гаплотипов гена триптофангидроксилазы 1 с суицидальным поведением // Российский психиатрический журнал. 2012. №1. С.57–60.

17. Халилова З.Л., Зайнуллина А.Г., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциаций гена переносчика норадреналина (SLC6A2) с суицидальным поведением // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. 2014. №2. С.52–55.

18. Халилова З.Л., Бикташева Ф.Х., Леонтьева Т.Л., Макулова А.Б. Влияние некоторых генов на развитие психических расстройств // Научно-методический электронный журнал «Концепт». 2016. Т.15. С.1301–1305. URL: http://e-koncept.ru/2016/96178.htm

19. Abbar M., Courtet P., Bellivier F., Leboyer M., Boulenger J.P., Castelhau D., Ferreira M., Lambercy C., Mouthon D., Paoloni-Giacobino A.,Vessaz M., Malafosse A., Buresi C. Suicide attempts and the tryptophan hydroxylase gene // Mol. Psychiatry. 2001. Vol.6, №3. P.268–273. doi:10.1038/sj.mp.4000846

20. Abbott R., Whear R., Nikolaou V., Bethel A., Coon J.T., Stein K., Dickens C. Tumour necrosis factor-α inhibitor therapy in chronic physical illness: A systematic review and meta-analysis of the effect on depression and anxiety // J. Psychosom. Res. 2015. Vol.79, №3. P.175–184. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.04.008

21. Al-Hakeim H.K., Al-Rammahi D.A., Al-Dujaili A.H. IL-6, IL-18, sIL-2R, and TNFα proinflammatory markers in depression and schizophrenia patients who are free of overt inflammation // J. Affect. Disord. 2015. Vol.182. P.106–114. doi: 10.1016/j.jad.2015.04.044

22. Amin N., Belonogova N.M., Jovanova O., Brouwer R.W., van Rooij J.G., van den Hout M.C., Svishcheva G.R., Kraaij R., Zorkoltseva I.V., Kirichenko A.V., Hofman A., Uitterlinden A.G., van IJcken W.F., Tiemeier H., Axenovich T.I., van Duijn C.M. Nonsynonymous Variation in NKPD1 Increases Depressive Symptoms in European Populations // Biol. Psychiatry. 2017. Vol.81, №8. P.702–707. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.08.008

23. Amin N., de Vrij F.M., Baghdadi M., Brouwer R.W., van Rooij J.G., Jovanova O., Uitterlinden A.G., Hofman A., Janssen H.L., Darwish Murad S., Kraaij R., Stedehouder J., van den Hout M.C., Kros J.M., van IJcken W.F., Tiemeier H., Kushner S.A., van Duijn C.M. A rare missense variant in RCL1 segregates with depression in extended families // Mol. Psychiatry. 2017. P.1–7. doi: 10.1038/mp.2017.49

24. Bellivier F., Chaste P., Malafosse A. Association between the TPH Gene A218C Polymorphism and Suicidal Behavior: A Meta-Analysis // Am. J. Med Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2004. Vol.124B, №1. P.87–91. doi:10.1002/ajmg.b.20015

25. Bieliński M., Jaracz M., Lesiewska N., Tomaszewska M., Sikora M., Junik R., Kamińska A., Tretyn A., Borkowska A. Association between COMT Val158Met and DAT1 polymorphisms and depressive symptoms in the obese population // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2017. Vol.13. P.2221–2229. doi: 10.2147/NDT.S138565

26. Bousman C.A., Potiriadis M., Everall I.P., Gunn J.M. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic variation and majordepressive disorder prognosis: A five-year prospective cohort study of primary care attendees // Am. J. Med. Genet. B: Neuropsychiatr. Genet. 2014. Vol.165, №1. P.68–76. doi: 10.1002/ajmg.b.32209

27. Brown G.W., Ban M., Craig T.K., Harris T.O., Herbert J., Uher R. Serotonin transporter length polymorphism, childhood maltreatment, and chronic depression: a specific gene-environment interaction // Depress. Anxiety. 2013. Vol.30, №1. P.5–13. doi: 10.1002/da.21982

28. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W., Harrington H., McClay J., Mill J., Martin J., Braithwaite A., Poulton R. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene // Science. 2003. Vol.301, №5631. P.386–389. doi: 10.1126/science.1083968

29. Chiesa A., Lia L., Alberti S., Lee S.J., Han C., Patkar A.A., Pae C.U., Serretti A. Lack of influence of rs4680 (COMT) and rs6276 (DRD2) on diagnosis and clinical outcomes in patients with major depression // Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2014. Vol.18, №2. P.97–102. doi: 10.3109/13651501.2014.894073

30. Choi M.J., Lee H.J., Lee H.J., Ham B.J., Cha J.H., Ryu S.H., Lee M.S. Association between major depressive disorder and the -1438A/G polymorphism of the serotonin 2A receptor gene // Neuropsychobiology. 2004. Vol.49, №1. P.38–41.

31. Covault J., Tennen H., Armeli S., Conner T.S., Herman A.I., Cillessen A.H., Kranzler H.R. Interactive effects of the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and stressful life events on college student drinking and drug use // Biol. Psychiatry. 2007. Vol.61, №5. P.609–616. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.05.018

32. Craig S.P., Boularand S., Darmon M.C., Mallet J., Craig I.W. Localization of human tryptophan hydroxylase (TPH) to chromosome 11p15.3–p14 by in situ hybridization // Cytogenet. Cell Genet. 1991. Vol.56, №3-4. P.157–159.

33. Ford E.B. Polymorphism // Biol. Rev. 1945. Vol.20, Iss.2. P.73–88. https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.1945.tb00315.x

34. Golimbet V.E., Volel' B.A. , Dolzhikov A.V., Korovaitseva G.I., Isaeva M.I. Association of 5-HTR2A and 5-HTR2C Serotonin Receptor Gene Polymorphisms with Depression Risk in Patients with Coronary Heart Disease // Bull. Exp. Biol. Med. 2014, Vol.156, №5. P.680–683.

35. Gonda X., Fountoulakis K.N., Juhasz G., Rihmer Z., Lazary J., Laszik A., Akiskal H.S., Bagdy G. Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2009. Vol.259, №2. P.106–113. doi: 10.1007/s00406-008-0842-7

36. Haapakoski R., Mathieu J., Ebmeier K.P., Alenius H., Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1β, tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder // Brain Behav. Immun. 2015. Vol.49. P.206–215. doi: 10.1016/j.bbi.2015.06.001

37. Hosang G.H., Shiles C., Tansey K.E., McGuffin P., Uher R. Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis // BMC Medicine. 2014. Vol.12. P.7. doi: 10.1186/1741-7015-12-7

38. Jonassen R., Landrø N.I. Serotonin transporter polymorphisms (5-HTTLPR) in emotion processing: implications from current neurobiology // Prog. Neurobiol. 2014. Vol.117. P.41–53. doi: 10.1016/j.pneurobio.2014.02.003.

39. Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Greenberg B.D., Petri S., Benjamin J., Müller C.R., Hamer D.H., Murphy D.L. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // Science. 1996. Vol.274, №5292. P.1527–1531. doi: 10.1126/science.274.5292.1527

40. Lin Z., He H., Zhang C., Wang Z., Jiang M., Li Q., Lan X., Zhang M., Huang X. Influence of Val108/158Met COMT Gene Polymorphism on the Efficacy of Modified Electroconvulsive Therapy in Patients with Treatment Resistant Depression // Cell Biochem. Biophys. 2015. Vol.71, №3. P.1387–1393. doi: 10.1007/s12013-014-0361-2

41. Lok A., Bockting C.L., Koeter M.W., Snieder H., Assies J., Mocking R.J., Vinkers C.H., Kahn R.S., Boks M.P., Schene A.H. Interaction between the MTHFR C677T polymorphism and traumatic childhood events predicts depression // Transl. Psychiatry. 2013. Vol.3. e288. doi: 10.1038/tp.2013.60

42. Maes M., Bosmans E., Suy E., Vandervorst C., DeJonckheere C., Raus J. Depression-related disturbances in mitogen-induced lymphocyte responses and interleukin-1 beta and soluble interleukin-2 receptor production // Acta Psychiatr. Scand. 1991. Vol.84. P.379–386.

43. Moorthy D., Peter I., Scott T.M., Parnell L.D., Lai C.Q., Crott J.W., Ordovás J.M., Selhub J., Griffith J., Rosenberg I.H., Tucker K.L., Troen A.M. Status of vitamins B-12 and B-6 but not of folate, homocysteine, and themethylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism are associated with impaired cognition and depression in adults // J. Nutr. 2012. Vol.142, №8. P.1554–1560. doi: 10.3945/jn.112.161828

44. Moussavi S., Chatterji S., Verdes E., Tandon A., Patel V., Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys // Lancet. 2007. Vol.370, №9590. P.851–858. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61415-9

45. Oniszczenko W., Dragan W.L. Association between temperament in terms of the Regulative Theory of Temperament and DRD4 and DAT1 gene polymorphisms // Compr. Psychiatry. 2012. Vol.53, №6. P.789–796. doi: 10.1016/j.comppsych.2012.01.001

46. Ptáček R., Kuželová H., Stefano G. Dopamine D4 receptor gene DRD4 and its association with psychiatric disorders // Med. Sci. Monit. 2011. Vol.17, №9. P.215–220. doi: 10.12659/MSM.881925

47. Rinetti G., Camarena B., Cruz C., Apiquián R., Fresán A., Páez F., Nicolini H. Dopamine D4 receptor (DRD4) gene polymorphism in the first psychotic episode // Arch. Med. Res. 2001. Vol.32, №1. P.35–38.

48. Rudolf S., Greggersen W., Kahl K.G., Hüppe M., Schweiger U. Elevated IL-6 levels in patients with atypical depression but not in patients with typical depression // Psychiatry Res. 2014. Vol.217, №1-2. P.34–38. doi: 10.1016/j.psychres.2014.02.016

49. Starr L.R., Hammen C., Conway C.C., Raposa E., Brennan P.A. Sensitizing effect of early adversity on depressive reactions to later proximal stress: Moderation by 5-HTTLPR and CRHR1 in a 20-year longitudinal study // Dev. Psychopathol. 2014. Vol.26, №4. P.1241–1254. doi: 10.1017/S0954579414000996

50. Tan J., Chen S., Su L., Long J., Xie J., Shen T., Jiang J., Gu L. Association of the T102C polymorphism in the HTR2A gene with major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia // Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2014. Vol.165B, №5. P.438–455. doi: 10.1002/ajmg.b.32248

51. Valkanova V., Ebmeier K.P., Allan C.L. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies // J. Affect. Disord. 2013. Vol.150, №3. P.736–744. doi: 10.1016/j.jad.2013.06.004

52. Vetter M.L., Wadden T.A., Vinnard C., Moore R.H., Khan Z., Volger S., Sarwer D.B. Gender differences in the relationship between symptoms of depression and high-sensitivity CRP // Int. J. Obes. (Lond.). 2013. Vol.37, Suppl.1. P.38–43. doi: 10.1038/ijo.2013.95

53. Vieira É.L., de Oliveira G.N., Lessa J.M., Gonçalves A.P., Sander J.W., Cendes F., Teixeira A.L.. Interleukin-1β plasma levels are associated with depression in temporal lobe epilepsy // Epilepsy Behav. 2015. Vol.53. P.131–134. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.09.035

54. Wilhelm K., Mitchell P.B., Niven H., Finch A., Wedgwood L., Scimone A., Blair I.P., Parker G., Schofield P. R. Life events, first depression onset and the serotonin transporter gene // Brit. J. Psychiatry. 2006. Vol.188, №3. P.210–215. doi: 10,1192 / bjp.bp.105.009522

55. Wong M.L., Dong C., Maestre-Mesa J., Licinio J. Polymorphisms in inflammation-related genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant response // Mol. Psychiatry. 2008. Vol.13, №8. P.800–812. doi: 10.1038/mp.2008.59

56. Yoshida K., Takahashi H., Higuchi H., Kamata M., Ito K., Sato K., Naito S., Shimizu T., Itoh K., Inoue K., Suzuki T., Nemeroff C.B. Prediction of antidepressant response to milnacipran by norepinephrine transporter gene polymorphisms // Am. J. Psychiatry. 2004. Vol.161, №9. P.1575–1580. doi: 10.1176/appi.ajp.161.9.1575

57. Zhang H.Y., Ishigaki T., Tani K., Chen K., Shih J.C., Miyasato K., Ohara K., Ohara K. Serotonin2A receptor gene polymorphism in mood disorders // Biol. Psychiatry. 1997. Vol.41, №7. P.768–773.

58. Zhang X., Gainetdinov R.R., Beaulieu J.M., Sotnikova T.D., Burch L.H., Williams R.B., Schwartz D.A., Krishnan K.R., Caron M.G. Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression // Neuron. 2005. Vol. 45, №1. P.11–16. doi: 10.1016/j.neuron.2004.12.014

59. Zhao X., Sun L., Sun Y.H., Ren C., Chen J., Wu Z.Q., Jiang Y.H., Lv X.L. Association of HTR2A T102C and A-1438G polymorphisms with susceptibility to major depressive disorder: a meta-analysis // Neurol. Sci. 2014. Vol.35, №12. P.1857–1866. doi: 10.1007/s10072-014-1970-7

60. Zill P., Engel R., Baghai T.C., Juckel G., Frodl T., Muller-Siecheneder F., Zwanzger P., Schule C., Minov C., Behren S., Rupprecht R., Hegerl U., Moller H.J., Bondy B. Identification of a naturally occurring polymorphism in the promoter region of the norepinephrine transporter and analysis in major depression // Neuropsychopharmacology. 2002. Vol.26, №4. P.489–493. doi: 10.1016/S0893-133X(01)00386-4

REFERENCES

1. Alfimova M.V., Golimbet V.E., Barkhatova A.N., Golubev S.A., Korovaytseva G.I. The role of genotype-environment interactions in the development of symptoms of anxiety and depression related to the disease burden for family. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S.Korsakova* 2009; 109(12):50–54 (in Russian).

2. Balashov A.M. Prospects of genetics and pharmacogenetics in psychiatry (part 1). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya* 2006; 8(6):4–9 (in Russian).

3. Boldyreva M.N., Tsarev S.V., Chulkina M.M., Savilova A.M., Burmenskaya O.V., Trofimov D.Yu., Il'ina N.I., Shartanova N.V., Alekseev L.P. A study of the expression of genes of the immune system of the athletes of the highest achievements of the PCR method in the real time. *Immunologiya* 2012; 33(5):231–236 (in Russian).

4. Bokhan N.A. Ivanova S.A., Levchuk L.A. Serotonin system in modulation of depressive and addictive behavior. Tomsk: Ivan Fedorov; 2013 (in Russian).

5. Depression. WHO. Fact sheet 2017; 369. *Available at: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/*

6. Gafarov V.V., Voevoda M.I., Gromova E.A., Maximov V.N., Gagulin I.V. Association of polymorphism of genes neuromediators system of the brain with depression in general population men aged 25-64 in Western Siberia mega polis (Novosibirsk city) (Epidemiological study on the WHO program “MONICA–psychosocial”). *Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M.Bekhtereva* 2012; 2:35–40 (in Russian).

7. Grechanina E.Ya., Lesovoy V.N., Myasoedov V.V., Grechanina Yu.B., Gusar V.A. The logical connection between the development of some epigenetic diseases and disturbance of DNA methylation due to deficiency of folate

cycle enzymes. *Ul'trazvukovaya perinatal'naya diagnostika* 2010; 29:27–59 (in Russian).

8. Ivanets N.N., Tikhonova Y.G., Kinkul'kina M.A., Avdeeva T.I. Current state and potential of pharmacogenetic studies in the treatment of depression. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S.Korsakova* 2015; 3:113–121 (in Russian). doi: 10.17116/jnevro201511531113-121

9. Kasimova L.N., Zhilyaeva T.V. Role of folate in etiology, pathogenesis and treatment of depressive disorders. *Prakticheskaya meditsina* 2012; 2:13–18 (in Russian).

10. Levada O.A. Neurobiology of depression: from anatomic-functional to molecular mechanisms. *Arkhiv psikhiatrii* 2015; 1:76–82 (in Russian).

11. Levchuk L.A., Losenkov I.S., Vyalova N.M., Shmigol M.V., Lebedeva E.V., Simutkin G.G., Ivanova S.A. Polymorphism of serotonin 2C receptor gene (HTR2C) in patients with depressive disorders. *Fundamental research* 2013; 1-2:299–303(in Russian).

12. Noskova T.G., Kazantseva A.V., Gareeva A.E., Gaisyna D.A., Tuktarova S.U., Khusnutdinova E.K. Associations of some polymorphic loci of genes of serotonergic system with unipolar depression. *Russian Journal of Genetics* 2009; 45(6):742–748 (in Russian).

13. Smulevich A.B. Depression in general medicine: A guide for doctors. M.: MIA; 2007 (in Russian).

14. Solov′eva S.L. Features of work of the psychologist in clinic of internal diseases. *Klinicheskaya i meditsinskaya psikhologiya: issledovaniya, obuchenie, praktika* 2015; 3 (in Russian). *Available at: www.medpsy.ru/climp/2015_3_9/article05.php*

15. Tkachenko G.A., Malivanova T.F. The dependence of situational anxiety and depression from -238(G/A)TNF polymorphism in operable breast cancer patients. *Psikhologicheskie issledovaniya* 2017; 10(51):4 (in Russian). *Available at: http://psystudy.ru/index.php/num/2017v10n51/1379-tkachenko51.html*

16. Khalilova Z.L., Zaynullina A.G., Gaysina D.A., Khusnutdinova E.K. Analysis of association between haplotype tryptophan hydroxylase 1 gene and suicidal behavior. *Rossiyskii Psikhiatricheskii Zhurnal* 2012; 1:57–60 (in Russian).

17. Khalilova Z.L., Zaynullina A.G., Khusnutdinova E.K. The association analysis of the gene norepinephrine transporter (SLC6A2) with suicidal behavior. *Vestnik Bashkirskogo Gosudarstvennogo Agrarnogo Universiteta* 2014; 2: 52–55 (in Russian).

18. Khalilova Z.L., Biktasheva F.Kh., Leont'eva T.L., Makulova A.B. The influence of some genes on the development of mental disorders. *Nauchno-metodicheskiy elektronnyy zhurnal "Kontsept"* 2016; 15:1301–1305 (in Russian). *Available at: www.e-koncept.ru/2016/96178.htm.*

19. Abbar M., Courtet P., Bellivier F., Leboyer M., Boulenger J.P., Castelhau D., Ferreira M., Lambercy C., Mouthon D., Paoloni-Giacobino A., Vessaz M., Malafosse A., Buresi C. Suicide attempts and the tryptophan hydroxylase gene. *Mol. Psychiatry* 2001; 6(3):268–273. doi:10.1038/sj.mp.4000846

20. Abbott R., Whear R., Nikolaou V., Bethel A., Coon J.T., Stein K., Dickens C. Tumour necrosis factor-α inhibitor therapy in chronic physical illness: A systematic review and meta-analysis of the effect on depression and anxiety. *J. Psychosom. Res.* 2015; 79(3):175–184. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.04.008

21. Al-Hakeim H.K., Al-Rammahi D.A., Al-Dujaili A.H. IL-6, IL-18, sIL-2R, and TNFα proinflammatory markers in depression and schizophrenia patients who are free of overt inflammation. *J. Affect. Disord.* 2015; 182:106–114. doi: 10.1016/j.jad.2015.04.044

22. Amin N., Belonogova N.M., Jovanova O., Brouwer R.W., van Rooij J.G., van den Hout M.C., Svishcheva G.R., Kraaij R., Zorkoltseva I.V., Kirichenko A.V., Hofman A., Uitterlinden A.G., van IJcken W.F., Tiemeier H., Axenovich T.I., van Duijn C.M. Nonsynonymous Variation in NKPD1 Increases Depressive Symptoms in European Populations. *Biol. Psychiatry* 2017; 81(8):702–707. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.08.008

23. Amin N., de Vrij F.M., Baghdadi M., Brouwer R.W., van Rooij J.G., Jovanova O., Uitterlinden A.G., Hofman A., Janssen H.L.,Darwish Murad S., Kraaij R., Stedehouder J., van den Hout M.C., Kros J.M., van IJcken W.F., Tiemeier H., Kushner S.A., van Duijn C.M. A rare missense variant in RCL1 segregates with depression in extended families. *Mol. Psychiatry* 2017; 1−7. doi: 10.1038/mp.2017.49

24. Bellivier F., Chaste P., Malafosse A. Association between the TPH Gene A218C Polymorphism and Suicidal Behavior: A Meta-Analysis. *Am. J. Med Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2004; 124B(1):87–91. doi:10.1002/ajmg.b.20015

25. Bieliński M., Jaracz M., Lesiewska N., Tomaszewska M., Sikora M., Junik R., Kamińska A., Tretyn A., Borkowska A. Association between COMT Val158Met and DAT1 polymorphisms and depressive symptoms in the obese population. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017; 13:2221–2229. doi: 10.2147/NDT.S138565

26. Bousman C.A., Potiriadis M., Everall I.P., Gunn J.M. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic variation and major depressive disorder prognosis: A five-year prospective cohort study of primary care attendees. *Am. J. Med Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2014; 165(1):68–76. doi: 10.1002/ajmg.b.32209

27. Brown G.W., Ban M., Craig T.K., Harris T.O., Herbert J., Uher R. Serotonin transporter length polymorphism, childhood mal-treatment, and chronic depression: a specific gene-environment interaction. *Depress. Anxiety* 2013; 30(1):5–13. doi: 10.1002/da.21982

28. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W., Harrington H., McClay J., Mill J., Martin J., Braithwaite A., Poulton R. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science* 2003; 301(5631):386–389. doi: 10.1126/science.1083968

29. Chiesa A., Lia L., Alberti S., Lee S.J., Han C., Patkar A.A., Pae C.U., Serretti A. Lack of influence of rs4680 (COMT) and rs6276 (DRD2) on diagnosis and clinical outcomes in patients with major depression. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2014; 18(2):97–102. doi:

10.3109/13651501.2014.894073

30. Choi M.J., Lee H.J., Lee H.J., Ham B.J., Cha J.H., Ryu S.H., Lee M.S. Association between major depressive disorder and the -1438A/G polymorphism of the serotonin 2A receptor gene. *Neuropsychobiology* 2004; 49(1):38–41.

31. Covault J., Tennen H., Armeli S., Conner T.S., Herman A.I., Cillessen A.H., Kranzler H.R. Interactive effects of the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and stressful life events on college student drinking and drug use. *Biol. Psychiatry* 2007; 61(5):609–616. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.05.018

32. Craig S.P., Boularand S., Darmon M.C., Mallet J., Craig I.W. Localization of human tryptophan hydroxylase (TPH) to chromosome 11p15.3–p14 by in situ hybridization. *Cytogenet. Cell Genet.* 1991; 56(3-4):157–159.

33. Ford E.B. Polymorphism. *Biol. Rev.* 1945; 20(2):73–88. https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.1945.tb00315.x

34. Golimbet V.E., Volel' B.A., Dolzhikov A.V., Korovaitseva G.I., Isaeva M.I. Association of 5-HTR2A and 5-HTR2C Serotonin Receptor Gene Polymorphisms with Depression Risk in Patients with Coronary Heart Disease. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014; 156(5):680–683.

35. Gonda X., Fountoulakis K.N., Juhasz G., Rihmer Z., Lazary J., Laszik A., Akiskal H.S., Bagdy G. Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009; 259(2):106–113. doi: 10.1007/s00406-008-0842-7

36. Haapakoski R., Mathieu J., Ebmeier K.P., Alenius H., Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1β, tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav. Immun.* 2015; 49:206–215. doi: 10.1016/j.bbi.2015.06.001

37. Hosang G.H., Shiles C., Tansey K.E., McGuffin P., Uher R. Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2014; 12:7. doi: 10.1186/1741-7015-12-7

38. Jonassen R., Landrø N.I. Serotonin transporter polymorphisms (5-HTTLPR) in emotion processing: implications from current neurobiology. *Prog. Neurobiol.* 2014; 117:41–53. doi: 10.1016/j.pneurobio.2014.02.003

39. Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Greenberg B.D., Petri S., Benjamin J., Müller C.R., Hamer D.H., Murphy D.L. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274(5292):1527–1531. doi: 10.1126/science.274.5292.1527

40. Lin Z., He H., Zhang C., Wang Z., Jiang M., Li Q., Lan X., Zhang M., Huang X. Influence of Val108/158Met COMT Gene Polymorphism on the Efficacy of Modified Electroconvulsive Therapy in Patients with Treatment Resistant Depression. *Cell Biochem. Biophys.* 2015; 71(3):1387–1393. doi: 10.1007/s12013-014-0361-2.

41. Lok A., Bockting C.L., Koeter M.W., Snieder H., Assies J., Mocking R.J., Vinkers C.H., Kahn R.S., Boks M.P., Schene A.H. Interaction between the MTHFR C677T polymorphism and traumatic childhood events predicts depression. *Transl. Psychiatry* 2013; 3:e288. doi: 10.1038/tp.2013.60

42. Maes M., Bosmans E., Suy E., Vandervorst C., DeJonckheere C., Raus J. Depression-related disturbances in mitogen-induced lymphocyte responses and interleukin-1 beta and soluble interleukin-2 receptor production. *Acta Psychiatr. Scand.* 1991; 84:379–386.

43. Moorthy D., Peter I., Scott T.M., Parnell L.D., Lai C.Q., Crott J.W., Ordovás J.M., Selhub J., Griffith J., Rosenberg I.H., Tucker K.L., Troen A.M. Status of vitamins B-12 and B-6 but not of folate, homocysteine, and themethylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism are associated with impaired cognition and depression in adults. *J. Nutr.* 2012; 142(8):1554–1560. doi: 10.3945/jn.112.161828

44. Moussavi S., Chatterji S., Verdes E., Tandon A., Patel V., Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007; 370(9590):851–858. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61415-9

45. Oniszczenko W., Dragan W.L. Association between temperament in terms of the Regulative Theory of Temperament and DRD4 and DAT1 gene polymorphisms. *Compr. Psychiatry* 2012; 53(6):789–796. doi: 10.1016/j.comppsych.2012.01.001

46. Ptáček R., Kuželová H., Stefano G. Dopamine D4 receptor gene DRD4 and its association with psychiatric disorders. *Med. Sci. Monit.* 2011; 17(9):215–220. doi: 10.12659/MSM.881925

47. Rinetti G., Camarena B., Cruz C., Apiquián R., Fresán A., Páez F., Nicolini H. Dopamine D4 receptor (DRD4) gene polymorphism in the first psychotic episode. *Arch. Med. Res.* 2001; 32(1):35–38.

48. Rudolf S., Greggersen W., Kahl K.G., Hüppe M., Schweiger U. Elevated IL-6 levels in patients with atypical depression but not in patients with typical depression. *Psychiatry Res.* 2014; 217(1-2):34–38. doi: 10.1016/j.psychres.2014.02.016

49. Starr L.R., Hammen C., Conway C.C., Raposa E., Brennan P.A. Sensitizing effect of early adversity on depressive reactions to later proximal stress: Moderation by 5-HTTLPR and CRHR1 in a 20-year longitudinal study. *Dev. Psychopathol.* 2014; 26(4):1241–1254. doi: 10.1017/S0954579414000996

50. Tan J., Chen S., Su L., Long J., Xie J., Shen T., Jiang J., Gu L. Association of the T102C polymorphism in the HTR2A gene with major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2014; 165B(5):438–455. doi: 10.1002/ajmg.b.32248

51. Valkanova V., Ebmeier K.P., Allan C.L. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J. Affect. Disord.* 2013; 150(3):736–744. doi: 10.1016/j.jad.2013.06.004

52. Vetter M.L., Wadden T.A., Vinnard C., Moore R.H., Khan Z., Volger S., Sarwer D.B. Gender differences in the relationship between symptoms of depression and high-sensitivity CRP. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2013; 37(Suppl.1):S38–43. doi: 10.1038/ijo.2013.95

53. Vieira É.L., de Oliveira G.N., Lessa J.M., Gonçalves A.P., Sander J.W., Cendes F., Teixeira A.L. Interleukin-1β plasma levels are associated with depression in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015; 53:131–134. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.09.035

54. Wilhelm K., Mitchell P.B., Niven H., Finch A., Wedgwood L., Scimone A., Blair I.P., Parker G., Schofield P. R. Life events, first depression onset and the serotonin transporter gene. *Brit. J. Psychiatry* 2006; 188(3):210–215. doi: 10,1192 / bjp.bp.105.009522

55. Wong M.L., Dong C., Maestre-Mesa J., Licinio J. Polymorphisms in inflammation-related genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant response. *Mol. Psychiatry* 2008; 13(8):800–812. doi: 10.1038/mp.2008.59

56. Yoshida K., Takahashi H., Higuchi H., Kamata M., Ito K., Sato K., Naito S., Shimizu T., Itoh K., Inoue K., Suzuki T., Nemeroff C.B. Prediction of antidepressant response to milnacipran by norepinephrine transporter gene polymorphisms. *Am. J. Psychiatry* 2004; 161(9):1575-1580. doi: 10.1176/appi.ajp.161.9.1575

57. Zhang H.Y., Ishigaki T., Tani K., Chen K., Shih J.C., Miyasato K., Ohara K., Ohara K. Serotonin2A receptor gene polymorphism in mood disorders. *Biol. Psychiatry* 1997; 41(7):768–773.

58. Zhang X., Gainetdinov R.R., Beaulieu J.M., Sotnikova T.D., Burch L.H., Williams R.B., Schwartz D.A., Krishnan K.R., Caron M.G. Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression. *Neuron* 2005; 45(1):11–16. doi: 10.1016/j.neuron.2004.12.014

59. Zhao X., Sun L., Sun Y.H., Ren C., Chen J., Wu Z.Q., Jiang Y.H., Lv X.L. Association of HTR2A T102C and A-1438G polymorphisms with susceptibility to major depressive disorder: a meta-analysis. *Neurol. Sci.* 2014; 35(12):1857–1866. doi: 10.1007/s10072-014-1970-7

60. Zill P., Engel R., Baghai T.C., Juckel G., Frodl T., Muller-Siecheneder F., Zwanzger P., Schule C., Minov C., Behren S., Rupprecht R., Hegerl U., Moller H.J., Bondy B. Identification of a naturally occurring polymorphism in the promoter region of the norepinephrine transporter and analysis in major depression. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26(4):489–493. doi: 10.1016/S0893-133X(01)00386-4

Поступила 20.04.2018

Контактная информация
Лариса Викторовна Боговин,
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких,
Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.
E-mail: bogovin@ya.ru

Correspondence should be addressed to
Larisa V. Bogovin,
MD, PhD, DSc, Leading staff scientist of Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases,
Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,
22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.
E-mail: bogovin@ya.ru

УДК 575.191:616.895

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРА СЕРОТОНИНА 2С (HTR2C) С ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Левчук Л.А., Лосенков И.С., Вялова Н.М., Шмиголь М.В., Лебедева Е.В., Симуткин Г.Г., Иванова С.А.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Томск, e-mail: rla2003@list.ru

Проведено исследование распределения генотипов полиморфного варианта Cys23Ser гена рецептора 2С серотонина (HTR2C) у пациентов с депрессивными расстройствами в рамках F31-F34 (МКБ-10) и психически и соматически здоровых людей. Исследование распределения частот генотипов HTR2C в обследованных группах показало преобладание в обеих группах гомозиготного генотипа GG, наиболее редким был гомозиготный генотип CC. По частоте встречаемости аллелей в исследуемых группах преобладал аллель G. Статистический анализ полученных результатов выявил значимые различия в распределении гомозиготных генотипов CC и GG среди пациентов с депрессивными расстройствами и психически здоровых людей (X^2 = 2,899; p = 0,044; OR = 2,75). Показаны значимые различия в распределении частот аллелей C и G между группой пациентов с депрессивными расстройствами и здоровыми лицами (X^2 = 5,142; p = 0,012; OR = 2,012). Полиморфизм Cys23Ser гена рецептора 2С серотонина (HTR2C) вносит определенный вклад в эндофенотип депрессивных расстройств.

Ключевые слова: полиморфизм, рецептор серотонина 2С, HTR2C, депрессивные расстройства

POLYMORPHISM OF SEROTONIN 2C RECEPTOR GENE (HTR2C) IN PATIENTS WITH DEPRESSIVE DISORDERS

Levchuk L.A., Losenkov I.S., Vyalova N.M., Shmigol M.V., Lebedeva E.V., Simutkin G.G., Ivanova S.A.

Mental Health Research Institute SB RAMSci, Tomsk, e-mail: rla2003@list.ru

The study of genotypes distribution of the polymorphic variant Cys23Ser serotonin 2C receptor gene (HTR2C) in patients with depressive disorders in the F31-F34 (ICD-10) and mentally and physically healthy people. The investigation of the genotype frequencies showed predominance in both examined groups homozygous genotype GG of gene HTR2C, the homozygous genotype CC was the most rare. In the investigated groups prevailed allele G of serotonin 2C receptor gene (HTR2C). Statistical analysis of the results revealed a significant differences in the distribution of homozygous genotypes CC and GG) in patients with depressive disorders and mentally healthy people (X^2 = 2,899; p = 0,044; OR = 2,75). Significant differences were obtained in the distribution of alleles C and G between the group of patients with depressive disorders and healthy people (X^2 = 5,142; p = 0,012; OR = 2,012). Cys23Ser polymorphism in the 5-HT2C receptor responsible for the endophenotype of depressive disorders.

Keywords: polymorphism, serotonin 2C receptor HTR2C, depressive disorders

В последние годы особое место отводится изучению генеза депрессивных расстройств, что связано с ростом распространенности депрессивных расстройств во всех возрастных группах, увеличением их влияния на жизнь общества в целом, влиянием на трудоспособность, высокой степенью их коморбидности с соматическими заболеваниями, а также наибольшим среди психических расстройств риском суицидального поведения [2]. Однако, несмотря на высокое медико-социальное значение патологии аффективного спектра, до сих пор нет ясных представлений о причинах и механизмах развития депрессивных расстройств.

В настоящее время считается наиболее обоснованным, что ключевые патогенетические механизмы депрессивных расстройств связаны с нарушениями ряда нейрохимических систем, в том числе дисрегуляцией серотонинергической системы. Депрессивные расстройства сопровождаются уменьшением активности серотонинергической системы, а также взаимодействиями полиморфных локусов генов серотонинового обмена, детерминирующими предрасположенность к развитию аффективных расстройств [3]. Наследственная предрасположенность играет значительную роль в формировании психических расстройств, факторы социальной среды определяют факт возникновения психической дезадаптации, а форма реагирования, психопатологическая картина и течение заболевания определяются патологическим генотипом. В проведенных нами ранее исследованиях [4] показана ассоциация локуса T102C гена рецептора серотонина типа 2A 5-HTR2A с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций и локуса A-1438-G этого же гена с диссоциативными расстройствами.

Серотонинергическая система мозга представлена многочисленными нейронами ядер центрального серого вещества, шва ствола, среднего мозга и широкой сетью аксонов, проецирующихся в различ-

ные структуры головного и спинного мозга. 5-HT2C рецепторы обнаружены в наибольшем количестве в хориоидальном сплетении, гиппокампе, коре головного мозга, полосатом теле, черной субстанции. Обнаружение очень высоких уровней этих рецепторов в сосудистых сплетениях послужило основанием предположить, что они могут регулировать церебральную продукцию спинномозговой жидкости. Показано, что 2C рецепторы контролируют выброс других нейромедиаторов, в частности, норадреналина и допамина. HT2C рецепторы участвуют в регуляции настроения, тревоги, сна, аппетита, сексуальных функций, сердечно-сосудистой системы [9].

Показана ассоциация локуса Cys23Ser гена 5-HT2C с большим депрессивным и биполярным расстройством [12], суицидным поведением [14], тардивной дискинезией при шизофрении [8], алкоголизмом и опийной наркоманией [5]. Ген 5-HT2C является не только функциональным, но и позиционным геном-кандидатом суицидального поведения [1]. Недавно опубликованные результаты полногеномного сканирования свидетельствуют о функциональной значимости региона Xq25-26.1, в пределах которого локализован данный ген, для риска попыток суицида у лиц с униполярной депрессией [15].

Таким образом, дефицит серотонинергической медиации может быть важным патофизиологическим механизмом депрессии. Согласно K. Van Heeringen [13], депрессивное поведение является процессом, разворачивающимся при взаимодействии факторов, влияющих на черты личности, и факторов, влияющих на состояние личности, изменения серотонинергической системы могут представлять собой биологическую основу черт личности, предрасполагающих к депрессивным расстройствам.

Целью настоящей работы явилось изучение частот полиморфизма гена рецептора 2C серотонина (HTR2C) у пациентов с депрессивными расстройствами и психически здоровых лиц.

Материалы и методы исследования

Клинико-биологическое исследование было проведено в группе пациентов с текущей депрессией в рамках F31-F34, МКБ-10 (22 мужчины, средний возраст которых составил 53 ± 10,3 лет; 72 женщины, средний возраст этих пациентов составил 51,6 ± 10,6 лет). Далее эта группа будет именоваться «пациенты с депрессивными расстройствами». Пациенты с депрессивной симптоматикой проходили курс лечения в отделении аффективных состояний клиник НИИПЗ СО РАМН. Контрольную группу составили психически и соматически здоровые лица (29 мужчин, средний возраст – 42 ± 13,8 лет; 62 женщины, средний возраст которых 33 ± 13 лет), не имеющие хронических заболеваний и не стоящие на диспансерном учете, без признаков перенесенных острых инфекционных заболеваний на момент обследования.

Кровь для биологических исследований у пациентов и психически здоровых лиц забирали из локтевой вены, утром, натощак. Группа исследуемых сформирована из этнически русских лиц, не состоящих в кровном родстве.

Генетические исследования проводились согласно этическим принципам медицинской генетики, в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и правилами клинической практики в РФ, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Исследование проводилось на базе лаборатории клеточных и молекулярно-биологических исследований ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН (руководитель лаборатории – д-р мед. наук, профессор С.А. Иванова).

Для генотипирования использовали набор реагентов TaqMan® SNP Genotyping Assay фирмы Applied Biosystems (США). Определение аллельных вариантов гена HTR2C rs6318 проводили методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в реальном времени со специфическими праймерами, результаты реакции детектировали с помощью флуоресцентных Taq-man зондов, комплиментарных полиморфному участку ДНК CTAATTGGCCTATTGGTTTGGCAAT[C/G] TGATATTTCTGTGAGCCCAGTAGCA.

Амплификацию ДНК проводили в объеме реакционной смеси, равной 20 мкл и содержащей 1 мкл ДНК матрицы и 19 мкл реакционной смеси набора в следующем режиме: первичный прогрев и регистрация флуоресцентных сигналов – 30 с при 60 °C; начальная денатурация – 10 мин при 95 °C; затем 60 циклов: денатурация – 15 с при 95 °C; отжиг – 15 с при 60 °C для пар праймеров HTR2C rs6318; элонгация – 45 с при 60ºC; регистрация флуоресцентных сигналов – 15 с при 60 °C; после чего конечная элонгация и регистрация флуоресцентных сигналов в конечной точке – 30 с при 60 °C. Для проведения полимеразно-цепной реакции использовали Real-Time ДНК амплификатор «StepOnePlus» фирмы Applied Biosystems (США). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ SPSS для Windows, версия 15.0. Для проверки соответствия распределения частот генотипов исследуемого гена равновесному распределению Харди–Вейнберга использовался модифицированный критерий χ^2. Сравнение частот генотипов и аллелей анализируемых групп проводили с помощью критериев χ^2, Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Распределение частот генотипов в исследованных группах не подчиняется закону Харди–Вайнберга (таблица), что объясняется локализацией гена HTR2C на X хромосоме в регионе Xq24.

Распределение частот генотипов гена рецептора 2С серотонина (HTR2C) и соответствие распределению Харди–Вайнберга (χ^2) в исследуемых группах

Исследуемые группы	*N*	Генотипы			Аллели	
		CC (%)	CG (%)	GG (%)	C (%)	G (%)
Пациенты с депрессивными расстройствами	94	10 (10,6)	14 (14,9)	70 (74,5)	34 (18,1)	154 (81,9)
		χ^2 = 23,2; *P* = 0,0001				
Психически и соматически здоровые лица	91	4 (4,4)	10 (11)	77 (84,6)	18 (9,9)	164 (90,1)
		χ^2 = 10,4; P = 0,001				

Примечание. *N* – число обследованных, в скобках – частота встречаемости, %.

Исследование распределения частот генотипов HTR2C в обследованных группах показало преобладание гомозиготного генотипа GG, в группе лиц с депрессивными расстройствами частота GG составила 74,5%; в группе здоровых людей – 84,6%. Вторым по частоте встречаемости был гетерозиготный генотип (14,9 и 11% соответственно). Наиболее редким был гомозиготный генотип CC. В группе лиц с депрессивными расстройствами этот генотип обнаружен у 10,6% пациентов, в группе психически и соматически здоровых людей – 4,4%.

По частоте встречаемости аллелей в исследуемых группах преобладал аллель G, так, в группе лиц с депрессивными расстройствами частота этого аллеля составила 81,9%, в выборке здоровых людей – 90,1%. Минорный аллель C в группе пациентов составил 18,1%, в группе психически здоровых лиц – 9,9%.

Сравнительный анализ распределения частот генотипов полиморфного маркера гена рецептора 2С серотонина (HTR2C) представлен на рис. 1. Анализ результатов генотипирования по полиморфному локусу HTR2C не выявил статистических различий распределения генотипов между группой пациентов с депрессивными расстройствами и контролем (X^2 = 3,52; p = 0,17). При попарном сравнении частот генотипов в исследуемых группах обнаружены значимые различия в распределении гомозиготных генотипов CC и GG среди пациентов с депрессивными расстройствами и психически здоровых людей (X^2 = 2,899; p = 0,044). Показатель отношения шансов, которое показывает во сколько раз риск развития данной патологии выше у носителей определенного генотипа, составил OR = 2,75.

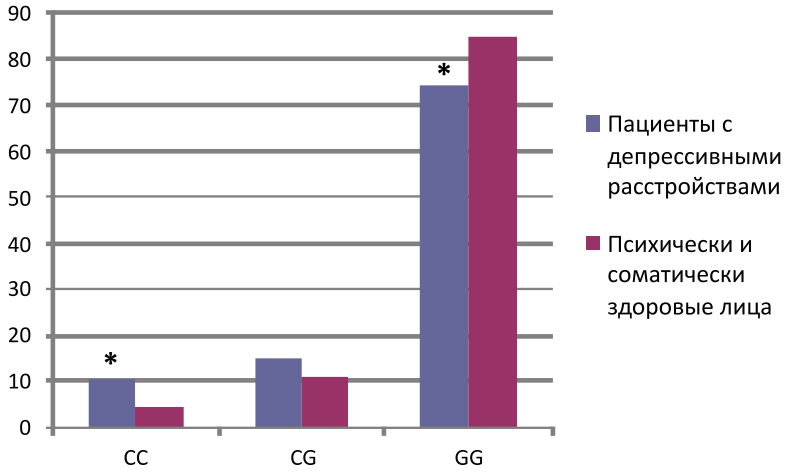


*Рис. 1. Сравнительный анализ распределения частот генотипов локуса HTR2C гена рецептора серотонина в исследуемых группах: * – p < 0,05 по сравнению с психически здоровыми лицами*

Оценка распределения частот аллелей гена HTR2C между исследуемыми выборками (рис. 2) показала значимые различия в распределении частот аллелей между группой пациентов с депрессивными расстройствами и здоровыми лицами (X^2 = 5,142; p = 0,012; OR = 2,012).

Таким образом, при исследовании полиморфизма гена рецептора 2С серотонина (HTR2C) выявлено значимое снижение частоты встречаемости гомозиготного генотипа GG и аллеля G среди пациентов с депрессивными расстройствами по сравнению с психически здоровыми лицами.

Известно, что экспрессия гена HTR2C с аллелем HTR2C*C в локусе rs6318 (Cys23Ser) приводит к образованию белка, имеющего в 2 раза более низкую аффинность к серотонину [11]. Исследование K. Iwamoto et al. [10] показало, что полиморфизм гена HTR2C участвует в патогенезе депрессии и действии антидепрессантов. B.H. Brummett et al. [6] заключили, что полиморфизм 5HTR2C ассоциирован с активацией гипоталамо-гипофизарной оси, зависимой от эмоционального стресса, психологических и физиологических особенностей, которые повышают риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и диабета 2 типа. Показано, что для жертв самоубийств женского пола характерно преобладание гомозиготного генотипа GG и аллеля G [14]. Показана ассоциация аллеля C с большим депрессивным и биполярным аффективным расстройством [12]. В исследовании H.M. Fentress [7] выявлена связь присутствия минорного аллеля C со сниженным уровнем бессонницы и наличием психосоматических заболеваний у пациентов с депрессивными расстройствами. Генотипирование по исследуемому локусу показало значимое повышение частоты минорного аллеля C в группе пациентов с депрессивными расстройствами по сравнению с психически здоровыми людьми. В связи с полученными результатами и данными современных исследований можно предположить существование непосредственной связи между полиморфизмом Cys23Ser и депрессивными расстройствами, однако необходимо учитывать факты взаимодействия генов и вклад каждого из них в развитие психических расстройств.

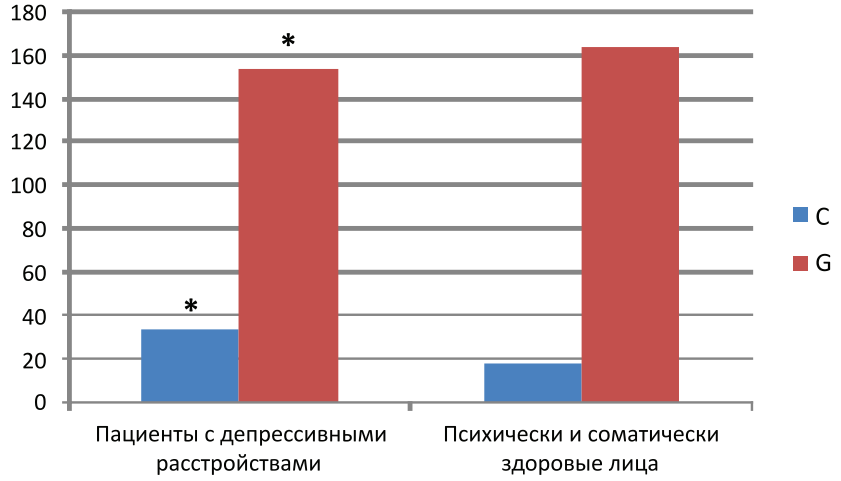


Рис. 2. Сравнительный анализ распределения частот аллелей локуса HTR2C гена рецептора серотонина в исследуемых группах:
** – p < 0,05 по сравнению с психически здоровыми лицами*

Заключение

В результате нашего исследования выявлено значимое повышение частоты встречаемости гомозиготного генотипа CC и минорного аллеля C гена рецептора 2C серотонина (HTR2C) среди пациентов с депрессивными расстройствами по сравнению с психически здоровыми людьми. Полученные результаты согласуются с данными исследований, проведенных в последние годы, и подтверждают участие серотонинергической системы в патогенезе депрессивных расстройств. В то же время депрессивные расстройства относятся к мультифакторным заболеваниям, развитие которых зависит от взаимодействия определенных комбинаций аллелей разных локусов и специфических воздействий факторов окружающей среды, и отдельные полиморфизмы вносят определенный вклад в эндофенотип депрессивных расстройств.

Работа выполнена при поддержке Российского гуманитарного научного фонда (проект № 11-36-00213) «Серотониновая система в модуляции агрессивного и депрессивного поведения: разработка новых подходов к прогнозированию, диагностике и лечению психических расстройств».

Список литературы

1. Гайсина А.А. Генетические факторы риска суицидального поведения / А.А. Гайсина, З.Л. Халилова, Э.К. Хуснутдинова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т.108. – № 1. – С. 87–91.

2. Краснов В.Н. Психосоматические аспекты расстройств аффективного спектра: клинические и организационные проблемы / В.Н. Краснов // Психические расстройства в общей медицине. – 2012. – № 2. – С. 12–15.

3. Левчук Л.А. Серотонинергическая система в патогенезе и терапии депрессивных расстройств (обзор литературы) / Л.А. Левчук, М.В. Шмиголь, С.А. Иванова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2012. – № 2. – С. 75–79.

4. Рядовая Л.А. Изучение полиморфных вариантов гена рецептора серотонина типа 2А 5-HTR2A при пограничных психических расстройствах / Л.А. Рядовая, Е.В. Гуткевич, О.М. Лаврушина, С.А. Иванова, В.Я. Семке // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2007. – № 4. – С. 12–15.

5. Фасхутдинова Г.Г. Молекулярно-генетическое изучение зависимости от психоактивных веществ: автореф. дис. … канд. биол. наук. – Уфа, 2010. – 24 с.

6. Brummett B.H. Cortisol responses to emotional stress in men: association with a functional polymorphism in the 5HTR2C gene / B.H. Brummett, C.M. Kuhn, S.H. Boyle, M.A. Babyak, I.C. Siegler, R.B. Williams // Biol Psychol. – 2012. – № 89. – Vol.1. – P. 94–98.

7. Fentress H.M. Pharmacological properties of the Cys23Ser single nucleotide polymorphism in human 5-HT2C receptor isoforms / H.M. Fentress, E. Grinde, J.E. Mazurkiewicz, J.R. Backstrom, K. Herrick-Davis and E. Sanders-Bush // The Pharmacogenomics Journal. – 2005. – № 5. – P. 244–254.

8. Hadithy A.F.Y. Al. Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia / Hadithy A.F.Y. Al, Ivanova S.A., Pechlivanoglou P., Semke A., Fedorenko O., Kornetova E., Ryadovaya L., Brouwers J.R.B.J., Wilffert B., Bruggeman R., Loonen A.J.M. // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. – 2009. – № 33. – P. 475–481.

9. Heisler L.K. Serotonin 5-HT2C receptors regulate anxiety-like behavior / L.K. Heisler, L. Zhou, P. Bajwa, J. Hsu, L.H. Tecott // Genes, Brain and Behaivior. – 2007. – № 6. – Vol. 5. – P. 491–496.

10. Iwamoto K. Altered RNA editing of serotonin 2C receptor in a rat model of depression / K. Iwamoto, N. Nakatani, M. Bundo, T. Yoshikawa, T. Kato // Neurosci Res. – 2005. – № 53. – Vol.1. – P. 69–76.

11. Lappalainen J.H. HTR2C Cys23Ser polymorphism in relation to CSF monoamine metabolite concentrations and DSM-III-R psychiatric diagnoses / J. Lappalainen, J.C. Long, M. Virkkunen, N. Ozaki, D. Goldman, M. Linnoila // Biol Psychiatry. – 1999. – № 46. – P. 821–826.

12. Massat I. HTR2C (Cys23Ser) polymorphism influences early onset in bipolar patients in a large European multicenter association study / I. Massat, B. Lerer, D. Souery, D. Blackwood, W. Muir, R. Kaneva, M.M. Noethen, L. Oruc, G.N. Papadamitriou, D. Dikeos, A. Serretti, F. Bellivier, J.L. Golmard, V. Milanova, J. Del-Favero, C. Van Broeckhoven, J. Mendlewicz // Mol. Psychiatry. – 2007. – № 12. – P. 797–798.

13. Van Heeringen K. The neurobiology of suicide and suicidality / K. Van Heeringen // Can J Psychiat. – 2003. – № 48 (5). – P. 292–300.

14. Videtic A. Promoter and functional polymorphisms of HTR2C and suicide victims // A. Videtic, T.T. Peternelj, T. Zupanc, J. Balazic, R. Komel // Genes Brain Behav. – 2009. – № 8. – Vol.5. – P. 541–545.

15. Zubenko G.S. Genome-wide linkage survey for genetic loci that affect the risk of suicide attempts in families with recurrent, early-onset, major depression / G.S. Zubenko, B.S. Maher, H.B. Hughes et al. // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. – 2004. – № 129 (1). – P. 47–54.

References

1. Gaysina A.A., Halilova Z.L., Husnutdinova E.K. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*, 2008, T.108, no.1, pp. 87–91.

2. Krasnov V.N. *Psihicheskie passtroystva v obschey meditsine*, 2012, no. 2, pp. 12–15.

3. Levchuk L.A., Shmigol M.V., Ivanova S.A. *Sibirskiy vestnik psihiatrii i narkologii*, 2012, no. 2, pp. 75–79.

4. Ryadovaya L.A., Gutkevich E.V., Lavrushina O.M., Ivanova S.A., Semke V.Y. *Sibirskiy vestnik psihiatrii i narkologii*, 2007, no. 4, pp. 12–15.

5. Faskhutdinova G.G. Molekulyarno-geneticheskoe izuchenie zavisimosti ot psikhoaktivnykh veschestv: Avtoref. dis. … kand. biol. nauk. Ufa, 2010. 24 p.

6. Brummett B.H. Cortisol responses to emotional stress in men: association with a functional polymorphism in the 5HTR2C gene / B.H. Brummett, C.M. Kuhn, S.H. Boyle, M.A. Babyak, I.C. Siegler, R.B. Williams // Biol Psychol. 2012. no. 89. Vol.1. pp. 94–98.

7. Fentress H.M. Pharmacological properties of the Cys23Ser single nucleotide polymorphism in human 5-HT_{2C} receptor isoforms / H.M. Fentress, E. Grinde, J.E. Mazurkiewicz, J.R. Backstrom, K. Herrick-Davis and E. Sanders-Bush // The Pharmacogenomics Journal. 2005. no. 5. pp. 244–254.

8. Hadithy A.F.Y. Al. Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia / Hadithy A.F.Y. Al, Ivanova S.A., Pechlivanoglou P., Semke A., Fedorenko O., Kornetova E., Ryadovaya L., Brouwers J.R.B.J., Wilffert B., Bruggeman R., Loonen A.J.M. // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 2009. no. 33. pp. 475–481.

9. Heisler L.K. Serotonin 5-HT_{2C} receptors regulate anxiety-like behavior / L.K. Heisler, L. Zhou, P. Bajwa, J. Hsu, L.H. Tecott // Genes, Brain and Behaivior. 2007. no. 6. Vol. 5. pp. 491–496.

10. Iwamoto K. Altered RNA editing of serotonin 2C receptor in a rat model of depression / K. Iwamoto, N. Nakatani, M. Bundo, T. Yoshikawa, T. Kato // Neurosci Res. – 2005. no. 53. Vol.1. pp. 69–76.

11. Lappalainen J.H. HTR2C Cys23Ser polymorphism in relation to CSF monoamine metabolite concentrations and DSM-III-R psychiatric diagnoses / J. Lappalainen, J.C. Long, M. Virkkunen, N. Ozaki, D. Goldman, M. Linnoila // Biol Psychiatry. 1999. no. 46. pp. 821–826.

12. Massat I. HTR2C (Cys23Ser) polymorphism influences early onset in bipolar patients in a large European multicenter association study / I. Massat, B. Lerer, D. Souery, D. Blackwood, W. Muir, R. Kaneva, M.M. Noethen, L. Oruc, G.N. Papadamitriou, D. Dikeos, A. Serretti, F. Bellivier, J.L. Golmard, V. Milanova, J. Del-Favero, C. Van Broeckhoven, J. Mendlewicz // *Mol. Psychiatry. 2007. no. 12. pp. 797–798.*

13. Van Heeringen K. The neurobiology of suicide and suicidality / *K. Van Heeringen //* Can J Psychiat. 2003. no. 48 (5). pp. 292–300.

14. Videtic A. Promoter and functional polymorphisms of HTR2C and suicide victims // A. Videtic, T.T. Peternelj, T. Zupanc, J. Balazic, R. Komel // Genes Brain Behav. 2009. no. 8. Vol. 5. pp. 541–545.

15. Zubenko G.S. Genome-wide linkage survey for genetic loci that affect the risk of suicide attempts in families with recurrent, early-onset, major depression / *G.S. Zubenko, B.S. Maher, H.B. Hughes et al.* // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2004. no. 129 (1). pp. 47–54.

Рецензенты:

Балашов П.П., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации;

Невидимова Т.И., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Работа поступила в редакцию 28.11.1012.

DOI : 10.31363/2313-7053-2019-4-1-95-97

Ассоциация полиморфных вариантов генов рецепторов серотонина, ферментов синтеза и метаболизма серотонина с депрессивным расстройством и клинической ремиссией

Вялова Н.М., Симуткин Г.Г.
Научно-исследовательский институт психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук

Резюме. В статье представлены результаты исследования возможных ассоциаций полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов и генов ферментов синтеза и метаболизма серотонина с депрессивными расстройствами и наличием клинической ремиссии. Показана ассоциация полиморфных вариантов rs130058 гена *HTR1B* и rs1176744 гена *HTR3B* с депрессивными расстройствами. С клинической ремиссией, оцененной по шкале CGI-S на 28-й день терапии, ассоциирован полиморфный вариант rs6298 гена *HTR1B,* а с ремиссией у женщин, оцененной по шкале HDRS-17, ассоциированы полиморфные варианты rs3813929 и rs1737429 гена *HTR2C.* Полученные данные подтверждают участие серотонинергической системы в патогенезе депрессивных расстройств.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, рецепторы серотонина, ферменты синтеза серотонина, полиморфизм генов.

Association of polymorphic variants of serotonin receptor genes, serotonin synthesis and metabolism enzymes genes with depressive disorder and clinical remission

Vyalova N.M., Simutkin G.G.
Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences

Summary. The article presents the results of studies of associations of polymorphic variants of serotonin receptor genes and serotonin synthesis and metabolism enzymes genes with depressive disorders and the presence of clinical remission. The associations of polymorphic variants rs130058 of *HTR1B* gene and rs1176744 of *HTR3B* gene with depressive disorders was shown. Clinical remission assessed according to the CGI-S scale on the 28th day of therapy, associated with the polymorphic variant rs6298 of *HTR1B* gene, with remission in women, evaluated according to the HDRS-17 scale, associated polymorphic variants rs3813929 and rs1737429 of *HTR2C* gene. The data obtained confirm the participation of the serotonergic system in the pathogenesis of depressive disorders.

Key words: depressive disorders, serotonin receptors, serotonin synthesis enzymes, gene polymorphism.

Актуальность. Аффективные расстройства являются серьезным социально-экономическим и медицинским вопросом для современного общества. Депрессия серьезно влияет на качества жизни и адаптационные возможности пациента. Данная патология ведет к тяжелым экономическим потерям, т.к. из всех психических расстройств с нетрудоспособностью, составляющих 30,8% случаев, депрессия приводит к инвалидности в 12% [2]. В настоящее время считается наиболее обоснованным, что ключевые патогенетические механизмы депрессивных расстройств связаны с нарушениями ряда нейрохимических систем, в том числе с дисрегуляцией серотонинергической системы [1, 3]. Депрессивные расстройства сопровождаются уменьшением активности серотонинергической системы, а также взаимодействиями полиморфных локусов генов серотонинового обмена, детерминирующими предрасположенность к развитию аффективных расстройств [5]. Поиск генетических маркеров, ассоциированных с развитием депрессивных расстройств и ответом на фармакотерапию, позволит разработать эффективные методы диагностики и лечения заболевания [4]. Целью настоящего исследования явилось выявление возможных ассоциаций полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов и генов ферментов синтеза и метаболизма нейромедиатора серотонина с депрессивными расстройствами и наличием клинической ремиссии.

Методы исследования. Обследованы 222 пациента с депрессивными расстройствами (168 женщин и 54 мужчины) с диагностированным текущим депрессивным эпизодом различной степени тяжести в рамках F32 и F33 по МКБ-10, в возрасте от 20 до 60 лет. Формирование групп, клиническая верификация диагноза выполнена на базе отделения аффективных состояний НИИ психического здоровья. Все испытуемые считали себя этническими русскими и являлись жителями Сибирского региона. У всех обследованных лиц было получено информированное согласие на проведение генетического исследования. Исследование проведено с соблюдением протокола, утвержденного локальным этическим комитетом НИИ психиче-

ского здоровья и в соответствии с Хельсинской Декларацией для экспериментов, включающих людей. Тяжесть депрессивных симптомов оценивалась по шкале Гамильтона (HDRS-17) и шкале Clinical Global Impression — Severity (CGI-S) (до начала и на 14-й и 28-й дни терапии). Наличие ремиссии оценивалось по шкале HDRS-17 (за наличие ремиссии принимался балл 7 и менее после 28 дней терапии) и шкале CGI-S (за наличие ремиссии принимался балл 2 и менее после 28 дней терапии). Группу контроля составили 147 психически и соматически здоровых доноров русской популяции Сибирского региона (Томск и Томская область) в возрасте от 20 до 60 лет.

Генотипирование образцов ДНК, выделенных из цельной крови, проводили с использованием MassARRAY® System (Agena Bioscience™), а также методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе Step One Plus™ Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США) с использованием наборов TaqMan1 Validated SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, США).

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы SPSS 20.0. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия ^{2}. Сравнение частот генотипов и аллелей в исследуемых группах проводили по критерию ^{2}. Различия считались достоверными при уровне значимости p<0,05. Для оценки связи полиморфизма с заболеванием вычисляли отношение шансов и доверительные интервалы для отношения шансов.

Результаты исследования. Изучены частоты встречаемости генотипов и аллей SNP генов семи серотониновых рецепторов: *HTR1A* (rs6295, rs1364043, rs1800042, rs10042486, rs749099), *HTR1B* (rs6298, rs6296, rs130058), *HTR2A* (rs6311, rs6312, rs6313, rs6314, rs7997012, rs1928040, rs9316233, rs222472), *HTR2C* (rs6318, rs5946189, rs569959, rs17326429, rs4911871, rs3813929, rs1801412, rs12858300), *HTR3A* (rs1062613, rs33940208, rs1176713), *HTR3B* (rs1176744), *HTR6* (rs1805054), *MAO-A* (rs6323, rs1137070), *TPH1* (rs1800532, rs7933505, rs684302), *TPH2* (rs7305115, rs4290270, rs1386494, rs1487278) в группах контроля и больных депрессией. Частоты генотипов исследуемых генов в изученной выборке соответствовали распределению Харди-Вайнберга. В связи с тем, что ген рецептора серотонина *HTR2C* локализован в Х-хромосоме и его наследование сцеплено с полом, ассоциации полиморфных вариантов гена были проанализированы отдельно у мужчин и женщин в группах контроля и больных депрессией.

Выявлены различия в частотах встречаемости генотипов и аллелей полиморфного варианта rs130058 гена *HTR1B*: генотип *T/T* чаще встречался в группе здоровых лиц (10,7%) по сравнению с группой больных с депрессивными расстройствами (3,6%) (OR=0,31,95%Cl=0,12-0,80) (p=0,033). Достоверные отличия в частотах встречаемости аллелей и генотипов показаны для полиморфного варианта rs1176744 гена *HTR3B*. У больных депрессивными расстройствами достоверно чаще встречался аллель *T* (14,7%), чем в группе контроля (7,5%) (OR=2,14, 95%Cl=1,26-3,63) (p=0,0004).

Далее изучено распределение аллелей и генотипов полиморфных вариантов исследуемых генов в группах пациентов с ремиссией и без таковой. Показано, что полиморфный вариант rs6298 гена *HTR1B* ассоциирован с клинической ремиссией, оцененной по шкале CGI-S. Аллель C (78,9%) и генотип C/C (63,4%) достоверно чаще встречались в группе нон-респондеров, чем в группе респондеров (68,0% и 44,9% соответственно, p<0,05). Полиморфные варианты rs3813929 и rs1737429 гена *HTR2C* ассоциированы с клинической ремиссией у женщин, оцененной по шкале HDRS-17.

Заключение. Проведенное исследование показывает ассоциацию полиморфных вариантов rs130058 гена *HTR1B* и rs1176744 гена *HTR3B* с депрессивными расстройствами. С клинической ремиссией, оцененной по шкале CGI-S на 28-й день терапии, ассоциирован полиморфный вариант rs6298 гена *HTR1B,* а с ремиссией у женщин, оцененной по шкале HDRS-17, ассоциированы полиморфные варианты rs3813929 и rs1737429 гена *HTR2C*. Полученные результаты подтверждают участие серотонинергической системы в патогенезе депрессивных расстройств.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №17-29-02205.

Литература/References

1. *Левчук Л.А., Лосенков И.С., Вялова Н.М., Шмиголь М.В., Лебедева Е.В., Симуткин Г.Г., Иванова С.А. Ассоциация полиморфизма гена рецептора серотонина 2С (HTR2C) с депрессивными расстройствами. Фундаментальные исследования. 2013;1(2): 299-303. [Levchuk L., Losenkov I., Vyalova N., Shmigol M., Lebedeva E., Simutkin G., Ivanova S. Polymorphism of serotonin 2C receptor gene (HTR2C) in patients with depressive disorders. Fundamental'nye issledovaniya. 2013;1(2): 299-303. (in Russ.).]*
2. *Смулевич А.Б. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство»; 2015. [Smulevich A.B. Depressii pri psihicheskih i somaticheskih zabolevaniyah. 4-e izd., pererab. i dop. M.: OOO «Izdatel'stvo «Medicinskoe informacionnoe agenstvo»; 2015. (in Russ.).]*
3. *Golimbet VE, Volel' BA, Dolzhikov AV, Korovaitseva GI, Isaeva MI. Association of 5-HTR2A and 5-HTR2C serotonin receptor gene polymorphisms*

with depression risk in patients with coronary heart disease. Bull Exp Biol Med. 2014;156(5):680-683. doi: 10.1007/s10517-014-2424-1.

4. *Saltiel PF, Silvershein DI. Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015;11:875-888. doi: 10.2147/NDT.S73261*
5. *Vyalova NM, Pozhidaev IV, Osmanova DZ, Simutkin GG, Ivanova SA, Bokhan NA. Association of polymorphic variants of PIP5K2A and HTR2C genes with response to antidepressant therapy of patients with a current depressive episode. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2017;117(5):58-61. doi: 10.17116/jnevro20171175158-61*

Сведения об авторах

Вялова Наталья Михайловна — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии Научно-исследовательского института психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. E-mail: Natarakitina@yandex.ru

Симуткин Герман Геннадьевич — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения аффективных состояний Научно-исследовательского института психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. E-mail: ggsimutkin@gmail.com

DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-54-59

Оригинальная статья

Генетические предикторы развития вегетативной дисфункции

К.А. Газенкампф ✉, Е.А. Доморацкая, Д.В. Дмитренко

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить ассоциацию носительства rs6318 гена *HTR2C*, rs6313 гена *HTR2A*, rs4680 гена *COMT*, rs3785143 гена *SLC6A2*, rs1799913 гена *TPH1*, rs7997012 гена *HTR2A* с развитием невротических расстройств у лиц юношеского возраста, проживающих в Красноярском крае.

Дизайн: сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 133 клинически здоровых добровольца. Возраст участников варьировал от 16 до 24 лет. Молекулярно-генетические исследования проведены на базе лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Произведены психологическое тестирование с использованием опросника депрессивной симптоматики Бека, шкалы социально-ситуативной тревоги О. Кондаша в модификации А.М. Прихожана, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии, а также исследование ассоциации носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) rs7997012 гена *HTR2A*, rs6318 гена *HTR2C*, rs6313 гена *HTR2A*, rs4680 гена *COMT*, rs3785143 гена *SLC6A2*, rs1799913 гена *TPH1* с невротическими нарушениями (тревожностью и субклинической депрессией).

Результаты. По данным многофакторного анализа, выявлена ассоциация носительства аллеля G гена *COMT* (отношение шансов (ОШ) = 2,784; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,291–6,001; χ^2 = 6,986; p = 0,009) и генотипа AG (ОШ = 2,208; 95% ДИ: 1,032–4,724; χ^2 = 16,716; p < 0,001) с субклинической депрессией по суммарному показателю шкалы Бека. Носительство генотипа CC rs1799913 гена *TPH1* повышает риск учебной тревожности в 3 раза (ОШ = 3,011; 95% ДИ: 1,138–7,967; χ^2 = 7,622; p = 0,023).

Заключение. Носительство аллеля G и генотипа AG rs4680 гена *COMT* ассоциировано с субклинической депрессией, а носительства генотипа CC rs1799913 гена *TPH1* повышает риск учебной тревожности в 3 раза. Таким образом, ОНВ данных генов можно рассматривать как предикторы невротических расстройств, значимые уже на субклиническом уровне.

Ключевые слова: ген *COMT*, ген *TPH1*, тревога, депрессия, невротические расстройства.

Для цитирования: Газенкампф К.А., Доморацкая Е.А., Дмитренко Д.В. Генетические предикторы развития вегетативной дисфункции. Доктор.Ру. 2023;22(6):54–59. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-54-59

Original Paper

Genetic Predictors of the Development of Autonomic Dysfunction

K.A. Gazenkampf ✉, E.A. Domoratskaya, D.V. Dmitrenko

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

ABSTRACT

Aim: To study the association of the *HTR2C* gene rs6318, rs6313 of the *HTR2A* gene, rs4680 of the *COMT* gene, rs3785143 of the *SLC6A2* gene, rs1799913 of the *TPH1* gene, rs7997012 of the *HTR2A* gene with the development of neurotic disorders in young people living in the Krasnoyarsk Territory.

Design: A comparative study.

Materials and methods. The study included 133 clinically healthy volunteers. The age of the participants ranged from 16 to 24 years. Molecular genetic studies were carried out on the basis of the Laboratory of Medical Genetics of the V.F. Voino-Yasenetsky Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Psychological testing was performed using the questionnaire of depressive symptoms of Beck, the scale of socio-situational anxiety of O. Kondash in the modification of A.M. Parishioner, Hospital scale of anxiety and depression, as well as carrier study of the association of single nucleotide variants (ONV) rs7997012 of the *HTR2A* gene, rs6318 of the *HTR2C* gene, rs6313 of the *HTR2A* gene, rs4680 of the *COMT* gene, rs3785143 of the *SLC6A2* gene, rs1799913 of the *TPH1* gene with neurotic disorders (anxiety and subclinical depression).

Results. According to multivariate analysis, the association of the *COMT* G gene allele carrier (odds ratio (OR) = 2.784; 95% confidence interval (CI): 1.291–6.001; χ^2 = 6.986; p = 0.009) and the AH genotype (OR = 2,208; 95% CI: 1,032–4,724; χ^2 = 16.716; p < 0.001) with subclinical depression according to the total index of the Beck scale. Carrying the SS genotype of the rs1799913 *TRN1* gene increases the risk of learning anxiety by 3 times (OR = 3.011; 95% CI: 1.138–7.967; χ^2 = 7.622; p = 0.023).

Conclusion. The carriage of the G allele and the rs4680 genotype and AG of the *COMT* gene is associated with subclinical depression, and the carriage of the SS genotype of the rs1799913 *TRN1* gene increases the risk of learning anxiety by 3 times. Thus, the ONV of these genes can be considered as predictors of neurotic disorders, significant already at the subclinical level.

Keywords: COMT gene, *TRN1* gene, anxiety, depression, neurotic disorders.

For citation: Gazenkampf K.A., Domoratskaya E.A., Dmitrenko D.V. Genetic predictors of the development of autonomic dysfunction. Doctor.Ru. 2023;22(6):54–59. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-54-59

✉ Газенкампф Кирилл Александрович / Gazenkampf, K.A. — E-mail: hassenkampf@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС) является распространенным заболеванием [1]. Симптомы вегетативных нарушений обширны, разнообразны и часто неспецифичны. Только у 10–25% пациентов вегетативная дисфункция диагностируется при первом посещении, у остальных она может быть выявлена лишь годы спустя [2].

В структуре ВНС выделяют два анатомически и функционально различных структурных отдела: сегментарный, представленный периферическими вегетативными нервами и сплетениями, боковыми рогами спинного мозга и вегетативными ядрами ствола мозга, и надсегментарный, представленный верхними отделами ствола мозга, гипоталамусом, лимбической системой и ассоциативной корой больших полушарий головного мозга. При этом если функции сегментарного отдела в большей степени ограничиваются поддержанием гомеостаза покоя, то надсегментарный отдел отвечает преимущественно за адаптационно-компенсаторные реакции организма [3].

Клинически вегетативные нарушения можно разделить на три синдрома [4].

1. Синдром периферической вегетативной недостаточности, возникающий при поражении боковых рогов спинного мозга, вегетативных ганглиев, периферических нервных волокон. Клинически он проявляется патологией со стороны внутренних органов, чаще всего ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.

2. Ангиотрофоалгический синдром, возникающий из-за повреждения вегетативных волокон крупных периферических нервов и проявляющийся в основе своей в виде локальных вегетативных расстройств в конечностях (трофических расстройств, изменения окраски и тургора кожи, отеков).

3. Психовегетативный синдром являет собой полисистемные вегетативные расстройства, возникающие в результате нарушения функций надсегментарного отдела ВНС под воздействием психических стрессоров [4].

Тревога и расстройства, связанные со стрессом, относятся к числу наиболее распространенных невротических нарушений. Хотя исследования семей и близнецов показывают, что и генетические факторы, и факторы окружающей среды играют важную роль в их этиологии, генетические основы тревожных и связанных со стрессом расстройств изучены недостаточно [5].

Повышенная тревожность способствует изменению тонуса симпатической нервной системы, повышает прессорные реакции, выброс катехоламинов, что вызывает дисбаланс в ВНС. Дисбаланс в состоянии отделов ВНС наблюдается при различных заболеваниях, его сопровождают и другие изменения функционального и морфологического характера, что приводит к ухудшению самочувствия больных, а в итоге — к снижению качества жизни и развитию нарушений в психоэмоциональной сфере [6].

В настоящее время несомненный интерес представляют поиск и изучение генетических предикторов развития невротических нарушений, в частности тревожно-депрессивных расстройств.

Предполагается, что ключевую роль в появлении депрессии играет дисфункция моноаминов (серотонина, дофамина и норэпинефрина) — нейромедиаторов нейротрансмиттерных систем мозга человека [7].

Серотонинергическая система имеется большое значение в регуляции социального поведения. Носительство однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов, ответственных за обмен серотонина, в том числе генов *HTR2C* и *HTR2A*, может обусловливать развитие депрессии и повышенной тревожности [8].

Одним из кандидатов в предикторы развития депрессивных расстройств является ген, кодирующий 2С рецептор серотонина, также имеющий ассоциации с реакцией кортизола и поведенческими изменениями [9].

В ряде исследований показано, что носители аллеля С гена *HTR2C* имеют более сфокусированный аффект в ответ на стресс, неадаптивные реакции на стресс [10] и более высокий риск развития рецидивирующей депрессии и биполярного расстройства [11].

Однако исследования взаимосвязи носительства ОНВ генов, кодирующих нейротрансмиттеры и/или их рецепторы, с развитием невротических проявлений вегетативных нарушений у жителей Восточной Сибири ранее не проводились.

Цель исследования: изучить ассоциацию носительства rs6318 гена *HTR2C*, rs6313 гена *HTR2A*, rs4680 гена *COMT*, rs3785143 гена *SLC6A2*, rs1799913 гена *TPH1*, rs7997012 гена *HTR2A* с развитием невротических расстройств у лиц юношеского возраста, проживающих в Красноярском крае.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (протокол № 64/2015).

В исследование включены 133 клинически здоровых добровольца-европеоида, проживающих на территории Красноярского края. Возраст участников варьировал от 16 до 24 лет.

Молекулярно-генетические исследования проведены на базе лаборатории медицинской генетики (д. м. н., доцент Д.В. Дмитренко) ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

Произведено психологическое тестирование с использованием опросника депрессивной симптоматики Бека, шкалы социально-ситуативной тревоги О. Кондаша в модификации А.М. Прихожана, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии.

Изучены ассоциации носительства ОНВ rs7997012 гена *HTR2A*, rs6318 гена *HTR2C*, rs6313 гена *HTR2A*, rs4680 гена *COMT*, rs3785143 гена *SLC6A2*, rs1799913 гена *TPH1* с невротическими нарушениями (тревожностью и субклинической депрессией).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 7.0 (StatSoft, США). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота носительства ОНВ генов *HTR2A*, *HTR2A*, *HTR2C*, *TPH1*, *SLC6A2*, *COMT* у лиц юношеского возраста, проживающих в Красноярском крае, приведена в *таблице 1*.

Частота носительства исследуемых ОНВ генов *HTR2A*, *TPH1*, *SLC6A2*, *COMT* у лиц юношеского возраста, проживающих в Красноярском крае, соответствует закону равновесия Харди — Вайнберга.

Частота носительства изучаемых ОНВ генов в мире представлена в *таблице 2*.

У жителей Красноярского края выявлена более высокая частота носительства гомозиготного генотипа AA rs7997012 и генотипа GG rs6313 гена *HTR2A* в сравнении с таковой в общемировой популяции в целом (21,39 против 9,7%; 46,72 против 20,4% соответственно). Распределение носительства полиморфных вариантов генов rs6318 гена *HTR2C*,

Таблица 1 / Table 1

Частота носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов *HTR2A*, *HTR2A*, *HTR2C*, *TPH1*, *SLC6A2*, *COMT* у лиц юношеского возраста — жителей Красноярского края

The rate of carrier status of single nucleotide variant of genes *HTR2A*, *HTR2A*, *HTR2C*, *TPH1*, *SLC6A2*, *COMT* in adolescent residents of the Krasnoyarsk Territory

ОНВ	Генотип	Количество, n (%)	Равновесие Харди — Вайнберга, χ^2, p
rs4680 гена *COMT*	AA	41 (29,93)	0,0282 p = 0,866
	AG	67 (48,91)	
	GG	29 (21,16)	
rs3785143 гена *SLC6A2*	CC	101 (73,72)	0,0247 p = 0,875
	CT	33 (24,09)	
	TT	3 (2,19)	
rs1799913 гена *TPH1*	AA	25 (18,38)	3,695 p = 0,054
	AC	79 (58,09)	
	CC	32 (23,53)	
rs7997012 гена *HTR2A*	AA	89 (21,39)	0,3837 p = 0,535
	AG	200 (48,08)	
	GG	127 (30,53)	
rs6313 гена *HTR2A*	AA	14 (10,22)	0,0055 p = 0,940
	AG	59 (43,07)	
	GG	64 (46,72)	
rs6318 гена *HTR2C*	CC	14 (3,37)	10,7499 p = 0,001
	GC	77 (18,51)	
	GG	325 (78,13)	

rs4680 гена *COMT*, rs3785143 гена *SLC6A2* у жителей Красноярского края сопоставимо с показателями мировых исследований [13].

По данным многофакторного анализа, найдена ассоциация носительства аллеля G гена *COMT* (отношение шансов (ОШ) = 2,784; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,291–6,001; χ^2 = 6,986; p = 0,009) и генотипа AG (ОШ = 2,208; 95% ДИ: 1,032–4,724; χ^2 = 16,716; p < 0,001) с субклинической депрессией по суммарному показателю шкалы Бека (*табл. 3*).

Таблица 2 / Table 2

Частота носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов *HTR2A*, *HTR2A*, *HTR2C*, *TPH1*, *SLC6A2*, *COMT* в мире [12]

The rate of carrier status of single nucleotide variant of genes *HTR2A*, *HTR2A*, *HTR2C*, *TPH1*, *SLC6A2*, *COMT* worldwide [12]

ОНВ	Генотип	Количество, %	Равновесие Харди — Вайнберга, χ^2, p
rs4680 гена *COMT*	AA	24,8	0,611 p = 0,434
	AG	46,0	
	GG	29,2	
rs3785143 гена *SLC6A2*	CC	82,3	0,942 p = 0,331
	CT	17,7	
	TT	0	
rs7997012 гена *HTR2A*	AA	9,7	1,607 p = 0,204
	AG	51,6	
	GG	38,7	
rs6313 гена *HTR2A*	AA	27,4	0,241 p = 0,623
	AG	52,2	
	GG	20,4	
rs6318 гена *HTR2C*	CC	9,2	23,896 p = 0,000001
	GC	13,8	
	GG	76,9	

Носительство генотипа CC rs1799913 гена *TPH1* повышает риск учебной тревожности в 3 раза (ОШ = 3,011; 95% ДИ: 1,138–7,967; χ^2 = 7,622; p = 0,023) (*табл. 4*).

Статистически значимые ассоциации носительства ОНВ rs7997012 гена *HTR2A*, rs6318 гена *HTR2C*, rs6313 гена *HTR2A*, rs3785143 гена *SLC6A2* с тревожностью и субклинически значимой депрессией, по данным многофакторного анализа, отсутствуют (p > 0,05).

Таблица 3 / Table 3

Ассоциация носительства генотипов и аллелей гена *COMT* с уровнем депрессивной симптоматики

The correlation between the carrier status of *COMT* genotypes and alleles and the level of depression symptoms

Аллель, генотип	Контрольная группа (n = 40)	Основная группа (n = 93)	χ^2	P	Отношение шансов	95% доверительный интервал
A 15/57	0,36	0,61	6,986	0,009	0,359	0,166–0,774
G 26/36	0,64	0,39			2,784	1,291–6,001
AA 2/37	0,05	0,40	16,716	< 0,001	0,079	0,018–0,350
AG 25/40	0,62	0,43			2,208	1,032–4,724
GG 13/16	0,33	0,17			2,317	0,987–5,438
PXB	4,963 (p = 0,025)	0,814 (p = 0,366)	–			

Примечание. Здесь и в таблице 4 больные разделены на группы с наличием или отсутствием депрессивной симптоматики.

Note. Here and Table 4: patients are divided into groups presenting with or not presenting with depression symptoms.

Таблица 4 / Table 4

Ассоциация носительства генотипов и аллелей гена *TPH1* с уровнем учебной тревожности

The correlation between the carrier status of *TPH1* genotypes and alleles and the level of academic anxiety

Аллель, генотип	Контрольная группа (n = 85)	Основная группа (n = 47)	χ^2	P	Отношение шансов	95% доверительный интервал
A 35/27	0,41	0,57	3,217	0,073	0,518	0,251–1,067
C 50/20	0,59	0,43			1,928	0,937–3,969
AA 11/13	0,13	0,28	7,622	0,023	0,388	0,158–0,956
AC 48/28	0,56	0,60			0,880	0,427–1,814
CC 26/6	0,31	0,13			3,011	1,138–7,967
PXB	2,334 (p = 0,126)	2,244 (p = 0,134)	–			

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами обнаружена ассоциация носительства аллеля G и генотипа AG гена *COMT* с субклинической депрессией по суммарному показателю шкалы Бека, что подтверждает значимость носительства полиморфных вариантов данного гена в формировании депрессии, и это согласуется с результатами других авторов. [14–22].

В открытой популяции населения 25–44 лет при случайной выборке из 224 мужчин и 217 женщин среди носителей генотипа G/G гена *COMT* высокий уровень депрессии встречался чаще, чем у носителей генотипа A/A. У последних высокий уровень депрессии наблюдался реже, чем у носителей генотипа G/A и носителей всех генотипов в целом. У носителей аллеля G более часто был высокий уровень депрессии, чем у носителей аллеля A [14].

Большое внимание уделяется связи rs6480 гена *COMT* и стресса как наиболее значимой. В исследовании T.O. Watanabe и соавт. (2017) показано, что носители генотипа AA более подтвержены и чувствительны к стрессовым факторам в детском и юношеском возрасте, что впоследствии приводит к стрессовым реакциям в более зрелом возрасте [16].

L. Ahmadi (2018) представил данные об ассоциации rs4680 гена *COMT* с шизофренией и биполярным расстройством I типа [23]. Однако большинство исследователей отмечают связь данного ОНВ с тревожно-депрессивными расстройствами. Так, носительство аллеля A значительно увеличивает риск депрессии [14, 17].

Однако поскольку в нашей выборке, в отличие от других исследований, находились люди с субклиническими проявлениями тревоги, значимая ассоциация гена *COMT* с тревожными расстройствами не обнаружена.

Гетерозиготное носительство rs4680 гена *COMT* может выступать в роли фактора риска склонности к агрессивному поведению, что показано в исследовании носительства различных генов у 205 добровольцев в возрасте 12–19 лет. Это может иметь особенное значение у лиц юношеского возраста, т. к. агрессивное поведение в юношеском возрасте может усугубиться в будущем, приводя к проявлению более серьезного насилия [18, 19].

Социальная изоляция значительно повышает риск агрессивного поведения [20]. Носители аллеля A гена *COMT* более остро реагируют на социальную изоляцию и проявляют более сильную агрессию [21]. Напротив, социальная интеграция снижает риск агрессивных проявлений [22].

При исследовании генетических предикторов развития депрессий обращает на себя внимание rs1799913 гена *TPH1*. Показана роль триптофангидроксилазы в созревании серотониновых нейронов в головном мозге [24].

В качестве важнейшего регулятора нервной системы выступает дофамин, от которого зависят поведение, вознаграждение [25], принятие решений [26], мотивация, эмоции [18], а также регуляция психомоторных функций [23].

Носительство генотипов CC и CA гена *TPH1* связано с более высоким риском депрессивных эпизодов и различными видами зависимостей [27]. В исследуемой нами когорте показано статистически значимое усиление учебной тревожности у носителей генотипа CC.

Ген *HTR2C* является чрезвычайно важной мишенью для лекарств, используемых при лечении ряда психических расстройств, включая депрессию [10]. Кроме того, носительство rs6318 гена *HTR2C* связано с нарушением ответа на стресс и развитием депрессии, тяжестью депрессии и ответом на лечение фармакологическими антидепрессантами, стресс-индуцированным высвобождением дофамина. Существует ассоциация полиморфизма гена, кодирующего рецептор серотонина 2C, с депрессией и показателями качества жизни у пациентов перед операцией коронарного шунтирования [28].

В исследовании B.H. Brummett и соавт. (2012) показано, что носители аллелей C и G гена *HTR2C* имеют равные стартовые уровни кортизола. У носителей аллеля G гена *HTR2C* ниже уровень кортизола в крови, выделяющегося в ответ на стресс, грусть или гнев, и они испытывают менее сильный гнев и более слабые симптомы депрессии. Предположена также связь между увеличением экспрессии гена *HTR2C* и более высокой реактивностью амигдалы [29]. Таким образом, носительство аллеля C может способствовать риску возникновения депрессии как самостоятельно, так и при сочетании с жизненным стрессом, и представлять клиническую значимость для ранней диагностики депрессии [10].

Показан и более высокий уровень тревожности у носителей аллеля C rs6318 гена *HTR2C* как в группе пациентов с шизофренией, так и у психически здоровых лиц [30].

Серотониновые рецепторы 2A типа (*5-HT2AR*) являются важным звеном в патогенезе различных невротических расстройств. Однако вклад носительства разных ОНВ гена *HTR2A* в развитие депрессии носит противоречивый характер [13, 31].

Носительство ОНВ rs7997012, расположенного в интроне гена *HTR2A*, значимо ассоциаиировано с эффективностью лечения циталопрамом и риском суицида при наличии эпизодов сексуального или физического насилия в детстве [32].

Однако при сравнении здоровых людей и пациентов с депрессией, в том числе с тяжелым депрессивным расстройством, в корейской, японской и финской популяциях какие-либо значимые связи развития депрессий с носительством ОНВ гена *HTR2A* не выявлены [33].

Носительство ОНВ rs6313, rs6314, rs7997012 гена *HTR2A* среди 197 здоровых испытуемых европейского происхождения статистически значимо не влияло на плотность *5-HT2A* рецепторов в коре головного мозга, по данным позитронно-эмиссионной томографии [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Носительство аллеля G и генотипа AG rs4680 гена *COMT* ассоциировано с субклинической депрессией, а носительство генотипа CC rs1799913 гена *TPH1* повышает риск учебной тревожности в 3 раза. Таким образом, ОНВ данных генов можно рассматривать как предикторы невротических расстройств, значимые уже на субклиническом уровне.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Газенкампф К.А. — обзор литературы, сбор и обработка данных, интерпретация полученных результатов, написание статьи; Доморацкая Е.А. — проведение и интерпретация полимеразной цепной реакции; Дмитренко Д.В. — научное руководство работой, помощь в интерпретации данных, корректировка и утверждение статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Gazenkampf, K.A. — literature review, data collection and processing, interpretation of the results obtained, writing the article; Domoratskaya, E.A. — conducting and interpreting the polymerase chain reaction; Dmitrenko, D.V. — scientific guidance, assistance in data interpretation, correction and approval of the article.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Исследование проведено в рамках комплексной темы «Менеджмент орфанных заболеваний» № АААА-А19-119031990004-3.

The study was conducted within the framework of the complex topic "Management of orphan diseases" No. AAAA19-119031990004-3.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 64/2015. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

The study was approved by the local ethics committee of Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, protocol No. 64/2015. All patients signed Informed Consent Form for the participation in the study.

Об авторах / About the authors

Газенкампф Кирилл Александрович / Gazenkampf, K.A. — ассистент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5845-7212. E-mail: hassenkampf@mail.ru

Доморацкая Екатерина Алексеевна / Domoratskaya, E.A. — младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7953-2336. https://orcid.org/0000-0001-9946-2878. E-mail: e.domorats@yandex.ru

Дмитренко Диана Викторовна / Dmitrenko, D.V. — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9180-6623. https://orcid.org/0000-0003-4639-6365. E-mail: mart2802@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Guidolin D., Anderlini D., Maura G., Marcoli M. et al. A new integrative theory of brain-body-ecosystem medicine: from the Hippocratic holistic view of medicine to our modern society. Int. J. Environ Res. Public Health. 2019;16(17):3136. DOI: 10.3390/ijerph16173136*
2. *Воробьёва О.В. Психогенно обусловленная вегетативная дисфункция: диагностика и лечение «трудных» симптомов. Нервные болезни. 2017;3:12–18. Vorobeva O.V. Psychogenic vegetative dysfunction: diagnosis and treatment of "difficult" symptoms. Journal of Nervous Diseases. 2017;3:12–18. (in Russian)*
3. *Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А., Корнишина Т.Л. Вегето-сосудистая дистония у детей и подростков. Клинико-психофизиологические проявления и терапия. Практика педиатра. 2019;3:17–21. Chutko L.S., Surushkina S.Yu., Yakovenko E.A., Kornishina T.L. Vegetative-vascular dystonia in children and adolescents. Clinical and psychophysiological manifestations and therapy. Pediatrician's Practice. 2019;3:17–21. (in Russian)*
4. *Балашова М.Е., Шеметова Г.Н., Губанова Г.В. Оценка поведенческих факторов риска хронических неинфекционных заболеваний у студентов медицинского вуза. Саратовский научно-медицинский журнал. 2019;15(2):342–7. Balashova M.E., Shemetova G.N., Gubanova G.V. Assessment of behavioral risk factors for chronic non-communicable diseases among medical students. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2019;15(2):342–7. (in Russian)*
5. *Колюбаева С.Н., Иванов А.М., Протасов О.В., Криворучко А.Б. и др. Генетические предикторы регуляции активности стресс-системы. Доклады Российской военно-медицинской академии. 2020;39(2):35–45. Kolyubaeva S.N., Ivanov A.M., Protasov O.V., Krivoruchko A.B. et al. Genetic predictors of regulation of the activity of a stress-system. Russian Military Medical Academy Reports. 2020;39(2):35–45. (in Russian). DOI: 10.17816/rmmar60321*
6. *Burcusa S.L., Iacono W.G. Risk for recurrence in depression. Clin. Psychol. Rev. 2007;27(8):959–85. DOI: 10.1016/j.cpr.2007.02.005*
7. *Левчук Л.А., Шмиголь М.В., Иванова С.А. Серотонинергическая система в патогенезе и терапии депрессивных расстройств (обзор литературы). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2012;2(71):75–9. Levchuk L.A., Shmigol M.V.,*

Ivanova S.A. Serotonergic system in pathogenesis and therapy of depressive disorders (review). Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2012;2(71):75–9. (in Russian)
8. Brummett B.H., Kuhn C.M., Boyle S.H., Babyak M.A. et al. Cortisol responses to emotional stress in men: association with a functional polymorphism in the 5HTR2C gene. Biol. Psychol. 2012;89(1):94–8. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2011.09.013
9. Левчук Л.А., Лосенков И.С., Вялова Н.М., Шмиголь М.В. и др. Ассоциация полиморфизма гена рецептора серотонина 2C (HTR2C) с депрессивными расстройствами. Фундаментальные исследования. 2013;1–2:299–303. Levchuk L.A., Losenkov I.S., Vyalova N.M., Shmigol M.V. et al. Polymorphism of serotonin 2C receptor gene (HTR2C) in patients with depressive disorders. Fundamental Research. 2013;1–2:299–303. (in Russian)
10. Avery B.M., Vrshek-Schallhorn S. Nonsynonymous HTR2C polymorphism predicts cortisol response to psychosocial stress I: effects in males and females. Psychoneuroendocrinology. 2016;70:134–41. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.12.023
11. Алфимова М.В., Голимбет В.Е., Коровайцева Г.И., Абрамова Л.И. и др. Ассоциация полиморфизма Cys23Ser гена рецептора серотонина 2C с социальным поведением у больных шизофренией и здоровых. Генетика. 2015;51(2):242–7. Alfimova M.V., Golimbet V.E., Korovaitseva G.I., Abramova L.I. et al. Association between serotonin receptor 2C gene Cys23Ser polymorphism and social behavior in schizophrenia patients and healthy individuals. Russian Journal of Genetics. 2015;51(2):242–7. (in Russian). DOI: 10.7868/S0016675815010026
12. International HapMap Consortium. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. Nature. 2007;449(7164):851–61.
13. Atan Y., Akbaba M., Kul S., Tataroğlu Z. et al. Does the serotonin receptor gene (rs6313 and rs6314) polymorphism have a role in suicidal attempts? J. Forensic Leg. Med. 2018;56:32–6. DOI: 10.1016/j.jflm.2018.03.006
14. Lin C.-H., Chaudhuri K.-R., Fan J.-Y., Ko C.-I. et al. Depression and catechol-O-methyltransferase (COMT) genetic variants are associated with pain in Parkinson's disease. Sci. Rep. 2017;7(1):6306. DOI: 10.1038/s41598-017-06782-z
15. Bernegger A., Kienesberger K., Carlberg L., Swoboda P. et al. The impact of COMT and childhood maltreatment on suicidal behaviour in affective disorders. Sci. Rep. 2018;8(1):692. DOI: 10.1038/s41598-017-19040-z
16. Watanabe T., Ishiguro S., Aoki A., Ueda M. et al. Genetic polymorphism of 1019C/G (rs6295) promoter of serotonin 1A receptor and catechol-o-methyltransferase in panic disorder. Psychiatry Investig. 2017;14(1):86–92. DOI: 10.4306/pi.2017.14.1.86
17. Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О., Максимов В.Н. и др. Ассоциация полиморфного маркера Val158Met rs4680 гена COMT с депрессией в открытой популяции 25–44 лет (международная программа ВОЗ MONICA, эпидемиологическое исследование). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):19–25. Gafarov V.V., Gromova E.A., Panov D.O., Maximov V.N. et al. Association of polymorphic marker Val158Met of COMT gene with depression in an open population 25–44 years old (WHO international program MONICA, epidemiological study). Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(2):19–25. (in Russian). DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-19-25
18. Evans S.C., Fite P.J., Hendrickson M.L., Rubens S.L. et al. The role of reactive aggression in the link between hyperactive-impulsive behaviors and peer rejection in adolescents. Child Psychiatry Hum. Dev. 2015;46(6):903–12. DOI: 10.1007/s10578-014-0530-y
19. Теппер Е.А., Таранушенко Т.Е., Логинова И.О., Каскаева Д.С. и др. Формирование психической зрелости учащихся, начавших обучение в разном возрасте. Сибирское медицинское обозрение. 2013;4:48–54. Tepper E.A., Taranushenko T.E., Loginova I.O., Kaskaeva D.S. et al. Features of formation and levels of mental maturity of schoolchildren who started learning at different ages. Siberian Medical Review. 2013;4:48–54. (in Russian)
20. Zhang W.X., Cao C., Wang M.P., Ji L.Q. et al. Monoamine oxidase A (MAOA) and catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms interact with maternal parenting in association with adolescent reactive aggression but not proactive aggression: evidence of differential susceptibility. J. Youth Adolesc. 2016;45(4):812–29. DOI: 10.1007/s10964-016-0442-1
21. Wang M., Chen P., Li H., Kemp A.H. et al. Catechol-O-methyltransferase gene Val158Met polymorphism moderates the effect of social exclusion and inclusion on aggression in men: findings from a mixed experimental design. Front. Psychol. 2021;11:622914. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.622914
22. Tobaldini E., Costantino G., Solbiati M., Cogliati C. et al. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. Neurosci. Biobehav. Rev. 2017;74(ptB):321–9. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.004
23. Ahmadi L., Kazemi Nezhad S.R., Behbahani P., Khajeddin N. et al. Genetic variations of DAOA (rs947267 and rs3918342) and COMT genes (rs165599 and rs4680) in schizophrenia and bipolar I disorder. Basic Clin. Neurosci. 2018;9(6):429–38. DOI: 10.32598/bcn.9.6.429
24. Wigner P., Czarny P., Synowiec E., Bijak M. et al. Association between single nucleotide polymorphisms of TPH1 and TPH2 genes, and depressive disorders. J. Cell Mol. Med. 2018;22(3):1778–91. DOI: 10.1111/jcmm.13459
25. Simon N.W., Montgomery K.S., Beas B.S., Mitchell M.R. et al. Dopaminergic modulation of risky decision-making. J. Neurosci. 2011;31(48):17460–70. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3772-11.2011
26. Marinho V., Oliveira T., Rocha K., Ribeiro J. et al. The dopaminergic system dynamic in the time perception: a review of the evidence. Int. J. Neurosci. 2018;128(3):262–82. DOI: 10.1080/00207454.2017.1385614
27. Abraham A.D., Neve K.A., Lattal K.M. Dopamine and extinction: a convergence of theory with fear and reward circuitry. Neurobiol. Learn Mem. 2014;108:65–77. DOI: 10.1016/j.nlm.2013.11.007
28. Levchenko A., Vyalova N.M., Nurgaliev T., Pozhidaev I.V. et al. NRG1, PIP4K2A, and HTR2C as potential candidate biomarker genes for several clinical subphenotypes of depression and bipolar disorder. Front. Genet. 2020;11:936. DOI: 10.3389/fgene.2020.00936
29. Brummett B.H., Babyak M.A., Williams R.B., Harris K.M. et al. A putatively functional polymorphism in the HTR2C gene is associated with depressive symptoms in white females reporting significant life stress. PloS One. 2014;9(12):e114451. DOI: 10.1371/journal.pone.0114451
30. Pan Y.-F., Zhang J.-Y., Qiu H.-M., Yu P.-P. et al. Association of polymorphisms in HTR2A, TPH1, and TPH2 genes with attempted suicide in rural China. Psychiatr. Genet. 2019;29(3):79–85. DOI: 10.1097/YPG.0000000000000221
31. Sinopoli V.M., Burton C.L., Kronenberg S., Arnold P.D. A review of the role of serotonin system genes in obsessive-compulsive disorder. Neurosci. Biobehav. Rev. 2017;80:372–81. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.05.029
32. Calabrò M., Mandelli L., Crisafulli C., Lee S.-J. et al. Neuroplasticity, neurotransmission and brain-related genes in major depression and bipolar disorder: focus on treatment outcomes in an Asiatic sample. Adv. Ther. 2018;35(10):1656–70. DOI: 10.1007/s12325-018-0781-2
33. Spies M., Nasser A., Ozenne B., Jensen P.S. et al. Common HTR2A variants and 5-HTTLPR are not associated with human in vivo serotonin 2A receptor levels. Hum. Brain Mapp. 2020;41(16):4518–28. DOI: 10.1002/hbm.25138
34. Sengupta S.M., Grizenko N., Thakur G.A., Bellingham J. et al. Differential association between the norepinephrine transporter gene and ADHD: role of sex and subtype. J. Psychiatry Neurosci. 2012;37(2):129–37. DOI: 10.1503/jpn.110073

Поступила / Received: 14.07.2022
Принята к публикации / Accepted: 29.09.2022

УДК 616.132.2-089.163]-082.5:616.8-008.64:575.174.015.3
https://doi.org: 10.20538/1682-0363-2020-2-34–40

Ассоциация полиморфизма гена рецептора серотонина 2с с депрессией и показателями качества жизни у пациентов перед операцией коронарного шунтирования

Иноземцева А.А., Помешкина С.А., Аргунова Ю.А., Барбараш О.Л.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить связи генетического полиморфизма rs6318 гена *HTR2C* с уровнем депрессии и качеством жизни у пациентов перед коронарным шунтированием (КШ).

Материалы и методы. Обследованы 116 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) перед КШ (возраст 60 [57; 65] лет). В предоперационном периоде проводилась оценка депрессии с помощью шкалы Бека, качества жизни с применением опросника SF-36, а также проводился забор крови с последующим генотипированием полиморфизма rs6318 гена *HTR2C* методом полимеразно-цепной реакции. Статистическая обработка осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Во всех случаях нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты. При анализе связи различных генотипов гена *HTR2C* с уровнем депрессии значимых различий не найдено, однако установлены определенные тенденции ($p = 0,1$). Так, при попарном сравнении различных генотипов обнаружено, что у носителей генотипа CC балл по шкале Бека был выше и составил 12 [8; 19], тогда как у носителей генотипов CG ($p = 0,07$) и GG ($p = 0,08$) он был ниже и составил 3,5 [2; 5] и 8 [0; 25] соответственно. Показатели качества жизни у носителей генотипов CC, CG и GG значимо не различались, однако значение медианы практически по всем показателям опросника (GH, PF, RE, VT) было ниже у носителей генотипа CC. У носителей генотипа CC боль ограничивала их повседневную деятельность больше, чем у носителей генотипа GG ($p = 0,04$). У гомозигот по аллелю *C* уровень психического здоровья было также ниже, чем у гетерозигот (56 [40; 64] против 82 [72; 92], $p = 0,04$).

Заключение. В настоящем исследовании обнаружены статистически значимые связи различных генотипов полиморфизма rs6318 гена *HTR2C* у пациентов с ИБС с показателями качества жизни.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, депрессия, качество жизни.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках фундаментальной темы № 0546-2015-0012 «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири», № госрегистрации АААА-А16-116011910161-2 от 19.01.2016, утверждена решением Ученого совета НИИ КПССЗ № 12 от 18.12.2015.

Соответствие принципам этики. Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 20 от 25.01.2011).

Для цитирования: Иноземцева А.А., Помешкина С.А., Аргунова Ю.А., Барбараш О.Л. Ассоциация полиморфизма гена рецептора серотонина 2с с депрессией и показателями качества жизни у пациентов перед операцией коронарного шунтирования. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020; 19 (2): 34–40. https://doi.org: 10.20538/1682-0363-2020-2-34–40.

✉ *Аргунова Юлия Александровна,* e-mail: argunova-u@mail.ru.

Association of serotonin 2c receptor gene polymorphism with depression and quality of life indicators in patients before coronary artery bypass grafting

Inozemtseva A.A., Pomeshkina S.A., Argunova Yu.A., Barbarash O.L.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
6, Sosnovy Bulv., Kemerovo, 650002, Russian Federation

ABSTRACT

The aim was to study the association of the rs6318 polymorphism of the *HTR2C* gene with the level of depression and quality of life in patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG).

Materials and methods. A total of 116 patients with coronary artery disease (CAD) (age 60 [57; 65] years) were examined before CABG. Depression was assessed in all patients in the preoperative period using the Beck Depression Inventory (BDI). In addition, the quality of life was measured in all patients using the SF-36 questionnaire. Blood samples were collected for the subsequent polymerase chain reaction-based genotyping to detect the rs6318 polymorphism of the *HTR2C* gene. Statistical analysis was performed using the STATISTICA 10.0 software package (StatSoft Inc., USA). The value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results. No significant differences were found in the associations between different genotypes of the *HTR2C* gene and depression levels. However, certain trends have been established ($p = 0.1$). Thus, the pairwise comparison of different genotypes reported that carriers of the CC genotype had higher BDI scores (12 [8; 19]), whereas carriers of the CG genotype ($p = 0.07$) and GG genotype ($p = 0.08$) had lower BDI scores (3.5 [2; 5] and 8 [0; 25], respectively). The quality of life among carriers of the CC, CG and GG genotypes did not differ significantly. Nevertheless, the median values of almost all indicators (GH, PF, RE, VT) were lower in carriers of the CC genotype. Carriers of the CC genotype suffered more from pain limiting their daily activities than carriers of the GG genotype ($p = 0.04$). Homozygous C allele carriers demonstrated poorer mental health than heterozygous carriers (56 [40; 64] vs 82 [72; 92], $p = 0.04$).

Conclusions. Reliable associations of different genotypes of the rs6318 polymorphism of the *HTR2C* gene with the quality of life parameters have been found in patients with coronary artery disease.

Key words: coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, depression, quality of life.

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was performed within the basic research project 0546-2015-0012 “Polyvascular disease and comorbidities. Diagnosis and risk management in a large industrial region of Siberia” (No. AAAA-A16-116011910161-2 of Janyary 19, 2016).

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent. The study protocol and design were approved by the local Ethics Committee of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Protocol No. 20 of Janyary 25, 2011).

For citation: Inozemtseva A.A., Pomeshkina S.A., Argunova Yu.A., Barbarash O.L. Association of serotonin 2c receptor gene polymorphism with depression and quality of life indicators in patients before coronary artery bypass grafting. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2020; 19 (2): 34–40. https://doi.org: 10.20538/1682-0363-2020-2-34–40.

ВВЕДЕНИЕ

Эффективность операции коронарного шунтирования (КШ) в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) давно доказана и не вызывает сомнений [1]. Однако, несмотря на рост технологичности хирургической методики КШ, совершенствование анестезиологического пособия и медикаментозного сопровождения в пред- и постоперационном периодах доля инвалидизации и дезадаптации после КШ остается весьма высокой [2]. Следует помнить, что операция КШ априори не является инвалидизирующей процедурой, а направлена на повышение качества жизни (КЖ). Такой диссонанс связан

со множеством причин. Это и отсутствие четких реабилитационных программ на всех этапах реабилитации, и низкая доступность амбулаторно-поликлинического этапа реабилитации [3], а также неготовность самих пациентов участвовать в таких программах реабилитации. Одной из причин такого нежелания может быть наличие депрессии и тревожности у пациентов до и после операции КШ. Кроме того, и сама операция на сердце является мощным стрессогенным фактором для пациента [4]. По данным ряда исследователей, распространенность депрессии и высокой тревожности у пациентов перед оперативным вмешательством на сердце составляет 30–40% [5] .

За последние десятилетия выявлено, что личностные характеристики во многом зависят от генетических факторов [6]. С учетом того, что патогенетические механизмы развития депрессии связаны в первую очередь с серотонинергической системой [7], на сегодняшний день активно изучаются гены, связанные с этой системой. А именно большое внимание уделяется гену рецептора серотонина 2с *HTR2C*, расположенному на участке Xq24 и отвечающему за социальное поведение и когниции.

HT2C-рецепторы находятся в наибольшем количестве в полосатом теле, в хориоидальном сплетении, коре головного мозга, гиппокампе, черной субстанции. Показано, что рецепторы 2С контролируют выброс других нейромедиаторов, в частности норадреналина и допамина. HT2C-рецепторы участвуют в регуляции настроения, тревоги, сексуальных функций, сна, аппетита и сердечно-сосудистой системы [8].

Наиболее изученным полиморфизмом гена *HTR2C* является Cys23Ser (rs6318). При замене гуанина на цитозин происходит изменение в последовательности аминокислот – цистеин заменяется на серин. Считается, что рецепторы носителей генотипа CC обладают связывающей силой в два раза меньше, чем рецепторы гомозигот GG. В связи с этим исследователи полагают, что носители CC в большей степени подвержены развитию депрессивных расстройств [9, 10].

В ряде исследований найдена связь данного полиморфизма с суицидальным поведением [11], алкоголизмом, биполярными психическими расстройствами, шизофренией [12], большими депрессивными расстройствами [13].Однако имеющиеся литературные данные о вкладе данного полиморфизма в развитие тревожно-депрессивных расстройств у соматических больных достаточно ограничены.

Целью настоящего исследования явилось изучение наличия связей генетического полиморфизма rs6318 *HTR2C* с уровнем депрессии и качеством жизни у пациентов, готовящихся к операции КШ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 116 пациентов со стабильной ИБС, готовящихся к операции КШ в условиях искусственного кровообращения с полной реваскуляризацией миокарда. Из них 95 (82%) мужчин и 21 (18%) женщина. Медиана возраста составила 60 [57; 65] лет. Критериями исключения являлись: наличие тяжелой соматической патологии (острой или хронической почечной, печеночной недостаточности, хронических заболеваний легких, заболеваний щитовидной железы, аутоиммунных заболеваний); нежелание участия в генотипировании.

Всем пациентам за 2–7 сут до предстоящего оперативного вмешательства была проведена оценка депрессии с помощью шкалы Бека, а также оценка качества жизни с применением опросника SF-36. Оценивались восемь показателей опросника: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) и психическое здоровье (MH). На 3–5-е сут до предстоящего КШ проводился забор крови с последующим генотипированием полиморфизма rs6318 *HTR2C*. Выделение ДНК осуществлялось методом фенол-хлороформной экстракции по Маниатис. Концентрацию полученной ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, США). Генотипирование проводили методом полимеразно-цепной реакции в 96-луночном формате с учетом результатов в режиме реального времени с использованием Taqman-зондов. Равновесие Харди – Вайнберга было соблюдено.

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Следует отметить, что половина пациентов имели в анамнезе инфаркт миокарда и артериальную гипертензию, четверть пациентов страдали сахарным диабетом.

Всеми пациентами в течение 7 сут до операции принималась стандартная четырехкомпонентная терапия ИБС (антиагреганты, бета-блокаторы, статины, ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов). Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Распределение данных отличалось от нормального. Данные представлены в виде абсолютных значений и их долей в процентах *n* (%), а также медианы и интерквартильного размаха *Me* [Q_1; Q_3].

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, готовящихся к коронарному шунтированию

Показатель	Значение
Возраст, лет, *Me* [Q_1; Q_3]	60 [57; 65]
ИМТ, кг/м^2, *Me* [Q_1; Q_3]	28,5 [26,5; 30,7]
EuroScore 2, % , *Me* [Q_1; Q_3]	1,68 [1,27; 1,98]
Длительность ИБС, лет, *Me* [Q_1; Q_3]	4 [1; 8]
Наличие АГ, *n* (%)	95 (47)
Длительность АГ, лет, *Me* [Q_1; Q_3]	10 [5; 15]
ФК стенокардии перед операцией, *n* (%): – 0; – I; – II; – III	 6 (5) 6 (5) 79 (68) 25 (22)
ФК ХСН, *n* (%): – I; – II; – III	 12 (10) 95 (82) 9 (8)
Инфаркт миокарда в анамнезе, *n* (%)	64 (55)
ОНМК в анамнезе, *n* (%)	6 (5)
СД в анамнезе, *n* (%)	29 (25)
ФВ ЛЖ, %, *Me* [Q_1; Q_3]	60 [51; 65]

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет.

Межгрупповые различия оценивались с применением процедуры множественных сравнений критерия Краскела – Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе проводилась оценка распространенности депрессии в изучаемой группе. Большинство пациентов (64%) не имели депрессии (0–9 баллов), 20% имели легкую депрессию (10–15 баллов), 9% – умеренную (16–19 баллов) и 7% – выраженную (20–29 баллов) согласно шкале Бека. Тяжелая депрессия (30–63 балла) в исследуемой группе не наблюдалась. Распределение пациентов в зависимости от генотипа полиморфизма rs6318 представлено в табл. 2.

Таблица 2

Уровень депрессии по шкале Бека у носителей различных генотипов полиморфизма rs6318 гена *HTR2C*, *n* (%)

Степень депрессии	Генотип		
	GG	CG	CC
Нет	68 (59)	2 (2)	3 (3)
Легкая	22 (19)	0 (0)	2 (1)
Умеренная	10 (8)	0 (0)	1 (1)
Выраженная	7 (6)	0 (0)	1 (1)
Тяжелая	0 (0)	0 (0)	0 (0)

При анализе связи различных генотипов гена *HTR2C* с уровнем депрессии по шкале Бека значимых различий не найдено, однако установлены определенные тенденции (p = 0,1). Так, при попарном сравнении различных генотипов обнаружено, что у носителей генотипа *CC* балл по шкале Бека был выше и составил 12 [8; 19], тогда как у носителей генотипов *CG* (p = 0,07) и *GG* (p = 0,08) он был ниже и составил 3,5 [2; 5] и 8 [0; 25] соответственно. На следующем этапе проведена оценка наличия связей изменения качества жизни с различными генотипами гена *HTR2C*. Значения PF, RP, GH,VT, SF и RE у носителей генотипов CC, CG и GG статистически значимо не различались (табл. 3).

Обращает на себя внимание, что практически по всем показателям опросника (GH, PF, RE, VT) средний балл у носителей генотипа CC был ниже, что говорит о худшем состоянии физического и психического здоровья, а отсутствие статистической значимости, вероятно, связано с малой выборкой.

Таблица 3

Средний балл показателей опросника SF-36 в зависимости от различных генотипов полиморфизма rs6318, *Me* [Q_1; Q_3]

Показатель	Генотип			*p*
	GG	CG	CC	
SF	50 [38; 50]	56,5 [50; 63]	50 [38; 63]	0,09
GH	50 [40; 62]	68,5 [55; 82]	40 [35; 52]	0,34
PF	55 [35; 80]	62,5 [30; 95]	50 [30; 60]	0,56
RP	0 [0; 50]	25 [0; 50]	25 [0; 50]	0,99
RE	34 [0;67]	83,5 [67; 100]	0 [0; 34]	0,42
VT	55 [40; 70]	67,5 [55; 80]	45 [30; 55]	0,36

Найдено, что у носителей генотипа CC боль (BP) ограничивала их повседневную деятельность больше, чем у носителей генотипа GG (p = 0,04). Средний балл составил 41 [31; 62] и был значимо ниже, чем у гомозигот по аллелю G 51 [41; 74]. Также у гомозигот по аллелю C уровень психического здоровья было ниже. Так, у пациентов с этим генотипом балл в разделе MH был значимо ниже, чем у гетерозигот (p = 0,04) 56 [40; 64] против 82 [72; 92] (рис.).

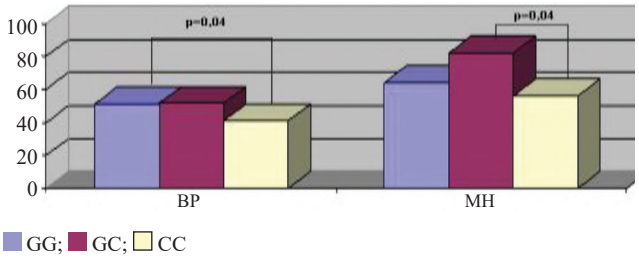


Рисунок. Распределение баллов шкал психического здоровья Mental Health (MH) и интенсивности боли Bodily Pain (BP) в зависимости от генотипов полиморфизма rs6318 гена *HTR2C*

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день влияние депрессии и тревожности на развитие и неблагоприятное течение ИБС доказано. Еще во Фрамингемском исследовании было найдено, что наличие депрессии коррелирует с развитием ИБС [14].

За последнее десятилетие как в пилотных, так и в масштабных исследованиях найдено, что не только депрессия, но и высокий уровень тревожности влияют на неблагоприятное течение ИБС. Так, в исследовании, проведенном в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, отмечено, что у пациентов (n = 807) с ИБС и признаками мультифокального атеросклероза уровень депрессии и тревожности выше, чем у пациентов с изолированным поражением коронарных артерий [15]. В российском многоцентровом исследовании КООРДИНАТА, проведенном в 2007–2009 гг. в 37 городах России, обнаружено, что высокий уровень тревожности у пациентов с артериальной гипертензией и ИБС повышал риск смерти в течение 1,5 лет на 45% [16].

Больные с ИБС и подвергшиеся КШ, – это особая категория пациентов. С одной стороны, такие пациенты пережили массивное хирургическое вмешательство на сердце с искусственным кровообращением, с другой стороны, данное вмешательство было направлено на улучшение их качества жизни в последующем, а отнюдь не на инвалидизацию. Учитывая такую особенность, данная категория пациентов давно привлекает внимание исследователей с позиции изучения депрессии и тревожности и их влияния на течение послеоперационного периода, а также на ближайший и отдаленный прогнозы. Найдено, что наличие тревожности в дооперационном периоде значимо повышает вероятность смерти, а также развития фибрилляции предсердий, инсульта, инфаркта миокарда и почечной недостаточности в послеоперационном госпитальном периоде [17, 18].

Как было отмечено выше, серотонинергическая система играет важную роль в регуляции социального поведения. Учитывая, что полиморфные локусы генов детерминируют активность продукта, который кодируют, различные полиморфные варианты генов, ответственных за обмен серотонина, в том числе гена *HTR2C*, могут обусловливать развитие депрессии и высокой тревожности [19].

Полиморфизм rs6318 гена *HTR2C* находится в позиции, затрагивающей кодирующий участок гена, в связи с чем может влиять на экспрессию. Существует гипотеза, что у лиц с генотипом *CC* синтезируется белок, имеющий сниженную аффинность к серотонину [20].

В исследовании М.В. Алфимовой и соавт., проведенном у 337 больных шизофренией и 333 психически здоровых людей, уровень тревожности у носителей аллеля C был выше, чем у носителей аллеля G полиморфизма rs6318 гена *HTR2C,* причем как в группе больных шизофренией, так и в группе психически здоровых лиц [12]. В исследовании Л.А. Левчук и соавт. сравнивали распределение генотипов полиморфизма rs6318 у 22 мужчин с депрессией и 29 соматически и психически здоровых мужчин. Найдено, что генотип GG у мужчин с депрессией встречался значимо реже, чем у соматически здоровых мужчин [10].

В настоящем исследовании не обнаружено связи какого-либо генотипа с депрессией. Однако следует отметить, что у лиц с генотипом CC регистрировался более высокий уровень депрессии согласно шкале Бека. Отсутствие статистически значимых ассоциаций какого-либо генотипа с наличием депрессии, возможно, объясняется тем фактом, что у большинства исследуемых больных (64%) депрессия не отмечалась.

Показатели качества жизни являются более тонким маркером наличия тревожно-депрессивных расстройств и позволяют выделить категорию пациентов, потенциально опасных с точки зрения развития депрессии в послеоперационном периоде, а также менее комплаентных к медикаментозной терапии и реабилитационным мероприятиям.

У носителей генотипа CC средний балл практически по всем показателям опросника SF-36 был ниже, чем у носителей других генотипов. При этом статистически значимо он был ниже для раздела психического здоровья и оценки боли. Схожие данные относительно болевого синдрома получены в исследовании В.Е. Голимбета и соавт., проведенном у 167 пациентов с ИБС, в котором отмечено, что у носителей аллеля C полиморфизма rs6318 гена *HTR2C* чаще наблюдались болевая форма ИБС и враждебность, т.е. факторы, предрасполагающие к развитию депрессии [21].

Таким образом, существует тесная связь генетических полиморфизмов с развитием депрессии. Влияние генов на развитие шизофрении, суицидального поведения и больших депрессивных расстройств широко изучается как в мире, так и в России. Однако связь генов с субклинической депрессией и высоким уровнем тревожности у пациентов с соматической патологией и, в частности, с ИБС изучена мало.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют предположить наличие ассоциации генетического полиморфизма rs6318 гена *HTR2C* с низким качеством жизни у па-

циентов, ожидающих операции КШ, что является неблагоприятным прогностическим признаком для пациентов в послеоперационном периоде. Данный полиморфизм может использоваться для комплексного скрининга пациентов, склонных к депрессии с целью применения лечебно-профилактических мер, направленных на снижение уровня тревожности и депрессии, –занятия в «Школах здоровья», с психологом, консультативно-образовательные беседы с врачом-кардиологом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L., Bittl J.A., Bridges C.R., Byrne J.G., Cigarroa J.E., Disesa V.J., Hiratzka L.F., Hutter A.M. Jr., Jessen M.E., Keeley E.C., Lahey S.J., Lange R.A., London M.J., Mack M.J., Patel M.R., Puskas J.D., Sabik J.F., Selnes O., Shahian D.M., Trost J.C., Winniford M.D. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011; 124: 652–735. DOI: 10.1161/cir.0b013e31823c074e.
2. Помешкина С.А., Кондрикова Н.В., Крупянко Е.В., Каган Е.С., Барбараш О.Л. Анализ подходов к оценке стойкой утраты трудоспособности у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. *Кардиология*. 2013; 53 (7): 62–66.
3. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Проблемы внедрения новой системы кардиореабилитации в России. *Российский кардиологический журнал*. 2013; 4 (102): 14–22. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-4-14-22.
4. Бокерия Л.А., Алшибая М.М., Бенделиани Н.Г., Никонов С.Ф., Крымов К.В. Влияние многофакторного подхода к лечению больных ишемической болезнью сердца с различной степенью тяжести хронической сердечной недостаточности на симптомы депрессии после прямой реваскуляризации миокарда (результаты 12-месячного рандомизированного исследования). *Клиническая физиология кровообращения*. 2012; 1: 22–28.
5. Ravven S., Bader C., Azar A., Rudolph J.L. Depressive symptoms after CABG surgery: a meta-analysis. *Harv Rev Psychiatry*. 2013; 21 (2): 59–69. DOI: 10.1097/HRP.0b013e31828a3612.
6. Van den Berg S.M., de Moor M.H., McGue M., Pettersson E., Terracciano A. on behalf of 79 authors. Harmonization of neuroticism and extraversion phenotypes across inventories and cohorts in the genetics of personality consortium: an application of item response theory. *Behav. Genet*. 2014; 44 (4): 295–313. DOI: 10.1007/s10519-014-9654-x.
7. Kiser D., Steemers B., Branchi I., Homberg J.R. The reciprocal interaction between serotonin and social behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2012; 36 (2): 786–798. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.12.009.
8. Heisler L.K., Zhou L., Bajwa P., Hsu J., Tecott L.H. Serotonin 5-HT2C receptors regulate anxietylike behavior. *Genes, Brain and Behaivior*. 2007; 6 (5): 491–496. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2007.00316.x.
9. Бохан Н.А. Иванова С.А., Левчук Л.А. Серотониновая система в модуляции депрессивного и агрессивного поведения. Томск: Иван Фёдоров, 2013: 102.
10. Левчук Л.А., Лосенков И.С., Вялова Н.М., Шмиголь М.В., Лебедева Е.В., Симуткин Г.Г., Иванова С.А. Ассоциация полиморфизма гена рецептора серотонина 2С (*HTR2C*) с депрессивными расстройствами. *Фундаментальные исследования*. 2013; 1–2: 299–303.
11. Videtic A., Peternelj T.T., Zupanc T., Balazic J., Komel R. Promoter and functional polymorphisms of HTR2C and suicide victims. *Genes Brain Behav*. 2009; 8 (5): 541–545. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2009.00505.x.
12. Алфимова М.В., Голимбет В.Е., Коровайцева Г.И., Абрамова Л.И., Каледа В.Г. Ассоциация полиморфизма Cys23Ser гена рецептора серотонина 2с с социальным поведением у больных шизофренией и здоровых. *Генетика*. 2015; 51 (2): 242–247. DOI: 10.7868/S0016675815010026.
13. Massat I., Lerer B., Souery D., Blackwood D., Muir W., Kaneva R., Nöthen M.M., Oruc L., Papadimitriou G.N., Dikeos D., Serretti A., Bellivier F., Golmard J.L., Milanova V., Del-Favero J., Van Broeckhoven C., Mendlewicz J. HTR2C (Cys23Ser) polymorphism influences early onset in bipolar patients in a large European multicenter association study. *Mol. Psychiatry*. 2007; 12 (9): 797–798. DOI: 10.1038/sj.mp.4002018.
14. Eaker E.D., Sullivan L.M., Kelly-Hayes M., D'Agostino R.B.Sr., Benjamin E.J. Tension and anxiety and the prediction of the 10-year incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation, and total mortality: The Framingham Offspring Study. *Psychosom. Med*. 2005; 67 (5): 692–710. DOI: 10.1097/01.psy.0000174050.87193.96.
15. Сумин А.Н., Моськин М.Г., Безденежных А.В., Корок Е.В., Щеглова А.В. Влияние наличия мультифокального атеросклероза на качество жизни больных с ИБС. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2014; 1: 36–41. DOI: 10.17802/2306-1278-2014-1-36-41.
16. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Ромасенко Л.В., Деев А.Д. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2007; 47 (3): 28–37.
17. Tully P.J., Pedersen S.S., Winefield H.R., Baker R.A., Turnbull D.A., Denollet J. Cardiac morbidity risk and depression and anxiety: a disorder, symptom and trait analysis among cardiac surgery patients. *Psychol. Health Med*. 2011; 16 (3): 333–345. DOI: 10.1080/13548506.2011.553960.
18. Williams J.B., Alexander K.P., Morin J.F., Langlois Y., Noiseux N., Perrault L.P., Smolderen K., Arnold S.V., Eisenberg M.J., Pilote L., Monette J., Bergman H., Smith P.K., Afilalo J. Preoperative anxiety as a predictor of mortality and major morbidity in patients aged >70 years undergoing cardiac surgery. *Am. J. Cardiol*. 2013; 111: 137–142. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.08.060.
19. Левчук Л.А., Шмиголь М.В., Иванова С.А. Серотонинергическая система в патогенезе и терапии депрессивных расстройств (обзор литературы). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2012; 2 (71): 75–79.

20. Lappalainen J.H., Long J.C., Virkkunen M., Ozaki N., Goldman D., Linnoila M. HTR2C Cys23Ser polymorphism in relation to CSF monoamine metabolite concentrations and DSM-III-R psychiatric diagnoses. *Biol. Psychiatry*. 1999; 46: 821–826. DOI: 10.1016/s0006-3223(98)00361-8.

21. Голимбет В.Е., Волель Б.А., Ениколопов С.Н., Коровайцева Г.И., Копылов Ф.Ю. Взаимодействие личностного, болевого и генетического факторов при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2016; 7 (56): 10–13. DOI: 10.18565/cardio.2016.7.10-13.

Сведения об авторах

Иноземцева Анастасия Анатольевна, канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория реабилитации, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0002-6868-4205.

Помешкина Светлана Александровна, д-р мед. наук, зав. лабораторией реабилитации, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0003-3333-216X.

Аргунова Юлия Александровна, канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория реабилитации, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0002-8079-5397.

Барбараш Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0002-4642-3610.

(✉) **Аргунова Юлия Александровна,** e-mail: argunova-u@mail.ru.

Поступила в редакцию 25.04.2019
Подписана в печать 25.12.2019

УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ, 2012, том 132, № 1, с. 21–35

УДК 575:599.9

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ПАНИЧЕСКОМУ РАССТРОЙСТВУ

© 2012 г. Л. А. Коробейникова[1], О. И. Рудько[2], Ю. Э. Азимова[3], Н. М. Фокина[3], Е. А. Климов[1,2]

[1] Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва
[2] Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
[3] НИЦ Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва
E-mail: korobeynikova_l@mail.ru

Показано, что паническое расстройство – достаточно распространенное (2–5%) социально значимое неврологическое заболевание человека – имеет серьезную генетическую основу. Во многих лабораториях мира ведутся работы по поиску генов, участвующих в контроле патологической тревожности. В настоящем обзоре суммированы результаты этих работ, свидетельствующие, что развитие панического расстройства связано с полиморфизмом генов ключевых систем нейромедиаторов головного мозга (серотонина, дофамина, холецистокинина), а также метаболизирующих их ферментов. Высказано предположение о необходимости применения в ассоциативных исследованиях комплексного подхода, который позволит выявить генотип, обеспечивающий предрасположенность к паническому расстройству.

Ключевые слова: паническое расстройство, полиморфизм генов, нейромедиаторы головного мозга.

ВВЕДЕНИЕ

Паническое расстройство (ПР) – это заболевание, характеризующееся спонтанным возникновением панических атак от нескольких раз в год до нескольких раз в день и ожиданием их возникновения [17]. Паническая атака – неожиданно возникающий и быстро, в течение нескольких минут, нарастающий симптомокомплекс вегетативных расстройств (вегетативный криз – сердцебиение, стеснение в груди, ощущение удушья, нехватки воздуха, потливость, головокружение), сочетающийся с ощущением надвигающейся смерти, страхом потери сознания либо потери контроля над собой, сумасшествия.

Паническое расстройство в настоящее время является достаточно изученной в мировой психиатрии и относительно непривычной для отечественных врачей диагностической категорией (несмотря на почти десятилетнюю историю изучения российскими психиатрами и неврологами и внедрение МКБ-10). До публикации в 1980 году в США классификации DSM-3 паническое и генерализованное тревожное расстройство в зарубежной литературе рассматривали как единое заболевание, называемое “неврозом тревоги”. Выделение ПР в отдельную диагностическую категорию было обусловлено следующими причинами: повторяемостью приступов тревоги (паники); появлением тревоги ожидания в “межприступном периоде” и частым развитием агорафобии; повышенным наследственно-генетическим риском развития ПР; выраженной связью с депрессией и алкоголизмом; частым наличием пролапса митрального клапана; провокацией приступов паники лактатом натрия и углекислым газом; высокой эффективностью антидепрессантов по сравнению с другими препаратами и психотерапией [1].

ПР наиболее часто встречается в возрасте от 25 до 64 лет, данные большинства эпидемиологических исследований показывают 3–4-кратное преобладание женщин над мужчинами среди пациентов с диагнозом ПР. Распространенность ПР среди населения по различным оценкам составляет от 2 до 5% [1]. Паническое расстройство чаще всего манифестирует в молодом (до 30–35 лет), социально активном возрасте [81].

Паническое расстройство (ПР) – мультифакториальное заболевание: на его развитие влияют как факторы окружающей среды, так и генетические факторы. Доказано, что паническое рас-

стройство имеет серьезную генетическую основу: обнаружены свидетельства прямой передачи заболевания из поколения в поколение (заболеванием страдает 15–17% родственников больных 1 степени), а также большой конкордантности у однояйцовых близнецов (80–90%). Величина наследуемости ПР оценивается в 48% [45]. Однако генетическая природа этого заболевания остается крайне мало изученной. Предполагается, что ПР может вызываться взаимодействием различных факторов, включающих как наследственные нейрохимические нарушения, так и стресс, вызываемый окружающей средой [10]. Неудивительно, что наибольшее распространение и социальная значимость ПР наблюдается в мегаполисах, что объясняется большим количеством внешних факторов, способствующих развитию заболевания при имеющейся генетической предрасположенности.

Считается, что развитие панического расстройства обуславливает целый ряд генов, каждый из которых привносит лишь небольшой вклад, что затрудняет поиск генов-кандидатов. Основаниями для рассмотрения новых локусов в качестве генов-кандидатов чаще всего являются данные об эффективности соответствующих соединений для лечения больных ПР или, наоборот, данные о способности соответствующих веществ вызывать панические атаки [21].

Вместе с тем исследования по сканированию генома с использованием микросателлитных маркеров показали наличие ассоциации с ПР участков хромосом 1q, 9q, 11p, 13q, 22q и хромосомы 3p с агорафобией [29, 36, 37, 108].

В настоящее время в научной литературе накоплено большое количество данных об ассоциации с ПР однонуклеотидных замен в генах, кодирующих компоненты различных систем нейротрансмиттеров, а также ключевых ферментов их метаболизма (табл. 1–4). Интересно отметить, что часть этих генов расположена именно в тех участках, которые были ассоциированы с патологической тревожностью при сканировании генома. Однако имеющиеся данные весьма противоречивы и не позволяют однозначно определить те полиморфные варианты исследованных генов, которые могут считаться факторами риска развития ПР. Настоящий обзор посвящен обобщению результатов ассоциативных исследований полиморфизма генов, обеспечивающих предрасположенность к паническому расстройству.

РОЛЬ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ ФЕРМЕНТЫ COMT, MAOA, ACE И РЕЦЕПТОРА АДЕНОЗИНА A2A

COMT

Катехол-О-метилтрансфераза (COMT) – фермент, катализирующий инактивацию катехоламинов, в том числе адреналина, норадреналина и дофамина, посредством их метилирования (OMIM: 116790). Впервые ген *COMT* стали изучать в связи с ПР после того, как в 2002 г. была обнаружена ассоциация с развитием ПР участка хромосомы 22q11.2, где и расположен ген *COMT* [36].

После исследования целого ряда однонуклеотидных замен в гене *COMT* была обнаружена лишь одна замена, которая, по данным разных авторов, ассоциирована с развитием ПР (табл. 1). Однонуклеотидная замена 472 G/A расположена в кодирующей части гена *COMT* и приводит к замене валина на метионин в положении 158 белковой последовательности фермента. Замена V158M связана с изменением ферментативной активности COMT. Активность фермента у гомозиготы по локусу 472A выше в 3–4 раза, чем таковая у гомозиготы 472G. У гетерозигот ферментная активность имеет промежуточное значение [58].

Интересно отметить, что данные разных авторов об ассоциации однонуклеотидной замены 472A/G в гене *COMT* с ПР весьма противоречивы. Так авторы [82, 96] не обнаружили ассоциации этой замены с ПР. В работах [23, 36, 93] установлена повышенная частота встречаемости аллеля 472A у женщин, страдающих ПР, а исследователи [116] обнаружили ассоциацию аллеля 472G с ПР вне зависимости от пола больных. Кроме того, обнаружена достоверная корреляция между заменой 472A/G и целым рядом различных психических заболеваний, среди которых шизофрения [30, 100], маниакально-депрессивный психоз [94], депрессии [72] и др.

Имеющиеся данные не позволяют сделать однозначный вывод о роли замены 472A/G в патогенезе ПР. По-видимому, эта транзиция не играет значительной роли в развитии ПР, но может быть ассоциирована со значимой заменой. В этом случае противоречивые данные о корреляция разных аллелей гена *COMT* с ПР объясняются тем, что в разных популяциях сформировались различные гаплотипы [36]. Однако, если это предположение верно, то 472A/G не может быть маркером предрасположенности к ПР.

Таблица 1. Результаты поиска ассоциаций между структурой генов *COMT, MAOA, ACE* и *A2aAR* и паническим расстройством

Ген (участок хромосомы)	Полиморфный сайт	RS[1]	АК замена[2]	Город/Страна	Объем выборок[3]	Результат исследования	Ссылка
COMT (22q11.2)	472G/A	4680	V158M	Япония	108/135	Ассоциации не обнаружено	[82]
				США	70 семей, 83 триада	Ассоциация с аллелем A у женщин	[36]
				Сеул (Корея)	178/182	Ассоциация с аллелем G	[116]
				Польша	101/202	Ассоциации не обнаружено	[96]
				Германия	115/115	Ассоциация с аллелем A у женщин	[23]
				Канада	89/89	Ассоциация с аллелем A у женщин	[93]
MAOA (Xp)	VNTR	–	–	Германия Италия	209/190	Ассоциация с длинными аллелями (>3) у женщин	[21]
				США	70 семей, 81 триада	Ассоциации не обнаружено	[34]
				Польша	101/202	Ассоциация с длинными аллелями (>3) у женщин	[96]
A2aAR (22q11.2)	1083C/T	–	–	Германия	89/89	Ассоциация с аллелем T	[20]
				Токио (Япония)	91/100	Ассоциации не обнаружено	[115]
				США	70 семей, 83 триады	Ассоциация с аллелем C	[38]
				Китай	104/192	Ассоциации не обнаружено	[59]
DCP1 (17q23)	I/D полиморфизм	–	–	Швеция	72/504	Ассоциация с аллелем I у мужчин	[84]
				Германия	102/102	Ассоциация с аллелем I у мужчин	[5]

Примечание: [1] RS – регистрационный номер в базе данных NCBI; [2] АК замена – замена в аминокислотной последовательности белка; [3] объем выборок – больные паническим расстройством/ контроль.

MAOA

Ген, кодирующий фермент моноаминоксидазу А (*MAOA*), рассматривается как еще один кандидат, возможно вовлеченный в процесс развития панического расстройства, так как имеются данные об эффективном использовании ингибиторов моноаминоксидазы А для лечения больных ПР [21]. Моноаминоксидаза А является одним из ключевых ферментов метаболизма моноаминергических нейротрансмиттеров, она осуществляет деградацию моноаминов, в том числе серотонина и норадреналина, посредством их дезаминирования [98].

Ген *MAOA* расположен на коротком плече Х хромосомы, его структура хорошо изучена. В ходе исследования полиморфизма этого гена, в промоторе был обнаружен микросателлитный повтор (VNTR), длиной 30 п.н., который может быть представлен 3, 3.5, 4 и 5 копиями [95]. Известно, что длинные аллели (3.5, 4 и 5) функционально более активны по сравнению с коротким аллелем (3). В двух независимых исследованиях было обнаружено достоверное повышение частоты встречаемости длинных аллелей у женщин, страдающих ПР по сравнению с контролем [21, 96]. Однако в работе [34] ассоциации этого полиморфизма с ПР обнаружено не было (табл. 1).

Кроме того, была обнаружена ассоциация между частотой встречаемости длинных аллелей и обширным депрессивным расстройством [98].

Согласно этим данным, сделан вывод, что повышенная активность МАОА является фактором риска развития тревожных расстройств человека.

Интересно отметить, что при изучении панических атак, индуцированных введением ССК-4 здоровым добровольцам, показано, что индивидуумы, имеющие длинные аллели гена *MAOA* менее подвержены развитию индуцированных панических атак [68]. Эти данные, свидетельствующие о протекторной роли длинных аллелей микросателлитного повтора в промоторе гена *MAOA*, не согласуются с полученными ранее [21, 96].

ACE

В число белков, возможно играющих роль в развитии ПР, входит ангиотензин-превращающий белок (ACE). Этот фермент катализирует преобразование ангиотензина I (неактивный декапептид) в активный октапептид ангиотензин II, который контролирует ионный баланс и кровяное давление [101]. Ангиотензин участвует в синтезе или рилизинге ряда других физиологически активных соединений – гормонов и низкомолекулярных медиаторов (катехоламины, серотонин). В экспериментах на животных показано, что ангиотензин II способствует увеличению тревожности, а ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и рецептора ангиотензина II обладают успокаивающим действием [11].

Ангиотензин-превращающий фермент кодируется геном *DCP1* (дипептидил карбоксипептидаза 1), который состоит из 26 экзонов и располагается в хромосоме 17q23 [90]. При клонировании гена *DCP1* было обнаружено, что в интроне 16 либо присутствует (Insertion, I) либо отсутствует (Deletion, D) фрагмент ДНК, включающий Alu-повторы и состоящий из 291 пар оснований [91]. Показано, что этот I/D-полиморфизм влияет на активность ангиотензин-превращающего фермента. У индивидуумов с генотипом DD его активность примерно в два раза выше, чем у индивидуумов с генотипом II. У людей, имеющих генотип ID, значение активности белка промежуточное [91]. В связи с этими данными появились предположения о том, что I/D полиморфизм в гене *DCP1* может быть фактором риска развития ПР.

При попыке ассоциировать этот полиморфный сайт с развитием ПР, два независимых исследования [5, 84] показали, что у мужчин, страдающих ПР, аллель I встречается достоверно чаще, чем у здоровых (табл. 1). Для больных женского пола такой зависимости не обнаружено.

A2aAR

Рецептор аденозина A2a также рассматривается как возможный участник процесса развития панического расстройства. Во-первых, потому, что сильный антагонист аденозинового рецептора A2a – кафетин, может провоцировать панические атаки [14]. И, во-вторых, потому что у мышей с поврежденным геном этого рецептора усилено тревожное и агрессивное поведение [60].

Аденозин – пуриновый нуклеозид, выполняющий роль модулятора нервной системы человека и регулирующий многие физиологические функции, в числе которых движение, тревожность, агрессия, сон, старение [38]. У пациентов с паническими расстройствами не обнаружено отклонений в уровне аденозина, а прием его ингибиторов в качестве лечения панических расстройств оказывается неэффективным. Эти данные косвенно свидетельствуют о существовании отклонений в работе аденозинергической системы у больных ПР на уровне рецепторных функций [20].

Из четырех известных рецепторов аденозина основными рецепторами в центральной нервной системе являются A2a и A1. Гены этих рецепторов были изучены с целью обнаружения значимых замен, коррелирующих с развитием ПР. Однако только для однонуклеотидной замены (1083C/T), расположенной во втором экзоне гена *A2aAR*, кодирующем A2a рецептор аденозина, обнаружена достоверная ассоциация с развитием ПР (табл. 1) [20].

Попытки подтвердить эти данные не увенчались успехом. Два независимых исследования показали отсутствие ассоциации [59, 115], авторы [38], изучая наиболее распространенные гаплотипы у больных ПР, обнаружили повышенную частоту встречаемости аллеля 1083C гена *A2aAR*.

РОЛЬ ГЕНОВ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-HT) – важнейший нейромедиатор и гормон, по химическому строению относящийся к группе биогенных аминов. Серотонин метаболизируется преимущественно под влиянием фермента моноаминоксидазы (МАО) с образованием 5-оксииндолуксусной кислоты, выделяемой с мочой.

Клинические исследования неизменно показывают эффективность в лечении ПР лекарств, которые увеличивают концентрацию серотонина

Таблица 2. Результаты поиска ассоциаций между структурой генов серотонинергической системы и паническим расстройством

Ген (участок хромосомы)	Полиморфный сайт	RS	АК замена	Город/ Страна	Объем выборок	Результат исследования	Ссылка
HTR1A (5q11.2-q13)	–1019C/G	6295	–	Канада	133/134	Ассоциация с аллелем G у пациентов с агорафобией	[92]
				США	87/107	Ассоциация с аллелем G у пациентов с агорафобией	[47]
				Тарту (Эстония)	127/146	Ассоциация с аллелем C у пациентов с агорафобией	[69]
				Германия	20 (fMRI)	Ассоциация с аллелем G у пациентов с агорафобией	[23]
				Корея	94/111	Ассоциации не обнаружено	[15]
HTR2A (13q14-q21)	102T/C	6313	–	Япония	63/100	Ассоциация с аллелем C у пациентов с агорафобией	[49]
				Канада Германия	94/94 86/86	Ассоциации не обнаружено	[92]
				Тарту (Эстония)	127/146	Ассоциация с аллелем C у пациентов без агорафобии	[69]
SERT(*5-HTT*) (17q11.1-q12)	5-HTTLPR	–	–	Германия Италия	85/90 73/79	Ассоциации не обнаружено	[19]
				США	45 семей, 74 триады	Ассоциации не обнаружено	[33]
				Германия и Италия	144/175	Ассоциации не обнаружено	[97]
				Тарту (Эстония)	158/215	Ассоциация с L аллелем и LL генотипом	[67]
				Дания	104/108	Ассоциации не обнаружено	[83]
				Корея	244/227	Ассоциации не обнаружено	[55]
TPH1 (11p15.3-p14)	1095T/C			США	45/142	Ассоциации не обнаружено	[39]
	218A/C	1800532		Германия	35/87	Ассоциации не обнаружено	[26]
				Тарту (Эстония)	158/215	Ассоциации не обнаружено	[67]
	779A/C			Тарту (Эстония)	127/146	Ассоциации не обнаружено	[68]
TPH2 (12q21.1)	A/G	1386494	–	Тарту (Эстония)	213/303	Ассоциации не обнаружено	[71]
	C/T	1386483	–	Тарту (Эстония)	213/303	Ассоциации не обнаружено	[71]
	G/T	4570625	–	Германия	134/134	Ассоциации не обнаружено	[76]
	C/T	4565946	–	Германия	134/134	Ассоциации не обнаружено	[76]

Примечание. Обозначения см. табл. 1.

в синапсе, таких, как ингибиторы моноаминоксидазы и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI) [54, 80, 109]. В связи с этим начались исследования полиморфных вариантов генов серотонинергической системы (в первую очередь генов рецепторов серотонина, гена переносчика серотонина, а также генов триптофангидроксилаз 1 и 2 – ключевых ферментов биосинтеза серотонина). Результаты этих работ приведены в табл. 2.

HTR1A

Один из наиболее распространенных подтипов рецепторов серотонина, экспрессирующихся в мозге человека, – рецептор 1А типа (5-HT1A). Известно, что 5-HT1A рецептор является основным в серотониновых нейронах шва [61].

У пациентов с паническим расстройством обнаружена пониженная чувствительность серотониновых рецепторов типа 1А [12, 62]. С использованием метода позитронно-эмиссионной томографии показано, что способность к связыванию лиганда рецепторами типа 1А снижена в передней и задней части поясничной извилины (anterior cingulate cortex, post cingulate cortex) и борозде среднего мозга (midbrain raphe) у пациентов, страдающих паническим расстройством [78]. Обнаружено также, что мыши-нокауты по гену этого рецептора в ряде тестов показали повышенный уровень тревожности по сравнению с контролем [32].

Генетические исследования показали участие замены –1019C>G, расположенной в промоторном районе гена *HTR1A*, в этиологии панического расстройства. Предполагается, что замена G на C в положении –1019 приводит к изменению сайта связывания ингибирующего фактора транскрипции гена *HTR1A,* в результате чего экспрессия 5-HT1A рецептора усиливается, что, в свою очередь, приводит к ослаблению серотонинергической нейротрансмиссии [61]. Обнаружена ассоциация аллеля –1019G как с паническим расстройством, сопровождающимся агорофобией [23, 47, 92], так и со склонностью к повышенной тревожности и депрессиям у здоровых людей [104]. Однако другие исследователи установили корреляцию аллеля –1019C с развитием панического расстройства [69] или не обнаружили ассоциации [15].

Кроме того, в последние годы удалось показать наличие взаимодействия между заменами –1019C/G в гене *HTR1A* и рассмотренной ранее заменой 472G/A в гене *COMT* [27].

HTR2A

Ген рецептора серотонина типа 2А (*HTR2A*) также рассматривается как возможный участник патогенеза панического расстройства. В результате системного скрининга полиморфных вариантов гена *HTR2A* была выявлена синонимичная однонуклеотидная замена 102T/C (rs6313), расположенная в первом экзоне гена. Эта замена наследуется преимущественно совместно с заменой в промоторе в положении –1438A/G (rs6311) и еще несколькими однонуклеотидными заменами на участке от –1438 до 102, что свидетельствует о формировании гаплотип-блока в 5′-регуляторной области гена [88]. Известно, что 102C аллель гена *HTR2A* характеризуется пониженным уровнем экспрессии по сравнению с аллелем 102T [87].

Впервые частота распространения замены 102T/C была изучена в работе [49] на японской популяции. Авторы обнаружили значительно более высокую частоту встречаемости аллеля C среди пациентов с диагнозом ПР по сравнению с контрольной группой [49]. Наличие ассоциации этого аллеля с ПР удалось подтвердить эстонским ученым, однако достоверные данные были получены только для выборки больных паническим расстройством без агорафобии [69]. В другом исследовании, где рассматривались независимо выборки из Германии и Канады, ассоциации между заменой 102T/C в гене *HTR2A* и ПР обнаружено не было [92].

HTT

Как и любой нейромедиатор, серотонин выделяется в синаптическую щель нейроном, передающим сигнал, и действует на рецепторы нейрона, принимающего сигнал. Одним из ключевых регуляторов содержания серотонина в синаптической щели является белок-переносчик (5-HTT), осуществляющий обратный захват нейромедиатора из синаптической щели. Соответственно, чем выше активность переносчика, тем меньше действие серотонина [63]. За счет блокады этого белка действует большинство современных антидепрессантов.

У человека ген переносчика серотонина (*SERT, 5-HTT*) расположен на 17-й хромосоме в области q11.1-q12 [64]. Транскрипционная активность гена регулируется варьированием длины повторяющихся элементов (5-HTTLPR), расположенных в 5′-регуляторной области гена, примерно 1.4 т.п.н. выше точки начала транскрипции [77]. Выделяют 2 основных аллеля функционального полиморфизма 5-HTTLPR: короткий (S) аллель, включающий 14 повторяющихся элементов (каждый длиной 20–23 п.н.) и длинный (L) аллель, включающий 16 повторяющихся элементов. Известно, что транскрипционная активность L-аллеля в два-три раза превышает таковую S-аллеля [44].

Установлено, что S-аллель 5-HTTLPR ассоциирован с повышенной тревожностью (нейротизмом) у психически здоровых людей [65], однако, многочисленные попытки обнару-

жить его ассоциацию с паническим расстройством не увенчались успехом [6, 19, 33, 55, 83, 97]. Только в одном исследовании показано достоверное увеличение частоты L-аллелей и LL-генотипов у пациентов с диагнозом ПР по сравнению с контролем [67]. Той же группе исследователей удалось показать, что здоровые женщины, имеющие генотип LL, более чувствительны к CCK4-индуцированным паническим атакам по сравнению с обладательницами S-аллеля [68]. Кроме того, получены доказательства о большей эффективности лечения SSRI (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) женщин с генотипом LL, страдающих ПР [85].

Результаты, полученные в ходе исследования полиморфизма 5-HTTLPR в гене *SERT* весьма противоречивы и сложны в интерпретации [70]. Возможно, несоответствие данных разных исследователей объясняется различной ролью серотонинергической системы в нейронных цепях, ведущих к формированию тревоги, как физиологически нормальному ответу на действие внешних стрессовых факторов и панической атаки, – явлению патологическому, чаще всего возникающему в отсутствие видимых причин [18].

TPH1 и TPH2

Триптофангидроксилаза (TPH) – ключевой фермент биосинтеза серотонина. На первом лимитирующем этапе синтеза серотонина, триптофангидроксилаза катализирует гидроксилирование триптофана с образованием 5-гидрокситриптофана, который в дальнейшем декарбоксилируется ферментом триптофандекарбоксилазой до 5-гидрокситриптамина (серотонина) [31, 66]. Этот факт позволяет рассматривать гены, контролирующие экспрессию TPH в качестве генов-кандидатов, участвующих в формировании различных психических расстройств, в том числе панического расстройства [71].

В геноме человека присутствуют два гена, *TPH1* и *TPH2*, кодирующих разные формы триптофангидроксилазы. Экспрессия *TPH1* отмечается в периферических органах, а также в нервной системе, тогда как TPH2 преимущественно экспрессируется в нейронных тканях головного мозга [111]. Несмотря на то что целый ряд работ указывает на ассоциацию полиморфизма гена *TPH2* с депрессиями [117, 119, 120], суицидальными наклонностями [118, 120], синдромом дефицита внимания и гиперактивности [99, 110], биполярным расстройством [41], обсессивно-компульсивным расстройством [75], обнаружить достоверную корреляцию полиморфных вариантов этого гена с паническим расстройством на данный момент не удалось [71, 76]. Работы по изучению полиморфных вариантов гена *TPH1* в связи с паническим расстройством также указывают на отсутствие ассоциации ряда однонуклеотидных замен (1095T/C, 218A/C, 779A/C) с развитием и симптомами заболевания [26, 39, 67, 68].

Очевидно для того, чтобы сделать выводы о том, играет ли какую-либо роль полиморфизм генов *TPH1* и *TPH2* в патогенезе панического расстройства необходимы дополнительные исследования и поиск новых полиморфных вариантов этих генов.

РОЛЬ ГЕНОВ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Биохимические и поведенческие исследования свидетельствуют о вовлечении в патофизиологию тревоги дофаминергической (ДА) системы наравне с серотонинергической. Известно, что стресс активизирует мезокортиколимбическую ДА-систему и вызывает повышение внеклеточного уровня дофамина в n.accumbens, перегородке и медиальной прифронтальной коре, вызывая анксиолитико-подобные поведенческие эффекты [13, 25].

Получены данные, свидетельствующие о вовлечении в процесс регуляции тревоги дофаминовых рецепторов D_2 и D_3 типов. Исследования на животных продемонстрировали анксиолитические эффекты антагонистов D_2, таких как галоперидол и сульфирид [86]. Также было показано, что мыши с нокаутом по гену D_3 рецептора демонстрировали снижение тревоги в ряде тестов, а антагонисты этого типа рецепторов обнаруживали противотревожные эффекты [103].

Генетические исследования полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина указывают на ассоциацию двух однонуклеотидных замен в генах D_1 и D_4 рецепторов (–94G/A в гене *DRD1* и –217G/del в гене *DRD4*) с развитием панического расстройства [69]. Причем в первом случае аллель –94A в гене *DRD1* встречался гораздо чаще в контроле по сравнению с выборкой пациентов, страдающих некоморбидным ПР, что указывает на его протекторную роль в развитии заболевания (табл. 3).

Таблица 3. Результаты поиска ассоциаций между структурой генов дофаминергической системы и паническим расстройством [69]

Ген (участок хромосомы)	Полиморфный сайт	RS	АК замена	Город/Страна	Объем выборок	Результат исследования
DRD1 (5q35.1)	–94G/A	–	–	Тарту (Эстония)	127/146	Ассоциация с аллелем G
DRD4 (11p15.5)	–1217G/del	–	–	Тарту (Эстония)	127/146	Ассоциация с аллелем G

Примечание. Обозначения см. табл. 1.

РОЛЬ ГЕНОВ ХОЛЕЦИСТОКИНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Холецистокинин (Cholecystokinin, CCK) – один из наиболее распространенных пептидов нейроэндокринного профиля, обнаружен как в периферических тканях, так и в центральной нервной системе. Холецистокинин взаимодействует с двумя типами рецепторов – CCK1R и CCK2R.

В последнее время холецистокинин привлекает все большее внимание как регулятор поведенческих физиологических актов. История холецистокинина в нейробиологии началась в 1984 г., когда впервые [89] было обнаружено, что инъекции пептида, вводимого людям в процессе изучения секреции гормонов, вызывают отчетливое чувство тревоги и паники. В 1989 г. опыты на здоровых добровольцах выявили, что через 20 секунд после внутривенной инъекции 20–100 мкг холецистокинина у 70% участников эксперимента отмечались панические реакции: беспокойство, страх, чувство приближающейся беды [22]. Впоследствии анксиогенное действие холецистокинина было подтверждено многочисленными исследованиями [4, 7–9, 48], причем все работы свидетельствуют о значительно большей чувствительности к агонистам рецепторов холецистокинина 2-го типа людей, страдающих паническим расстройством.

Ген холецистокинина

Ген холецистокинина человека (*CCK*) располагается в коротком плече третьей хромосомы, его протяженность составляет более 7 т.п.н. Он включает 3 экзона: экзон 1 (62 п.н.) – 5′ нетранслируемая область гена, экзон 2 (216 п.н.) – транслируется и кодирует сигнальный пептид, экзон 3 – 400 п.н. – из которых транслируется только 131 п.н., кодирует функциональную часть белка [107].

Наиболее изученным полиморфным вариантом промоторной области гена *CCK* является замена C/T в позиции –36 (несмотря на разночтения в нумерации промоторной области гена, здесь и далее мы будем придерживаться указанной номенклатуры), расположенный в сайте связывания регуляторного фактора Sp1 [40]. Исследования полиморфизма C/T в позиции –36 п.н. показали достоверное снижение транскрипционной активности гена *CCK* [40]. Транзиция C на T приводит к изменению регуляторного домена GGGCGG на GGGTGG, в результате чего сродство белка Sp1 к этому сайту снижается [52].

Установлено, что частота замены –36C/T достоверно выше у людей, страдающих паническими и тревожными расстройствами [112] и шизофренией [113] по сравнению со здоровыми добровольцами. Обнаружение корреляции полиморфного локуса –36C/T с паническим расстройством, повлекло повышенный интерес к данной проблеме. Последовали многочисленные попытки подтвердить или опровергнуть полученные данные, а также ассоциировать эту однонуклеотидную замену с другими психическими заболеваниями (табл. 4). В частности, в последующих работах приводятся результаты исследований, опровергающих наличие ассоциации замены –36C/T с развитием панического расстройства [3, 35, 46]. А исследователи из Дании обнаружили протекторную роль замены –36C/T [57]. Таким образом, до настоящего времени вопрос о роли указанной замены в этиологии тревожных и панических расстройств у человека остается открытым.

Стоит отметить, что в последние годы в промоторной области гена *CCK* обнаружено большое количество однонуклеотидных замен, которые возможно связаны с развитием панического расстройства и других психических заболеваний человека. Однако большинство из них остаются малоизученными. В частности, выясняется роль замены –188G/A, расположенной в промоторной области гена *CCK*, для которой уже доказан факт

ее преимущественно совместного наследования с заменой –36C/T [28].

Кроме того, кандидатные замены обнаружены и в дистальной части 5′-регуляторной области гена *CCK* – (–325G/A) и (-345G/C). Для замен –36C/T и –325G/A показано преимущественно совместное наследование [2], однако обнаружить ассоциацию этих замен с развитием патологической тревожности не удалось [3].

В результате изучения комплекса коротких тандемных повторов (STR), расположенных на расстоянии 1.8–2.2 т.п.н. к 5′-концу от сайта кэпирования в гене *CCK*, обнаружено 10 аллелей, которые различаются по длине от 363 до 399 п.н. Эти аллели условно разделены на три группы: длинные (L), средние (M) и короткие (S). Аллели средней длины (379 и 383) более широко представлены в группе пациентов с паническим расстройством по сравнению с контрольной группой. Частота встречаемости генотипа M/M в 2.5 раза выше у людей, страдающих паническими и тревожными расстройствами по сравнению со здоровыми добровольцами [42].

Гены рецепторов холецистокинина CCK1R и CCK2R

Гены, кодирующие CCK1R и CCK2R рецепторы у человека, организованы сходным образом и состоят их 5 экзонов и 4 интронов. Между генами рецепторов 1-го и 2-го типа существует довольно значимая гомология [102].

У человека ген *CCK1R* локализован на хромосоме 4, его протяженность составляет 9 т.п.н. С помощью метода FISH он картирован в области 4p15.1-p15.2 [50]. Ген *CCK2R* локализован на хромосоме 11 человека, а именно в дистальной области короткого плеча 11 хромосомы (11p15.4). Длина гена около 12.4 т.п.н. Стоит особо отметить ко-локализацию гена рецептора CCK1R с геном рецептора дофамина D_5 (4p15.1-p15.3) и гена CCK2R рецептора с геном, кодирующим рецептор дофамина D_4 в области 11p15.4-p15.5. Такое расположение генов заслуживает внимания, учитывая сосуществование дофаминергической и холецистокининергической систем в нейронах среднего мозга, а также регуляторную роль рецепторов холецистокинина 1-го и 2-го типа в функционировании мезолимбических дофаминергических путей [16].

В ходе исследования полиморфных вариантов промоторной области гена *CCK1R*, обнаружены две инвариантные позиции –(–81A/G) и (–128G/T). Для двух указанных замен показано преимущественно совместное наследование [2, 73].

Установлено достоверное увеличение частоты –81G и –128T аллелей гена *CCK1R* у пациентов, страдающих паническим расстройством по сравнению с контролем [73, 74]. В исследовании, проведенном на выборке города Москвы, показана положительная ассоциация аллеля –128T гена *CCK1R* с развитием панического расстройства [3].

В интроне 1 гена *CCK1R* обнаружена замена 984 T/C (rs1800857). Интерес научного сообщества к данной замене обусловлен отчасти ее расположением. Мутация лежит на границе интрона 1 и экзона 2 (изменяется пятый нуклеотид от начала экзона) и возможно приводит к изменению сайта сплайсинга. До настоящего времени данная гипотеза не получила подтверждения. Группа исследователей из Дании установила, что оба аллеля после транскрипции и сплайсинга дают мРНК одинаковой длины [56].

Ранее показана ассоциация аллеля 984T с развитием шизофрении и некоторыми особенностями протекания данного заболевания [56, 106, 114]. В ходе исследования возможной ассоциации этой однонуклеотидной замены с развитием панического расстройства удалось обнаружить слабую корреляцию аллеля 984T с развитием патологической тревожности. Показано, что частота аллеля 984T на 5% выше у пациентов с паническими атаками по сравнению с контрольной группой. Однако после статистической обработки полученных результатов зависимость признана недостоверной, что, по мнению авторов, может быть связано с небольшим объемом исследованной выборки: 43 пациента с ПР и 39 здоровых добровольцев [51]. В другой работе показана ассоциация аллеля 984T гена *CCK1R* с развитием панического расстройства у больных женского пола [57]. На выборке Москвы корреляции замены 984 T/C гена *CCK1R* с ПР обнаружено не было [3].

Среди полиморфных вариантов гена *CCK2R* наиболее изученными являются замены 109C/T и 1550 G/A, затрагивающие кодирующую область гена (табл. 4).

Рецептор CCK2R является представителем суперсемейства G-белок-связывающих рецепторов, имеющих семь трансмембранных α-спиралей, три экстрацеллюлярные и три интрацеллюлярные петли. Мутация Leu37Phe (109C/T) располагается ниже вероятного сайта N-связывающего гликозилирования в одной из экстрацеллюлярных аминокислотных петель, и, таким образом, может вли-

Таблица 4. Результаты поиска ассоциаций между структурой генов холецистокининергической системы и паническим расстройством

Ген (участок хромосомы)	Полиморфный сайт	RS	АК замена	Город/ Страна	Объем выборок	Результат исследования	Ссылка
CCK (3p22-p21.3)	–36C/T	11571842	–	США Исландия	98/247	Ассоциация с аллелем T	[112]
				Торонто (Канада)	99/?	Ассоциации не обнаружено	[53]
				США	70 семей, 77 триад	Ассоциации не обнаружено	[35]
				Германия	115/?	Ассоциации не обнаружено	[46]
				Тарту (Эстония)	127/146	Ассоциации не обнаружено	[69]
				Копенгаген (Дания)	187/277	Ассоциация с аллелем C	[57]
				Москва (Россия)	78/170	Ассоциации не обнаружено	[3]
	–188G/A	11571841	–	Япония	73/252	Ассоциации не обнаружено	[42]
	–325G/A	1799923	–	Москва (Россия)	78/170	Ассоциации не обнаружено	[3]
	STR	–	–	Япония	73/252	Ассоциация с аллелями средней длины (379 и 383)	[42]
CCK1R (4p15.1-p15.2)	–81A/G –128G/T	1799723 1800908	–	Япония	109/400	Ассоциация с –81G и –128T аллелями	[73, 74]
				Москва (Россия)	78/170	Ассоциация с аллелем –128T	[3]
	984T/C	1800857	–	Япония	43/39	Слабая ассоциация с аллелем T (не достоверно после статистической обработки)	[51]
				Копенгаген (Дания)	187/277	Ассоциация с аллелем T у женщин	[57]
				Москва (Россия)	78/170	Ассоциации не обнаружено	[3]
	978T/A	1800855	–	Копенгаген (Дания)	187/277	Ассоциация с аллелем T у женщин	[57]

Таблица 4. (окончание)

Ген (участок хромосомы)	Полиморфный сайт	RS	АК замена	Город/ Страна	Объем выборок	Результат исследования	Ссылка
CCK2R (11p15.4)	Микросателлитный полиморфизм (CT)n	–	–	Торонто (Канада)	99/?	Ассоциация с аллелями 6 и 7	[53]
				Япония	71/199	Ассоциации не обнаружено	[43]
				США	70 семей, 77 триад	Ассоциации не обнаружено	[35]
	109C/T	1805000	Leu37Phe	Москва (Россия)	78/170	Ассоциации не обнаружено	[3]
	1550 G/A	1805002	Val1125Ile	Копенгаген (Дания)	187/277	Ассоциации не обнаружено	[57]
				Москва (Россия)	78/170	Ассоциации не обнаружено	[3]

Примечание. Обозначения см. табл. 1.

ять на способность CCK2R рецептора передавать G-белок-опосредованный сигнал в клетку [105].

Замена Val1125Ile (1550 G/A) в рецепторе CCK2R расположена в экстрацеллюлярной петле между вторым и третьим трансмембранными доменами белка. Лиганд-связывающий сайт в этой петле на настоящий момент не изучен, поэтому, оказывает ли какой-либо эффект замена валина на изолейцин в аминокислотной последовательности на функционирование рецептора, неизвестно [79].

В ассоциативных исследованиях, проведенных в последние годы, не удалось обнаружить корреляцию между однонуклеотидными заменами 109C/T и 1550 G/A в гене *CCK2R* и развитием панического расстройства [3, 57].

В промоторной области гена *CCK2R* имеются CA повторы, число которых выше у людей, страдающих тревожными и паническими расстройствами по сравнению с контролем [79]. Кроме того, в 5′-регуляторной области гена *CCK2R* обнаружен полиморфный микросателлитный повтор по CT, изучение которого привело к противоречивым результатам. Длина динуклеотидных CT повторов колеблется от 146 до 180-п.н. Различают короткие (146–162 п.н.) и длинные (164–180 п.н.) аллели. В 1999 г. авторы [53] получили доказательства того, что длинные аллели встречаются достоверно чаще у людей с паническим расстройством [53]. Однако уже в 2001 г. в работах [35, 43] другими авторами эти данные были опровергнуты. Корреляции между полиморфизмом $(CT)_n$ динуклеотидов в гене *CCK2R* с развитием панического расстройства и шизофрении выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты работ по поиску ассоциаций полиморфных вариантов генов с развитием патологической тревожности носят противоречивый характер. Имеется информация об ассоциации с паническим расстройством целого ряда однонуклеотидных замен, затрагивающих гены ключевых систем нейромедиаторов головного мозга (серотонина, дофамина, холецистокинина), а также ферментов, обеспечивающих их метаболизм. Однако не всегда удается подтвердить ранее обнаруженные корреляции. Очевидно, что формирование генетической предрасположенности к паническому расстройству – весьма сложный процесс, затрагивающий высшие функции центральной нервной системы и включающий нарушения в большом количестве генов, каждый из которых привносит лишь небольшой вклад в развитие патологической тревожности. Вероятно, существуют и этнические особенности, влияющие на этот процесс.

Возможно, необходимо проводить изучение всех описанных в данном обзоре полиморфных вариантов генов на единой выборке, чтобы выявить комплекс замен (генотип), достоверно ассоциированный с заболеванием.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Баранов П.А.* http://www.psychiatry.ru/practic/handbook/
2. *Коробейникова Л.А., Климов Е.А.* // Медицинская генетика. 2010. Т. 9. №4. С. 40.
3. *Коробейникова Л.А., Азимова Ю.Э., Фокина Н.М., Рудько О.И., Климов Е.А.* // Медицинская генетика. 2011. Т. 10. № 3. С. 37.
4. *Abelson J.L., Nesse R.M., Vinik A.* // Biol. Psychiatry. 1991. V. 29. P. 1220.
5. *Bandelow B., Saleh K., Pauls J., Domschke K., Wedekind D., Falkai P.* // World J Biol. Psychiatry. 2007. V. 10. P. 1.
6. *Blaya C., Salum G.A., Lima M.S., Leistner-Segal S., Manfro G.G.* // Behav. Brain Funct. 2007. V. 18. № 3. P. 41.
7. *Bradwejn J., Koszycki D., Meterissian G.* // Can J. Psychiatry. 1990. V. 35. P. 83.
8. *Bradwejn J., Koszycki D., Bourin M.* // J. Psychiatry Neurosci. 1991. V. 16. P. 91.
9. *Bradwejn J., Koszycki D., Payeur R., Bourin M., Borthwick F.* // Am. J. Psychiatry. 1992. V. 149. P. 962.
10. *Bradwejn J., Koszycki D.* // Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. 2001. V. 234. P. 19.
11. *Braszko J.J., Kułakowska A., Winnicka M.M.* // J Physiol Pharmacol. 2003. V. 54. № 2. P. 271.
12. *Broocks A., Meyer T., Opitz M., Bartmann U., Hillmer-Vogel U., George A., Pekrun G., Wedekind D., Rüther E., Bandelow B.* // Eur. Neuropsychopharmacol. 2003. V. 13. P. 153.
13. *Cabib S., Puglisi-Allegra S.* // J. Neurosci. 1994. V. 14. № 5. P. 3333.
14. *Charney D.S., Heninger G.R., Jatlow P.I.* // Arch Gen Psychiatry. 1985. V. 42. № 3. P. 233.
15. *Choi W.S., Lee B.H., Yang J.C., Kim Y.K.* // Psychiatry Investig. 2010. V. 7. № 2. P. 141.
16. *Crawley J.N., Corwin R.L.* // Peptides. 1994. V. 15. P. 731.
17. *Daniels C.Y.* http://emedicine.medscape.com/article/287913-overview. 2010.
18. *Deakin J.F.W., Graeff F.* // J. Psychopharmacol. 1991. V. 5. P. 305.
19. *Deckert J., Catalano M., Heils A., Di Bella D., Friess F., Politi E., Franke P., Nöthen M.M., Maier W., Bellodi L., Lesch K.P.* // Psychiatr. Genet. 1997. V. 7. P. 45.
20. *Deckert J.* // Int. J. Neuropsychopharmacol. 1998. V. 1. № 2. P. 187.
21. *Deckert J., Catalano M., Syagailo Y.V., Bosi M., Okladnova O., Di Bella D., Nöthen M.M., Maffei P., Franke P., Fritze J., Maier W., Propping P., Beckmann H., Bellodi L., Lesch K.P.* // Hum. Mol. Genet. 1999. V. 8. № 4. P. 621.
22. *De Montigny C.* // Arch. Gen. Psychiatry. 1989. V. 46. P. 511.
23. *Domschke K., Freitag C.M., Kuhlenbumer G., Schirmacher A., Sand P., Nyhuis P., Jacob C., Fritze J., Franke P., Rietschel M., Garritsen H.S., Fimmers R., Nöthen M.M., Lesch K.P., Stögbauer F., Deckert J.* // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2004. V. 7. № 2. P. 183.
24. *Domschke K., Braun M., Ohrmann P., Suslow T., Kugel H., Bauer J., Hohoff C., Kersting A., Engelien A., Arolt V., Heindel W., Deckert J.* // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2006. V. 9. № 3. P. 349.
25. *Dunn A.J.* // J. Neurochem. 1988. V. 51. № 2. P. 406.
26. *Fehr C., Schleicher A., Szegedi A., Anghelescu I., Klawe C., Hiemke C., Dahmen N.* // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2001. V. 25. P. 965.
27. *Freitag C.M., Domschke K., Rothe C., Lee Y.J., Hohoff C., Gutknecht L., Sand P., Fimmers R., Lesch K.P., Deckert J.* // Psychiatr Genet. 2006. V. 16. № 2. P. 59.
28. *Fujii C., Harada S., Ohkoshi N., Hayashi A., Yoshizawa K., Ishizuka C., Nakamura T.* // Clin. Genet. 1999. V. 56. P. 394.
29. *Gelernter J., Bonvicini K., Page G., Woods S.W., Goddard A.W., Kruger S., Pauls D.L., Goodson S.* // Am. J. Med. Genet. 2001. V. 105. № 6. P. 548.
30. *Goldberg T.E., Egan M.F., Gscheidle T., Coppola R., Weickert T., Kolachana B.S., Goldman D., Weinberger D.R.* // Arch. Gen. Psychiatry. 2003. V. 60. № 9. P. 889.
31. *Grahame-Smith D.G.* // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1964. V. 16. № 6. P. 586.
32. *Gross C., Zhuang X., Stark K., Ramboz S., Oosting R., Kirby L., Santarelli L., Beck S., Hen R.* // Nature. 2002. V. 416. P. 369.
33. *Hamilton S.P., Heiman G.A., Haghighi F., Mick S., Klein D.F., Hodge S.E., Weissman M.M., Fyer A.J., Knowles J.A.* // Psychiatr. Genet. 1999. № 9. P. 1.
34. *Hamilton S.P., Slager S.L., Heiman G.A., Haghighi F., Klein D.F., Hodge S.E., Weissman M.M., Fyer A.J., Knowles J.A.* // Mol. Psychiatry. 2000. V. 5. № 5. P. 465.
35. *Hamilton S.P., Slager S.L., Helleby L., Heiman G.A., Klein D.F., Hodge S.E., Wiessman M.M., Fyer A.J., Knowles J.A.* // Mol. Psychiatry. 2001. V. 6. P. 59.
36. *Hamilton S.P., Slager S.L., Heiman G.A., Deng Z., Haghighi F., Klein D.F., Hodge S.E., Weissman M.M., Fyer A.J., Knowles J.A.* // Biol. Psychiatry. 2002. V. 51. № 7. P. 591.
37. *Hamilton S.P., Fyer A.J., Durner M., Heiman G.A., Baisre de Leon A., Hodge S.E., Knowles J.A., Weissman M.M.* // Proc. Natl. Acad Sci. USA. 2003. V. 100. № 5. P. 2550.
38. *Hamilton S.P., Slager S.L., De Leon A.B., Heiman G.A., Klein D.F., Hodge S.E., Weissman M.M.,*

Fyer A.J., Knowles J.A. // Neuropsychopharmacology. 2004. V. 29. № 3. P. 558.

39. *Han L., Nielsen D.A., Rosenthal N.E., Jefferson K., Kaye W., Murphy D., Altemus M., Humphries J., Cassano G., Rotondo A., Virkkunen M., Linnoila M., Goldman D.* // Biol. Psychiatry. 1999. V. 45. P. 615.
40. *Hansen T.O.* // Peptides. 2001. V. 22. P. 1201.
41. *Harvey M., Shink E., Tremblay M., Gagne B., Raymond C., Labbe M., Walther D.J., Bader M., Barden N.* // Mol. Psychiatry. 2004. V. 9. P. 980.
42. *Hattori E., Ebihara M., Yamada K., Ohba H., Shibuya H.,Yoshikawa T.* // Mol. Psychiatry. 2001. V. 6. P. 465.
43. *Hattori E., Yamada K., Toyota T., Yoshitsugu K., Toru M., Shibuya H., Yoshikawa T.* // Am. J. Med. Genet. 2001. V. 105. № 8. P. 779.
44. *Heils A., Teufel A., Petri S., Stöber G., Riederer P., Bengel D., Lesch K.P.* // J. Neurochem. 1996. V. 66. № 6. P. 2621.
45. *Hettema J.M., Prescott C.A., Kendler K.S.* // J. Nerv. Ment. Dis. 2001. V. 189. № 7. P. 413.
46. *Hosing V.G., Schimacher A., Kuhlenbaumer G., Freitag C., Sand P., Schlesiger C., Jacob C., Fritze J., Franke P., Rietchel M., Garritsen H., Nothen M.M., Fimmers R., Stogbauer F., Deckert J.* // J. Neural. Trasm. Suppl. 2004. V. 68. P. 147.
47. *Huang Y.Y., Battistuzzi C., Oquendo M.A., Harkavy-Friedman J., Greenhill L., Zalsman G., Brodsky B., Arango V., Brent D.A., Mann J.J.* // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2004. V. 7. P. 441.
48. *Huston J.P., Schwarting R.W., Thiel C.M., Müller C.P.* // Neuroreport. 1998. V. 9. P. 1025.
49. *Inada Y., Yoneda H., Koh J., Sakai J., Himei A., Kinoshita Y., Akabame K., Hiraoka Y., Sakai T.* // Psychiatry Res. 2003. V. 118. №1. P. 25.
50. *Inoue H., Iannotti C.A., Welling C.M., Veile R., Donis-Keller H., Permutt M.A.* // Genomics. 1997. V. 42. P. 331.
51. *Ise K., Akiyoshi J., Horinouchi Y., Tsutshimi T., Isogava K., Nagayva H.* // Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr Genet. 2003. V. 118. №1. P. 29.
52. *Kadonaga J.T., Briggs M.R., Bell S.P., Tjian R.* // Science. 1986. V. 234. № 4772. P. 47.
53. *Kennedy J.L., Bradwejn J., Koszycki D., King N., Crowe R., Vincent J.* // Mol. Psychiatry. 1999. V. 4. P. 284.
54. *Kent J.M., Coplan J.D., Gorman J.M.* // Biol. Psychiatry. 1998. V. 44. P. 812.
55. *Kim W., Choi Y.H., Yoon K.S., Cho D.Y., Pae C.U., Woo J.M.* // Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry. 2006. V. 30. № 8. P. 1413.
56. *Koefoed P., Hansen T.V., Woldbye D.P., Werge T., Mors O., Hansen T., Jakobsen K.D., Nordentoft M., Wang A., Bolwin T.G., Rehfeld G.F.* // Acta Psychiatr. Scand. 2009. V. 120. P. 281.
57. *Koefoed P., Woldbye D.P., Hansen T.O., Hansen E.S., Knudsen G.M., Bolwig T.G., Rehfeld J.F.* // Psychiatr. Genet. 2010. V. 20. № 2. P. 59.
58. *Lachman H.M., Papolos D.F., Saito T., Yu Y.M., Szumlanski C.L., Weinshilboum R.M.* // Pharmacogenetics. 1996. V. 6. № 3. P. 243.
59. *Lam P., Hong C.J., Tsai S.J.* // Neurosci. Lett. 2005. V. 378. № 2. P. 98.
60. *Ledent C., Vaugeois J.M., Schiffmann S.N., Pedrazzini T., El Yacoubi M., Vanderhaeghen J.J., Costentin J., Heath J.K., Vassart G., Parmentier M.* // Nature. 1997. V. 388. № 6643. P. 674.
61. *Lemonde S., Turecki G., Bakish D., Du L., Hrdina P.D., Bown C.D., Sequeira A., Kushwaha N., Morris S.J., Basak A., Ou X.M., Albert P.R.* // J. Neurosci. 2003. V. 23. P. 8788.
62. *Lesch K.P., Wiesmann M., Hoh A., Muller T., Disselkamp-Tietze J., Osterheider M., Schulte H.M.* // Psychopharmacology (Berlin). 1992. V. 106. P. 111.
63. *Lesch K.P., Wolozin B.L., Estler H.C., Murphy D.L., Riederer P.* // J. Neural. Transm. Gen. Sect. 1993. V. 91. № 1. P. 67.
64. *Lesch K.P., Balling U., Gross J., Strauss K., Wolozin B.L., Murphy D.L., Riederer P.* // J. Neural. Transm. Gen. Sect. 1994. V. 95. P. 157.
65. *Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Greenberg B.D., Petri S., Benjamin J., Müller C.R., Hamer D.H., Murphy D.L.* // Science. 1996. V. 274. P. 1527.
66. *Lovenberg W., Jequier E., Sjoerdsma A.* // Science. 1967. V. 155. № 759. P. 217.
67. *Maron E., Kuikka J.T., Shlik J., Vasar V., Vanninen E., Tiihonen J.* // Psychiatry Res. 2004. V. 132. P. 173.
68. *Maron E., Tasa G., Tõru I., Lang A., Vasar V., Shlik J.* // World J. Biol. Psychiatry. 2004. V. 5. № 3. P. 149.
69. *Maron E., Nikopensius T., Kõks S., Altmäe S., Heinaste E., Vabrit K., Tammekivi V., Hallast P., Koido K., Kurg A., Metspalu A., Vasar E., Vasar V., Shlik J.* // Psychiatr. Genet. 2005. V. 15. № 1. P. 17.
70. *Maron E., Shlik J.* // Neuropsychopharmacology. 2006. V. 31. № 1. P. 1.
71. *Maron E., Tõru I., Must A., Tasa G., Toover E., Vasar V., Lang V., Lang A., Shlik J.* // Neurosci. Lett. 2007. V. 411. № 3. P. 180.
72. *Massat I., Souery D., Del-Favero J., Nothen M., Blackwood D., Muir W., Kaneva R., Serretti A., Lorenzi C., Rietschel M., Milanova V., Papadimitriou G.N., Dikeos D., Van Broekhoven C., Mendlewicz J.* // Mol. Psychiatry. 2005. V. 10. № 6. P. 598.
73. *Miyasaka K., Yoshida Y., Matsushita S., Higuchi S., Shirakawa O., Shimokata H., Funakoshi A.* // Am. J. Med. Genetics. 2004. V. 127B. P. 78.

74. *Miyasaka K., Takigushi S., Funakoshi A.* // Current Topics in Medical Chemystry. 2007. V. 7. P. 1205.

75. *Mössner R., Walitza S., Geller F., Scherag A., Gutknecht L., Jacob C., Bogusch L., Remschmidt H., Simons M., Herpertz-Dahlmann B., Fleischhaker C., Schulz E., Warnke A., Hinney A., Wewetzer C., Lesch K.P.* // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2006. V. 9. P. 437.

76. *Mössner R., Freitag C.M., Gutknecht L., Reif A., Tauber R., Franke P., Fritze J., Wagner G., Peikert G., Wenda B., Sand P., Rietschel M., Garritsen H., Jacob C., Lesch K.P., Deckert J.* // J. Psychopharmacol. 2006. V. 20. P. 547.

77. *Murphy D.L., Lerner A., Rudnick G., Lesch K.P.* // Mol. Interv. 2004. V. 4. № 2. P. 109.

78. *Neumeister A., Bain E., Nugent A.C., Carson R.E., Bonne O., Luckenbaugh D.A., Eckelman W., Herscovitch P., Charney D.S., Drevets W.C.* // J. Neurosci. 2004. V. 24. P. 589.

79. *Noble F., Wang S., Crawley J.N., Bradwejn J., Seroogy K.B., Hamon M., Roques B.P.* // Pharmacol. Rev. 1999. V. 51. P. 745.

80. *Nutt D.J.* // J. Clin. Psychiatry. 1998. V. 59. P. 24.

81. *Nutt D.J.* // J. Clin. Psychiatry. 1999. V. 60. № 17. P. 23.

82. *Ohara K., Nagai M., Suzuki Y., Ochiai M., Ohara K.* // Psychiatry Res. 1998. V. 80. № 2. P. 145.

83. *Olesen O.F., Bennike B., Hansen E.S., Koefoed P., Woldbye D.P., Bolwig T.G., Mellerup E.* // Psychiatr. Genet. 2005. V. 15. № 3. P. 159.

84. *Olsson M., Annerbrink K., Westberg L., Melke J., Baghaei F., Rosmond R., Holm G., Andersch S., Allgulander C., Eriksson E.* // Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2004. V. 127B. № 1. P. 81.

85. *Perna G., Favaron E., Di Bella D., Bussi R., Bellodi L.* // Neuropsychopharmacology. 2005. [Epub ahead of print].

86. *Pich E.M., Samanin R.* // Psychopharmacology (Berl). 1986. V. 89. № 1. P. 125.

87. *Polesskaya O.O., Sokolov B.P.* // J. Neurosci. Res. 2002. V. 67. P. 812.

88. *Ranade S.S., Mansour H., Wood J., Chowdari K.V., Brar L.K., Kupfer D.J., Nimgaonkar V.L.* // Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2003. V. 121B. P. 28.

89. *Rehfeld J.F., Van Solinge W.W.* // FEBS Letters. 1992. V. 309. P. 47.

90. *Rieder M.J., Taylor S.L., Clark A.G., Nickerson D.A.* // Nat. Genet. 1999. V. 22. № 1. P. 59.

91. *Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F.* // J. Clin. Invest. 1990. V. 86. № 4. P. 1343.

92. *Rothe C., Gutknecht L., Freitag C., Tauber R., Mössner R., Franke P., Fritze J., Wagner G., Peikert G., Wenda B., Sand P., Jacob C., Rietschel M., Nöthen M.M., Garritsen H., Fimmers R., Deckert J., Lesch K.P.* // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2004. V. 7. P. 189.

93. *Rothe C., Koszycki D., Bradwejn J., King N., Deluca V., Tharmalingam S., Macciardi F., Deckert J., Kennedy J.L.* // Neuropsychopharmacology. 2006. V. 31. № 10. P. 2237.

94. *Rotondo A., Mazzanti C., Dell'Osso L., Rucci P., Sullivan P., Bouanani S., Gonnelli C., Goldman D., Cassano G.B.* // Am. J. Psychiatry. 2002. V. 159. № 1. P. 23.

95. *Sabol S.Z., Hu S., Hamer D.* // Hum. Genet. 1998. V. 103. № 3. P. 273.

96. *Samochowiec J., Hajduk A., Samochowiec A., Horodnicki J., Stepień G., Grzywacz A., Kucharska-Mazur J.* // Psychiatry Res. 2004. V. 128. № 1. P. 21.

97. *Sand P., Lesch K.P., Catalano M., Bosi M., Syagailo Y.V., Okladnova O., Di Bella D., Maffei P., Heils A., Friess F., Politi E., Nöthen M.M., Franke P., Stöber G., Fritze J., Maier W., Propping P., Beckmann H., Bellodi L., Riederer P., Deckert J.* // World J. Biol. Psychiatry. 2000. V. 1. № 3. P. 147.

98. *Schulze T.G., Müller D.J., Krauss H., Scherk H., Ohlraun S., Syagailo Y.V., Windemuth C., Neidt H., Grössle M., Papassotiropoulos A., Heun R., Nöthen M.M., Maier W., Lesch K.P., Rietschel M.* // Am. J. Med. Genet. 2000. V. 96. № 6. P. 801.

99. *Sheehan K., Lowe N., Kirley A., Mullins C., Fitzgerald M., Gill M., Hawi Z.* // Mol. Psychiatry. 2005. V. 10. P. 944.

100. *Shifman S., Bronstein M., Sternfeld M., Pisanté-Shalom A., Lev-Lehman E., Weizman A., Reznik I., Spivak B., Grisaru N., Karp L., Schiffer R., Kotler M., Strous R.D., Swartz-Vanetik M., Knobler H.Y., Shinar E., Beckmann J.S., Yakir B., Risch N., Zak N.B., Darvasi A.* // Am J Hum Genet. 2002. V. 71. № 6. P. 1296.

101. *Shimizu E., Hashimoto K., Kobayashi K., Mitsumori M., Ohgake S., Koizumi H., Okamura N., Koike K., Kumakiri C., Nakazato M., Komatsu N., Iyo M.* // Neurosci. Lett. 2004. V. 363. № 1. P. 81.

102. *Song I., Brown D.R., Wiltshire R.N., Gantz I., Trent J.M., Yamada T.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1993. V. 90. P. 9085.

103. *Steiner H., Fuchs S., Accili D.* Physiol. Behav. 1997. V. 63. № 1. P. 137.

104. *Strobel A., Gutknecht L., Rothe C., Reif A., Mossner R., Zeng Y., Brocke B., Lesch K.P.* // J. Neural Transmission. 2003. V. 110. P. 1445.

105. *Tachikawa H., Harada S., Kawanishi Y., Okubo T., Shiraishi H.* // Am. J. Med. Genet. 1999. V. 88. № 6. P. 700.

106. *Tachikawa H., Harada S., Kawanishi Y., Okubo T., Shiraishi H.* // Am. J. Med. Genet. 2000. V. 96. P. 141.

107. *Takahashi Y., Fukushige S., Murotsu T., Matsubara K.* // Gene. 1986. V. 50. № 1–3. P. 353.

108. *Thorgeirsson T.E., Oskarsson H., Desnica N., Kostic J.P., Stefansson J.G., Kolbeinsson H., Lindal E., Gagunashvili N., Frigge M.L., Kong A., Stefansson K., Gulcher J.R.* // Am. J. Hum. Genet. 2003. V. 72. № 5. P. 1221.

109. *Tyrer P., Shawcross C.* // J. Psychiatr. Res. 1988. V. 22. P. 87.

110. *Walitza S., Renner T.J., Dempfle A., Konrad K., Wewetzer Ch., Halbach A., Herpertz-Dahlmann B., Remschmidt H., Smidt J., Linder M., Flierl L., Knolker U., Friedel S., Schafer H., Gross C., Hebebrand J., Warnke A., Lesch K.P.* // Mol. Psychiatry. 2005. V. 10. P. 1126.

111. *Walther D.J., Peter J.U., Bashammakh S., Hortnagl H., Voits M., Fink H., Bader M.* // Science. 2003. V. 299. P. 76.

112. *Wang Z., Valdes J., Noyes R., Zoega T., Crowe R.R.* // Am. J. Med. Genet. 1998. V. 81. P. 228.

113. *Wang Z., Wassink T., Andreansen N.C., Crowe R.R.* // Am. J. Med. Genet. 2001. V. 114. P. 479.

114. *Wei J., Hemmings G.P.* // Eur. Psychiatry. 1999. V. 14. P. 67.

115. *Yamada K., Hattori E., Shimizu M., Sugaya A., Shibuya H., Yoshikawa T.* J. Neural. Transm. 2001. V. 108. № 7. P. 837.

116. *Woo J.M., Yoon K.S., Choi Y.H., Oh K.S., Lee Y.S., Yu B.H.* J. Psychiatr. Res. 2004. V. 38. № 4. P. 365.

117. *Zill P., Baghai T.C., Zwanzger P., Schule C., Eser D., Rupprecht R., Möller H.J., Bondy B., Ackenheil M.* // Mol. Psychiatry. 2004. V. 9. P. 1030.

118. *Zill P., Buttner A., Eisenmenger W., M¨oller H.J., Bondy B., Ackenheil M.* // Biol. Psychiatry. 2004. V. 56. P. 581.

119. *Zhang X., Gainetdinov R.R., Beaulieu J.M., Sotnikova T.D., Burch L.H., Williams R.B., Schwartz D.A., Krishnan K.R., Caron M.G.* // Neuron. 2005. V. 45. P. 11.

120. *Zhou Z., Roy A., Lipsky R., Kuchipudi K., Zhu G., Taubman J., Enoch M.A., Virkkunen M., Goldman D.* // Arch. Gen. Psychiatry. 2005. V. 62. P. 1109.

Genetic Basis of Predisposition to Panic Disorder

L.A. Korobeinikova[1], O. Rud'ko[2], Yu.E. Azimova[3], N.M. Fokina[3], E.A. Klimov[1,2]

[1]Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Science, Moscow, Russia
[2] Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia,
[3]Research Center, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Panic disorder is a common socially important human neurological disease. It is known that this disease has a strong genetic basis. There are many laboratories around the world investigating genes involved in the control of pathologica anxielty. This review summarizes the results of these studies. They testify that the development of panic disroder is associated with polymorphism of genes of key neurotransmitter systems of the brain (serotonin, dopamine, cholecystokinin) and their metabolizing enzymes. Based on the available data, the complex approach is suggested to allow revealing a genotype that provides a predisposition to panic disorder.

СНИЖЕНИЕ ТРЕВОЖНОСТИ БЕЗ УХУДШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

Решетова Т. В. Жигалова Т. Н. Газиева А. А.
СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Решетова Татьяна Владимировна
E-mail: reshetova-t@yandex.ru

РЕЗЮМЕ
Цель исследования — демонстрация возможности уменьшения тревожности без негативного влияния на концентрацию внимания, память. У больных синдромом раздраженной кишки изучали тревожность, когнитивную дисфункцию и кратковременную память. Больные получали стандартную базисную терапию или базисную терапию вместе с психотропным средством. Включение в лечебный процесс валемидина достоверно снизило тревожность у больных без негативного влияния на когнитивные функции. У больных СРК, получавших помимо базисной терапии валемидин, по сравнению с группой больных, получавших только базисную терапию, достоверно уменьшились и когнитивная дисфункция.

Ключевые слова: *синдром раздраженной кишки; когнитивная дисфункция; тревожность*

SUMMARY
The purpose of the study — demonstrate the ability to reduce anxiety without having a negative impact on concentration and memory. In patients with irritable bowel syndrome studied anxiety, cognitive dysfunction, and memory. Patients received a standard basic therapy or standard treatment with psychotropic medication. Inclusion in the healing process valemidin significantly reduced anxiety in patients without a negative impact on cognitive function. IBS patients receiving basic therapy addition, valemidin, compared with the group of patients receiving only the basic therapy significantly decreased and cognitive dysfunction.

Keywords: *irritable bowel syndrome; cognitive dysfunction; anxiety*

ВВЕДЕНИЕ
Современная жизнь порой требует от человека действий, превышающих его психофизиологические возможности. Но гомеостаз медиаторов стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем в организме достаточно жестко генетически детерминирован. Поэтому независимо от гендерных или интеллектуальных особенностей одни люди более устойчивы к стрессам, другие более подвержены эмоциональному выгоранию тревоге, депрессии. Если раньше больные были признательны врачам за снижение тревоги, несмотря на нередкое побочное действие лекарств, то современный пациент часто вынужден продолжать активную деятельность на работе и дома и не может себе позволить даже небольшие побочные эффекты анксиолитических средств (снижение концентрации внимания, памяти, собранности и т. п.) Это особенно актуально для тех пациентов, деятельность которых связана с умственным, а не физическим трудом. Именно поэтому так актуален поиск лекарств, уменьшающих тревогу, но не оказывающих сопутствующего негативного действия на мышление.

Целью данного исследования была демонстрация когнитивно-сберегающего действия одного из таких лекарств — комплексного препарата валемидин.

Стрессовые ситуации способствуют истощению в первую очередь стресс-лимитирующей системы. Гамма-аминомасляная кислота **(ГАМК)** — ее главный медиатор, участвует в очень многих процессах: от регуляции тревожности до влияния на когнитивные функции. Дефицит ГАМК — тормозного нейромедиатора в сером веществе мозга — в клетках базального ганглия доказан при тревожных расстройствах [1]. Многие ГАМК-ергические средства повышают адаптационный резерв ЦНС, препятствуют влиянию повреждающих факторов на нервную систему, улучшают мнестическую функцию. ГАМК была обнаружена в экстрактах *валерианы, но* седативные свойства этого лекарственного средства могут быть связанными с высокой концентрацией глутамина, который метаболизируется

в ГАМК. Добавление экзогенного глутамина стимулирует синтез ГАМК [2]. Большинство психофармакологических средств воздействуют именно на биологически активные вещества, входящие в состав стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем. Однако в настоящее время среди населения возрастает количество пациентов — противников медикаментозной терапии: 27,4% предпочитают лечение «нехимическими» средствами: фитотерапевтическими, гомеопатическими и т. п. Тревожные расстройства, связанные с перенапряжением адаптационных возможностей, вегетативной дисфункцией, являются той областью медицины, где фитотерапия, гомеопатия могут и должны занять достойное место в их лечении [3].

Обращает на себя внимание большое количество зарубежных исследований, посвященных фитокомпонентам, входящим в состав валемидина. По мнению исследователей, валериановая и изовалериановая кислота действуют аналогично агонистам ГАМК. Возможным эффектом их воздействия на ЦНС является ингибирование обратного синаптического захвата ГАМК. Валериана используется как седативный и анксиолитический препарат с дозозависимым эффектом [4]. Традиционно рекомендуемая разовая доза экстракта валерианы, упоминаемая в отечественной фармакопее, составляет 20 – 40 мг, в то время как в большинстве зарубежных работ упоминаются дозы порядка 500 – 2000 мг [5]. Валериана уменьшает тревожность, в двойном слепом исследовании [6] валериана значительно снизила латентный период сна по сравнению с плацебо, значительно улучшила качество сна, увеличило медленноволновой сон у пациентов с низкими исходными показателями без изменений быстрого сна. При приеме валерианы отмечается отсутствие негативного эффекта на настроение и психомоторные функции у лиц контрольной группы [7].

Фитотерапевты рекомендуют настой листьев мяты при функциональных нарушениях в работе сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, при гипертонии, стенокардии, при сердцебиении, при мигрени. Она успокаивает головную боль и помогает при нарушении сна. Мята оказывает желчегонное, спазмолитическое действие. Ее применяют при тошноте, спазмах в желудке, кишечнике. В химический состав мяты перечной входят дубильные вещества, горечи, флавоноиды, витамин С, бетаин, каротин, рутин и гесперидин, а основным составляющим компонентом листьев является эфирное масло и ментол [8]. Наружное применение мяты устраняет боль со спазмами в мышцах. Флавоноиды мяты оказывают желчегонное действие, стимулируют выделение желчи и синтез желчных кислот [9]. Эфирное масло мяты обладает ветрогонным и спазмолитическим действием, которое понижает давление внутри толстого кишечника [10]. В открытом исследовании эффекта инъекции водной суспензии мятного масла (стандарт британской фармакопеи) в канал фиброколоноскопа, у пациентов за 30 секунд облегчались спазмы толстой кишки, что позволяло легче провести инструмент или облегчить полипэктомию [11]. Эфирное масло мяты расслабляет и сфинктер пищевода, снижая разницу давления между желудком и пищеводом, вследствие чего происходит рефлюкс [12]. В ходе двойного слепого, плацебо контролируемого, перекрестного клинического исследования пациенты с синдромом раздраженной кишки 3 недели ежедневно получали желатиновые капсулы 0,2 мл эфирного мятного масла или плацебо и отмечали значительное улучшение в частности облегчение абдоминальных симптомов [13], а также уменьшение вздутия живота, кишечных шумов [14]. Несмотря на однозначные высказывания одних исследований в пользу классических фармакологических лекарств, другие уделяют внимание и растительным препаратам, например, в метаанализе эффективности фитотерапии, было показано, что в трех исследованиях после лечения эфирным маслом мяты были отмечены значительное улучшение в симптоматике при синдроме раздраженной кишки [15 – 17].

Начиная с XVI века боярышник используется в медицине. Но если тогда его применяли только как вяжущее средство при поносах и дизентерии, то в XX веке стали использовать при заболеваниях сердца и сосудов. Основными действующими веществами боярышника являются флавоноиды, катехины [18], фенольные и нефенольные кислоты — кофейная и хлорогеновая [19]. Если раньше предполагали, что боярышник можно применять в терапии функциональных расстройств сердечной деятельности, климактерического синдрома, гипертонической болезни, астеноневротических состояний, потому что считалось, что он обладает кардиотоническим действием, усиливает сокращения миокарда, но при этом уменьшает его возбудимость; усиливает кровообращение в венечных сосудах и сосудах мозга, повышает чувствительность сердечной мышцы к действию сердечных гликозидов, устраняет функциональные боли и дискомфорт в области сердца [20], то обзор современных клинических и фармакологических исследований демонстрирует механизмы его эффектов. Например, было доказано воздействие боярышника на пациентов с симптомом возбуждения симпатоадреналовой системы: повышенным давлением, тахикардией и аритмией [21]. Экстракт боярышника активизирует деятельность сердечной мышцы, улучшает циркуляторную перфузию миокарда и выносливость при кислородной недостаточности, а также воздействует на аритмию и снижает постнагрузку [22]. Пациенты, получавшие препарат, имели доказательное улучшение в отношении выносливости к физическим упражнениям по сравнению с группой плацебо.

У пациентов, получавших экстракт боярышника, отмечалось более низкое давление крови и менее частый пульс в ходе выполнения упражнений, меньше были одышка и усталость [23]. Помимо повышения выносливости к физическим нагрузкам

у пациентов, получавших экстракт боярышника, по сравнению с группой доказательно снизилось число субъективных жалоб [24, 25]. В 4-недельном неконтролируемом исследовании у пациентов, имеющих сердечную недостаточность II и III степени, эргометрическая выносливость к нагрузкам улучшилась, давление крови понизилось, а число субъективных жалоб сократилось [26].

Применение пустырника в виде чая, настоя или настойки на 70%-ном спирте в качестве седативного средства успокаивает ЦНС, при этом ритм сердца замедляется и понижается артериальное давление. При передозировке препаратов пустырника возможно угнетение ЦНС [27]. Пустырник пятилопастный содержит сапонины, дубильные и горькие вещества, эфирное масло, флавоноиды, алкалоиды стахидрин и леонурин, глюкозиды, дитерпеноиды, тритерпены [28, 29]. Пустырник применяется при повышенной нервной возбудимости, функциональных нарушениях сердечно-сосудистой системы, начальных стадиях гипертонической болезни. Его препараты обладают успокаивающим действием, замедляют ритм сердца увеличивают силу сердечных сокращений и понижают кровяное давление [30, 31]. Во время открытых клинических испытаний было отмечено положительное воздействие на сердечно-сосудистую систему [32]. Утверждают, что трава пустырника обладает не только седативным и спазмолитическим действием, но также и защитным свойством при церебральной ишемии [33]. Пустырник эффективно используется при учащенном сердцебиении, возникающем в связи с тревожным состоянием или другими нервными расстройствами [34, 35] и при других сердечных симптомах невротического характера [36]. Трава пустырника используется при болезненных менструациях и в случае предменструального синдрома [37]. Пустырник входит в состав успокаивающего чая. По силе действия его препараты в 3 – 4 раза эффективнее валерианы. В Румынии в отличие от России пустырник применяют еще с довоенных времен. Там он находит применение при лечении базедовой болезни и эпилепсии. В Чехословакии, Венгрии, Румынии пустырник назначают при учащенном сердцебиении, одышке, а также в качестве мочегонного. В Великобритании его применяют при истерии, невралгии, сердечной слабости. В США и Канаде пустырник вытеснил валериану [38].

Димедрол — один из первых противогистаминных препаратов — блокаторов H1-гистаминовых рецепторов первого поколения. В головном мозге гистамин помимо регулировки микроциркуляции, влияния на проницаемость сосудов, опосредованно отвечает за агрессивность и бодрствование. Проникая через гематоэнцефалический барьер, димедрол вызывает сонливость. Помимо этого димедрол оказывает местное анестезирующее действие, расслабляет гладкую мускулатуру в результате непосредственного спазмолитического влияния, блокирует в умеренной степени холинорецепторы вегетативных нервных узлов, обладает слабой противорвотной активностью. Используют димедрол при морской болезни, рвоте беременных, синдроме Меньера. Терапевтический эффект препарата при этих заболеваниях может найти объяснение в его седативном и центральном холиноблокирующем действии. Назначают димедрол также в качестве противоаллергического и снотворного средства самостоятельно и в сочетании с другими лекарственными препаратами [39]. В малых дозах у димедрола не бывает проявлений холинолитического эффекта, галлюциногенного, возбуждающего и других побочных действий. Последнее используется в комплексном препарате валемидин, куда димедрол в минимальной дозе (0,05 – 1 таблетка в 50 мл) добавлен для синергизма действия настоек перечисленных трав — пустырника, боярышника, мяты, валерианы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективное рандомизированное сравнительное исследование было развернуто на базе клиник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова и Ленинградской областной клинической больницы в 2013 г. Рандомизация проводилась методом случайной стратифицированной выборки согласно критериям стратификации (возраст, степень тяжести, вариант течения, отсутствие сопутствующей патологии). В исследовании участвовали больные с СРК, получавшие и не получавшие помимо базисного лечения психофармакотерапию (валемидин). Базисная терапия: препараты, регулирующие стул, пеногасители, спазмолитики, пробиотики, пребиотики. За время лечения в гастроэнтерологической клинике больные исследовались дважды: при поступлении и через 2 недели.

- Группа больных СРК 40 человек; получающих валемидин по 30 капель 3 раза в день за полчаса до еды 2 недели, 52 человека.
- Группа больных СРК, получающих только базисную соматическую терапию по СРК –31 человек.
- Контрольная группа здоровых — 19 человек

Всего в исследовании участвовало 102 человека. У всех больных СРК диагноз был подтвержден клинически, эндоскопически и лабораторными методами. 88,3% больных отмечало наличие симптомов в течение 1 – 5 лет, остальные — в течение 4 – 6 месяцев. У 92% были умеренные боли в животе. С психогениями связывали свое обострение 63,6%, 12,1% больных связывали ухудшение с диетическими нарушениями, остальные — с последствиями когда-то перенесенной острой кишечной инфекции. На момент обследования все больные находились в фазе обострения.

Соматический диагноз всех больных был верифицирован в условиях современной гастроэнтерологической клиники с помощью эндоскопических, лабораторных, клинических, цитогистологических и других методов. Больные с неверифицированным

диагнозом в исследовании не участвовали. В карту всех обследованных больных входили как признаки, описывающие соматический статус, так и признаки, описывающие состояние психики. Обязательно фиксировались длительность заболевания, количество обострений в год, длительность последнего обострения, характеристика болевого синдрома, данные объективного исследования и результаты лабораторно-инструментального обследования. Все патологические изменения оценивались в динамике по каждому конкретному признаку от поступления до выписки.

Психический статус пациентов и лиц контрольной группы был изучен с помощью традиционного психологического анамнеза, методов клинического включенного наблюдения, а также экспериментально-психологического исследования с помощью тестовых методик:

- Все больные исследовались с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS [40]. При интерпретации данных суммарный показатель тревоги в диапазоне до 7 баллов считается соответствующим норме.
- Шкала психической астении (субтест 5 из методики MFI-20, выявляет различные признаки астении в когнитивной сфере (снижение концентрации внимания, собранности) [41]. Величина более 12 баллов считается патологическим признаком.
- Метод воспроизведения цифровых рядов (субтест 5 теста исследования интеллекта Векслера) оценивает оперативную краткосрочную память. Нормой считается воспроизведение в обратном порядке не менее 4 цифр [42].

Все клинические и лабораторно-инструментальные показатели были адаптированы для математической обработки и изучались с использованием методов многомерного статистического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В *таблице* показана возможность достоверного уменьшения тревожности у больных практически вдвое, но при этом достоверное снижение когнитивной дисфункции.

Обращает на себя внимание, что в группе сравнения (пациентов, получавших только базисную терапию), на фоне объективного снижения симптоматики со стороны кишечника психологические характеристики не имели достоверного улучшения.

Сочетание базисной терапии с валемидином позволило уменьшить тревожность, параллельно снизить когнитивную дисфункцию, которая была явно тревожного генеза, т. к. именно под влиянием двухнедельного лечения валемидином улучшилась концентрация внимания, собранность мышления. Вместе с тем валемидин (в отличие от других психотропных препаратов) абсолютно не оказал негативного влияния на кратковременную память. На *рисунке (см. цветную вкладку)* показано когнитивно-сберегающее действие лечения, в состав которого входит валемидин.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Широко известный феномен — нарушение высших когнитивных функций при стрессах и тревоге — клинически проявляется нарушением концентрации внимания, собранности, снижением способности к синтезу и анализу, способности быстро принимать адекватные решения, даже просто делать выбор. В апогее тревожности избыточный эмоциональный накал очень мешает человеку предпринимать взвешенные шаги для разрешения текущих жизненных проблем. Человек в тревоге становится более внушаемым, особенно чутко реагируя на факты, усугубляющие тревогу. Так формируется катастрофическое мышление «как все будет плохо». Можно бороться с этим с помощью бензодиазепинов, но их рецепторы есть не только в эмоциогенных зонах мозга, но также в коре, мозжечке, сексуальной сфере: цена вопроса при таком снижении тревожности — побочные эффекты, связанные с локализацией данных рецепторов.

ДИНАМИКА ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦИЕНТОВ С СРК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ

Характеристика	Методика	Нормативы авторов методик	Контрольная группа здоровых, $n = 19$	Базисная терапия без валемидина, $n = 31$		Базисная терапия с валемидином $n = 52$	
				до	через 2 недели после	до	через 2 недели после
Тревожность	Госпитальная шкала тревоги и депрессии	< 7	5,8 ± 0,9	12,4 ± 2,4	11,2 ± 2,2	12,7 ± 2,3	5,9 ± 0,8*
Когнитивная дисфункция	Субтест 5 шкалы МФИ-20	< 12	7,9 ± 0,9	12,1 ± 1,5	12,0 ± 1,8	12,2 ± 1,1	7,9 ± 0,9*
Память	Субтест 5 теста Векслера: обратный счет	> 4	4,90 ± 0,6	4,82 ± 0,8	4,54 ± 0,7	4,88 ± 0,7	4,90 ± 0,8

* — $p < 0,05$.

С катастрофическим мышлением можно бороться с помощью психологической коррекции. Например, если от тревожных мыслей не отвлечься, следует довести их до апогея, но после этого обязательно рассмотреть ситуацию с точки зрения возможности других вариантов развития событий: ведь может оказаться так, что тревожная история закончится с минимальными потерями?

К счастью, ситуация «поглупения», когнитивной дисфункции, которую И.П. Павлов образно и очень точно называл «прорешенной корой», при стрессовых событиях у здорового человека временная и она пройдет по мере снижения тревожности. Но жизнь требует активной деятельности прямо сейчас, несмотря на существующую тревогу, и многие, не обращаясь к врачам, начинают пользоваться «подручными средствами». Появлению на фармакологическом рынке комплексного лекарственного средства валемидин способствовала доступность и распространенность сходных по действию, но более опасных препаратов. Продажи корвалола и его аналогов занимают неоправданно большой сегмент рынка психотропных средств. Опасность — в сочетании фенобарбитала и спирта, со временем оно становится фатальным, несмотря на небольшие дозы [43]. Речь идет о формировании барбитуратной зависимости, которую труднее лечить, чем героиновую. Существуют лекарства, применение которых, несмотря на нормальную их концентрацию в плазме, в качестве побочного эффекта имеет когнитивные нарушения. Бензодиазепины, фенобарбитал особенно осторожно следует принимать пожилым пациентам [44.] При частом и бессистемном приеме барбитуратов снижается концентрация внимания, память. Барбитуратная зависимость приводит к энцефалопатии значительно быстрее, чем другие. «Поглупение» (= когнитивная дисфункция), а также шаткость походки, замедление темпа мышления заметнее всего у пожилых и старых больных. Нельзя принимать корвалол и «от бессонницы», которая чаще всего — не самостоятельный диагноз, а «верхушка айсберга», следствие других расстройств, которые и следует лечить. Фенобарбитал при таком паллиативном «лечении» окончательно разрушает структуру сна, а при снижении его дозы появляются ночной гипергидроз, кошмары и еще более упорная бессонница. Барбитураты никогда нельзя отменять сразу, и если пациент понимает негативные последствия приема даже их малых доз, следует постепенно за несколько недель заменять часть корвалола (= валокордина, валосердина) на валемидин вплоть до полной замены [45]. Чем медленнее будет осуществлен этот переход (заменяя по 1 – 3 капле в день корвалол на валемидин), тем благоприятнее прогноз. Например, после регулярного приема 30 капель корвалола в первый день программы следует принять его 29 капель и 1 – 2 капли валемидина, затем 28:2 капли, 27:3 капли и т. д.).

Валемидин не вызывает ни зависимости, ни негативного влияния на центральную нервную систему Эффект достоверного улучшения концентрации внимания, сохранения памяти при достоверном снижении тревожности практически вдвое доказан в нашем исследовании.

ВЫВОДЫ

1. У больных СРК на фоне базисной терапии и приема в течение 2 недель валемидина наблюдалась положительная динамика снижения тревоги, цифровые значения которой в итоге достоверно не отличались от показателей, характерных для группы здоровых.

2. Лечение валемидином больных СРК достоверно уменьшило проявления тревоги без проявлений когнитивной дисфункции.

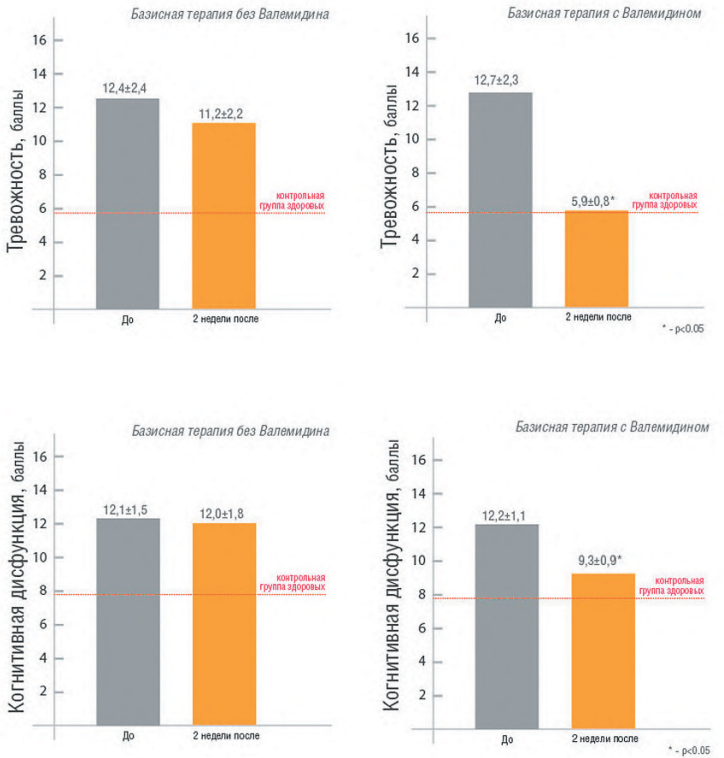
3. На фоне лечения валемидином у больных СРК не было негативных изменений памяти.

4. На фоне адекватной базисной терапии больных СРК их показатели когнитивной дисфункции не имели достоверной положительной динамики.

5. Улучшение клинической симптоматики со стороны кишечника у больных СРК, получавших только базисную терапию, не привело к редукции тревоги и улучшению их когнитивных функций.

ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ

СНИЖЕНИЕ ТРЕВОЖНОСТИ БЕЗ УХУДШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ



Динамика психологических характеристик пациентов с СРК в зависимости от способов лечения

Эффективная нейро- и органопротекция – активация эндогенных механизмов саногенеза

Есин Р.Г.[1,2], Есин О.Р.[2], Хакимова А.Р.[1]

[1]Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань; [2]ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Минобрнауки России, Казань

[1]Россия, 420012, Казань, ул. Муштари, 11; [2]Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18

В обзоре изложены современные представления о механизмах действия гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в ЦНС и других органах и системах. Современные экспериментальные и клинические исследования показали многочисленные эффекты ГАМК: нейропротективный, антигипертензивный, антидиабетический, противоопухолевый, противовоспалительный, противомикробный, противоаллергический, гепато-, нефро- и энтеропротективный и др., которые в настоящее время являются предметом исследований биологов, физиологов и врачей. Синтетические аналоги ГАМК широко используются в клинической практике. Одним из таких препаратов является аминофенилмасляной кислоты гидрохлорид (Анвифен®), продемонстрировавший высокую эффективность и безопасность в клинической практике.

Ключевые слова: *гамма-аминомасляная кислота; аминофенилмасляной кислоты гидрохлорид; Анвифен®; нейропротекция; цитопротекция.*

Контакты: *Радий Германович Есин;* ***radyesin@gmail.com***

Для ссылки: *Есин РГ, Есин ОР, Хакимова АР. Эффективная нейро- и органопротекция – активация эндогенных механизмов саногенеза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):123–127.* ***DOI****: 10.14412/2074-2711-2020-3-123-127*

Effective neuroprotection and organ protection: activation of the endogenous mechanisms of sanogenesis

Esin R.G.[1,2], Esin O.R.[2], Khakimova A.R.[1]

[1]Kazan State Medical Academy, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan; [2]Kazan (Volga) Federal University, Ministry of Education and Science of Russia, Kazan

[1]11, Mushtari St., Kazan 420012, Russia; [2]18, Kremlevskaya St., Kazan 420008, Russia

The review sets out modern ideas about the mechanisms of action of gamma-aminobutyric acid (GABA) in the central nervous system and other organs and systems. Current experimental and clinical studies have shown that GABA has numerous effects: neuroprotective, antihypertensive, antidiabetic, antitumor, anti-inflammatory, antimicrobial, anti-allergic, hepatoprotective, nephroprotective and enteroprotective, and others, which are currently the subject for study by biologists, physiologists, and physicians. Synthetic GABA analogues are widely used in clinical practice. One of these drugs is aminophenylbutyric acid hydrochloride (Anvifen®) that has demonstrated high efficiency and safety in clinical practice.

Keywords: *gamma-aminobutyric acid; aminophenylbutyric acid hydrochloride; Anvifen®; neuroprotection; cytoprotection.*

Contact: *Radiy Germanovich Esin;* ***radyesin@gmail.com***

For reference*: Esin RG, Esin OR, Khakimova AR. Effective neuroprotection and organ protection: activation of the endogenous mechanisms of sanogenesis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(3):123–127.*
DOI*: 10.14412/2074-2711-2020-3-123-127*

Актуальной теоретической и практической задачей современной биологии и медицины является защита нервной системы от физических и нефизических повреждений (нейропротекция). Трудности исследования нервной системы *in vivo* вообще и человека, в частности, являются причиной создания большого числа ноотропных препаратов. Типичным для нейропротекции в общемедицинской практике можно считать тяготение к сложному и недоказанному и пренебрежение простым и эффективным.

Механизмы действия гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)

70 лет назад, в 1950 г., E. Roberts и S. Frankel в The Journal of Biological Chemistry сообщили об обнаружении в тканях головного мозга ГАМК [1]. Статье предшествовал доклад этих авторов на конференции. Первоначальная реакция на это открытие была довольно сдержанной. По данным PubMed, помимо еще двух статей, опубликованных E. Roberts и S. Frankel в The Journal of Biological Chemistry, в течение 5 лет появилось всего 4 работы других исследователей о роли ГАМК в головном мозге.

Всплеск интереса к этой проблеме последовал позже, и в настоящее время ведется активное изучение роли ГАМК в области физиологии, молекулярной биологии, фармакологии, генетики, биохимии и других биологических наук. Клиницисты широко используют ГАМК-ергические препараты, зачастую даже не задумываясь о механизме их действия, при различных заболеваниях и состояниях. Сегодня в базе данных PubMed насчитывается более 90 тыс. публикаций по запросу «GABA».

ГАМК – небелковая аминокислота, широко распространенная в природе, которая обнаруживается в вы-

соких концентрациях в различных областях головного мозга [2]. Идентифицированы два класса ГАМК-рецепторов – ГАМК-А и ГАМК-В [3]. Рецепторы ГАМК-А представляют собой ГАМК-зависимые хлорные каналы, расположенные на постсинаптической мембране, а рецептор ГАМК-В связан с метаболотропным G-протеином и контролирует активность нейронов посредством активации K^+-каналов, ингибирования Ca^{2+}-каналов, что обусловливает стойкую стабилизацию нейрональной активности. Идентифицированы также рецепторы ГАМК-С – лиганд-управляемые хлорные каналы, состоящие из комбинации различных субъединиц в виде пентамеров.

В дальнейшем было обнаружено, что ГАМК регулирует активность не только в нервной ткани. ГАМК-рецепторы были обнаружены в легких (в том числе в эпителии дыхательных путей), сетчатке, матке, сперматозоидах, мозговом веществе надпочечников, передней доле гипофиза и β-клетках поджелудочной железы [4]

ГАМК содержится в различных продуктах питания, ферментированных в особых условиях или с помощью микроорганизмов: зеленом чае, соевых бобах, пророщенном коричневом рисе, кимчи, квашеной капусте, йогурте и др.

Универсальным механизмом нейропатологии является воспалительная реакция с инициацией пролонгированного аутоиммунного повреждения головного мозга [5], которое играет важную роль в патогенезе травматической болезни головного мозга, сосудистых, стресс-индуцированных, вирусных, дегенеративных (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), собственно аутоиммунных (рассеянный склероз) заболеваний, постгипоксической энцефалопатии [6, 7].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что ГАМК-ергическая система тесно связана с иммунными процессами и иммунным сигналингом [8, 9]. Установлено, что иммунные клетки (лимфоциты, макрофаги) экспрессируют компоненты ГАМК-ергической системы, включая ГАМК-рецепторы, транспортеры и метаболические ферменты. ГАМК-ергическая система ингибирует иммунные ответы, особенно Т-клеточные, подавляя синтез провоспалительных цитокинов, сигнальные пути митоген-активируемой протеинкиназы и ядерного фактора каппа. Эти результаты открывают новый терапевтический подход к лечению воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Удобство использования нативной ГАМК (как и ее структурных аналогов) в том, что она может вводиться перорально и имеет мало побочных эффектов. Хотя иммунные эффекты ГАМК-ергических препаратов у пациентов пока недостаточно изучены, ГАМК-ергическая иммунобиология имеет высокий потенциал в разработке новых методов лечения аутоиммунных заболеваний [10].

В многочисленных исследованиях установлена важная роль ГАМК в торможении нейрональной дегенерации, индуцированной токсическим или травматическим повреждением ЦНС [11], марганцевым поражением [12]. Агонисты ГАМК-рецепторов оказывают нейропротективное действие при ишемическом повреждении головного мозга [13, 14]. Совместная активация рецепторов ГАМК-А и ГАМК-В обеспечивает нейропротекцию при индуцированном каиновой кислотой судорожном припадке у крыс [15].

Обогащенные ГАМК продукты оказались полезны при бессоннице, депрессии и вегетативных расстройствах [16]. Антидепрессивный эффект ГАМК обусловлен восстановлением уровня моноаминов (норадреналина, дофамина и серотонина) в гиппокампе [17]. ГАМК значительно сокращает латентность сна и увеличивает общее время фазы сна с медленным движением глаз, что указывает на ее эффективность в профилактике инсомнии [18, 19]. При стрессовых состояниях ГАМК способна вызывать релаксацию, уменьшать беспокойство и модулировать работу иммунной системы [20]. Обогащенный ГАМК продукт восстанавливал нарушение долговременной памяти у мышей, увеличивал пролиферацию нейроэндокринных клеток PC-12 *in vitro* [21]. ГАМК также обладает протективными свойствами при когнитивных нарушениях у пожилых людей [22], улучшает когнитивные функции и активирует нейропластичность на модели скополаминовой и этаноловой деменции [23], повышает уровень сывороточного нейротрофического фактора головного мозга, который ассоциируется с более низким риском развития деменции и болезни Альцгеймера у женщин среднего возраста [24].

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) играет важную роль в регуляции артериального давления (АД), превращая ангиотензин I в мощный вазоконстриктор ангиотензин II. Продукты, обогащенные ГАМК ферментативным путем, показали высокую способность блокировать АПФ [25].

Антигипертензивная активность нативной ГАМК отмечена в многочисленных экспериментальных исследованиях. Интрадуоденальное введение от 0,3 до 300 мг/кг ГАМК вызывало дозозависимое снижение АД через 30–50 мин [26]. В клиническом исследовании ежедневное потребление 80 мг ГАМК эффективно снижало АД у взрослых с легкой степенью артериальной гипертензии [27]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании употребление обогащенного ГАМК риса стабилизировало утреннее АД по сравнению с плацебо уже через 1 нед и в последующие 6–8 нед [28]. У пациентов с умеренной артериальной гипертензией отмечено значительное снижение АД при употреблении 120 г в сутки хлеба, обогащенного ГАМК [29].

Антигипертензивный и гипохолестеринемический эффект продуктов, обогащенных ГАМК, подтвержден в экспериментальных исследованиях [30].

Под влиянием ГАМК усиливалась функция β-клеток поджелудочной железы и восстанавливалось их количество [31], активировалась пролиферация β-клеток и их развитие до четких субпопуляций β-клеток [32], усиливался синтез инсулина в β-клетках поджелудочной железы [33], снижался уровень глюкозы крови и увеличивалась скорость экскреции глюкозы у мышей с индуцированным диабетом [34]. Оральный прием ГАМК значительно снижал концентрацию глюкозы в крови натощак, улучшал толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину, замедлял увеличение массы тела у мышей при высоком содержании жиров в диете [35]. ГАМК уменьшала вероятность диабетической энцефалопатии, подавляя Fas-зависимый и митохондриальный апоптотические пути в клетках коры головного мозга [36].

Продукты, обогащенные ГАМК, значительно снижают уровень глюкозы в крови, концентрацию ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) и липидных пероксидов плазмы [37], а также инсулинорезистентность [38]. В клинических исследованиях они уменьшали уровень постпрандиальной глюкозы крови без увеличения секреции инсулина [39], уровень глюкозы в крови и гиперхолестеринемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [40, 41].

В рамках одного обзора сложно отразить все многообразие известных на сегодняшний день функций этого удивительного медиатора, когда-то считавшегося чисто нейрональным. Сегодня главный тормозный медиатор ЦНС признан мультимодальным цитопротектором разных органов и систем. Следует упомянуть важные протективные свойства ГАМК (противоопухолевые, противовоспалительные, противомикробные, противоаллергические, гепато-, нефро- и энтеропротективные и др.), которые в настоящее время являются предметом исследований многих биологических, физиологических и медицинских школ [30].

В клинической практике врачи разных специальностей сталкиваются с ГАМК-дефицитарными состояниями, коррекция которых осуществляется гораздо эффективнее при включении в схему терапии агонистов ГАМК-рецепторов или аналогов ГАМК. Это заболевания нервной, сердечно-сосудистой, иммунной, дыхательной, эндокринной, репродуктивной, желудочно-кишечной, скелетно-мышечной систем, кожи, которые в большинстве случаев рассматриваются как стресс-индуцированные расстройства (что, к сожалению, мало знакомо интернистам), однако в настоящее время известно, что и в соматических тканях возможен дефицит ГАМК-ергической активности. К сожалению, большинство пациентов компенсирует ГАМК-дефицитарные состояния самостоятельно, используя активаторы рецепторов ГАМК-А: алкоголь (в малых и средних дозах), бензодизепины и барбитураты (в составе популярных седативных препаратов). Опасность длительной «терапии» этими средствами общеизвестна.

Применение аминофенилмасляной кислоты гидрохлорида

Одним из эффективных ГАМК-ергических препаратов, отличающихся хорошей переносимостью, является аминофенилмасляной кислоты гидрохлорид (АФМКГ), синтезированный в Советском Союзе в 60-е годы прошлого века вскоре после обнаружения ГАМК в головном мозге. Анвифен® – АФМКГ, выпускаемый в желатиновых капсулах по 50 и 250 мг. Наличие «педиатрической» дозы 50 мг выгодно отличает Анвифен® от его аналогов. Разумеется, Анвифен® следует принимать только в соответствии с зарегистрированными показаниями, которыми, в частности, являются астенические и тревожно-невротические состояния; бессонница и ночная тревога у пожилых; головокружение, связанное с дисфункциями вестибулярного анализатора различного генеза; профилактика укачивания при кинетозах; в составе комплексной терапии алкогольного абстинентного синдрома для купирования психопатологических и соматовегетативных расстройств. Препарат показал высокую эффективность и безопасность в отечественной практике [42–47]. Врачам следует учесть, что в подавляющем большинстве случаев все соматические заболевания (эндогенные стрессоры) и внешние психотравмирующие факторы (экзогенные стрессоры) сопровождаются астеническими и тревожными симптомами, которые являются показанием для назначения Анвифена®. В настоящее время установлено, что точки приложения Анвифена® – это не только ГАМК-ергическая система головного мозга (стресс-лимитирующие системы), но и ГАМК-ергические структуры соматических тканей (органопротекция).

Говоря о нейропротекции в год 70-летия открытия ГАМК как главного тормозного медиатора ЦНС следует еще раз акцентировать внимание на ГАМК-дефицитарных состояниях в общемедицинской практике, которые имеют полиморфную клиническую картину. Своевременная диагностика этих состояний не представляет трудностей, а для их эффективной коррекции практикующие врачи имеют действенный и обладающий высоким профилем безопасности аналог ГАМК – АФМКГ (Анвифен®).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Roberts E, Frankel S. Aminobutyric acid in brain: Its formation from glutamic acid. *J Biol Chem*. 1950 Nov;187(1):55-63.
2. Ngo DH, Vo TS. An Updated Review on Pharmaceutical Properties of Gamma-Aminobutyric Acid. *Molecules*. 2019 Jul 24;24(15):2678. doi: 10.3390/molecules24152678.
3. Mann EO, Kohl MM, Paulsen O. Distinct roles of GABA(A) and GABA(B) receptors in balancing and terminating persistent cortical activity. *J Neurosci*. 2009 Jun 10;29(23):7513-7518. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6162-08.2009.
4. Takano K, Yatabe MS, Abe A, et al. Characteristic expressions of GABA receptors and GABA producing/transporting molecules in rat kidney. *PLoS One*. 2014 Sep 4;9(9):e105835. doi: 10.1371/journal.pone.0105835. eCollection 2014.
5. Di Sabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem*. 2016 Oct;139 Suppl 2(Suppl 2): 136-153. doi: 10.1111/jnc.13607.
6. Kaminsky N, Bihari O, Kanner S, Barzilai A. Connecting malfunctioning glial cells and brain degenerative disorders. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2016 Jun;14(3):155-165. doi: 10.1016/j.gpb.2016.04.003. Epub 2016 May 28.
7. Bagli E, Goussia A, Moschos MM, Agnantis N, Kitsos G. Natural compounds and neuroprotection: Mechanisms of action and novel delivery systems. *In Vivo*. 2016;30:535-547.
8. Crowley T, Cryan JF, Downer EJ, O'Leary OF. Inhibiting neuroinflammation: The role and therapeutic potential of GABA in neuro-immune interactions. *Brain Behav Immun*. 2016 May;54:260-277. doi: 10.1016/j.bbi.2016.02.001. Epub 2016 Feb 3.
9. Wu C, Qin X, Du H, et al. The immunological function of GABAergic system. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*. 2017 Mar;22:1162-1172. doi: 10.2741/4573.
10. Prud'homme GJ, Glinka Y, Wang Q. Immunological GABAergic interactions and therapeutic applications in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2015 Nov;14(11): 1048-56. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.011. Epub 2015 Jul 29.
11. Cho YR, Chang JY, Chang HC. Production of gamma-aminobutyric acid (GABA) by Lactobacillus buchneri isolated from kimchi and its neuroprotective effect on neuronal cells. *J Microbiol Biotechnol*. 2007 Jan;17(1):104-9.
12. Li W, Wei M, Wu J, et al. Novel fermented chickpea milk with enhanced level of γ-aminobutyric acid and neuroprotective effect on PC12 cells. *PeerJ*. 2016 Aug 4;4:e2292. doi: 10.7717/peerj.2292. eCollection 2016.
13. Zhou C, Li C, Yu HM, et al.

Neuroprotection of gamma-aminobutyric acid receptor agonists via enhancing neuronal nitric oxide synthase (Ser847) phosphorylation through increased neuronal nitric oxide synthase and PSD95 interaction and inhibited protein phosphatase activity in cerebral ischemia. *J Neurosci Res*. 2008 Oct;86(13):2973-83. doi: 10.1002/jnr.21728.
14. Liu L, Li CJ, Lu Y, et al. Baclofen mediates neuroprotection on hippocampal CA1 pyramidal cells through the regulation of autophagy under chronic cerebral hypoperfusion. *Sci Rep*. 2015 Sep 28;5:14474. doi: 10.1038/srep14474.
15. Wei XW, Yan H, Xu B, et al. Neuroprotection of co-activation of GABA receptors by preventing caspase-3 denitrosylation in KA-induced seizures. *Brain Res Bull*. 2012 Sep 1;88(6):617-23. doi: 10.1016/j.brainresbull.2012.05.008. Epub 2012 May 18.
16. Okada T, Sugishita T, Murakami T, et al. Effect of the defatted rice germ enriched with GABA for sleeplessness, depression, autonomic disorder by oral administration. *J Jpn Soc Food Sci*. 2000;47(8):596-603. doi: 10.3136/nskkk.47.596
17. Chuang CY, Shi YC, You HP, et al. Antidepressant effect of GABA-rich monascus-fermented product on forced swimming rat model. *J Agric Food Chem*. 2011 Apr 13;59(7): 3027-34. doi: 10.1021/jf104239m. Epub 2011 Mar 4.
18. Yamatsu A, Yamashita Y, Pandharipande T, et al. Effect of oral γ-aminobutyric acid (GABA) administration on sleep and its absorption in humans. Food Sci Biotechnol. 2016 Apr 30; 25(2):547-551. doi: 10.1007/s10068-016-0076-9. eCollection 2016.
19. Kim S, Jo K, Hong KB, et al. GABA and l-theanine mixture decreases sleep latency and improves NREM sleep. *Pharm Biol*. 2019 Dec; 57(1):65-73. doi: 10.1080/13880209.2018.1557698.
20. Abdou AM, Higashiguchi S, Horie K, et al. Relaxation and immunity enhancement effect of gamma-aminobutyric acid (GABA) administration in humans. Biofactors. 2006;26(3): 201-8. doi: 10.1002/biof.5520260305.
21. Seo YC, Choi WY, Kim JS, et al. Enhancement of the cognitive effects of GABA from monosodium glutamate fermentation by Lactobacillus sakei B2-16. *Food Biotechnol*. 2012;26(1):29-44. doi: 10.1080/08905436.2011.645937
22. Reid SNS, Ryu JK, Kim Y, Jeon BH. The effects of fermented Laminaria japonica on short-term working memory and physical fitness in the elderly. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018 Sep 9;2018:1764038. doi: 10.1155/2018/1764038. eCollection 2018.
23. Reid SNS, Ryu JK, Kim YS, Jeon BH. GABA-enriched fermented Laminaria japonica improves cognitive impairment and neuroplasticity in scopolamine- and ethanol-induced dementia model mice. *Nutr Res Pract*. 2018 Jun;12(3):199-207. doi: 10.4162/nrp.2018.12.3.199. Epub 2018 Apr 25.
24. Choi WC, Reid SNS, Ryu JK, et al. Effects of γ-aminobutyric acid-enriched fermented sea tangle (Laminaria japonica) on brain derived neurotrophic factor-related muscle growth and lipolysis in middle aged women. *Algae*. 2016; 31(2):175-187. doi: 10.4490/algae.2016.31.6.12
25. Nejati F, Rizzello CG, Cagno RD, et al. Manufacture of a functional fermented milk enriched of angiotensin-I converting enzyme (ACE)-inhibitory peptides and γ-aminobutyric acid (GABA). *Food Sci Technol*. 2013;51(1): 183-9. doi: 10.1016/j.lwt.2012.09.017
26. Kimura M, Hayakawa K, Sansawa H. Involvement of gamma-aminobutyric acid (GABA) B receptors in the hypotensive effect of systemically administered GABA in spontaneously hypertensive rats. *Jpn J Pharmacol*. 2002 Aug;89(4):388-94. doi: 10.1254/jjp.89.388
27. Matsubara F, Ueno H, Kentaro T, et al. Effects of GABA supplementation on blood pressure and safety in adults with mild hypertension. *Jpn Pharmacol Ther*. 2002;30:963-72.
28. Nishimura M, Yoshida S, Haramoto M, et al. Effects of white rice containing enriched gamma-aminobutyric acid on blood pressure. *J Tradit Complement Med*. 2015 Jan 8;6(1): 66-71. doi: 10.1016/j.jtcme.2014.11.022. eCollection 2016 Jan.
29. Becerra-Tomas N, Guasch-Ferre M, Quilez J, et al. Effect of functional bread rich in potassium, γ-aminobutyric acid and angiotensin-converting enzyme inhibitors on blood pressure, glucose metabolism and endothelial function: A double-blind randomized crossover clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov;94(46):e1807. doi: 10.1097/MD.0000000000001807.
30. Ngo DH, Vo TS. An Updated Review on Pharmaceutical Properties of Gamma-Aminobutyric Acid. *Molecules*. 2019 Jul 24; 24(15):2678. doi: 10.3390/molecules24152678.
31. Soltani N, Qiu H, Aleksic M, et al. GABA exerts protective and regenerative effects on islet beta cells and reverses diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Jul 12;108(28):11692-7. doi: 10.1073/pnas.1102715108. Epub 2011 Jun 27.
32. Untereiner A, Abdo S, Bhattacharjee A, et al. GABA promotes β-cell proliferation, but does not overcome impaired glucose homeostasis associated with diet-induced obesity. *FASEB J*. 2019 Mar;33(3):3968-3984. doi: 10.1096/fj.201801397R. Epub 2018 Dec 3.
33. Bansal P, Wang S, Liu S, et al. GABA coordinates with insulin in regulating secretory function in pancreatic INS-1 β-cells. *PLoS One*. 2011;6(10):e26225. doi: 10.1371/journal.pone.0026225. Epub 2011 Oct 21.
34. Liu W, Son DO, Lau HK, et al. Combined oral administration of GABA and DPP-4 inhibitor prevents beta cell damage and promotes beta cell regeneration in mice. *Front Pharmacol*. 2017 Jun 20;8:362. doi: 10.3389/fphar.2017.00362. eCollection 2017.
35. Tian J, Dang HN, Yong J, et al. Oral treatment with γ-aminobutyric acid improves glucose tolerance and insulin sensitivity by inhibiting inflammation in high fat diet-fed mice. *PLoS One*. 2011;6(9):e25338. doi: 10.1371/journal.pone.0025338. Epub 2011 Sep 22.
36. Huang CY, Kuo WW, Wang HF, et al. GABA tea ameliorates cerebral cortex apoptosis and autophagy in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Funct Foods*. 2014;6:534-544. doi: 10.1016/j.jff.2013.11.020
37. Hagiwara H, Seki T, Ariga T. The effect of pre-germinated brown rice intake on blood glucose and PAI-1 levels in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2004 Feb;68(2):444-7. doi: 10.1271/bbb.68.444.
38. Adamu HA, Imam MU, Ooi DJ, et al. Perinatal exposure to germinated brown rice and its gamma amino-butyric acid-rich extract prevents high fat diet-induced insulin resistance in first generation rat offspring. *Food Nutr Res*. 2016 Feb 2;60:30209. doi: 10.3402/fnr.v60.30209. eCollection 2016.
39. Ito Y, Mizukuchi A, Kise M, et al. Postprandial blood glucose and insulin responses to pre-germinated brown rice in healthy subjects. *J Med Invest*. 2005 Aug;52(3-4):159-64. doi: 10.2152/jmi.52.159.
40. Hsu TF, Kise M, Wang MF, et al. Effects of pre-germinated brown rice on blood glucose and lipid levels in free-living patients with impaired fasting glucose or type 2 diabetes. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2008 Apr;54(2): 163-8. doi: 10.3177/jnsv.54.163.
41. Hayakawa T, Suzuki S, Kobayashi S, et al. Effect of pre-germinated brown rice on metabolism of glucose and lipid in patients with diabetes mellitus type 2. *J Jpn Assoc Rural Med*. 2009;58(4):438-446. doi: 10.2185/jjrm.58.438
42. Лукушкина ЕФ, Карпович ЕИ, Чабан ОД. Амино-фенилмасляная кислота (Анвифен): клинико-фармакологические аспекты и опыт применения в детской неврологии. Русский медицинский журнал. 2014;(1):1-4. [Lukushkina EF, Karpovich EI, Chaban OD. Amino-phenylbutyric acid (Anvifen): clinical and pharmacological aspects and experience in pediatric neurology. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(1):1-4. (In Russ.)].
43. Зыков ВП, Комарова ИБ. Возможность использования аминофенилмасляной кислоты в практике детского невролога. Русский медицинский журнал. 2013;(24): 1166-8. [Zykov VP, Komarova IB. The possibility of using aminophenylbutyric acid in the practice of a pediatric neurologist. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;(24):1166-8. (In Russ.)].
44. Есин РГ, Есин ОР, Шамсутдинова РФ. Современные подходы к коррекции дезадаптационных (психовегетативных) расстройств у детей и подростков с головной болью напряжения. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015;94(1):106-12. [Esin RG, Esin OR, Shamsutdinova RF. Modern approaches to the correction of maladaptive (psycho-vegetative) disorders in children and adolescents with tension headaches.

Pediatriya. *Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2015;94(1):106-12. (In Russ.)].
45. Esin OR. Treatment of Tension-Type Headaches in Adolescents (14–15 Years Old): the Efficacy of Aminophenylbutyric Acid Hydrochloride. *BioNanoScience*. 2018;8(1): 418-22. doi:10.1007/s12668-018-0507-6
46. Есин ОР, Хайруллин ИХ, Есин РГ, Токарева НВ. Головная боль напряжения: эффективность ГАМКергического препарата анвифен. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(2):58-61. [Esin OR, Khairullin IK, Esin RG, Tokareva NV. Tension type headache: GABA-ergic drug anvifen efficacy. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(2): 58-61. (In Russ.)].
47. Есин РГ, Хайруллин ИХ, Мухаметова ЭР, Есин ОР. Персистирующее постурально-перцептивное головокружение. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(4):28-33. [Esin RG, Khairullin IK, Mukhametova ER, Esin OR. Persistent postural-perceptual dizziness. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(4):28-33 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
25.03.2020/28.04.2020/10.05.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «ФармФирма «Сотекс». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Sotex PharmFirma. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Есин Р.Г. http://orcid.org/0000-0001-6762-8845
Есин О.Р. https://orcid.org/0000-0003-4244-4446
Хакимова А.Р. https://orcid.org/0000-0001-9986-321

Анастасия КАЗОВА, «Ремедиум»

10.21518/1561-5936-2016-12-35-40

Препараты-психолептики

В ТЕРАПИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Современный ритм жизни в большом городе неразрывно сопряжен с тревогой и стрессом. И хотя эти состояния являются нормальной реакцией человека на потенциально опасную ситуацию, при длительном течении они могут спровоцировать более серьезные заболевания психологического рода.

Ключевые слова:
тревожное расстройство, психолептики небензодиазепинового ряда, Афобазол®, сердечно-сосудистые заболевания, дерматологические заболевания, препараты-анксиолитики

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ЛЕЧЕНИЕ

Состояние устойчивой тревоги, не связанной с определенными объектами или ситуациями или по выраженности и продолжительности не соответствующей вызвавшей ее причине, определяется как тревожное расстройство. Такое состояние сопровождают не только психосоматические проявления, но и физическое недомогание [1].

Согласно последним исследованиям Кембриджского университета (Великобритания), в Северной Америке, Северной Африке и на Ближнем Востоке тревожными расстройствами страдает около 7,7% населения. В Восточной Азии — 2,8%. В среднем по всему миру тревожные расстройства выявляются примерно у 4% населения [2].

Тревожным расстройствам в большей степени подвержены женщины, а также молодые люди до 35 лет. В России порядка 30% всего населения страны приходится на возрастную группу от 20 до 35 лет [3]. Если предположить, что 4% от этой группы страдают тревожным расстройством, то получится, что, по самым оптимистичным оценкам, порядка 1,8 млн человек в нашей стране нуждаются в лечении тревоги и стресса.

В настоящее время в терапии тревожных расстройств широко используются препараты-анксиолитики. К данной группе лекарств относятся психотропные средства, уменьшающие выраженность или подавляющие тревогу, страх, беспокойство, эмоциональное напряжение. Выделяют три группы анксиолитиков: анксиолитики первого поколения (мепробамат, гидроксизин, бенактизин и др.), анксиолитики второго поколения (препараты бензодиазепинового ряда) и анксиолитики третьего поколения (небензодиазепиновые препараты) [4].

Применение бензодиазепинов, хотя и является распространенным явлением, ограничено в связи с их выраженным седативным и миорелаксирующим действием, отрицательным влиянием на память и внимание, развитием привыкания и зависимости при длительном приеме, а также возникновением синдрома «отмены» после прекращения терапии. Поэтому эксперты ВОЗ не рекомендуют назначать транквилизаторы бензодиазепинового ряда на срок более 2—4 нед. и предлагают перед назначением препаратов этого ряда рассмотреть возможность альтернативной терапии [5]. Доверием врачебного сообщества и пациентов пользуются анксиолитики, не вызывающие выраженной седации и дневной сонливости, а обладающие избирательным противотревожным действием, не влияющим на повседневную активность человека.

Лидером среди психолептиков третьего поколения небензодиазепинового ряда является российский препарат Афобазол®.

Афобазол® включен в реестры ВОЗ под международным непатентованным названием фабомотизол, а также в Анатомо-терапевтически-химическую классификацию ВОЗ в группу анксиолитических средств под собственным кодом N05BX04 и является одним из немногих отечественных препаратов с установленными нейрорецепторными механизмами действия [6].

Механизм анксиолитического действия Афобазола обусловлен прежде всего его способностью предотвращать стресс-индуцированное падение связывающей способности бензодиазепинового участка ГАМК-А-рецептора вследствие активации сигма-1-рецепторов, являющихся своеобразным «ремонтным комплектом» нейронов. В экспериментальных и клинических условиях у агонистов сигма-1-рецепторов выявляются анксиолитические нейропротекторные, кардиопротекторные, прокогнитивные и антидепрессивные свойства [6].

Основным направлением применения препарата Афобазол® является терапия тревожных расстройств. Анксиолитическое действие ЛС развивается с первой недели приема и нарастает по мере

SUMMARY

Keywords: *anxiety disorder, psycholeptic nebenzodiazepinova series, Afobazol®, cardiovascular diseases, dermatological diseases, anxiolytic drugs.*

The modern pace of life in the big city is inextricably fraught with anxiety and stress. Although these conditions are a normal human reaction to a potentially dangerous situation, in case of a long therapy they can cause more serious diseases of the psychological kind.

Anastasia KAZOVA, Remedium. **PRODUCTS-PSYCHOLEPTIC IN THE TREATMENT OF ANXIETY DISORDERS.**

продолжения терапии. Клинические исследования и программы клинического наблюдения подтвердили терапевтический эффект и благоприятный профиль безопасности препарата Афобазол®, в т. ч. в сравнении с транквилизаторами бензодиазепинового ряда. Результаты рандомизированных сравнительных клинических исследований эффективности и переносимости Афобазола в качестве анксиолитического средства у больных как с тяжелыми невротическими расстройствами (генерализованное тревожное расстройство), так и сравнительно легкими состояниями (расстройство адаптации), проведенных в НЦПЗ РАМН, Московском институте психиатрии МЗ РФ, СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, НИИ фармакологии им. В.В. Закусова и в ГНЦ ССП им. В.П. Сербского, показали, что данный препарат является селективным анксиолитиком, по результативности действия не уступающим диазепаму, но при этом не обладающим побочными эффектами, свойственными бензодиазепиновым препаратам [7].

В результате исследований установлено, что спектр клинико-фармакологического действия Афобазола не исчерпывается анксиолитическим эффектом, препарат также улучшает состояние при сопутствующей тревоге, повышенной утомляемости, апатии и пониженном настроении. Также было показано наличие у препарата вегетонормализующего действия и отсутствие собственно гипнотического эффекта при регистрируемой у изученных больных нормализации ночного сна. Доказанное улучшение когнитивного функционирования и психоневрологического статуса больных под влиянием Афобазола является сложносоставным эффектом, обусловленным как нейропротекторным действием препарата, так и положительным изменением эмоционального состояния [6].

НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ И НЕ ТОЛЬКО

Вопрос эффективной и безопасной фармакотерапии тревожных расстройств актуален не только в неврологии и психиатрии, но и в общемедицинской практике в связи с высокой частотой развития тревожного расстройства при самых разных заболеваниях, относящихся к различным областям медицины.

В настоящее время установлена взаимосвязь тревожных расстройств и особенностей течения таких сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, многие формы сердечной аритмии. Своевременное выявление симптомов тревоги позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистой патологии и улучшить течение уже имеющихся ССЗ [5].

Применение бензодиазепиновых препаратов для снижения выраженности тревожных расстройств у пациентов с ССЗ ограничено из-за побочных эффектов и риска лекарственных взаимодействий. Разработка и внедрение в клиническую практику отечественного анксиолитика фабомотизола (Афобазол®) 10 лет назад способствовало оптимизации лечения данной категории больных.

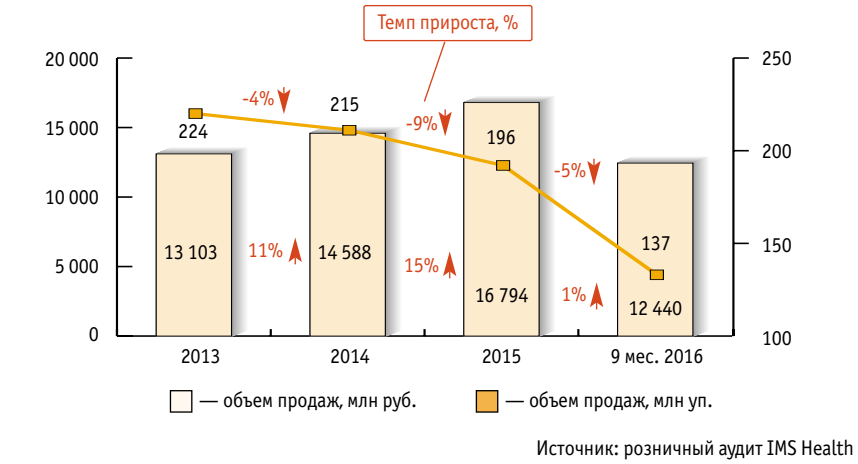
Эффективность Афобазола при терапии расстройств тревожно-депрессивного спектра у больных с ССЗ показана в серии клинических исследований. Начиная с 2006 г. был проведен ряд таких исследований, доказавших способность Афобазола нивелировать патологическое возбуждение нервной системы, что положительно сказывается не только на психическом состоянии, но и на функциональных показателях работы сердечно-сосудистой системы при проведении стандартной кардиотропной терапии [8, 9, 10, 11].

Кроме того, препарат Афобазол® обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости, в том числе у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [5]. В ходе исследований не отмечено клинически значимого повышения артериального давления или развития ортостатической гипотензии, а также существенных изменений частоты сердечных сокращений, нарушений ритма и проводимости. Не обнаружено и негативного влияния на показатели крови. Ни в одном из наблюдений не зарегистрировано клинически значимых взаимодействий между Афобазолом и средствами, направленными на коррекцию сердечно-сосудистой патологии, а также отрицательного влияния препарата на когнитивные функции. Важно отметить, что прекращение терапии Афобазолом ни в одном из исследований не сопровождалось развитием признаков синдрома «отмены» [5].

Применение препарата также обосновано при лечении широкого спектра дерматологических заболеваний, сопровождающихся повышенной тревожностью как реакцией на болезнь. Результаты последних исследований показали, что использование препарата в комплексной терапии больных псориазом средней степени тяжести с сопутствующими расстройствами тревожного спектра уменьшает интенсивность тревожно-ипохондрических расстройств и нормализует когнитивные функции больных псориазом, также данный препарат повышает эффективность дерматотропного лечения, улучшая показатели иммунного статуса пациента [12, 13]. Кроме того, введение в комплекс терапии больных псориазом ЛС Афобазол® способствует снижению выраженности клинических проявлений заболевания, сокращает сроки госпитального этапа лечения, позволяет получить объективный клинический и удовлетворяющий самого пациента эффект от проводимой базовой терапии, показывая высокую эффективность и хорошую переносимость препарата [12, 13]. Применение препарата Афобазол® вкупе с основным лечением повышает качество жизни больных экземой и улучшает их социальную адаптацию [14].

Еще одной группой заболеваний, в сопутствующей терапии которых Афобазол® показал свою эффективность, являются гинекологические заболевания. Так, применение данного ЛС является результативным при лечении пациентов, страдающих разными психовегетативными проявлениями синдрома вегетативной дистонии, в том числе у пациенток с климактерическим и предменструальным синдромами. Являясь селективным противотревожным средством, лишенным побочных эффектов многих транквилизаторов, препарат уменьшает психические и соматические (вегетативные) проявления тревоги, что способствует улучшению качества жизни пациентов, повышает их адаптационные возможности и стрессоустойчивость [15].

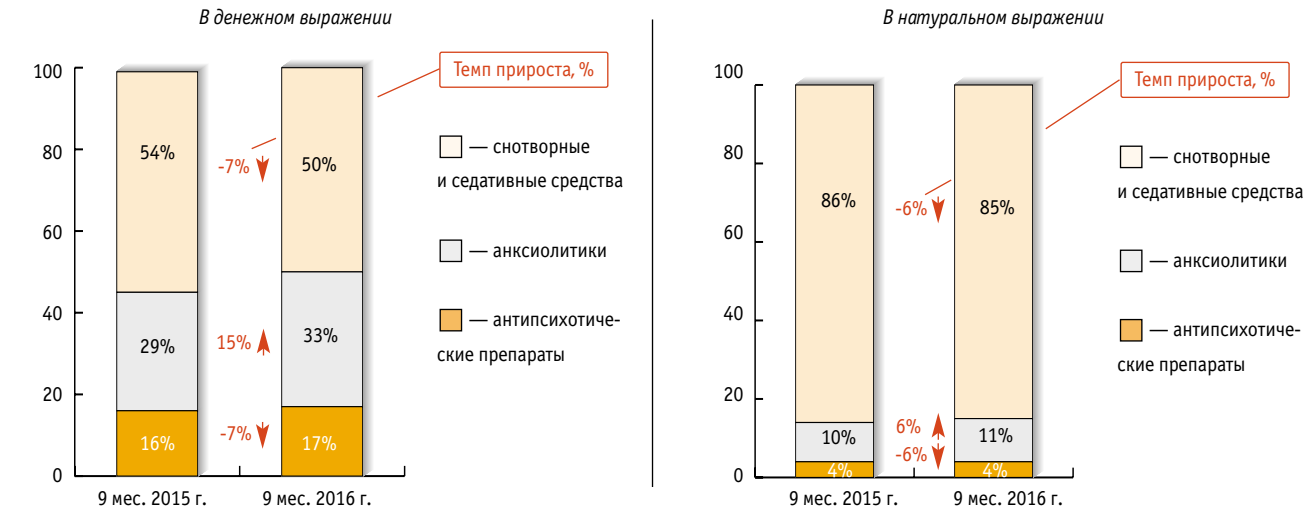
РИСУНОК 1 Динамика аптечных продаж АТС-группы N05 «Психолептики» в 2013—2016 гг.



Источник: розничный аудит IMS Health

Спрос на препараты-психолептики в 2016 г. снижался в основном за счет уменьшения продаж самого емкого сегмента группы — снотворных и седативных ЛС. При этом объем аптечной реализации ЛС анксиолитиков вырос и в рублях, и в упаковках, что обеспечило увеличение удельного веса сегмента в общем объеме продаж группы *(рис. 2)*. Препараты-анксиолитики[1], самый быстрорастущий сегмент рассматриваемой группы ЛС, в свою очередь, можно разделить на две группы — препараты бензодиазепинового ряда и так называемые небензодиазепиновые анксиолитики. На долю второй группы препаратов приходится свыше 70% аптечных

РИСУНОК 2 Сегментация и динамика продаж препаратов-психолептиков, 9 мес. 2016 г., руб. и упак.

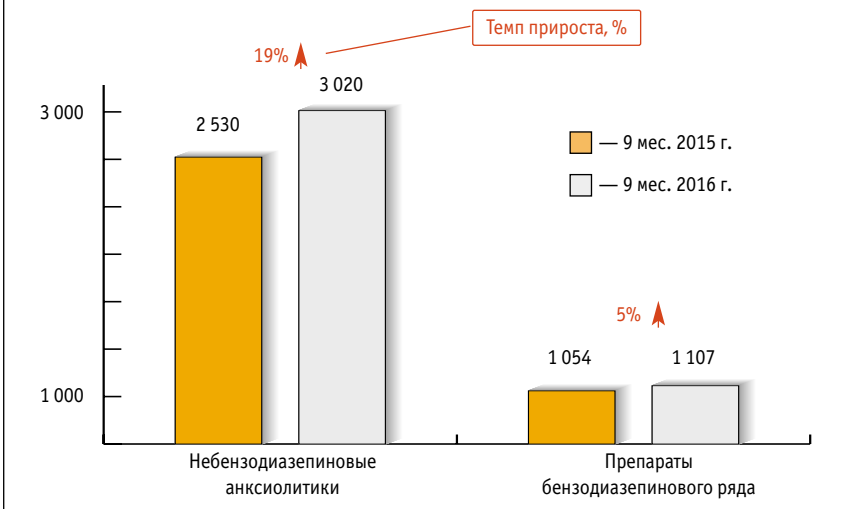


Источник: розничный аудит IMS Health

РЫНОК ПРЕПАРАТОВ-АНКСИОЛИТИКОВ СЕГОДНЯ

Согласно данным IMS Health, за 9 мес. 2016 г. в аптеках страны было продано 137 млн упак. препаратов-психолептиков на общую сумму 12,4 млрд руб. в ценах конечного потребления. Относительно 9 мес. 2015 г. объем реализации снизился на 5% в натуральных единицах измерения и увеличился на 1% в рублях. В течение 2013—2016 гг. на рынке наблюдается тенденция сокращения спроса на ЛС группы «Психолептики» в упаковках на фоне роста продаж в рублях *(рис. 1)*.

РИСУНОК 3 Динамика аптечных продаж препаратов-анксиолитиков, млн руб.



Источник: розничный аудит IMS Health

[1] Группа «Препараты-анксиолитики» — АТС-группа N05B Анксиолитики.

ТАБЛИЦА 1 Топ-10 препаратов АТС-группы N05 «Психолептики» в стоимостном выражении в ценах конечного потребления за 9 мес. 2016 г.

Рейтинг	Торговое наименование	Объем продаж, млн руб.	Темп роста продаж, %	Доля в сегменте психолептиков	Доля в сегменте анксиолитиков	Доля в сегменте небензодиазепиновых анксиолитиков
1	Афобазол®	1 594	21%	12,8%	38,6%	52,8%
2	Корвалол	1 279	-13%	10,3%	-	-
3	Фенибут	977	15%	7,9%	23,7%	32,3%
4	Ново-Пассит®	734	-8%	5,9%	-	-
5	Валокордин®	713	-5%	5,7%	-	-
6	Валериана	635	-14%	5,1%	-	-
7	Грандаксин®	512	14%	4,1%	12,4%	-
8	Феназепам	482	-1%	3,9%	11,7%	-
9	Валосердин®	377	2%	3,0%	-	-
10	Мелаксен®	362	9%	2,9%	-	-

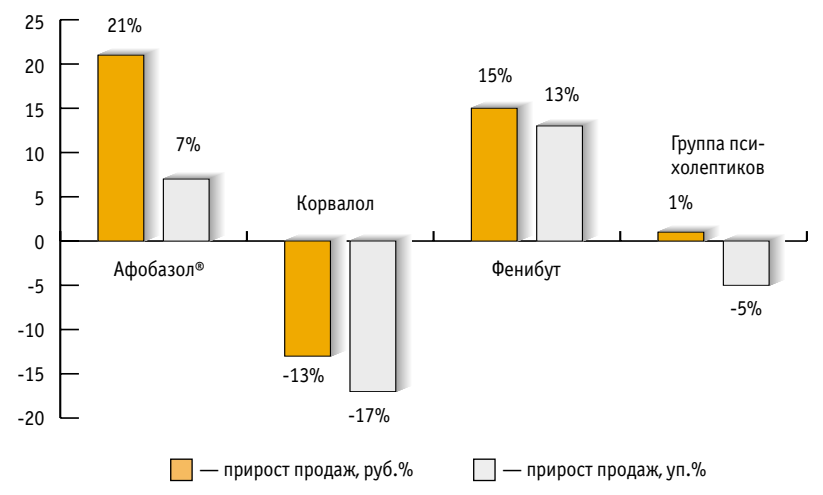
Источник: розничный аудит IMS Health

продаж всех препаратов-анксиолитиков в рублях и более 60% в упаковках. Побочные эффекты, свойственные препаратам бензодиазепинового ряда, отсутствуют у небензодиазепиновых анксиолитиков, этот факт, несомненно, влияет на динамику аптечных продаж *(рис. 3)*.

Селективный небензодиазепиновый анксиолитик российского производства Афобазол® является лидером по стоимостному объему продаж не только среди препаратов-анксиолитиков, но и всей группы психолептиков в целом *(табл.)*. По итогам 9 мес. 2016 г., на долю данного ЛС приходится порядка 39% общей суммы реализации анксиолитиков в рублях и почти 13% от стоимостного объема продаж всех препаратов-психолептиков.

Если рассматривать только сегмент небензодиазепиновых ЛС группы, то доля рынка Афобазола превышает 50%. Высокая терапевтическая эффективность и безрецептурный отпуск, обеспечивающий доступность широкому кругу потребителей, способствуют росту продаж ЛС Афобазол® из года в год. По итогам трех кварталов текущего года препарат лидирует по показателю динамики продаж среди ключевых ЛС группы N05 «Психолептики». Объем аптечной реализации

РИСУНОК 4 Динамика аптечных продаж топ-3 препаратов группы АТС-группы N05 «Психолептики» по итогам 9 мес. 2016 г.



Источник: розничный аудит IMS Health

ОРИГИНАЛЬНЫЙ СЕЛЕКТИВНЫЙ АНКСИОЛИТИК НЕБЕНЗОДИАЗЕПИНОВОГО РЯДА

Терапевтическое действие Афобазола. Динамика развития эффектов по дням терапии:[1]

к 3-му дню

- значимое снижение тревожного настроения и напряженности

к 7-му дню

- значимое снижение вегетативных симптомов, бессонницы
- уменьшение соматических сенсорных симптомов: звон в ушах, нечеткость зрения, приливы жара и холода, ощущение слабости, покалывания
- снижение депрессивного настроения
- восстановление когнитивных функций

к 14-му дню

- редукция сердечно-сосудистых симптомов: тахикардия, сердцебиение, боль в груди, пульсация в сосудах, частые вздохи
- снижение соматических мышечных симптомов: боли, подергивания, напряжение, скрипение зубами, срывающийся голос, повышенный мышечный тонус
- уменьшение желудочно-кишечных симптомов: затрудненное глотание, метеоризм, боль в животе, изжога, чувство переполненного желудка, тошнота, рвота, урчание в животе, диарея, запоры

к 21-му дню

- снижение жалоб/симптомов со стороны органов дыхания: давление и сжатие в груди, удушье, частые вздохи

[1] У пациентов с тревожными расстройствами (ГТР и РА), при оценке по шкале HAMA, по результатам мультицентрового сравнительного рандомизированного исследования Афобазола и МНН диазепам.

Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Афобазола вырос за это время на 21% в рублях, превысив 1,5 млрд руб., и 7% в упаковках (4,2 млн упак.) *(рис. 4)*.

Существенная доля препарата Афобазол® в общем объеме продаж группы психолептиков, сохраняющаяся на протяжении последних нескольких лет, подтверждает высокую степень доверия потребителей и медицинского сообщества к этому ЛС. Многочисленные исследования подтвердили эффективность и безопасность препарата при лечении тревожных расстройств различной этиологии. Афобазол на сегодняшний день — самый популярный препарат-анксиолитик для лечения тревожных расстройств в России. Каждый третий потребитель, обратившийся в аптеку за ЛС данной группы, приобретает именно этот препарат.

ИСТОЧНИКИ

1. Вознесенская Т.Г. Генерализованное тревожное расстройство: дифференциальный диагноз и лечение. Научно-исследовательский отдел неврологии НИЦ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им.И.М.Сеченова» Минздрава РФ. Лекция опубликована в журнале «Нейрология, Нейропсихиатрия, Психосоматика»
2. Remes O et al. «A systematic review of reviews on the prevalence of anxiety disorders in adult populations», Brain and Behavior, June 2016.
3. Данные Росстат 2016 г.
4. medinfo.social.
5. Медведев В.Э. Лечение тревожных и тревожно-депрессивных расстройств фабомотизолом (Афобазолом) в кардиологической практике. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина, 2015, 05-06.
6. Сюняков Т.С., Сюняков С.А., Незнамов Г.Г. Терапевтическая «ниша» Афобазола в психиатрической практике: обоснование. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина, 2015, 3.
7. Разумная Ф.Г. и др. К фармакологии Афобазола. Фундаментальные исследования, 2014, 7: 848-855.
8. Медведев В.Э., Троснова А.П., Добровольский А.В. Препарат «Афобазол» в лечении невротических и соматизированных расстройств у больных с сердечно-сосудистой патологией. Врач. 2006, 14: 19-22.
9. Медведев В.Э. Терапия пограничных психических расстройств в кардиологическом стационаре (Опыт применения Афобазола). Российский национальный конгресс кардиологов и конгресс кардиологов стран СНГ. Материалы симпозиума «Проблемы современной психокардиологии». М., 2007: 13-9.
10. Татарский Б.А., Бисерова И.Н. Использование Афобазола при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. РМЖ, 2007, 9: 760-6.
11. Минаков Э.В., Кудашова Е.А. Афобазол и пиразидол в комплексном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами. Рос. кардиол. журн. 2009, 6(80).
12. Коломойцев В.Ф., Коломойцев А.В., Клиническая оценка применения препарата Афобазол в комплексной терапии псориаза. Актуальные проблемы и достижения медицины, 2016.
13. Разумная Ф.Г., Зарудий Ф.С., Капулер О.М. Влияние комплексного лечения с включением Афобазола на показатели иммунной системы больных псориазом. Российский Медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова, 2014, 3.
14. Тимофеева А.Н., Бобынцев И.И., Силина Л.В. Психофизиологические особенности больных хронической экземой на фоне комплексной терапии с применением Афобазола. Вестник новых медицинский технологий, 2012, XIX(2): 24.
15. Немченко О.И. ФГУ НЦ АГиП Росмедтехнологий. Новые возможности терапии вегетативных проявлений тревоги у гинекологических больных. Гинекология, 2007, 3.

медицинский совет №5 2014

И.Н. АГАМАМЕДОВА, к.м.н., **Т.Е. НИКИТИНА,** к.м.н., Московский НИИ психиатрии Минздрава России

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АФОБАЗОЛА

В ТЕРАПИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ТРЕВОГИ У БОЛЬНЫХ ОБЩЕСОМАТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Изучена эффективность Афобазола в суточной дозе 30 мг у 35 пациентов (26 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст 44,7 года) с патологической тревожностью. К концу 4-й нед. лечения терапевтическая ремиссия отмечена у 68,6% больных: выраженное улучшение – у 22,9% пациентов, умеренное улучшение – у 45,7% пациентов. Терапия Афобазолом практически не сопровождалась побочными эффектами, не наблюдалось седативного действия, что позволяло пациентам сохранять привычную активность и способствовало высокой приверженности к лечению.

Ключевые слова: тревожные расстройства, селективные анксиолитики, Афобазол

Тревожные расстройства являются одними из наиболее часто выявляемых психопатологических нарушений у пациентов общесоматической практики. Клинические проявления патологической тревоги разнообразны. Она может носить приступообразный характер (паническое расстройство, соматоформная вегетативная дисфункция, агорафобия, социальная фобия, специфическая фобия) или быть практически постоянной (генерализованное тревожное расстройство, расстройства адаптации в виде смешанной, тревожной и депрессивной реакции, стрессовые расстройства). Большинство авторов считают наиболее оправданной стратегией лечения тревожных расстройств долгосрочную фармакотерапию [7, 9, 10].

Для терапии тревожных расстройств в настоящее время широко используются антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) и транквилизаторы бензодиазепиновой структуры. Антидепрессанты особенно эффективны при сочетании тревожной и депрессивной симптоматики [4, 8], но существенным их недостатком является отсроченный по времени терапевтический эффект. Одним из отличительных свойств бензодиазепинов является быстрота развития и выраженность анксиолитического эффекта. Однако побочные эффекты (седативное действие, мышечная слабость), а также высокий риск злоупотреблений, привыкания и зависимости ограничивают сроки применения бензодиазепинов 2–4 нед., что, безусловно, недостаточно для проведения эффективной терапии тревожных расстройств [2, 3].

Поиск селективных анксиолитиков, лишенных подобных побочных эффектов, привел к созданию отечественного препарата Афобазол, который был разработан специалистами НИИ фармакологии РАМН. По химической структуре препарат относится к производным меркаптобензимидазола, не являясь агонистом бензодиазепиновых рецепторов. Афобазол восстанавливает структуру ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса через систему «ремонтного комплекта нейронов» – сигма-1-рецепторы, что приводит к нормализации связывания ГАМК с рецепторами. В экспериментальных исследованиях было показано, что препарат проявляет анксиолитическое действие у животных с «пассивным» фенотипом эмоционально-стрессовой реакции и, в отличие от бензодиазепинов, не вызывает седативного эффекта у животных с активным поведением в эмоционально-стрессовых условиях. По данным экспериментальных исследований, Афобазол обладает анксиолитическим действием, не сопровождающимся в широком диапазоне доз седативными эффектами, мышечной слабостью и негативным влиянием на показатели памяти. Афобазол относится к «короткоживущим» препаратам, период полувыведения составляет 0,82 ± 0,54 ч, а удержание препарата в организме – в среднем 1,6 ± 0,86 ч. При длительном применении Афобазол не накапливается в организме и не вызывает привыкания и зависимости.

Афобазол восстанавливает структуру ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса через систему «ремонтного комплекта нейронов» (сигма-1-рецепторы), что приводит к нормализации связывания ГАМК с рецепторами

Результаты рандомизированных сравнительных клинических исследований показали, что Афобазол является эффективным анксиолитиком и по результативности действия не уступает диазепаму и оксазепаму [1, 5, 6]. Вместе с тем Афобазол, в отличие от бензодиазепинов, характеризуется хорошей переносимостью и отсутствием «синдрома отмены». Также в проведенных исследованиях было показано отсутствие негативного влияния на эффективность и безопасность терапии сопутствующих соматических заболеваний.

Представленное в данной статье исследование проводилось на базе филиала №2 Московской многопрофильной клиники медицинской реабилитации. Целью настоящей работы являлось изучение терапевтической эффективности Афобазола при лечении патологической тревоги у соматических пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 35 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет (26 женщин и 9 мужчин; средний возраст 44,7 года). В соответствии с критериями МКБ-10 их состояние оценено как: F06.4 – органическое тревожное расстройство, F43.2 – пролонгированная тревожная реакция, обусловленная расстройством адаптации, F45.3 – соматоформная вегетативная дисфункция, F41.1 – генерализованное тревожное расстройство. Спектр коморбидной соматической патологии и распределение больных по МКБ-10 отражены в *таблицах 1* и *2*.

По данным экспериментальных исследований, Афобазол обладает анксиолитическим действием, не сопровождающимся в широком диапазоне доз седативными эффектами, мышечной слабостью и негативным влиянием на показатели памяти

Диагностика тревожного синдрома начиналась со скрининговых вопросов: «Чувствовали ли Вы большую часть времени за последние 4 недели беспокойство, напряжение или тревогу? Часто ли у Вас бывает напряженность, раздражительность и нарушения сна?». Вопросы задавались лечащим врачом при первичном осмотре пациентов, поступивших в стационар. Отрицательные ответы на оба вопроса

Таблица 1. Соматическая патология у пациентов с тревожными расстройствами

Соматическая патология	Число больных	
	n	%
Дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника	10	28,6
Цереброваскулярное заболевание (транзиторная ишемическая атака, последствия ОНМК, атеросклеротическая и гипертоническая энцефалопатия)	13	37,1
Ревматоидный артрит	7	20,0
Хроническая сердечная недостаточность	5	14,3

Таблица 2. Распределение тревожных расстройств по рубрикам МКБ-10

Диагноз по МКБ-10	Число больных	
	Абсолютное значение	%
F06.4 – органическое тревожное расстройство	13	37,1
F43.2 – пролонгированная тревожная реакция, обусловленная расстройством адаптации	7	20,0
F45.3 – соматоформная вегетативная дисфункция	12	34,3
F41.1 – генерализованное тревожное расстройство	3	8,6

АФОБАЗОЛ®
фабомотизол

выраженное противотревожное,
нейропротекторное и
вегетостабилизирующее действия.

Афобазол воздействует на σ1 (сигма) и МТ-1,3 (мелатониновые) рецепторы.*

ЭФФЕКТЫ АФОБАЗОЛА, ОПОСРЕДОВАННЫЕ σ 1 (СИГМА)-РЕЦЕПТОРАМИ:*

- Афобазол запускает сигма-белки - «ремонтный комплект» нейрона
- Афобазол восстанавливает связывание медиатора торможения - ГАМК с рецепторами
- Афобазол тормозит избыточное высвобождение Глутамата - медиатора возбуждения

ЭФФЕКТЫ ЛИГАНДОВ МТ (МЕЛАТОНИНОВЫХ) -1,3 РЕЦЕПТОРОВ:

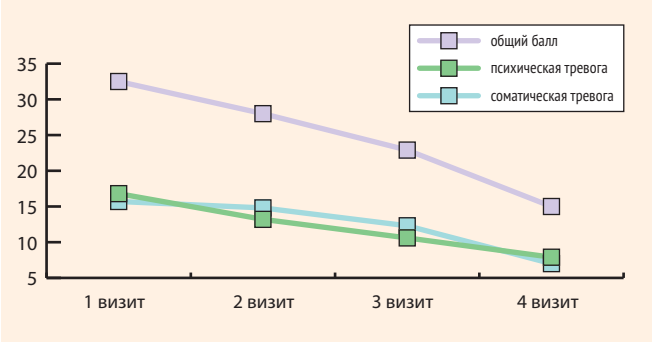
- Восстановление циркадных ритмов
- Формирование поведенческих реакций
- Регуляция настроения

Информация для медицинских специалистов. Подробную информацию смотрите в инструкции по применению

* Cuevas J. Afobazole modulates neuronal response to ischemia and acidosis via activation of sigma-1 receptors. J Pharmacol Exp Ther. 2011 Oct;339(1):152-60. Seredenin SB. Neuroreceptor mechanisms of the afobazole effect. Eksp Klin Farmakol. 2009 Jan-Feb;72(1). Seredenin SB. Interaction of afobazole with sigma1-receptors. Bull Exp Biol Med, 2009, 148:42–44 Monnet FP. Sigma-1 receptor as regulator of neuronal intracellular Ca2+: clinical and therapeutic relevance. Biol. Cell 2005 Dec;97(12):873

медицинский совет №5 2014

Рисунок 1. Динамика психической и соматической тревоги по шкале HARS



исключали наличие патологической тревоги, при положительном ответе хотя бы на один из них пациенты направлялись на дальнейшее обследование в психотерапевтический кабинет.

В исследование не включались пациенты со сложной структурой тревожного синдрома – с фобическими, деперсонализационными, ипохондрическими расстройствами, а также злоупотребляющие алкоголем и пациенты с выраженными нарушениями сна.

Афобазол, в отличие от бензодиазепинов, характеризуется хорошей переносимостью и отсутствием «синдрома отмены». В исследованиях было показано отсутствие негативного влияния на эффективность и безопасность терапии сопутствующих соматических заболеваний

Основные методы обследования – клинико-психопатологические с использованием психометрических шкал: тревоги Гамильтона (HARS), общего клинического впечатления (CGI) и методики многостороннего исследования личности (ММИЛ). У пациентов, включенных в исследование, средний показатель по шкале HARS составил 32,5 ± 7,7 баллов.

Афобазол назначался в суточной дозе 30 мг в виде монотерапии пациентам с уровнем тревоги более 20 баллов по HARS. При нарушениях ночного сна допускалось кратковременное (от 2 до 5 дней) назначение доксиламина (Донормила) в дозе 15 мг на ночь. Для лечения соматических заболеваний использовались препараты, не обладающие психотропной активностью. Динамика состояния регистрировалась в ходе 4 визитов: визит 1 – стартовая оценка, визит 2 – оценка состояния через 1 нед., визит 3 – оценка состояния через 2 нед., завершающий визит 4 – после 4 нед. терапии перед выпиской из стационара (пациенты были госпитализированы для лечения соматического заболевания).

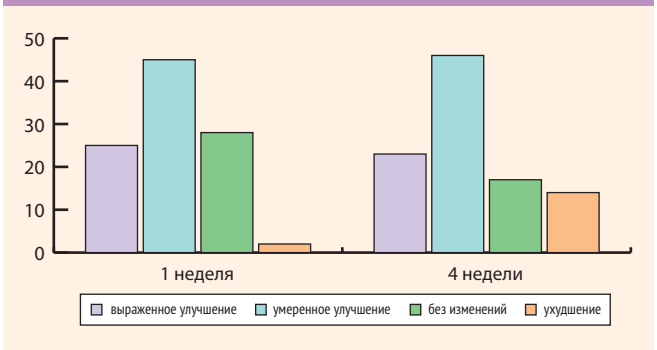
Критериями эффективности лечения являлись снижение на 50% и более от исходных значений среднего балла по HARS (терапевтическая ремиссия), показатели «значительное улучшение» и «умеренное улучшение» по CGI, а также достоверное снижение показателей по 1 (соматизация тревоги) и 7 (фиксация тревоги и ограничительное поведение) шкалам ММИЛ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Терапевтический эффект Афобазола начинал проявляться уже в конце первой недели лечения. Больные начинали справляться с тревогой, снижалось ощущение напряженности и раздражительность. На 2-й нед. терапии улучшались концентрация внимания и ночной сон, вегетативные проявления теряли мучительный характер. При этом когнитивные проявления тревоги редуцировались более интенсивно, чем вегетативные. К концу 4-й нед. исследования уровня терапевтической ремиссии (снижение общего балла по HARS ниже 20 баллов и «значительное», «умеренное» улучшение по шкале общего клинического впечатления) достигли 24 (68,6%) пациента. Анализ динамики показателей HARS у этих пациентов показал, что все они подверглись значительной редукции в процессе лечения Афобазолом. Общий балл HARS за 4 нед. терапии сократился на 54,1%, балл психической тревоги – на 53,5%, а соматической – на 55,9% (*рис. 1*). Афобазол в равной степени действовал как на психические, так и соматические компоненты тревоги, при этом его положительное действие достоверно ($p < 0,05$) проявлялось уже через 2 нед. и становилось более выраженным на фоне дальнейшей терапии с непрерывным улучшением показателей вплоть до последней 4-й нед. ($p < 0,01$).

При оценке динамики состояния по шкале Общего клинического впечатления к моменту завершения исследования выраженное улучшение по шкале CGI отмечалось у 8 (22,9%) пациентов, умеренное улучшение – у 16 (45,7%) пациентов (*рис. 2*). Нормализовались соматовегетативные показатели и межличностное общение, что нашло отражение в динамике усредненного профиля ММИЛ (*рис. 3*). К концу 4-й нед. достоверно снижались значения по 1-й шкале (соматизация тревоги, $p < 0,01$), 7-й (фиксация тревоги и ограничительное поведение, $p < 0,05$) и 0-й (межличностные контакты, $p < 0,05$). Почти у половины (45,7%) этих пациентов перед выпиской из стационара только при расспросе выявлялись элементы психической истощаемости, повышенной озабоченности здоровьем с чувством внутреннего напряжения.

Рисунок 2. Динамика состояния пациентов при оценке по CGI



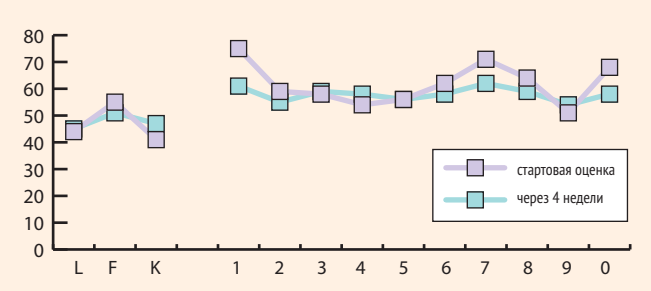
Актуальным оставалось снижение трудоспособности и концентрации внимания.

Терапия Афобазолом не сопровождалась побочными эффектами. У больных отсутствовали седативные проявления, что позволяло им сохранять привычную активность и способствовало высокой приверженности к лечению.

Афобазол оказывает достаточно быстрый эффект: клинически значимая редукция психопатологических нарушений, наряду с улучшением самочувствия, начинается со 2-й нед. терапии. Препарат характеризуется хорошей переносимостью, простой схемой применения, отсутствием седации и в равной степени влияет на психические и соматические компоненты тревоги

У 11 пациентов (31,4%), получавших Афобазол, не было зафиксировано положительной динамики ни по одному из симптомов тревоги. Не отметили никаких изменений в своем состоянии 6 пациентов (17,1%), а 5 (14,3%) пациентов почувствовали различной степени ухудшение: более выраженными стали расстройства сна, усилились тревожные опасения, головные боли и раздражительность. К концу 4-й нед. пациенты не отмечали улучшения в сфере социально-психического функционирования, испытывали опасения и сомнения в возможности решения профессиональных, бытовых, семейных и других межличностных проблем.

Рисунок 3. Динамика усредненного профиля ММИЛ



Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что Афобазол является эффективным препаратом для терапии патологической тревоги у больных общесоматической практики, что согласуется с данными других авторов [1, 5, 6]. Препарат оказывает достаточно быстрое действие: клинически значимая редукция психопатологических нарушений, наряду с улучшением самочувствия, начинается со 2-й нед. терапии. Афобазол характеризуется хорошей переносимостью, простой схемой применения, отсутствием седации и положительным влиянием в равной степени на психические и соматические компоненты тревоги.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С., Чахава В.О., Лесс Ю.Э., Малыгин Я.В. Новый анксиолитик «Афобазол» при терапии генерализованного тревожного расстройства (результаты сравнительного исследования с диазепамом). *Психиатрия и психофармакотерапия*, 2006, 8 (3): 16-19.
2. Бородин В.И. Побочные эффекты транквилизаторов и их роль в пограничной психиатрии. *Психиатрия и психофармакология*, 2000, 3: 72-74.
3. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Побочные эффекты лекарственных веществ. Клиническая фармакология: в 2 т. Пер. с англ. М., 1993, 1: 254-94; 2: 54-80.
4. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб., 1995.
5. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В., Маметова Л.Э. Новый селективный анксиолитик афобазол. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2005, 4: 48-54.
6. Смулевич А.Б., Андрющенко А.В., Романов Д.В. Психофармакотерапия тревожных расстройств пограничного уровня (сравнительное исследование анксиолитического эффекта афобазола и оксазепама у больных с расстройствами адаптации и генерализованным тревожным расстройством). *Русский медицинский журнал*, 2006, 9: 725-729.
7. Cottraux J. Recent developments in the research on generalized anxiety disorder. *Curr Opin Psychiatry*, 2004,17: 49-52.
8. Rickels K, Downing R, Schweizer E, et al. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry*, 1993, 50: 884-95.
9. Rouillon F. Long term therapy of generalized anxiety disorder. *Eur J Psychiatry*, 2004, 19 (2): 96-101.
10. Roy-Byrne PP, Katon W. Generalized anxiety disorder in primary care: the precursor/modifier pathway to increased health care utilization. *J Clin Psychiatry*, 1997, 58 (Suppl. 3): 34-38.

Современные возможности коррекции психоэмоциональных нарушений у больных с заболеваниями билиарной системы

Хисматуллина Г. Я., Волевач Л. В., Хакамова Г. А., Баширова Э. С.

Изучена терапевтическая эффективность препарата Адаптол у пациентов с заболеваниями билиарной системы. Показано, что включение в комплексную терапию Адаптола в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 4 недель у данного контингента больных оказывает выраженный терапевтический эффект в виде снижения уровня депрессии, улучшения самочувствия, уменьшения интенсивности жалоб психосоматического характера, повышает адаптационные возможности и стрессоустойчивость организма, способствует повышению качества жизни пациентов.
Ключевые слова: билиарная система, Адаптол, психоэмоциональные нарушения.

Psychoemotional Problems in Patients with Biliary Tract Disorders: Current Options for Management

G. Ya. Khismatullina, L. V. Volevach, G. A. Khakamova, E. S. Bashirova

The authors evaluated the efficacy of Adaptol in patients with disorders of the biliary tract. The study showed that Adaptol 500 mg bid for 4 weeks as a component of multimodal therapy in this patient population produces an evident therapeutic effect. It decreases levels of depression, improves patients' well-being, alleviates psychosomatic complaints, enhances adaptive capacity and stress tolerance, and ameliorates the quality of life.
Keywords: biliary tract, Adaptol, psychoemotional problems.

В настоящее время в связи с бурным ростом числа стрессовых воздействий большое значение в возникновении и развитии болезней приобретают эмоциональная сфера и особенности личности человека. В последние годы в медицинской литературе все чаще поднимается проблема психосоматических нарушений. Это обусловливается тем, что 15–50% больных с соматическими жалобами нуждаются в серьезной коррекции психоэмоционального состояния. Роль отрицательных эмоциональных воздействий (острых, хронических, длительных стрессовых факторов) в этиологии и патогенезе заболеваний органов пищеварения на протяжении многих лет подчеркивалась терапевтами, а также психологами и психиатрами. Большинство пациентов с болезнями органов пищеварения имеют различные варианты тревожных состояний и нуждаются в их коррекции [2, 3].

Для купирования вегетативных проявлений и лечения тревожных расстройств широко используют транквилизаторы, снижающие уровень тревожности, раздражительности. Учитывая побочные эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов, в последние годы чаще применяют небензодиазепиновые, так называемые атипичные, транквилизаторы, к которым относится препарат Адаптол (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло-(3,3,0)-октандион-3,7). Адаптол оказывает умеренное транквилизирующее воздействие и практически не вызывает побочных эффектов. Бициклическая структура действующего вещества Адаптола по строению напоминает две молекулы мочевины — естественного метаболита организма человека. Препарат проявляет антагонистическую активность по отношению к возбуждающей адренергической и глутаматергической системам и усиливает функционирование тормозных серотонинергических и ГАМК-ергических механизмов мозга. Терапевтические возможности препарата определяются тем, что он сочетает в себе свойства транквилизатора и нейролептика, однако не вызывает пирамидальной симптоматики, свойственной нейролептикам. Являясь транквилизатором с выраженным седативным, анксиолитическим, вегетостабилизирующим действием, Адаптол не обладает миорелаксирующим, нарушающим координацию движений и снотворным эффектами, он лишь усиливает действие снотворных средств. Транквилизирующее действие Адаптола состоит в подавлении отрицательных эмоций без влияния на положительные — это отличает его от диазепама, при приеме которого усиливаются положительные эмоции, что может приводить к своего рода эйфории.

Таким образом, Адаптол не вызывает выраженной поведенческой токсичности и представляет собой дневной транквилизатор, позволяющий в полном объеме сохранять работоспособность. Препарат обладает успокаивающим действием, устраняет беспокойство, тревогу, страх, внутреннее эмоциональное напряжение и раздражительность. Кроме того, в научной литературе имеются сведения о наличии у препарата адаптогенной активности, ноотропных и антиоксидантных свойств [1, 5].

АДАПТОЛ

2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло(3,3,0)октандион-3,7

таблетки 500 мг № 20

ДНЕВНОЙ ТРАНКВИЛИЗАТОР СО СВОЙСТВАМИ АДАПТОГЕНА

Сила спокойствия

OlainFarm

Адаптол химически инертен: не взаимодействует с другими лекарственными средствами и пищей, не ведет к образованию метаболитов, выводится из организма с мочой и калом в неизмененном виде. Так как препарат не накапливается в организме и не вызывает привыкания, допускаются 2–3-месячные курсы непрерывной терапии Адаптолом.

Вышеперечисленное послужило основанием для включения Адаптола в состав базисной терапии заболеваний билиарной системы, сопровождающихся психоэмоциональными нарушениями.

Цели исследования состояли в изучении психоэмоциональных особенностей и оценке клинической эффективности анксиолитического препарата Адаптол у пациентов молодого возраста с заболеваниями билиарной системы.

Материал и методы

В целях выявления психоэмоциональных особенностей пациентов с заболеваниями билиарной системы были обследованы 96 больных основной группы: 32 пациента с дисфункцией желчного пузыря по гипокинетическому типу и дисфункцией сфинктера Одди (дисфункция желчевыводящих путей — ДЖВП) и 64 — с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ). Группу контроля составили 32 человека без заболеваний желчевыводящей системы (ЖВС). Возраст обследованных лиц варьировал от 18 до 35 лет. Диагноз у пациентов верифицировался с помощью клинико-функциональных методов исследования.

В обеих группах было проведено клинико-психологическое исследование по сокращенному варианту Миннесотского многомерного личностного опросника (Minnesota Multiphasic Personality Inventory, MMPI), адаптированному Ф. Б. Березиным и соавт. (1983), — СМОЛ. Выполнено исследование уровней личностной и реактивной тревожности (ЛТ и РТ) по методике Спилбергера — Ханина (1981) [4]. Для изучения структуры тревожности обследуемые были разделены на подгруппы согласно диапазонам балльных оценок: до 30 баллов — низкая тревожность; от 31 до 45 баллов — умеренная; более 45 баллов — высокая тревожность. Для выявления и оценки степени выраженности депрессивных проявлений у обследуемых лиц применялась шкала Зунге, адаптированная Т. И. Балашовой (1981). В ходе тестирования у пациентов, набравших менее 50 баллов, констатировали отсутствие депрессии, от 50 до 59 — легкую депрессию невротического генеза (ситуативную), от 60 до 69 — субдепрессию (маскированную), 70 и более баллов — явную депрессию.

С целью оценки клинической эффективности применения анксиолитического препарата Адаптол у пациентов молодого возраста с заболеваниями билиарной системы 64 пациента с ХНХ, прошедшие комплексное обследование, были разделены на две подгруппы в зависимости от проводимого лечения. Пациенты первой подгруппы (n = 32) наряду с базисной терапией получали Адаптол в дозе 500 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки в течение 4 недель. Вторую подгруппу (n = 32) составили пациенты с ХНХ, получавшие только базисную терапию: антибиотики (макролиды) по показаниям, спазмолитики, желчегонные препараты. Указанные подгруппы были сопоставимы по возрасту, полу и тяжести изменений в ЖВС.

Результаты

Исходно у всех пациентов с заболеваниями билиарной системы было выявлено статистически значимое повышение ЛТ и РТ ($p < 0,001$). Чаще всего у пациентов с заболеваниями ЖВС выявлялись показатели, соответствующие высокому и умеренному уровням тревожности. В подгруппе больных ХНХ лишь у 4 (6,3%) лиц отмечались низкие показатели ЛТ, что было статистически значимо реже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$); умеренная ЛТ была выявлена у 20 (31,3%) человек, высокая — у 40 (62,5%) лиц. В то же время низкий уровень РТ был отмечен у 25 (39,1%) пациентов с ХНХ, умеренный — у 35 (54,7%), высокий уровень РТ имел место только у 4 (6,3%) лиц.

В подгруппе ДЖВП низкий уровень ЛТ определялся у 2 (6,3%) лиц, умеренный — у 6 (18,8%); у 24 (75,0%) больных диагностировался высокий уровень ЛТ. У 9 (28,1%), 20 (62,5%) и 3 (9,4%) пациентов этой подгруппы были выявлены низкий, умеренный и высокий уровни РТ соответственно.

У лиц группы контроля отсутствовали высокие значения как ЛТ, так и РТ. Низкий уровень ЛТ определялся у 15 (46,9%) лиц, у 17 (53,1%) пациентов была выявлена умеренная ЛТ. В 19 (59,4%) случаях диагностировалась низкая и в 13 (40,6%) — умеренная РТ.

Выявлено, что ни один из обследуемых не имел шкальную оценку 70 баллов и выше, что указывало бы на наличие явной депрессии. Сравнение средних значений, полученных при проведении этого фрагмента исследования, позволило обнаружить статистически значимое повышение показателей уровня депрессии у пациентов с заболеваниями ЖВС: средние значения у пациентов с ХНХ составили 54,9 ± 1,22 балла и у лиц с ДЖВП 49,1 ± 1,23 балла, тогда как в группе контроля — 40,2 ± 0,11 балла ($p < 0,001$). Среди здоровых лиц лишь двое (6,3%) имели шкальную оценку от 50 до 59 баллов.

Таким образом, пациентам с функциональными и органическими заболеваниями ЖВС свойственны высокие показатели тревожности, что свидетельствует о напряженности механизмов реагирования на неблагоприятные факторы среды и о высоком уровне напряжения адаптационных механизмов личности. Преобладание значений ЛТ над РТ свидетельствует о доминирующей роли личностных особенностей пациентов с заболеваниями ЖВС в формировании психосоматических изменений, тогда как ситуационная обусловленность тревоги на их общую картину практически не влияет. Установлено, что в психоэмоциональной структуре у обследуемого контингента преобладают тревожно-ипохондрические и астеноневротические изменения.

Сравнительное исследование клинической эффективности применения Адаптола у пациентов с заболеваниями билиарной системы, проведенное в параллельных подгруппах (с дополнительным назначением Адаптола и с использованием только базисного лечения), показало более выраженный эффект базисной терапии при включении в ее состав препарата Адаптол. Эффективность лечения оценивалась по изменению субъективного самочувствия пациентов. Исходно у обследованных больных первой и второй подгрупп, помимо жалоб на боли в животе (84,4 и 87,5% соответственно), тошноту (62,5 и 65,6%), плохой аппетит (40,6 и 40,6%), неустойчивый стул (18,8 и 21,9%), запоры (9,4 и 9,4%), были выявлены неспецифические жалобы на раздражительность (71,9 и 68,8% соответственно), нервозность (34,4 и 31,3%), ослабление внимания (43,8 и 46,9%), затруднение расслабления (59,4 и 59,4%), беспокойство (53,1 и 53,1%), общую слабость (71,8 и 71,8%), расстройство сна (37,5 и 37,5%), головные боли (34,4 и 34,4%), плаксивость (9,4 и 6,3%). Динамика клинических симптомов заболевания в первой подгруппе выражалась в более заметном улучшении самочувствия, что сопровождалось уменьше-

Рис. 1. Динамика клинических характеристик в ходе лечения в первой подгруппе (базисная терапия + Адаптол), %

Рис. 2. Динамика клинических характеристик в ходе лечения во второй подгруппе (базисная терапия), %

Таблица

Динамика показателей тревожности и депрессии в ходе терапии, %

Показатели	Первая подгруппа (Адаптол), n = 32		Вторая подгруппа (базисная терапия), n = 32	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Реактивная тревожность:				
низкая	34,4	62,5*	37,5	53,1
средняя	53,1	43,4	50,0	21,9*
высокая	12,5	3,1	12,5	25,0
Личностная тревожность:				
низкая	12,5	40,6**	12,5	31,2
средняя	43,4	25,0	31,3	31,2
высокая	53,1	34,3	56,3	46,8
Депрессия	15,6	–	18,8	9,4

Примечание. Различия показателей до и после лечения статистически значимы: (*) — p < 0,05; (**) — p < 0,001. Fisher's Exact.

нием интенсивности жалоб психосоматического характера (p < 0,001). Клинические проявления соматопсиховегетативного неблагополучия регрессировали именно у пациентов, принимавших на фоне базисной терапии Адаптол (*рис. 1, 2*).

Анализ показателей ЛТ и РТ по данным теста Спилбергера — Ханина и методике Зунге выявил статистически значимое снижение уровня депрессии (p < 0,001), а также ЛТ (p < 0,001) и РТ (p < 0,05) в первой подгруппе; во второй подгруппе значимых изменений обнаружено не было (*табл.*).

В целом все показатели, которые характеризуют соматическое состояние, когнитивные функции и субъективные отношения, в ходе проводимой терапии улучшились. Более выраженный клинический эффект был достигнут у пациентов, принимавших наряду с базисной терапией Адаптол в дозе 500 мг 2 раза в сутки.

Выводы

Адаптол, являясь современным препаратом из группы «атипичных» транквилизаторов, эффективно уменьшает психические и вегетативные проявления тревоги у больных с заболеваниями билиарной системы, не вызывая побочных эффектов многих транквилизаторов: «поведенческой токсичности» (сонливости, миорелаксации, нарушения внимания и ухудшения координации движений), формирования физической и психической зависимости, а также синдрома отмены.

Высокая клиническая эффективность и отсутствие нежелательных явлений обеспечивают комплаентность больных, повышают адаптационные возможности и стрессоустойчивость организма, способствуют повышению качества жизни пациентов.

Заключение

Указанные свойства делают Адаптол препаратом выбора при терапии тревожных расстройств, развивающихся на фоне основного заболевания. Полученные результаты доказывают высокую клиническую эффективность препарата Адаптол у больных с психоэмоциональными нарушениями при заболеваниях билиарной системы, что позволяет рекомендовать его к применению в амбулаторной практике.

Литература

1. *Аведисова А. С. Появилась ли альтернатива бензодиазепинам? // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006. № 2. С. 2–3.*
2. *Нуллер Ю. Л. Тревога и ее терапия // Психиатрия и психофармакотерапия. 2002. № 2. С. 4–6.*
3. *Симаненков В. И. От теории психосоматической медицины — к терапевтической практике / В. И. Симаненков, Ю. П. Успенский // Медлайн-экспресс. 2006. Т. 187. № 4. С. 3–7.*
4. *Ханин Ю. Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной тревожности Ч. Д. Спилбергера. Л., 1979. 68 с.*
5. *Чутко Л. С. Лечение Адаптолом тревожных расстройств при школьной дезадаптации // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010. № 2. С. 45–49.*

Возможности применения адаптола в клинической практике

Д.м.н., проф. В.Р. МКРТЧЯН, д.м.н., проф., засл. деятель науки РФ В.А. ОРЛОВ, асп. Л.З. КОЖОКОВА

The clinical use of adaptol

V.R. MKRTCHYAN, V.A. ORLOV, L.Z. KOZHOKOVA

Кафедра клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

Ключевые слова: адаптол, тактика лечения.

Key words: adaptol, treatment tactics.

Адаптол (действующее вещество тетраметилтетраазабициклооктандион, mebicarum, АО «ОлайнФарм») позиционируется как препарат с широким спектром клинической активности, обладающий свойствами транквилизаторов, ноотропов, адаптогенов, биокорректоров, антидепрессантов, гиполипидемических и антиангинальных средств [7]. Столь широкий спектр терапевтического действия не присущ, пожалуй, ни одному из известных препаратов.

Анализ проведенных исследований позволяет уверенно говорить о наличии у адаптола четкого транквилизирующего эффекта. Данный эффект препарата обусловлен его нормализующим действием на баланс активности различных нейромедиаторных систем мозга: активирующим в отношении тормозного медиатора ГАМК и ослабляющим в отношении возбуждающих нейротрансмиттеров — норадреналина и глутамата, а также нормализующим действием на взаимоотношения адрено- и серотонинергических воздействий. Препарат действует на активность структур, входящих в лимбико-ретикулярный комплекс, в частности на эмоциогенные зоны гипоталамуса. Он проявляет четкую центральную адренолитическую активность и не оказывает периферического адренолитического действия. Подобно нейролептикам изменяет проницаемость гематоэнцефалического барьера. Даже в больших концентрациях не оказывает действия на изолированные гладкомышечные органы. Действуя на серотонинергическую систему организма, в малых и средних дозах он усиливает эффект предшественника серотонина-триптофана. Экспериментально установлено, что препарат достоверно повышает содержание серотонина в стволе мозга крыс.

Адаптол, являясь производным бициклических бисмочевин, представляет собой отдельную химическую группу транквилизаторов, препарат обладает выраженным анксиолитическим, вегетостабилизирующим, успокаивающим действием. Адаптол не вызывает миорелаксации, нарушения координации движений, и не оказывает снотворного эффекта, он лишь усиливает действие снотворных средств, нормализуя фазы сна. Анксиолитическое действие Адаптола состоит в подавлении отрицательных эмоций, без влияния на положительные, что отличает его от диазепама, при применении которого усиливаются положительные эмоции, что может приводить к, своего рода, «эйфорическому» действию.

Препарат также применяют в психиатрии и для улучшения переносимости нейролептиков (снижает ингибирующее влияние аминазина на скорость выполнения реакций без усиления гепатотропных отрицательных эффектов аминазина, оказывает редуцирующее действие на невротические и соматовегетативные нарушения, возникшие как побочные эффекты нейролептической терапии, по сравнению с циклодолом и пирацетамом более интенсивно воздействуя на вегетососудистые нарушения) и бензодиазепиновых транквилизаторов (вызывает уменьшение миорелаксации и увеличение скорости психомоторных процессов), антидепрессантов, противоэпилептических средств. При этом возрастает терапевтическая эффективность перечисленных препаратов. Таким образом, адаптол не вызывает выраженной поведенческой токсичности и представляет собой дневной транквилизатор, позволяющий в полном объеме сохранять работоспособность при его приеме [1].

О высокой степени безопасности свидетельствует прием 2 больными с суицидальными целями 30 г (100 таблеток) препарата, не причинившие им никакого вреда. Известен больной, принимавший в порядке самолечения по 60 или 80 таблеток mebicarum в день в течение 2 мес. Им было проведено 2 таких курса, при этом в крови отсутствовали признаки интоксикации, а субъективное самочувствие пациента во время лечения было безупречным [7].

Препарат не взаимодействует с другими лекарственными средствами и пищей, при его приеме не образуются метаболиты, он выводится из организма с мочой и калом в неизмененном виде. Не накапливается в организме, в связи с чем не отмечается привыкания к препарату, поэтому разрешаются 2—3-месячные курсы непрерывной терапии адаптолом.

Описанные свойства адаптола позволяют назначать его и в детском возрасте [16, 20]. В детской психиатрии его

© Коллектив авторов, 2012

e-mail: violetta@dubki.ru

применяют при резидуально-органической недостаточности головного мозга с превалирующим неврозоподобным синдромом (снохождение, сноговорение, ночные страхи), аддиктивном поведение (гашиш, героин в сочетании с табакокурением), нейролептическом синдроме (при ранней дискинезии). Наиболее выраженное действие препарат оказывает на аффективные расстройства, сопровождающие нейролепсию (тревога, страх). Для купирования нейролепсии его сочетают с бензодизепиновыми транквилизаторами. Препарат применяют при неврастении — раздражительной слабости (повышенная возбудимость и легкая истощаемость), тревожно-фобических расстройствах (тревога, невротические фобии, тревожное расстройство в связи со страхом разлуки в детском возрасте, генерализованные тревожные расстройства, специфические фобии, социофобии), обессивно-компульсивных расстройствах (навязчивые состояния). Особенностью перечисленных расстройств у детей является недостаточность или отсутствие личностного осознания имеющихся нарушений, преобладание соматовегетативных или двигательных расстройств.

В отличие от взрослых, у которых максимальная разовая доза адаптола может достигать 3 г, а суточная 10 г, детям в возрасте 5—7 лет адаптол назначают 0,5 г/сут, в возрасте 7—10 лет — 0,75 г/сут, в возрасте 10—14 лет — 1,0 г/сут, в возрасте14 лет и старше — 1,0—1,5 г/сут.

Курс непрерывного лечения составляет 1—2 мес. Улучшение можно наблюдать на 1-й неделе терапии. Разовые терапевтические дозы подбираются индивидуально: от 0,1 до 0,3 г при резидуально-органической недостаточности; от 0,3 до 0,6 при аддиктивном поведении, кратность назначения 2—3 раза в сутки. Эффект наблюдается уже на 2—3-и сутки приема. Длительность лечения 3 мес при резидуально-органической недостаточности и 3—4 нед при аддиктивном поведении.

Следует отметить, что в педиатрии адаптол начинают применять с 5—7-летнего возраста. Это означает возможность его использования при предменструальном синдроме, так в литературе имеются данные об эффективности терапии адаптолом с 14—18-го дня менструального цикла до наступления менструального кровотечения, 2—3 курса лечения. Препарат устраняет вегетативно-сосудистую дистонию, эмоциональные проявления заболевания. Однако у девочек в возрасте 11—14 лет исследования не проводились.

Можно предположить позитивный эффект препарата у подростков с психовегетативными нарушениями различного генеза.

Кроме того, адаптол рекомендуется родителям при первичном обращении к психиатру при состоянии беспокойства, тревожного ожидания «страшного» диагноза у ребенка.

Применение препарата в акушерской практике выявило его тропность к мембранам плаценты; препарат кумулирует в плаценте и вызывает выраженное дилатирующее действие на маточные и плацентарные сосуды [15]. Применение mebicarum приводило к нормализации нарушений во всех звеньях функциональной системы мать—плацента—плод. Препарат повышает специфическую активность калликреин-кининовой системы, усиливающую сосудорасширяющее действие. Применение mebicarum нормализовало состояние плода при гипоксии за счет нормализации маточно-плацентарного кровотока и прямого влияния на функции центров плода, регулирующих гомеостаз и активацию гормональной функции плаценты. Препарат применялся, начиная с 28-й недели беременности, из расчета 20—25 мг на 1 кг массы тела беременной за 4—5 приемов в сутки в течение 6—7 дней. Сосудорасширяющий эффект mebicarum наступал на 2—3-и сутки и длительно сохранялся.

Можно считать доказанным и ноотропный эффект адаптола. Еще в исследованиях по mebicarum сравнение ноотропного действия препарата с пирацетамом и пиридитолом [11] позволило выявить гармоничный спектр ноотропного действия mebicarum. У больных пожилого возраста с органическими поражениями головного мозга и шизофренией со сроком заболевания более 10 лет монотерапия mebicarum в течение 3—4 нед в дозах 0,3—1,5 г/сут превосходила по эффективности сравниваемые препараты у больных с симптомами гиперестезии, эмоциональной и вегетативной лабильности, повышенной эмоциональной возбудимости и насыщенных эмоциональных переживаний [10]. Большей редукции подвергались клинические проявления ослабления памяти и понимания. При этом пиридитол превосходил сравниваемые препараты по воздействию на абулию, двигательную заторможенность, снижение аффекта, повышенную истощаемость, а пирацетам был наиболее эффективен при идеоторной заторможенности и сравним с пиридитолом по влиянию на апатию. Вазовегетативные нарушения уменьшались при лечении всеми препаратами в одинаковой степени. Авторы связывают с гармоничностью ноотропного спектра действия mebicarum его оптимизирующее влияние на мышление пациентов. В то же время стимулирующий компонент в действии пиридитола и пирацетама вносит в поведение больных суетливость, раздражительность, уменьшает активное торможение, необходимое для целенаправленных волевых и интеллектуальных усилий. Кроме того, mebicarum оказывал нормализующее влияние на дефицитарные расстройства мышления больных параноидной шизофренией, редуцировал такие симптомы, как паралогия, резонерство, бессвязность, и не стимулировал никаких расстройств в этой сфере. Mebicarum способствовал смене типа мышления с «правополушарного» — эмоционального, конкретно-образного, на «левополушарный» — преимущественно вербальный, абстрактно-логический, а пирацетам усиливал «правополушарные» особенности мышления — эмоциональность, образность и конкретность. Установлена зависимость ноотропного эффекта mebicarum от дозы. При назначении малых доз препарата (0,9 г/сут) более выражено психостимулирующее и антидепрессивное действие, при средних дозах (1,8—2,7 г/сут) — антиастеническое и ноотропное, при высоких дозах (4,5 г/сут) — седативное.

По данным, полученным С.А. Живолуповым и соавт. [5], адаптол улучшает процессы нейропластичности, повышая уровень одного из нейротрофических ростовых факторов — нейротрофического фактора мозга (BDNF), у больных с некоторыми функциональными и органическими заболеваниями нервной системы. Использование препарата в комплексной терапии пациентов с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы и последствиями закрытой черепно-мозговой травмы, помимо регресса клинической симптоматики, через 30 сут

после начала лечения приводило к достоверному повышению уровня BDNF в крови, причем данный эффект носил дозозависимый характер и был более выраженным при суточной дозе адаптола 3000 мг, чем в дозе 1500 мг.

Во многих работах отмечена способность препарата нормализовать параметры функционирования различных, иногда разнонаправленных, изменений многих систем организма. При лечении адаптолом улучшается переносимость состояний, при которых требуется напряжение процессов адаптации, что рассматривается как адаптогенная активность данного лекарственного средства. Так, у больных с отдаленными последствиями воздействия ионизирующей радиации, через 16 лет после аварии на Чернобыльской АЭС, получавших на фоне традиционной терапии (ноотропы, кардиотрофики, сосудистые препараты, витамины) mebicarum в течение 2 нед в 1-е сутки — 300 мг, во 2—3-е сутки — 600 мг, затем по 900 мг (300 мг 3 раза в день) до завершения курса, эффективность терапии повышалась в среднем в 2 раза по ведущим симптомам (раздражительность, чувство тревоги, нарушения сна, нормализовались артериальное давление и деятельность сердца, уменьшалась выраженность головной боли и одышки при эмоциональных переживаниях) и снижалось пристрастие к табакокурению. Причем, положительных результатов удавалось достигнуть уже на 1-й неделе лечения [9].

При табачной зависимости получены данные об уменьшении влечения к курению и облегчению абстинентных расстройств на фоне применения в комплексной терапии mebicarum в дозе 0,6 г 3 раза в день в течение 3—4 нед.

Mebicarum в дозах 1,5—2,1 г/сут в течение 3—4 нед устраняет или ослабляет выраженность пограничных психических расстройств у больных алкоголизмом — астению, раздражительность, эмоциональную лабильность, дисфорию, влечение к алкоголю. Кроме того, mebicarum повышает синтез эндогенного алкоголя в организме пациентов примерно на 75% — в 2 раза больше, чем после приема оксибутирата натрия, и в 4 раза больше, чем после приема седуксена. Именно повышение концентрации алкоголя в крови пациентов до нормы приводит к уменьшению и исчезновению потребности в алкоголе после приема 1,5 г mebicarum.

При лечении хронического алкоголизма с расчетом индивидуального режима дозирования, на основе оценки содержания препарата в плазме крови в период развития транквилизирующего эффекта, после приема однократной дозы, обеспечивалось эффективное устранение психопатологических расстройств [19].

Согласно имеющимся в литературе данным, применение препарата считается эффективным при некоронарогенных кардиалгиях различного происхождения, за исключением кардиалгий, связанных с остеохондрозом позвоночника. При климактерическом синдроме mebicarum влияет на проявления кардиального синдрома: устраняет или ослабляет боли, одышку, ощущение сердцебиения; нормализует процессы реполяризации в миокарде и показатели центральной гемодинамики. Также устраняет или ослабляет другие проявления климактерического синдрома: приливы, парестезии, головные боли, утомляемость; нормализует сон [14]. Известно, что в настоящее время климактерический синдром рассматривается во многом как процесс адаптации организма к новым условиям гормональной регуляции.

Если перечисленные свойства адаптола во многом можно объяснить его центральным механизмом действия, то остальные описанные эффекты препарата явно требуют объяснения [13].

Так, по данным Л.О. Громова и соавт. [4], в механизмах действия адаптола присутствует прямой антиоксидантный эффект, который заключается в способности тормозить пероксидацию не только липидов, но и белков.

При применении препарата в качестве транквилизатора отмечено его гиполипидемическое действие. Mebicarum в дозе 1,8 г/сут в течение 3 нед снижал содержание в плазме крови общего холестерина (ХС) — на 36%, ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) — на 28%, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) — на 20,4%, триглицеридов (ТГ) — на 23% и повышал уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) — на 47% по сравнению с исходным уровнем. В дозе 1,2 г/сут через 2 нед лечения mebicarum снижал содержание в плазме крови общего ХС на 28%, ХС ЛПНП — на 21% и повышал уровень ХС ЛПВП — на 32% [6]. По данным тех же авторов, препарат корректирует проатерогенное действие β-адреноблокаторов. Для уточнения, является ли гипохолестеринемическое действие mebicarum следствием его психотропной активности или это его оригинальное специфическое свойство, было проведено сравнительное экспериментальное исследование влияния mebicarum (250 мг/кг) и диазепама (2 мг/кг) на липидный обмен крыс [17]. Mebicarum в отличие от диазепама снижал уровень ХС ЛПНП — на 27,4% и повышал уровень — ХС ЛПВП на 48%. Это указывает на то, что антигиперлипидемическое действие mebicarum не связано с его психотропной активностью, а является специфической особенностью.

В эксперименте на крысах [8] гипокинезия в течение 14 дней приводила к снижению массы тела животных, повышению относительной массы надпочечников, повышению3 содержания общего ХС, ТГ, малонового диальдегида и снижению уровня ХС ЛПВП и фосфолипидов. Применение mebicarum не только предотвращало снижение массы тела крыс и повышение массы надпочечников, но и приводило к снижению общего ХС, ТГ и уровня малонового диальдегида, а также повышению содержания ХС ЛПВП и фосфолипидов, что позволило констатировать наличие у mebicarum сочетания адаптогенного, гиполипидемического и антиоксидантного свойств.

Аналогичный антигиперлипидемический эффект препарата обнаружен при воспроизведении алиментарной гиперхолестеринемии у кроликов. Таким образом, mebicarum оказывает антигиперлипидемическое действие и на модели гиперхолестеринемии, не связанной со стрессорным влиянием на обмен липидов [17].

В отличие от бензодиазепиновых транквилизаторов, mebicarum усиливает сократительную функцию миокарда, повышает систолический и сердечный выброс, ускоряет кровоток в аорте. Кардиостимулирующий эффект препарата проявляется также на изолированном сердце и в условиях блокады β-адренорецепторов сердца. Mebicarum увеличивает объемную скорость коронарного кровотока, сила и длительность этого действия зависит от дозы препарата и колеблется в пределах 15—35 мин. Па-

раллельно повышению коронарного кровотока увеличивается поглощение сердцем кислорода, но в значительно меньшей степени, поэтому содержание оксигемоглобина в венозной крови увеличивается. Опыты на различных моделях острой коронарной недостаточности (перевязка нисходящей ветви левой коронарной артерии, дозированное сужение коронарной артерии с одновременным навязыванием сердцу высокого ритма сокращений) выявили положительное действие mebicarum на ишемизированный миокард: уменьшался подъем сегмента ST, нормализовалось соотношение лактата и пирувата в крови, оттекающей от зоны ишемии.

В дозах 200—500 мг/кг mebicarum расширял периферические (бедренные) артерии, уменьшая их сопротивление току крови, что не было обусловлено прямым миотропным эффектом, а реализовалось через нейрогенный симпатический тонус. В тех же дозах mebicarum подавлял биоэлектрическую активность симпатических нервов почек и сердца.

По данным клинических исследований [7], отмечался хороший и удовлетворительный антиангинальный эффект примерно у 70% больных со стенокардией. У них улучшалось настроение, в 2—4 раза уменьшалось число ангинозных приступов и суточное потребление нитроглицерина. У больных со стенокардией II функционального класса возрастала переносимость дозированной физической нагрузки. Авторы считают, что при стенокардии I и II функционального класса mebicarum можно рассматривать как самостоятельное антиангинальное средство, при более тяжелой стенокардии его рекомендуют применять в комбинации с нитратами и β-адреноблокаторами.

Mebicarum оказывал обезболивающий эффект в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ), усиливал анальгетический эффект фентанила и устранял его побочное действие на сердечно-сосудистую систему [4].

Применение mebicarum в период реабилитации у больных, перенесших ИМ, способствовало улучшению у них коронарного кровотока, расширению диапазона физических нагрузок, уменьшению страха перед ними. По мнению И.Е. Зимаковой и соавт. [7], улучшение кислородного баланса в сердечной мышце происходило за счет увеличения коронарного кровотока, антигипоксического действия, уменьшения вязкости крови и внутрисосудистой агрегации эритроцитов.

Пациентам с постинфарктным кардиосклерозом и наличием психосоматической патологии (высокий уровень личностной тревоги, тревожно-астенические, тревожно-фобические состояния) помимо стандартной терапии нитратами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторами, антагонистами альдостерона, дезагрегантами, статинами, триметазидином в одной группе назначали анксиолитик адаптол в дозе 500 мг 2 раза в сутки, в другой — стандартную терапию и плацебо адаптола. Наблюдение продолжалось в течение 1 мес. Оценка качества жизни показала, что добавление адаптола способствовало повышению психической устойчивости к стрессовым ситуациям и улучшению психологической адаптации больных, перенесших ИМ. Показатели социального функционирования практически не изменялись в обеих группах. Антиангинальный эффект адаптола наблюдался за счет уменьшения частоты приступов стенокардии, возникавших после психоэмоциональных нагрузок, при стенокардии физического напряжения, различий между группами не было.

Среди больных, включенных в исследование, в обеих группах проведен анализ качества жизни при хронической сердечной недостаточности I—IIA стадии. В группе адаптола качество жизни повысилось у значительно большего числа больных за счет физической и эмоциональной сферы, в группе, получавших стандартную терапию и плацебо, — в основном за счет улучшения физических показателей.

В более позднем исследовании терапевтических возможностей адаптола в раннем постинфарктном периоде (3—4-я неделя после ИМ) у больных с тревожными расстройствами авторы [18] пришли к выводу, что адаптол в дозе 1500—2000 мг/сут через 28—30 дней терапии оказывает анксиолитический, стресспротективный, вегетонормализующий и антиастенический эффекты, устраняет нарушения сна за счет ускорения процессов засыпания, уменьшения количества ночных и ранних утренних пробуждений; уменьшает симпатическое влияние на деятельность сердца, способствуя нормализации вегетативной реактивности. Авторы указывают, что назначение адаптола в составе базисной терапии улучшает клиническое течение постинфарктного периода, уменьшает количество ангинозных приступов, при этом снижает кратность приема таблеток нитроглицерина, увеличивает расстояние, пройденное при выполнении теста с 6-минутной ходьбой. При этом не выявлено неблагоприятного взаимодействия адаптола с препаратами базисной терапии хронической сердечной недостаточности: нитратами, β-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, мочегонными средствами.

По имеющимся данным, помимо работы Р.А. Камбург и соавт. (1986), в которой указывается на возможность рассматривать адаптол как самостоятельное антиангинальное средство, все последующие работы доказывают усиление антиангинального эффекта у больных со стенокардией и в постинфарктном периоде лишь в случае, если стенокардия была обусловлена стрессом или наличием тревожных расстройств. Таким образом, вопрос о наличии у адаптола самостоятельного антиангинального эффекта остается открытым.

Включение адаптола в дополнение к антигипертензивной терапии у больных постинфарктным кардиосклерозом с гипертонической болезнью сопровождалось более выраженной, чем в группе плацебо, позитивной динамикой вариабельности систолического и диастолического артериального давления в дневной и ночной период.

Включение адаптола в схему лечения приводило к усилению выраженности гиполипидемического эффекта комбинации статинов и адаптола по сравнению со статинами. По мнению Л.А. Лапшиной, П.Г. Кравчун, О.С. Шевченко (2008), коррекция адаптолом психопатологических проявлений и оксидативного стресса у больных, перенесших инфаркт миокарда, — это свидетельство специфического действия адаптола в коррекции липидного состава крови и представляется особенно важным у больных, перенесших острый ИМ.

По сравнению со стандартной терапией больных с постинфарктным кардиосклерозом добавление к ней адаптола приводило к более выраженному позитивному действию на процессы свободнорадикального окисления

(снижению прооксидантной и повышению антиоксидантной активности). В.Н. Коваленко и соавт. (2006) показали, что добавление адаптола к комплексной терапии гипертонической болезни и нейроциркуляторной дистонии способствовало улучшению параметров вариабельности ритма сердца с уменьшением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, восстановлению ее баланса с нормализацией регуляции деятельности сердца.

В работе Л.М. Василец и соавт. [2] изучена структура нарушений ритма сердца и особенностей временнóго анализа вариабельности ритма сердца у больных с синдромом и феноменом преждевременного возбуждения желудочков. Показано, что применение адаптола в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 60 дней на фоне антиаритмической терапии амиодароном способствовало уменьшению вегетативного дисбаланса и снижало аритмогенную готовность миокарда.

Полученное в эксперименте и клинике антигиперлипидемическое, антиоксидантное, антиишемическое действие препарата никак не может быть обусловлено только изученными центральными механизмами его действия. И если антиоксидантный эффект препарата еще можно объяснить тем, что молекула препарата содержит два метилированных фрагмента мочевины, а мочевина рассматривается как эталонный антиоксидант, то антигиперлипидемический и антиангинальный эффекты препарата нельзя связывать только с его центральным и антиоксидантным действием. В связи с этим особый интерес представляет непосредственное изучение механизмов влияния препарата на показатели липидного обмена, систему перекисного окисления и особенно коронарный кровоток как в эксперименте, так и в клинической практике, особенно с учетом влияния препарата на химическую активность воды.

Имеются данные о том, что крайне высокочастотное (КВЧ; миллиметровые волны) облучение стимулирует клеточные рецепторы белковой природы за счет активации водной компоненты внеклеточной жидкости. При этом увеличивается фракция подвижных, химически активных молекул H_2O. Введение в биологическую среду некоторых низкомолекулярных веществ, дестабилизирующих структуру воды, может имитировать эффекты КВЧ-облучения. Данный эффект присущ мочевине. Под ее влиянием выявлена генерация фракции подвижных молекул воды в растворе и, наряду с этим, истощение фракции объемной воды, не входящей во фракцию подвижных молекул. Истощение фракции объемной воды коррелировало с зависимостью неустойчивости таких белков, как химотрипсиноген и альбумин сыворотки (денатурация). Авторы считают, что поскольку разворачиванию белковой глобулы предшествует усиление внутриглобулярной подвижности, в эффекте денатурации проявляется как прямое, так и опосредованное воздействие мочевины на динамику белка через разрушение структуры воды.

Установлена структурная детерминанта фрагмента мочевины, отвечающая за ее способность генерировать мобильные молекулы воды: наличие двух сближенных и параллельных связей N—H.

Аналогичные свойства выявлены у mebicarum [12]. Мочевина и mebicarum активируют воду как нуклеофильный реагент. Повышение химической активности воды связано с разрушением структуры воды, т.е. с увеличением доли молекул-ротаторов. Вероятнее всего, все это обусловливает необычайно широкий спектр фармацевтической активности анксиолитика mebicarum без его включения в метаболизм и в отсутствие специфических рецепторов.

Перечисленное во многом может пролить свет на уникальный многогранный спектр клинической эффективности адаптола и доказывает необходимость более глубокого его изучения и детализации механизмов действия препарата при столь различных патологических процессах как в клинике, так и в эксперименте.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бурчинский С.Г.* Фармакотерапевтические аспекты применения препарата «Адаптол». Киев: Ліки 2004; 5—6.
2. *Василец Л.М., Туев А.В., Вышенская А.Ю. и др.* Синдром и феномен преждевременного возбуждения желудочков: влияние адаптола на вариабельность ритма сердца и аритмогенную готовность. Кардиология и сердечно-сосуд хир 2011; 3: 68—72.
3. *Венедиктова М.Г., Тагирова Т.С.* Оценка терапевтического эффекта нового отечественного препарата Мебикар при кардиалгиях различного генеза. Эспресс-информация: Новые лекарственные препараты 1983; 10: 15—17.
4. *Громов Л., Дудко Е.* «Типичные» и «Атипичные» транквилизаторы. Вестн фармакол и фармации 2003; 10: 11—17.
5. *Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Марченко А.А., Пуляткина О.В.* Прогностическое значение содержания в крови нейротрофического фактора мозга (BDNF) при терапии некоторых функциональных и органических заболеваний нервной системы с применением адаптола. Журн неврол и психиатр 2012; 4: 37—41.
6. *Зимакова И.Е.* Фармакологические эффекты нового психотропного средства мебикара. Фармакол и токсикол 1977; 6: 634—637.
7. *Зимакова И.Е., Карпов А.М., Тагирова Т.С. и др.* Анализ разнообразия эффектов транквилизатора мебикара в экспериментальной и клинической медицине.Клин и теор мед 1995; 85—87.
8. *Зимакова И.Е., Руденко Г.М., Карпов А.М.* Применение мебикара в клинической практике. Методические рекомендации. Казань 1989; 23.
9. *Канажевская Ю.В., Наурызбаева Б.Н.* Эффективность применения мебикара у больных с отдаленными последствиями воздействия ионизирующей радиации. Казахстан
10. *Курашова С.В., Зимакова И.Е.* Мебикар — дневной транквилизатор. М: Финансы и статистика 1990; 16.
11. *Макарчиков Н.С.* Ноотропные эффекты в спектре действия транквилизатора мебикара в сравнении с пирацетамом, пиридитолом, пикамилоном и пантогамом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань 1993; 18.

12. *Максарева Е.Ю., Кудряшова В.А., Завизион В.А., Хургин Ю.И.* КВЧ-подобное действие мочевины и мебикара. Российский симпозиум с международным участием «Миллиметровые волны в медицине и биологии», 10-й. М 1995; 218—219.

13. *Менделевич Д.М., Зимакова И.Е., Менделевич В.Д.* Применение транквилизатора мебикара для лечения климактерических нервно-психических нарушений. Акуш и гин 1983; 2: 51—53.

14. *Мкртчян В.Р.* Медикаментозное лечение проявлений климактерической миокардиодистрофии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1986; 178.

15. *Окороков А.А.* Акушерские аспекты применения мебикара: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону 1991; 22.

16. *Садуакасов К.З.* Применение мебикара в детской психиатрии. Казахстан: Медицина 2002; 1: 98—99.

17. *Салихова Р.Р.* Гиполипидемические эффекты транквилизатора мебикара: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань 1996; 20.

18. *Стаценко М.Е., Спорова О.Е., Шилина Н.Н. и др.* Терапевтические возможности адаптола в раннем постинфарктном периоде у больных с тревожными расстройствами. Кардиология и сердечно-сосуд хир 2011; 4: 41—47.

19. *Тресков В.Г., Берлянд А.С., Серов Н.В. и др.* Клиническая фармакокинетика мебикара. Расчет индивидуальных режимов дозирования. Фармакол и токсикол 1985; 1: 46—48.

20. *Чутко Л.С.* Неврозы у детей. Доктор.ру 2009; 1:28—29.

Поступила 22.11.12

УДК 616.34-072.8

Е.Е. Алексеев, Е.Н. Веселова

РОЛЬ АДАПТОЛА В КОРРЕКЦИИ НЕВРАСТЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА (СРК)

Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра пропедевтики внутренних болезней,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29
E-mail Fizik34@rambler.ru

Цель: оценить клиническую эффективность адаптола в коррекции астенического синдрома у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК).

Материалы и методы: в исследование были включены 52 пациента (38 женщин и 14 мужчин) с синдромом раздраженного кишечника (СРК) с наличием различных психопатологических расстройств невротического регистра в возрасте от 28 до 40 лет. Пациенты получали препарат адаптол в дозе 0,5 г 2 раза в день независимо от приема пищи. Курс лечения 1 месяц. Назначение сопутствующих психотропных препаратов не допускалось. Диагноз верифицирован современными клинико-инструментальными методами исследования. Пациентам проводилось психометрическое исследование.

Результаты: анализ анкетных данных показал, что у пациентов с СРК имелись выраженные тревожные расстройства. В группе больных с запорным вариантом СРК наблюдался высокий уровень личностной и средний уровень ситуационной тревожности, обнаружены клинически достоверные нарушения нервной вегетативной системы. К концу 3-недельного курса применения адаптола практически полностью исчезли соматизированные проявления тревоги, купировались болевые ощущения и клинические симптомы соматовегетативной дисфункции, диссомнические расстройства, антивитальные переживания. В процессе проведения клинического исследования были обнаружены незначительные побочные эффекты терапии.

Выводы: адаптол является эффективным антиастеническим препаратом и «мягким» антидепрессантом при терапии невротических и соматоформных нарушений. Эффект препарата проявляется быстро, уже к началу второй недели лечения. Адаптол практически лишен побочных эффектов, безопасен в применении, не снижает качества жизни пациентов.

Ключевые слова: астенические нарушения, адаптол, синдром раздраженного кишечника.

Alekseev E.E., Veselova E.N.

ROLE ADAPTOLE IN CORRECTION NEURASTHENIA AT PATIENTS WITH THE SYNDROME OF ANGRY INTESTINES (IBS)

Rostov State Medical University,
Department of Propedutics of Internal Diseases
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: fizik34@rambler.ru

Purpose: Estimation of clinical efficiency adaptole a in correction of an asthenic syndrome at patients with a syndrome of angry intestines (IBS).

Materials and Methods: 52 patients (38 women and 14 men) with a syndrome of angry intestines (IBS) with presence of various psychopathological frustration of the neurotic register have been included in research. The age of patients varied from 28 till 40 years. Patients received a preparation adaptole in a dose 0, 5 г 2 times a day irrespective of food intake. Course of treatment 1 month. Appointment of accompanying psychotropic preparations was not supposed. The diagnosis is verified by modern clinic-tool methods of research. The psychometric research was conducted.

Results: The analysis of biographical particulars has shown, that patients had expressed disturbing frustration. In group of patients with constipation variant IBS high level personal was observed and an average level of situational, that correlates with results of uneasiness on scale Sheehan, the test of color elections Lusher. Clinically authentic infringements of nervous vegetative system are found out in patients with IBS. By the end of a 3-week course of application adaptole a practically has completely disappeared somatization alarm displays, painful sensations and clinical symptoms somatovegetative were stopped to dysfunction, dissomnitice frustration, antivitale experiences. In the course of carrying out of clinical research insignificant by-effects of therapy have been found out.

Summary: Adoptole renders moderated tranquilizing influence and practically does not cause by-effects. The preparation can have metabolic an effect, normalising the various metabolic processes broken by stress, besides, adoptole can influence functioning neurosensitive systems.

Keywords: asthenic infringements, adaptole, irritable bowel syndrome (IBS).

Введение

В условиях социально-политической, экономической и идеологической нестабильности нашего общества изменение старых ориентиров и отсутствие новых стандартов приводят в целом к массовой невротизации населения, характеризуясь в частности чрезвычайно высоким уровнем психоэмоционального напряжения. Это приводит к существенному ухудшению уровня психического здоровья, и ведет к десинхронизации биоритмов работы нервной системы. Нарушения психики не психотического характера составляют 71,1%, а нарушения психотического характера составляют 15,6% общей психической заболеваемости [1]. Структура изменения заболеваемости свидетельствует, что в последние годы отмечается значительный рост психогенных по происхождению, соматизированных, психосоматических и нейросоматических заболеваний с хроническим течением, пограничных состояний, в том числе у больных с заболеваниями пищеварительного тракта [2]. Среди обратившихся к терапевту больных астенические жалобы предьявляют от 30 до 65 % [3].

Астенические нарушения являются одними из самых распространенных расстройств у пациентов с патологией пищеварительной системы, включая синдром раздраженного кишечника (СРК).

Под астенией понимают патологическую усталость после нормальной активности, сопровождающиеся снижением энергии, необходимой для обеспечения нормальной жизнедеятельности и внимания, резкое снижение работоспособности. Обычно астения сопровождается вялостью, сонливостью, раздражительностью. Чаще всего встречаются астении преимущественно психогенного характера. Данное состояние принято называть неврастенией.

«Как болезнь, неврастения даже не признается серьезным страданием, а между тем, что может быть мучительнее того состояния, когда человек физически представляется относительно здоровым … и вместе с тем, имея в общем достаточно умственных сил, не может пользоваться ими по причине своего болезненного состояния» В.М. Бехтерев (1906).

Традиционный подход к лечению неврастении предусматривают применение как немедикаментозных методик, так и средств фармакотерапии. Учитывая ведущую роль тревоги и стресса в генезе неврастении, можно сказать, что важную роль в данной патологии играют анксиолитики, уменьшающие проявление тревоги, эмоциональную напряженность, страхи. Однако препараты этого класса гетерогенны и включают разнообразные производные химических групп, которые отличаются по механизму и терапевтическому спектру действия на разные психопатологические проявления. Присоединение психотропных средств, в особенности растительных, к стандартной терапии функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), например, синдрома раздраженного кишечника (СРК), повышает эффективность лечения и улучшает качество жизни больных. В этой связи внимания заслуживает новый лекарственный препарат растительного происхождения — адаптол (АО «Олайнфарм», Латвия). Адаптол оказывает умеренное транквилизирующее влияние и практически не вызывает побочных эффектов. Адаптол по химическому строению приближается к метаболитам организма. Поэтому считается, что препарат может оказывать метаболическое действие, нормализуя нарушенные стрессом различные метаболические процессы, кроме того, адаптол может влиять на функционирование нейромедиаторных систем. Препарат проявляет антагонистическую активность по отношению к возбуждающей адренергической и глутаматергической системам и усиливает функционирование тормозных серотонин - и ГАМК-ергических механизмов мозга. Адаптол также демонстрирует свойства агониста-антагониста адренергической системы. Таким образом, сочетание нейрометаболического и нейромедиаторного действий адаптол объясняет полифункциональность его нейрофармакологических эффектов [4].

Цель: оценка клинической эффективности адаптола в коррекции астенического синдрома у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК).

Материалы и методы

В исследование были включены 52 пациента (38 женщин и 14 мужчин) с синдромом раздраженного кишечника (СРК) с наличием различных психопатологических расстройств невротического регистра. Возраст пациентов варьировал от 28 до 40 лет, средний возраст, включенных в исследование больных, составил 31,5 $\pm$ 16,3 лет. Пациенты получали препарат адаптол в дозе 0,5 г 2 раза в день независимо от приема пищи. Курс лечения 1 месяц. Назначение сопутствующих психотропных препаратов не допускалось. Лишь при бессоннице эпизодически назначались снотворные (транквилизаторы короткого действия). Диагноз верифицирован современными клинико-инструментальными методами исследования. В рамках настоящей работы пациентам проводилось психометрическое исследование с использованием шкалы тревоги - тест цветовых выборов Люшера, шкала тревоги Спилберга (STAI) в русифицированной версии Ханина Ю.Л. [5]; оценочная клиническая шкала тревоги Шихана (ShARS) [6]; анкету оценки расстройств вегетативной нервной системы.

В целом препарат обладает сбалансированным энергезирующим, тимоаналептическим и седативным действием. Переносимость и безопасность адаптола оценивали по наличию нежелательных явлений, выявленных при расспросе пациентов, и изменениям в лабораторных и инструментальных показателях.

Результаты

Анализ анкетных данных показал, что у пациентов имелись выраженные тревожные расстройства. В группе больных с запорным вариантом СРК наблюдался высокий уровень личностной и средний уровень ситуационной тревожности не зависимо от половой принадлежности (более 36 - 46 баллов), что коррелирует с результатами тревожности по шкале Шихана, теста цветовых выборов Люшера. У больных с СРК обнаружены клинически достоверные нарушения нервной вегетативной системы [7,8].

Оценка динамики психопатологического состояния данных пациентов путём клинико-психометрического метода выявила следующее данные: у пациентов, получавших адаптол, к 10 дню исследования наблюдалось заметное улучшение субъективного спектра ощущений,

повышались настроение и активность. К 18 дню лечения было зарегистрировано выраженное снижение, тревожной, астенической симптоматики в частности, витальных компонентов тревоги, утомляемости, слезливости, раздражительности, гиперестезий, беспричинных страхов или конкретных опасений о состоянии своего здоровья.

У большинства пациентов купировались диссомнические расстройства, антивитальные переживания. К концу 3-недельного курса применения адаптола практически полностью исчезли соматизированные проявления тревоги, купировались болевые ощущения и клинические симптомы соматовегетативной дисфункции. Оценка динамики психопатологических расстройств в процессе лечения адаптолом согласно шкале Sheehan выявила достоверное существенное снижение уровня тревожных расстройств уже к 15 дню. К 22 дню исследования уровень тревоги снизился на 63%; диссомнические расстройства уменьшились в среднем на 28,8%; уровень соматовегетативной дисфункции — на 49%, чувства вины — на 36%, антивитальных переживаний — на 33%.

В процессе проведения клинического исследования были обнаружены незначительные побочные эффекты терапии. У 3 больных были зафиксированы проявления фотосенсибилизации и у 1 больной — уменьшение продолжительности ночного сна без сомато-депресонализационных нарушений.

Выводы

Адаптол обладает сбалансированным эффектом, главными компонентами которого являются психоэнергезирующее, антидепрессивное и транквилизирующее действие.

Поэтому он может быть рекомендован для лечения невротических и соматоформных нарушений соответственно в детской практике, у гериатрических, соматически ослабленных больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Табачников С.І., Волошин П.В. До всесвітнього дня здоров'я, присвяченого охороні психічного здоров'я // Архів психіатрії. — 2001. — № 1–2. — С. 5–6.
2. Михайлов Б. В., Козидубова В. М., Марута Н. А. и др. Актуальные проблемы социальной психиатрии, психотерапии и медицинской психологии в Украине // Вісник психічного здоров'я. — 2009. — № 1. —С. 16–18.
3. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Рожкова А.В. Современные подходы к диагностике и лечению неврастении. Учебно-методическое пособие. Санкт-Петербург, 2011. - С.3-10
4. Volz H.P. Controlled clinical trials of hypericum extracts in depressed patients—an overview //Pharmacopsychiat. - 1997. - 30(suppl). - P.72–76.
5. Spielberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene R.E. Psychometric research was carried out Hanina J.L.'s Russified version., 1970.
6. Sheehan D.V., Sheehan K. Estimated clinical scale of alarm. - 1983.
7. Точилов В. А. Опыт лечения депрессии адаптолом // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2000. — Т. 100, № 5. — С. 63.
8. Linde K., Ramirez G. et al. St. John works for depression — an overview and meta-analysis of randomized clinical trials //British Medical Journal. — 2006. — Vol. 316. — P. 252–258.

ПОСТУПИЛА: 11.01.2012

© Коллектив авторов, 2013

Эффективность адаптола и возможность его дифференцированного применения у больных с тревожными расстройствами в постинфарктном периоде

Н.Н. ШИЛИНА, М.Е. СТАЦЕНКО, О.Е. СПОРОВА, Б.А. ЛЕМПЕРТ

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России; Городская клиническая больница №3, Волгоград

Efficacy of Adaptol and the possibility of its differential use in patients with anxiety disorders after myocardial infarction

N.N. SHILINA, M.E. STATSENKO, O.E. SPOROVA, B.A. LEMPERT

Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; City Clinical Hospital Three, Volgograd

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности применения адаптола в дозе 1500—2000 мг/сут в комплексной терапии у больных с тревожными расстройствами (ТР) в раннем постинфарктном периоде.

Материалы и методы. В исследование включили 94 пациентов с ТР, которые были разделены на основную и контрольную группы. Больные основной группы (*n*=60) в дополнение к базисной терапии получали адаптол в дозе 1500—2000 мг/сут на протяжении 30±2 дней, пациенты контрольной группы (*n*=34) — только препараты базисной терапии.

Результаты. Выявлены высокая анксиолитическая активность, вегетонормализующее, стресспротекторное действие адаптола в дозе 1500—2000 мг/сут и положительное влияние препарата на показатели вариабельности ритма сердца уже через 1 мес лечения у пациентов с ТР в раннем постинфарктном периоде. Наибольшая эффективность адаптола отмечалась у пациентов с исходной гиперсимпатикотонической и нормальной вегетативной реактивностью.

Заключение. Адаптол оказался более эффективным у пациентов с исходно гиперсимпатикотоническим и нормальным типом вегетативной реактивности, что позволяет дифференцированно назначать препарат в зависимости от исходного типа вегетативной реактивности.

Ключевые слова: адаптол, тревога, инфаркт миокарда.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of adaptol in a dose of 1500—2000 mg/day in combination therapy for anxiety disorders (AD) in the early post-myocardial infarction period.

Subjects and methods. The trial included 94 patients with AD who were divided into a study group of 60 patients and a control group of 34 patients. In addition to basic therapy, the study group took adaptol in a dose of 1500-200 mg/day for 30±2 days; the control group received basic therapy only.

Results. The drug given in a dose of 1500—2000 mg/day in the patients with AD in the early post-myocardial infarction period was found to have high anxiolytic, autonomically normalizing, stress-protective activities and a positive effect on heart rate variability just one month after treatment. The highest efficacy of Adaptol was observed in patients with baseline hypersympathicotonic and normal autonomic responsiveness.

Conclusion. Adaptol proved to be more effective in patients with baseline hypersympathicotonic and normal autonomic responsiveness, which permits the drug to be differentially used in relation to the baseline type of autonomic responsiveness.

Key words: adaptol, anxiety, myocardial infarction.

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
ВНС — вегетативная нервная система
ВР — вегетативная реактивность
ВРС — вариабельность ритма сердца
ИМ — инфаркт миокарда
ИН — индекс напряжения
$ИН_{орт}$ — ИН во время ортопробы
$ИН_{фон}$ — фоновый ИН
ПП — постинфарктный период
ТДР — тревожно-депрессивные расстройства
ТР — тревожные расстройства
ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой
ФК — функциональный класс
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиограмма
CV — коэффициент вариации
HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии
HF — высокочастотная составляющая
LF — низкочастотная составляющая («медленные волны»)
IC — индекс централизации
SDNN — среднеквадратичное отклонение
SI — индекс напряжения
TR — суммарная мощность спектра
VLF — очень низкочастотные колебания («медленные волны 2-го и 3-го порядка»)

Распространенность тревоги у пациентов, госпитализированных с инфарктом миокарда (ИМ), по разным оценкам, составляет от 16,7 до 59,5% [1—3]. Тревожные расстройства (ТР) способствуют клиническому утяжелению течения постинфарктного периода (ПП) [4, 5] и ассоциируются с увеличением в 2,5—5 раз числа осложнений ишемической болезни сердца [6]. Так, у пациентов, перенесших ИМ, тревожные и тревожно-депрессивные рас-

стройства (ТДР) встречаются в 4 раза чаще, а смертность в 2—6 раз выше, чем в общей популяции [1, 7—10].

Неблагоприятные эффекты тревоги и депрессии обусловлены включением ряда нейрогуморальных механизмов: гиперкортизонемией, симпатико-адреналовой стимуляцией и ослаблением тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы (ВНС), дисфункцией эндотелия, нарушением функции тромбоцитов, повышением уровня цитокинов, активацией иммуновоспалительных механизмов. Эти нарушения приводят к усилению атерогенеза [11, 12], снижению вариабельности ритма сердца (ВРС) [13], снижению порога желудочковых аритмий, провокации острых коронарных осложнений, повышению риска сердечно-сосудистой смерти [14]. В связи с этим очень важно своевременно выявлять и устранять у коронарного больного невротические, тревожно-астенические и тревожные симптомы [15—17].

Для лечения ТР патогенетически обосновано назначение анксиолитических (противотревожных) препаратов [18, 19], которые уменьшают невротические расстройства, оказывают вегеторегулирующее действие [20].

«Атипичный» анксиолитик адаптол (тетраметилтетраазабициклооктандион) не вызывает миорелаксацию, седацию, сонливость, мнестические расстройства, нарушения координации движений и скорости реакции, чем выгодно отличается от «типичных» транквилизаторов [21—23]. Адаптол не вызывает привыкания и синдрома отмены, что позволяет принимать его длительно, от нескольких дней до 2—3 мес.

Имеются сообщения о возможности применения адаптола у пациентов с ТР в раннем ПП [22—24], о терапевтической эффективности и безопасности использования адаптола в составе комплексной терапии у больных с ТР в ПП. Однако мы не встретили исследований, посвященных поиску предикторов эффективности адаптола у больных с ТР в ПП. Ранее сотрудником нашей кафедры И.А. Тыщенко выполнено исследование у пациентов с ТДР, перенесших ИМ, и определены предикторы эффективности медикаментозного лечения по результатам исследования ВРС [25].

Таким образом, представляется целесообразным не только оценить терапевтическую эффективность и безопасность адаптола в составе комплексной терапии у больных с ТР в раннем ПП, но и выявить предикторы эффективности назначения этого препарата.

Целью нашей работы явилась оценка эффективности, безопасности и возможности дифференцированного назначения адаптола (АО «ОлайнФарм») в составе комплексной терапии больных с ТР в ПП.

Материалы и методы

Больные с установленным диагнозом ИМ отобраны в соответствии с критериями включения и исключения.

Критерии включения: возраст от 45 до 65 лет; наличие ТР; 3—4-я неделя после перенесенного ИМ; наличие симптомов хронической сердечной недостаточности II—III функционального класса (ФК) тяжести согласно классификации ОССН (2002 г.); наличие информированного согласия пациента.

Критерии исключения: нестабильное состояние или тяжелые, декомпенсированные сопутствующие соматические заболевания, которые непосредственно угрожают жизни больного; острые психотические состояния; органическое психическое расстройство (деменция или эпилепсия); эндогенные психические заболевания; злоупотребление алкоголем; одновременный или менее чем за 14 дней прием лекарственных средств, оказывающих снотворный эффект; индивидуальная непереносимость адаптола по данным анамнеза (у одного пациента было указание на крапивницу).

Все включенные в исследование 94 больных (62 мужчины и 32 женщины) проходили стационарный этап реабилитации после ИМ. Средний возраст больных составил 57,6±0,6 года. Структура диагноза складывалась следующим образом: ИМ с зубцом *Q* имелся у 57,4%, ИМ без зубца *Q* — у 42,6% больных; постинфарктный кардиосклероз в анамнезе определяли у 19,1% обследуемых. Течение подострого периода ИМ осложнилось развитием аневризмы левого желудочка у 1,5% больных, постинфарктной стенокардией у 14,7%, нарушениями ритма (частая желудочковая и предсердная экстрасистолия, пароксизмы мерцательной аритмии) у 20,6%. Артериальная гипертония отмечалась у 80,9% пациентов.

Для оценки психоэмоционального состояния изучали жалобы больных, а также использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS) [26]. Уровень стресса оценивали по шкале психологического стресса Ридера [27]. В целях оценки выраженности астенического синдрома применяли шкалу для оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, или MFI-20), состоящую из 5 подшкал и включающую общую астению, физическую астению, пониженную активность, снижение мотивации и психическую астению [28].

Качество сна изучали по данным анкеты субъективной оценки нарушений сна [29] и анкеты для скрининга синдрома апноэ во сне, по которой при оценке более 4 баллов с большой вероятностью можно предполагать у больного синдром апноэ во сне. Шкала позволяет определить наличие противопоказаний к назначению лекарственных средств, а также оценить их безопасность [29].

ВРС исследовали на коротких участках записи электрокардиограммы (ЭКГ) в течение 5 мин с использованием аппаратно-программного комплекса ВАРИКАРД-1,41 (Россия). Учитывали следующие показатели ВРС: MxDMn — разность между максимальным и минимальным значением интервала *R—R*, SDNN — среднеквадратичное отклонение, CV — коэффициент вариации, SI — индекс напряжения, TR — суммарную мощность спектра, HF — высокочастотную составляющую, LF — низкочастотную составляющую («медленные волны»), VLF — очень низкочастотные колебания («медленные волны 2-го и 3-го порядка»), IC — индекс централизации. Для обработки кардиоинтервалов использовали статистический (временно́й), спектральный (частотный), геометрический и автокорреляционный методы анализа [30].

Для оценки вегетативной реактивности (ВР) обоих отделов ВНС проводили пробу, предложенную Р.М. Баевским [30]. Исходный вегетативный тонус (ваго-, нормо- и гиперсимпатикотония) анализировали по фоновой пробе в положении больного лежа путем расчета индекса напряжения (ИН). Вегетативную реактивность оценивали с помощью отношения показателя ИН во время ортопробы ($ИН_{орт}$) к фоновому ИН ($ИН_{фон}$) с учетом значения $ИН_{фон}$. При этом выделяли нормальную, а- и гиперсимпатикотоническую ВР [30].

Сведения об авторах:

Шилина Наталья Николаевна — к.м.н., асс. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ВолгГМУ

Спорова Ольга Евгеньевна — к.м.н., врач-кардиолог городской клинической больницы №3 Волгограда

Лемперт Борис Аркадьевич — д.м.н., зам. главного врача по клинико-экспертной работе городской клинической больницы №3 Волгограда

Контактная информация:

Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., проф., проректор по научной работе, зав. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ВолгГМУ; тел.: +7(844)297-3148; e-mail: mestatsenko@rambler.ru

Объективные данные о состоянии пациентов получали при физическом обследовании, а также с помощью эхокардиографии на аппарате Siemens Sonoline G 50 (Германия) с допплеровским датчиком и электрокардиографии. ФК хронической сердечной недостаточности (ХСН) устанавливали согласно классификации ОССН и теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ) [31].

Для оценки безопасности терапии регистрировали все побочные эффекты, установленные по жалобам, по данным опросников и анализу динамики продолжительности интервалов ЭКГ (*P—Q*, *Q—T*).

Исходно 94 включенных в исследование пациента с ТР были разделены на 2 группы: 1-я группа (основная) — 60 пациентов, которые в дополнение к базисной терапии (β-адреноблокатор бисопролол, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) эналаприл, антиагреганты ацетилсалициловая кислота и клопидогрел, статин симвастатин, при необходимости диуретики и нитраты) получали по 1500—2000 мг адаптола, разделенные на 2—3 приема в течение 30±2 дня; 2-я группа (контрольная) — 34 пациента, которые получали только базисную терапию в течение 30±2 дня. Больные обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, основным клинико-гемодинамическим параметрам. Средние дозы препаратов базисной терапии в 1-й и 2-й группах достоверно не различались.

Оценку эффективности и безопасности применения адаптола проводили исходно и через 30±2 дня от начала исследования. Для оценки безопасности регистрировали все побочные эффекты терапии, установленные как по жалобам, так и при целенаправленном расспросе и анализе динамики продолжительности интервалов ЭКГ.

Обработку полученных данных осуществляли методами параметрической и непараметрической статистики. Использовали встроенный пакет статистического анализа Microsoft Excel для Windows XP 2002. Для оценки достоверности полученных результатов применяли *t*-критерий Стьюдента, критерий знаков, а для вычисления значимости различий процентных долей — метод углового преобразования Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

В проведенном исследовании подтверждена высокая анксиолитическая эффективность адаптола в составе базисной терапии ТР у пациентов с ХСН в ПП. Уровень тревоги в 1-й группе снизился на 72,6%, во 2-й — на 4,4%. Среди пациентов, дополнительно принимавших адаптол, у 84% зарегистрирован значительный регресс тревожной симптоматики (снижение показателя более 75%) и в 16% случаев эффект оказался удовлетворительным (снижение показателя на 50—75%). В группе контроля в конце наблюдения у 12% больных отмечалось небольшое снижение общего уровня тревоги (удовлетворительный эффект) и у 88% пациентов сохранялась тревожная симптоматика **(табл. 1)**. Проявления симптомов депрессии, по данным шкалы HADS, у пациентов 2-й группы уменьшились на 18,2%, а у 1-й группы — на 24,4%.

Результаты исследования свидетельствуют об уменьшении стрессогенности, по данным шкалы Ридера, на фоне терапии адаптолом. Это находит отражение в купировании проявлений психологического стресса высокого уровня и статистически значимом увеличении средней оценки у пациентов, принимавших адаптол **(см. табл. 1)**.

В группе больных, получавших адаптол в составе базисной терапии, в результате лечения достоверно снизились показатели астении **(см. табл. 1)**. Значительное улучшение (оценка общей астении после лечения стала меньше 12 баллов) наблюдалось у 32 (53,4%) пациентов, улучшение (оценка общей астении уменьшилась, но не достигла 12 баллов) — у 14 (23,3%), без эффекта (оценка общей астении не изменилась) — у 8 (13,3%), ухудшение (оценка общей астении увеличилась) — у 6 (10%). У больных, получавших только базисную терапию, достоверных изменений не выявлено. Значительное улучшение наблюдалось у 6 (17,6%) пациентов, улучшение — у 12 (35,2%), без эффекта — у 7 (20,6%), ухудшение — у 9 (26,6%).

Купирование тревоги и депрессии, уменьшение уровня психологического стресса на фоне 4-недельного курса терапии адаптолом у пациентов в раннем ПП сопровождалось нормализацией сна **(см. табл. 1)** по результатам анкеты субъективной оценки нарушений сна (более быстрое засыпание, отсутствие частых ночных и ранних утренних пробуждений).

Таким образом, включение адаптола в схему лечения больных с ТР в раннем ПП способствует повышению психической и физической устойчивости к стрессовой ситуации, т.е. оказывает адаптогенное и стресспротекторное действие.

Полученные данные свидетельствуют о снижении уровня тревоги, стресса, общей астении на фоне терапии адаптолом, что сопровождается улучшением клинического течения раннего ПП в виде уменьшения ФК ХСН, увеличения расстояния, пройденного при ТШХ, статистически значимого уменьшения количества ангинозных приступов и кратности приема таблеток нитроглицерина **(см. табл. 1)**.

Поскольку у больных с тревожной симптоматикой нарушен баланс между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС, мы провели оценку ВРС. Исходно у пациентов обеих групп выявлено как снижение среднего квадратического отклонения (SDNN), так и уменьшение процента больных с SDNN <50 мс, что указывает на повышение активности симпатического отдела ВНС и является прогностически неблагоприятным признаком (свидетельствует о высоком риске возникновения опасных аритмий и внезапной коронарной смерти) [30] **(табл. 2)**. Включение адаптола в состав базисной терапии ХСН в раннем ПП сопровождалось достоверным увеличением как средних значений SDNN, так и числа больных с SDNN >50 мс. Различия по конечному результату по двум показателям в 1-й и 2-й группах статистически значимы.

Для всех изученных больных с ХСН в раннем ПП характерна выраженная централизация управлением ритма сердца. Это нашло отражение в увеличении средних значений ИН и ІС в 1-й и 2-й группах [30] **(см. табл. 2)**. Терапия адаптолом через 28—32 дня сопровождалась уменьшением ІС на 32,9% ($p<0,05$), в то время как в группе контроля отмечался рост этого показателя на 12,7%. В 1-й и 2-й группах по завершении исследования выявлено снижение ИП, но статистически значимое лишь в 1-й группе ($p<0,05$ по конечному результату).

На фоне приема адаптола в составе базисной терапии ХСН в раннем ПП наблюдалась тенденция к нормализации ВРС, что сопровождалось увеличением общей мощности спектра на 36,7%, в то время как во 2-й группе этот показатель снизился на 7,7%. Увеличение суммарной мощности спектра в основной группе происходило за счет увеличения мощности волн HF ($p<0,05$) и уменьшения мощности волн VLF ($p<0,05$), что отражало восстановление парасимпатической регуляции ритма сердца [30].

Полученные данные свидетельствуют о клинически значимом влиянии адаптола на исходный вегетативный

Таблица 1. **Динамика психологического статуса, объективных данных, интервалов ЭКГ и ВРС в обследуемых группах пациентов**

Показатель	1-я группа (базисная терапия + адаптол)				2-я группа (базисная терапия)				p^*
	исходно	30±2 дня	Δ, %	p	исходно	30±2 дня	Δ, %	p	
Оценка по HADS, баллы									
тревога	11,7±1,0	3,2±0,3	–72,6	<0,05	11,3±1,1	10,8±1,4	–4,4	>0,05	<0,01
депрессия	8,6±0,5	6,5±0,4	–24,4	>0,05	8,8±0,4	7,2±0,2	–18,2	>0,05	>0,05
Сон, баллы	17,2±1,1	24,8±0,9	44,2	<0,05	17,4±1,6	18,8±1,4	8	>0,05	<0,05
Уровень стресса, ед.	2,3±0,06	2,9±0,08	26	<0,05	2,57±0,09	2,58±0,07	0,39	>0,05	<0,05
Общая астения, баллы	13,4±0,5	8,6±0,4	–35,8	<0,05	13,2±0,6	12,8±0,4	–3,0	>0,05	<0,05
ФК ХСН	2,37±0,6	2,15±0,12	–9,3	>0,05	2,18±0,6	2,01±0,24	–7,8	>0,05	>0,05
ТШХ, м	312,5±8,56	382,4±10,2	22,4	<0,05	335,7±7,42	395,7±9,43	17,9	<0,05	>0,05
Ангинозные приступы, число в день	1,36±0,81	0,29±0,11	–78,7	>0,05	0,79±0,39	0,63±0,29	–20,3	>0,05	<0,001
Нитроглицерин, число в день	1,08±0,83	0,21±0,12	–80,6	>0,05	0,74±0,36	0,63±0,19	–14,9	>0,05	<0,001
САД, мм рт.ст.	121,6±1,6	123,6±1,4	1,64	>0,05	121,0±1,6	123,2±1,5	1,8	>0,05	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	75,5±0,96	76,2±0,8	1,01	>0,05	74,0±1,0	76,4±1,0	1,03	>0,05	>0,05
ЧСС, уд/мин	62,7±1,1	61,3±0,8	–0,64	>0,05	61,4±1,2	63,1±1,0	2,8	>0,05	>0,05
P—Q, с	160,0±20,0	165,1±20,2	3,2	>0,05	170,2±20,1	160,6±20,2	–5,6	>0,05	>0,05
Q—T, с	400,1±20,3	390,4±30,0	–2,4	>0,05	410,1±24,0	390,2±21,7	–4,8	>0,05	>0,05
Синдром апноэ, баллы	5,16±0,2	4,12±0,1	–20,1	<0,05	5,24±0,1	5,6±0,3	6,9	>0,05	<0,05
SDNN, мс	37,9±2,4	59,5±2,8	56,9	<0,05	38,3±2,27	46,2±1,5	20,6	>0,05	<0,05
SDNN <50 мс, %	88,9	66,7	–24,9	<0,05	71,4	64,3	–9,94	>0,05	<0,05
SI, усл. ед.	292,5±29,1	149,7±13,5	–48,82	<0,05	287,25±24,7	254,8±26,2	–11,3	>0,05	<0,05
TR, мс^2	712,4±326,2	974,1±318,9	36,73	>0,05	702,93±352,7	648,6±347,9	–7,72	>0,05	<0,05
HF, %	12,1±0,3	16,82±0,8	39,01	<0,05	12,6±0,1	11,2±0,4	–11,11	>0,05	<0,05
LF, %	35,2±1,16	36,9±1,1	4,83	>0,05	34,99±0,85	35,6±1,86	1,74	>0,05	>0,05
VLF, %	48,7±1,3	42,3±1,6	–13,14	<0,05	48,27±1,65	47,8±1,94	–0,97	>0,05	<0,05
IC, ед.	6,93±0,8	4,65±0,57	–32,9	<0,05	6,61±0,73	7,45±0,4	12,7	>0,05	<0,05

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm m$ или числа больных (в %). Здесь и в табл. 2 p — различие между исходными и конечными результатами; p^* — различие между процентными долями показателей 1-й и 2-й групп. САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2. **Динамика ВР, %**

Распределение пациентов с различной ВР	1-я группа (базисная терапия + адаптол)				2-я группа (базисная терапия)				p^*
	исходно	30±2 дня	Δ%	p	исходно	30±2 дня	Δ%	p	
Асимпатикотоническая	28	22	–21,4	>0,05	30	27	–10	>0,05	>0,05
Нормальная	20	52	160	<0,05	24	21	–12,5	>0,05	<0,05
Гиперсимпатикотоническая	52	26	–50	>0,05	46	52	13	<0,05	<0,05

Таблица 3. **Эффективность терапии адаптолом в зависимости от исходной оценки ВР**

Длительность терапии, нед	ВР		
	гиперсимпатикотоническая (n=31)	нормальная (n=12)	асимпатикотоническая (n=17)
1	100	50	—
4	100	100	18

Примечание. Данные представлены в виде числа больных (в %), ответивших на лечение.

тонус, уменьшение симпатических влияний на деятельность сердца и его вегетостабилизирующем действии.

При анализе результатов пробы на ВР исходно в обеих группах преобладали пациенты с а- и гиперсимпатикотонической ВР **(табл. 3)**. К концу исследования в 1-й группе стал преобладать нормальный тип ВР: доля пациентов с а- и гиперсимпатикотонией уменьшилась, а с нормальной ВР увеличилась. Во 2-й группе к концу исследования гиперсимпатикотонический тип ВР стал преобладающим. В конце исследования выявлены достоверные различия между группами по числу пациентов с гиперсимпатикотоническим типом ВР. Это объясняется нарастанием симпатического влияния на фоне сохраняющихся ТР у пациентов 2-й (контрольной) группы.

При изучении связи между типом ВР и эффективностью адаптола в различные сроки лечения оказалось, что через неделю снижение уровня тревоги было достигнуто у всех больных с гиперсимпатикотонической ВР и у 6 больных с нормальным типом ВР **(см. табл. 3)**. У 23 пациентов зафиксирована тревога, из них у 17 исходно был определен асимпатикотонический тип ВР, а у 6 — нормальная ВР. В дальнейшем продолжалось снижение уровня тревоги. Так, к 4-й неделе нормальные оценки по шкале HADS зарегистрированы у 46 (77%) пациентов — группа ответивших на лечение. Признаки тревоги сохранялись у 14 (82%) больных с исходно асимпатикотоническим типом ВР — группа не ответивших на лечение.

Таким образом, адаптол оказался более эффективным у пациентов, исходно имеющих гиперсимпатикотоническую и нормальную ВР. Среди больных с асимпатикотонической ВР число ответивших на лечение к концу исследования оказалось незначительным — 18% **(см. табл. 3)**.

Через 2 нед после завершения исследования пациентам повторно проводили клиническое обследование, по результатам которого установлено отсутствие ухудшения состояния здоровья и самочувствия после отмены адаптола, что позволяет констатировать отсутствие лекарственной зависимости.

Результаты исследования продемонстрировали хорошую переносимость и безопасность адаптола, что выражалось в отсутствии клинически значимого изменения артериального давления, ЧСС и продолжительности основных интервалов ЭКГ (P—Q, Q—T), отсутствии неблагоприятного влияния препарата на проявление синдрома апноэ во сне. Кроме того, не отмечено неблагоприятного лекарственного взаимодействия адаптола с препаратами базисной терапии ХСН ишемической этиологии (β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины, антиагреганты, мочегонные), не выявлено признаков лекарственной зависимости после отмены адаптола.

Заключение

У пациентов с ТР в раннем ПП адаптол в дозе 1500—2000 мг/сут на 28—32-й день лечения дает достоверный анксиолитический, стресспротекторный, вегетонормализующий эффекты и антиастеническое действие. Назначение адаптола в составе базисной терапии сопровождается статистически значимым улучшением клинического течения ПП в виде уменьшения количества ангинозных приступов и кратности приема таблеток нитроглицерина; кроме того, наблюдается увеличение дистанции 6-минутной ходьбы и снижение ФК ХСН.

Лечение адаптолом в дозе 1500—2000 мг/сут сопровождается уменьшением симпатических влияний на деятельность сердца, способствует нормализации ВР. Адаптол оказался более эффективным у пациентов с исходно гиперсимпатикотоническим и нормальным типом ВР, что позволяет дифференцированно назначать препарат в зависимости от исходного типа ВР.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Васюк Ю.А., Лебедев А.В., Довженко Т.В., Семиглазова М.В.* Аффективные расстройства при остром инфаркте миокарда и возможности их коррекции тианептином. Тер арх 2010; 10: 28—33.
2. *Тарасевич Е.В.* Связь тревоги и депрессии с общесоматическими заболеваниями. Психиатр, психотер и клин психол 2012; 2: 123—137.

3. *Ibrahimagic O.C., Sinanovic O., Smajlovic D.* Anxiety in acute phase of ischemic stroke and myocardial infarction. Med Arh 2005; 59 (6) 366—369.

4. *Кириченко А.А., Эбзеева Е.Ю.* Значение распознавания тревожно-депрессивных расстройств в клинике внутренних болезней. Consilium Medicum 2012; 5: 113—114.

5. *Kop W.J., Stein P.K., Tracy R.P. et al.* Autonomic nervous system dysfunction and inflammation contribute to the increased cardiovascular mortality risk associated with depression. Psychosom Med 2010; 72 (7): 626—635.

6. *Балукова Е.В., Успенский Ю.П., Ткаченко Е.И.* Тревожные расстройства у больных терапевтического профиля. Тер арх 2007; 6: 85—88.

7. *Долецкий А.А., Свет А.В., Чаплыгин А.В. и др.* Психологическая реабилитация кардиологических больных. Кардиол и сердечно-сосудистая хир 2011; 1: 31—36.

8. *Mallik S., Spertus J.A., Reid K.J. et al.* Depressive symptoms after acute myocardial infarction: evidence for highest rates in younger women. Arch Intern Med 2006; 166 (8): 876—883.

9. *Nicholson A., Kuper H., Hemingway H.* Depression as an aeliologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146538 participants in 54 observational studies. Eur Heart J 2006; 27: 2763—2774.

10. *Taylor D.* Antidepressant drugs and cardiovascular pathology, a clinical overview of effectiveness and safety. Acta Psychiatr Scand 2008; 118: 434—442.

11. *Manev H., Manev R.* 5-lipoxygenase as a possible biological link between depressive symptoms and atherosclerosis. Arch Gen Psychiatry 2007; 64: 1333.

12. *Slefanatou A., Kouris N.. Lekakis J.* Treatment of depression in elderly patients with cardiovascular disease, research data and future prospects. Hellenic J Cardiol 2010; 51: 142—152.

13. *Carney R., Blumenthal J., Stein P. et al.* Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. Circulation 2011; 104: 2024—2028.

14. *Галяутдинова В.Р., Муталова Э.Г., Рустямова З.Я.* Депрессия у больных ишемической болезнью сердца и их терапевтическая коррекция. Кардиол и сердечно-сосудистая хир 2012; 5: 25—30.

15. *Стаценко М.Е., Рыбак В.А., Говоруха О.А.* Коррекция тревожно-депрессивных расстройств тианептином у больных с хронической сердечной недостаточностью в постинфарктном периоде. Кардиология 2005; 12: 48—52.

16. *Стаценко М.Е., Шилина Н.Н.* Применение циталопрама в восстановительном периоде инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и аффективными расстройствами. Рос кардиол журн 2008; 4: 56—60.

17. *Стаценко М.Е., Шилина Н.Н.* Терапия после инфаркта миокарда у пациентов с аффективными расстройствами и сахарным диабетом типа 2. Врач 2012; 4: 94—98.

18. *Чутко Л.С., Рожкова А.В., Сидоренко В.А. и др.* Генерализованное тревожное расстройство: психосоматические подходы к лечению. Журн неврол и психиатр 2012; 1: 40—44.

19. *Pollack M.H.* Refractory generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 2009; 70: Suppl 2: 32—38.

20. *Стаценко М.Е., Спорова О.Е., Говоруха О.А. и др.* Эффективность применения феназепама в составе комплексной терапии у больных с тревожно-депрессивными расстройствами в раннем постинфарктном периоде. Бюл Волгоградского научного центра РАМН 2009; 3: 29—33.

21. *Мкртчян В.Р., Орлов В.А., Кожокова Л.З.* Возможности применения адаптола в клинической практике. Кардиол и сердечно-сосудистая хир 2012; 6: 27—32.

22. *Стаценко М.Е., Спорова О.Е., Колодяжная О.И., Евтерева Е.Д.* Эффективность применения адаптола в комплексной терапии у больных с тревожными расстройствами в раннем постинфарктном периоде. Кардиол и сердечно-сосудистая хир 2009; 5: 18—22.

23. *Стаценко М.Е., Спорова О.Е., Шилина Н.Н. и др.* Терапевтические возможности адаптола в раннем постинфарктном периоде у больных с тревожными расстройствами. Кардиол и сердечно-сосудистая хир 2011; 4: 41—47.

24. *Петрова Н., Кутузова А., Бобровская Е.* Медикаментозная коррекция тревожных расстройств у больных острым инфарктом миокарда. Врач 2010; 7: 53—55.

25. *Тыщенко И.А.* Особенности течения постинфарктного периода у пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от выраженности аффективных расстройств и их медикаментозной коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград 2008; 27.

26. *Андрющенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В.* Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS (d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике. Журн неврол и психиатр 2003; 103: 11—18.

27. *Копина О.С.* Показатели психосоциального стресса при стенокардии и артериальной гипертонии. Матер. Всесоюз. симпоз. «Многофакторная профилактика ИБС». Томск 1989; 76.

28. *Chalder T., Berelowitz G., Pawlikowska T. et. al.* Development of a fatique scale. J Psychosomatic Res 1993; 37: 147—153.

29. *Левин Я.И., Садыков Э.Т.* Золпидем в лечении нарушений сна у больных ишемическим инсультом. Журн неврол и психиатр 2000; 3: 44—47.

30. *Бабунц И.В., Мириджанян Э.М., Машаех Ю.А.* Азбука анализа вариабельности сердечного ритма. Ставрополь: Принтмастер 2002; 112.

31. *Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю.* Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М: Медиа Медика 2001; 266.

Поступила 03.06.2013

УДК 616.895.4–085:615.214

КАК ВЫБИРАТЬ АНТИДЕПРЕССАНТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИИ?

М. Ю. Дробижев, С. В. Кикта

ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова, ГМУ УД президента РФ

Существующие рекомендации по использованию антидепрессантов у больных депрессиями базируются на данных, поступающих из различных источников. Одним из них являются результаты клинических исследований (испытаний) препаратов, отвечающие самым высоким методологическим стандартам. Так, отбор пациентов осуществляется по строгим диагностическим критериям или шкалам. Исследование обязательно носит сравнительный характер. Антидепрессант сопоставляется с биологически нейтральным веществом (плацебо) либо другим известным психотропным средством того же класса. Причем ни врач, ни сам пациент не знают о том, что они назначают (исследуемый препарат, плацебо, антидепрессант сравнения) или получают (соответственно). Для этого все таблетки (содержащие препарат или плацебо) изготавливаются одинаковыми. Больные распределяются на группы принимающих исследуемый антидепрессант, плацебо или препарат сравнения случайным образом (рандомизация). Наконец, эффективность и безопасность лечения фиксируются при помощи стандартизованных шкал или опросников.

Казалось бы, перед нами вполне надежный источник данных, позволяющий сформулировать рекомендации по использованию антидепрессантов у больных депрессиями. Однако результаты клинических исследований (испытаний) препаратов, а, следовательно, основанные на них суждения об эффективности рассматриваемых медикаментозных средств все чаще порождают недоверие и даже отторжение (18). При этом подчеркивают, что в 96% таких работ хотя бы один из ее непосредственных участников связан с фармацевтической компанией, производящей антидепрессант (23). Указывают, что врачу, выполняющему исследование, несмотря на все описанные выше предосторожности, довольно легко понять, что именно принимает его больной (2). Ведь любой антидепрессант обладает характерным маркером – побочными эффектами. Они не только связаны с механизмом действия препарата, но еще и возникают в самом начале терапии, оставляя на состоянии пациентов вполне различимые «отпечатки пальцев». Плацебо, будучи биологически нейтральным веществом, побочными эффектами не обладает. Как будет действовать врач, вскрыв «код исследования», оплачиваемого фармацевтической компанией, известно только ему самому.

Недоверие связано и с использованием средних и зачастую фиксированных суточных дозировок препаратов (18). В клинической практике этого обычно не бывает. Здесь врач адаптирует дозу под конкретного пациента, и суточные дозировки варьируют в самых широких пределах. Несопоставима степень приверженности больного терапии. Очевидно, что давление, оказываемое на пациента во время клинического испытания, заставляющее его принимать препарат, действует гораздо сильнее, чем рекомендации, полученные от лечащего врача в обычной ситуации (18).

Часто при проведении исследований используются диагнозы, принятые в других странах (27). Например, отечественные психиатры могут столкнуться с публикациями, в которых представлены малопонятные им диагностические рубрики из американской классификации психических расстройств DSM-IV-TR (21): «большое депрессивное расстройство» (9), «большой депрессивный эпизод» (17, 33) и т.д.

Применение МКБ-10 (12) также не всегда способствует восприятию работы. Возьмем, к примеру, проблему определения тяжести депрессии. Для этого в МКБ-10 предлагается использовать специальные критерии, основанные на подсчете числа симптомов. Между тем, практикующие врачи в России привыкли для той же цели применять совершенно иную процедуру. Для диагностики тяжелой депрессии они стремятся выявить психотические симптомы (8). Соответственно у лиц, проводящих клинические исследования, и у практикующих врачей бытуют разные представления о тяжести состояния больного.

Вызывают отторжение единообразные формулировки выводов. Обычно препарат «имярек» демонстрирует «высокую эффективность и хорошую

переносимость» (33). В качестве вариантов фигурируют «высокая эффективность и безопасность» (9) и эффективность «с благоприятным профилем переносимости» (34).

С особой настороженностью встречают результаты исследований, в которых сравниваются два (редко три) антидепрессанта. С одной стороны, эти работы не свободны от вышеописанной ангажированности. С другой – различия, обнаруживаемые между антидепрессантами, обычно минимальны, и вряд ли могут быть использованы на практике (22). Проиллюстрируем это положение лишь одним примером. В одном из исследований сравниваются два антидепрессанта (30). Результаты работы свидетельствуют о том, что эффективность препаратов вполне сопоставима. Исключением является лишь некоторое преимущество одного из них в плане скорости ответа на терапию. «Это отличие, выявленное на более ранних стадиях лечения, оставалось стабильным в течение нескольких недель». Но затем различия уменьшались «вследствие усиления дисперсии данных». Очевидно, что эти формулировки вряд ли помогут практикующему врачу при выборе антидепрессанта. Более того, тривиальность представленных данных подвела сотрудников журнала, которые по ошибке перепечатали реферат той же статьи всего через несколько месяцев (31, 32).

Перейдем теперь к другому, более традиционному для отечественной психиатрии, источнику информации о рациональном выборе антидепрессантов. Этот источник – различные концепции, определяющие как правильно назначать рассматриваемые препараты. Одна из этих концепций связана с дифференциацией всех депрессий на два типа синдромов-мишеней: с заторможенностью и апатией, либо с тревогой и ажитацией (14). Соответственно этому антидепрессанты также разделяют на две группы: с психостимулирующим и седативным эффектом. Первые – предпочтительны для лечения депрессий с заторможенностью и апатией, вторые – с тревогой и ажитацией.

Несмотря на самое широкое распространение в нашей стране, рассматриваемая концепция подвергается критике (15). Действительно, психомоторная заторможенность и апатия представляют собой психопатологически неоднородные расстройства и вряд ли могут быть объединены в пределах единого синдрома-мишени. Далее, в пределах рассматриваемого подхода антидепрессанты классифицируются не по их тимоаналептической активности (способности эффективно купировать симптомы депрессии), а по неким психостимулирующим и седативным свойствам. Получается, что одни антидепрессанты по своему механизму действия походят на психостимуляторы (например, амфетамины), другие – на седативные препараты (например, препараты валерианы, пустырника, мяты, бромиды и барбитураты). Между тем это совершенно разные классы психофармакологических средств (14). К примеру, психостимуляторы и седативные препараты действуют на людей без психических расстройств. Антидепрессанты у здоровых людей повышения настроения не вызывают. Психостимуляторы и некоторые седативные препараты (барбитураты) способны вызвать зависимость. Применение антидепрессантов не сопровождается этим осложнением лекарственной терапии.

Кроме того, многолетний опыт использования препаратов, обладающих тимоаналептической активностью, показал, что многие из них вообще не вписываются в указанную схему, поскольку не обладают ни седативным, ни психостимулирующим действием (15). Для этих медикаментозных средств даже вводится специальное понятие «антидепрессанты сбалансированного действия» (14). Однако для этих антидепрессантов не выделяется специфического синдрома-мишени. Считается, что они эффективны как при депрессиях с заторможенностью и апатией, так и с тревогой и ажитацией.

Совсем недавно была предложена новая концепция рационального выбора антидепрессантов (15). Она основана на дифференциации двух типов симптомов депрессии: с гиперестезией (позитивная аффективность) и гипо-, анестезией (негативная аффективность), которые объединяются в соответствующие синдромы-мишени. Первый из них включает признаки депрессивной гиперестезии (тоску, витальную тревогу, идеи малоценности, греховности, ущерба, суицидальные мысли, ипохондрические идеи). Второй объединяет признаки депрессивной гипо- или анестезии (болезненное бесчувствие, явления моральной анестезии, депрессивная девитализация, апатия, ангедония, астения).

Предполагается, что при депрессиях с депрессивной гиперестезией эффективны все антидепрессанты, вне зависимости от их механизма действия (препараты, воздействующие на серотонинергические, норадренергические структуры мозга, двойного действия и др.), с учетом единственного ограничения: выбор препаратов зависит от тяжести состояния. При тяжелой депрессии предпочтительны ТЦА, тогда как при легкой среднетяжелой – современные препараты. Они же эффективны при лечении депрессивных состояний с депрессивной гипо- или анестезией.

К сожалению, рассматриваемая концепция также не лишена недостатков. Во-первых, не совсем ясно, почему одни патологические идеи, отражающие содержание самосознания депрессивного больного рассматриваются в качестве плюс-, а другие минус-симптома. Например, неотвязные размышления о собственной никчемности, порочности с негативной переоценкой прошлого, настоящего, перспектив на будущее относятся к депрессивной гиперестезии, а мучительное чувство собственной измененности и утраты эмоций – к гипестезии. Во-вторых, неясно, почему терапевтические эффекты антидепрессантов никак не зависят от их механизмов действия. Получается, что на больного дей-

ствует не медикаментозное средство, а сам факт приема? Иными словами препарат обладает не тимоаналептическими свойствами, а скорее плацебо-эффектом. В-третьих, так ли уж зависит выбор антидепрессанта от синдрома-мишени? Легко заметить, что в значительной мере он связан не столько с гипер- и гипестезией, сколько с тяжестью депрессии. Так, мишенью для ТЦА являются наиболее тяжелые депрессивные состояния. Сферой применения остальных антидепрессантов являются все прочие депрессии.

Растущая неудовлетворенность, связанная с отсутствием ясных ориентиров для рационального использования антидепрессантов, ведет к тому, что появление каждого нового препарата этого класса сопровождается многочисленными попытками уточнить показания для его назначения. При этом практикующие врачи ориентируются либо на свой клинический опыт, либо на публикации отечественных специалистов в области психиатрии. Беда, однако, состоит в том, что как первые, так и вторые в силу, подчас высокой стоимости антидепрессантов и/или проведения исследования, ограничены в количестве наблюдений. В результате нередки случаи, когда практикующие психиатры вынуждены делать вывод об эффективности препарата после его использования у нескольких больных. В свою очередь специалисты поставлены перед необходимостью высказывать суждения, проанализировав всего 2–3 десятка случаев. В итоге выводы практикующих врачей зачастую носят случайный характер. Что же касается специалистов, то они нередко вынуждены прибегать к весьма общим характеристикам, не способствующим уточнению показаний для назначения антидепрессантов. Так, в одной из публикаций сообщается, что наилучший ответ на лечение препаратом отмечается в случае, если «проявления меланхолии, тревоги/соматизации, моторной ретардации и когнитивных нарушений представляют собой единый, монолитный симптомокомплекс» (7). В другой статье предикторы эффективности того же антидепрессанта включают: 1) субъективно ощущаемое угнетенное настроение с чувством уныния, отчаяния, идеями несостоятельности, пессимистическими мыслями; 2) чувство болезненного дискомфорта, раздражения, психического и мышечного напряжения, беспокойство по незначительному поводу, беспричинные страхи, тревожное ожидание несчастья; 3) выраженные нарушения сна, аппетита, вегетативные проявления, ипохондрические опасения по поводу собственного здоровья и повышенной утомляемости (10).

По поводу еще одного современного антидепрессанта сообщают, что он дает наилучшие результаты при тревожных руминациях – сомнениях в возможности принятия простейших повседневных решений, проявляющихся нерешительностью, неуверенностью в правильности своих действий в настоящем, когда необходимость выбора превращается в мучительный, не имеющий завершения процесс, то есть «помешательстве сомнений» и «поглощающем» типе коморбидности (6). Одновременно тот же препарат является эффективным средством терапии депрессий различной степени тяжести и генеза, протекающих с соматовегетативными и функциональными соматоформными нарушениями и обладает вегетостабилизирующим действием (1).

Таким образом, представленные данные со всей очевидностью свидетельствуют о необходимости поиска новых источников данных для разработки современных рекомендаций по рациональному использованию антидепрессантов в клинической практике. В частности, для поиска синдромов-мишеней могут быть использованы достижения так называемой функциональной психопатологии. В пределах этого направления клинической психиатрии устанавливаются значимые соотношения между симптомом психического расстройства и нарушением обмена нейротрансмиттеров (моноаминов) в центральной нервной системе (ЦНС) (28, 29, 36). Так, с избытком дофамина в прилежащем ядре (n. accumbence) связывают возникновение бреда и галлюцинаций. Значительное число симптомов ассоциируется с так называемыми синдромами дефицита моноаминов (СДМ) (рис. 1).

В частности, ангедония, апатия, аспонтанность, уплощенный аффект, эмоциональная отгороженность, затрудненное абстрактное мышление, нарушение его плавности и содержательности связаны с синдромом дефицита дофамина (СДД). Тревога, приступы паники, фобии, обсессии и компульсии, пищевой крейвинг, булимия ассоциируются с синдромом дефицита серотонина (СДС). Трудности с концентрацией внимания, снижение объема рабочей памяти, замедление информационных процессов, моторная заторможенность, утомляемость обуславливает синдром дефицита норадреналина (СДН). Некоторые из симптомов являются проявлением двух СДМ одновременно. Так, сниженное настроение в наибольшей мере связано с СДС и в меньшей с СДН. Напротив, боли, отражающие

Рис. 1. Дефицит моноаминов и психопатология (36)

свойственное депрессиям нарушение работы антиноцицептивных (обезболивающих) систем организма ассоциируются, прежде всего, с СДН, и в меньшей степени с СДС.

Очевидно, что сами по себе СДМ являются вполне перспективными мишенями для психофармакотерапии. Но можно ли с помощью этих синдромов дифференцировать депрессии? Обратимся к недавно опубликованным результатам анализа базы данных программы ПАРУС (2 327 наблюдений депрессивных состояний в общемедицинской сети, преобладали амбулаторные больные – 74,4%, женского пола – 63,3%, средний возраст – 49,5±14,4 года) (3, 4). Этот анализ был предпринят для сравнения депрессий, наблюдавшихся терапевтами (540 наблюдений, 23,2%), кардиологами (466 наблюдений, 20,0%) и неврологами (565 наблюдений, 24,2%). В ходе работы установлена сопоставимость групп пациентов, наблюдавшихся в терапевтической, кардиологической и неврологической практиках, по демографическим показателям, соматическому состоянию. Вместе с тем, выявлены существенные различия по клиническим особенностям депрессий, которые документировались ответами пациентов на вопросы шкалы центра эпидемиологических исследований США – CES-D и их жалобами.

Так, у больных в терапевтической практике значимо чаще встречается ангедония (CES-D: невозможность чувствовать себя счастливым человеком, отсутствие удовольствия от жизни, сопряженные с безнадежностью). Для пациентов, включенных в исследование кардиологами, наряду со сниженным настроением (тоска), характерно беспокойство, страхи (по CES-D) и другие жалобы свойственные приступу паники (панической атаке): боли в сердце, сердцебиение, одышка, нехватка воздуха, холод в конечностях. Больным, получающим лечение у неврологов, свойственны сниженное настроение (тоска), идеи отношения, обеднение содержания речи (CES-D). Выражены астенические жалобы (повышенная утомляемость, упадок сил, вялость, снижение трудоспособности, сонливость, раздражительность). Характерен широкий круг соматических симптомов. Среди последних: головокружения, обмороки, проблемы при половой жизни. Характерны боли разнообразной локализации (в голове, спине, шее, руках), явления гиперестезии (покалывание в различных частях тела, «мурашки» под кожей, ее жжение, сухость, стягивание). Одновременно у больных депрессией, наблюдающихся неврологами, отмечаются нарушения, напоминающие конверсионные расстройства: «комок» в горле, озноб, внутренняя дрожь, дрожь в руках или ногах. Таким образом, депрессии, наблюдающиеся терапевтами и кардиологами, носят достаточно мономорфный характер. Вместе с тем депрессии в неврологической практике более разнообразны по своим клиническим проявлениям.

Сопоставим выявленные клинические особенности депрессий с СДМ. Можно видеть, что симптомы депрессивных состояний в терапевтической практике, в первую очередь, отражают проявления СДД (ангедония), в кардиологической – СДС (различные проявления тревоги, включая беспокойство, страхи, симптомы панической атаки, с болями в сердце) и лишь отчасти СДН (сниженное настроение). Депрессии, наблюдаемые неврологами, включают симптомы, свойственные – СДН и СДС (астения, нарушения внимания и памяти, сниженное настроение, боли). Некоторые из проявлений депрессивных состояний в неврологической практике не укладываются в проявления СДМ. Имеются в виду явления гиперестезии и конверсии. Однако легко предположить, что они возникают по тем же механизмам, что и боли (нарушение работы антиноцицептивных систем) либо связаны с тревогой. Иными словами – являются проявлением СДН и СДС либо только СДС. Таким образом, депрессии в общемедицинской сети вполне могут дифференцироваться в зависимости от СДМ.

Перейдем теперь к результатам анализа другой базы данных, содержащей сведения о клинических особенностях депрессий у 334 пациентов (201 жен., 133 муж., средний возраст 37,2±12,3 года), находившихся в клинике пограничной психической патологии и психосоматических расстройств НЦПЗ РАМН (руководитель – академик РАМН А.Б.Смулевич) (2). Среди клинических особенностей депрессивных состояний отмечены тоска – у 81 больного (24,2% от всех наблюдений), тревога – у 131 (39,2%), психомоторное торможение – у 155 (46,3%), моральная анестезия – у 69 (20,8%), апатия – у 218 (65,4%), ангедония – у 57 (17,1%), астения – у 160 (47,9%). С помощью метода главных компонент (с последующим Varimax вращением) проведен факторный анализ перечисленных проявлений депрессии. В качестве значимых для интерпретации принимались факторные нагрузки >0,50. Наибольшую часть общей дисперсии (58,2%) объясняет решение, включающее три фактора. Первый из них включает ангедонию и моральную анестезии (доля в общей дисперсии 22%, факторные нагрузки 0,77 и 0,80 соответственно), второй – тоску и тревогу (19,6%, 0,80 и 0,75), третий – психомоторное торможение и астению (16,6%, 0,61 и 0,88).

Очевидно, что представленные результаты факторного анализа вполне совпадают с тремя СДМ. Так, первый фактор включает проявления СДД (ангедония и моральная анестезия), второй – связан с симптомами СДС и СДН (сниженное настроение и тревога), третий – с СДН (астения и психомоторное торможение). Соответственно в пределах контингента больных психиатрической клиники также могут быть выделены депрессии, обнаруживающие проявления СДМ.

Таким образом, проявления СДД, СДН и СДС вполне могут рассматриваться в качестве основы для дифференциации депрессий. Тогда представляется актуальным диагностировать депрессивные состояния, протекающие с симптомами одного,

двух или всех трех СДМ. В итоге формируется 7 синдромов-мишеней. Среди них, депрессии, протекающие с проявлениями только одного (СДД, СДН или СДС), двух СДМ (СДД и СДН, СДД и СДС, СДН и СДС) и всех трех СДМ (СДД, СДН и СДС). Преимущества такой классификации депрессивных состояний очевидны. Во-первых, она основана на современных представлениях о патогенезе психических расстройств. Во-вторых, оценить особенности депрессивного состояния можно при клиническом осмотре, без использования шкал и опросников. В-третьих, рассматриваемая классификация соотносится с уже имеющимися подходами к дифференциации синдромов-мишеней, равно как и с традиционными вариантами депрессий, включая их разделение по тяжести (табл. 1) [1].

При этом во многом умозрительные или феноменологические представления уточняются на основании современных данных о формировании аффективных расстройств. Так, депрессии, протекающие с заторможенностью и апатией, связаны с СДД и СДН, тревогой и ажитацией – с СДС, позитивной аффективностью – с СДС и СДН, негативной – с СДД и СДН. Соответствующие ассоциации обнаруживаются между традиционными вариантами депрессий и СДМ. Так, тоскливые депрессивные состояния связаны с СДН и СДС, тревожные – с СДС, астенические – с СДН, адинамические – с СДН, апатические и ангедонические – с СДД, соматизированные – с СДН и СДС, деперсонализационные – с СДД и СДН, тревожно-апатические – с СДД и СДС.

Рассматриваемая дифференциация соотносится и с оценкой тяжести депрессий. При этом такая оценка приобретает более солидную основу, нежели простой подсчет числа основных симптомов или выявление психотических симптомов (табл. 2).

Действительно, если за основу взять СДМ, то получаются следующие соотношения. Чем легче депрессия, тем менее выражены нарушения обмена моноаминов. Соответственно, наиболее легкие депрессивные состояния протекают с симптомами только одного СДМ (СДД, СДН или СДС). Следствием этого является мономорфность клинической картины. Среднетяжелые депрессии возникают в условиях более выраженных нарушений обмена моноаминов. Закономерно предположить, они формируются при соучастии двух СДМ (СДД и СДН, СДД и СДС, СДН и СДС). Понятно также, что такие депрессивные состояния представлены более полиморфной симптоматикой. Наконец, наиболее тяжелые депрессии отражают нарушения обмена всех моноаминов. Соответственно в их клинической картине можно встретить три СДМ (СДД, СДН и СДС). Иными словами эти депрессии наиболее полиморфны по своим проявлениям.

Обращает на себя внимание отсутствие в табл. 2 клинических терминов для обозначения наиболее тяжелых депрессивных состояний. Дело в том, что доминирующий в отечественной психиатрии описательный подход предусматривает обозначение любого синдрома по наиболее выраженному клиническому проявлению. Это вполне возможно в отношении легких и даже среднетяжелых депрессий. Однако для полиморфной картины тяжелого депрессивного синдрома подобрать соответствующий описательный термин представляется уже чрезвычайно трудной задачей.

Интересным и неожиданным следствием представленной дифференциации синдромов-мишеней является отнесение депрессий с тревогой и ажитацией к легким депрессивным состояниям (табл. 2). Такое допущение вполне возможно, если иметь в виду весьма умеренные проявления двигательного

[1]Это особенно важно, потому что практикующие врачи, привыкшие к определенной терминологии, вряд ли будут обозначать депрессии как серотониновые, норадреналиновые, серотонино-норадреналиновые и т.д.

Таблица 1

СДМ и депрессивные синдромы

Депрессивные синдромы	СДД	СДН	СДС
заторможенность и апатия (14)	+	+	-
тревога и ажитация (14)	-	-	+
с позитивной аффективностью(15)	-	+	+
с негативной аффективностью(15)	+	+	
«традиционные»			
тоскливые	-	+	+
тревожные	-	-	+
астенические	-	+	-
адинамические	-	+	-
апатические	+	-	-
ангедонические	+	-	-
соматизированные	-	+	+
деперсонализационные	+	+	-
тревожно-апатические	+		+

Таблица 2

СДМ, депрессивные синдромы и их тяжесть

Депрессивные синдромы	СДД	СДН	СДС
тяжелые	+	+	+
среднетяжелые			
с заторможенностью и апатией (14)	+	+	-
с негативной аффективностью (15)	+	+	-
с позитивной аффективностью (15)	-	+	+
тоскливые	-	+	+
соматизированные	-	+	+
деперсонализационные	+	+	-
тревожно-апатические	+		+
легкие			
с тревогой и ажитацией (14)	-	-	+
тревожные	-	-	+
астенические	-	+	-
адинамические	-	+	-
апатические	+	-	-
ангедонические	+	-	-

или речевого беспокойства (ажитация от лат. agitatio — приведение в движение), сопровождающие проявления СДС. Однако эту ажитацию следует дифференцировать от более тяжелого психомоторного возбуждения, наблюдающегося при психотических расстройствах, связанных не с СДМ, а с избытком содержания в ЦНС дофамина и норадреналина (36).

Дифференциация депрессий по симптомам СДМ позволяет также связать в единое целое представления о нарушении обмена моноаминов, тяжести аффективных (депрессивных) расстройств и их распространенности. Известно, что встречаемость депрессий различной тяжести можно уподобить пирамиде (рис. 2).

Рис. 2. Депрессии: тяжесть и синдромы дефицита моноаминов

В ее основании – наиболее многочисленные случаи легких депрессивных состояний. В середине пирамиды среднетяжелые депрессии. Ее верхушку составляют наиболее тяжелые случаи, распространенность которых не так велика. В свете представлений о СДМ, эти соотношения могут быть объяснены большей вероятностью поражения патологическим процессом, по крайней мере первоначально, лишь одной из систем нейротрансмиттеров, и меньшей – нескольких.

Последним (и четвертым в порядке перечисления, но не значения) достоинством предлагаемой новой дифференциации синдромов-мишеней является возможность установления прямых соотношений между ними и основными психофармакологическими свойствами антидепрессантов. Действительно, подавляющее большинство современных препаратов, обладающих тимоаналептическими свойствами, можно дифференцировать на группы в соответствии с их способностью восполнять недостаток одного, двух или даже трех моноаминов (табл. 3).

Таблица 3

Классификация антидепрессантов: группы и механизмы действия

Группа/механизм действия	Традиционные названия: представители
1. «Тройного действия», восполняющие дефицит серотонина, норадреналина, дофамина	
1.1 Ингибиторы обратного захвата	ТЦА*: имипрамин (мелипрамин), амитриптилин (саротен), венлафаксин (эфевелон) в высоких дозах
1.2 Ингибиторы моноаминоксидазы	Необратимые (ИМАО**) – в РФ не используются. Обратимые типа А (ОИМАО-А***): моклобемид (аурорикс), пирлиндол (пиразидол).
2. «Двойного действия»	
2.1 Восполняющие дефицит серотонина, норадреналина	
2.1.1 Ингибиторы обратного захвата	ИОЗСН****: дулоксетин (симбалта), венлафаксин (эфевелон) в средних дозах, милнаципран (иксел). ТЦА: кломипрамин (анафранил)
2.1.2 Блокаторы рецепторов	миртазапин (ремерон, миртазонал)
2.2 Восполняющие дефицит норадреналина и дофамина	
2.2.1 Ингибиторы обратного захвата	ИОЗНД***** – в нашей стране не применяются
2.2.2 Блокаторы рецепторов	агомелатин (вальдоксан)[2]
2.3 Восполняющие дефицит серотонина и дофамина	
3. «Одинарного действия» (селективные)	
3.1 Восполняющие дефицит серотонина	
3.1.1 Ингибиторы обратного захвата	СИОЗС*******: флуоксетин (прозак), пароксетин (паксил), сертралин (золофт, депрефолт), флувоксамин (феварин), циталопрам (ципрамил, опра), эсциталопрам (ципралекс). ИОЗСН: венлафаксин (эфевелон) в низких дозах
3.1.2 Ингибиторы обратного захвата и блокаторы рецепторов	тразодон (триттико, азона)
3.2 восполняющие дефицит норадреналина	
3.2.1 ингибиторы обратного захвата	СИОЗН******: мапротилин (людиомил)
3.2.2 блокаторы рецепторов	миансерин (леривон)
3.3 восполняющие дефицит дофамина	
Стимуляторы обратного захвата серотонина	ССОЗС********: тианептин (коаксил)

Примечания: * – трициклические антидепрессанты, ** – ингибиторы моноаминоксидазы, *** – обратимые ингибиторы моноаминоксидазы типа А, **** – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, ***** – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, ****** – селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина, ******* – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ******** – селективные стимуляторы обратного захвата серотонина.

В частности препараты тройного действия восполняют дефицит сразу трех моноаминов (серотонина, норадреналина и дофамина). Соответственно, они могут купировать проявления СДД, СДН, СДС, как все вместе, так и в различных сочетаниях. Иными словами все антидепрессанты тройного действия могли бы быть эффективны при любых депрессиях. Этому, однако, препятствуют особенности психофармакологических свойств рассматриваемых препаратов. Так, антидепрессанты тройного действия с разной степенью эффективности восполняют дефицит моноаминов в ЦНС.

К наиболее активным в этом отношении препаратам относятся ингибиторы обратного захвата, затрудняющие работу белков (ферментов), обеспечивающих захват серотонина, норадреналина и дофамина из межсинаптической щели обратно в нейрон (11).

Причем ТЦА (имипрамин, амитриптилин) обнаруживают рассматриваемые эффекты в обычных терапевтических дозах (11). «Тройное» действие венлафаксина на обмен моноаминов выявляется лишь при использовании максимальных – 375 мг (20) или даже более высоких суточных дозировок – 400–600 мг (25). Это объясняется пространственной конфигурацией молекулы антидепрессанта, которая лучше всего подходит (или является комплиментарной) к ферменту, обеспечивающему обратный захват серотонина, в меньшей степени норадреналина и в еще меньшей – дофамина (37).

Как бы то ни было, быстрое увеличение содержания в ЦНС сразу трех моноаминов приводит как к мощному антидепрессивному эффекту, так и к серьезным побочным явлениям. Последние возникают из-за того, что серотонин, норадреналин и дофамин выделяются не только в «нужных» для лечения депрессии структурах головного мозга, но многих иных (36)[3]. В результате за высокую эффективность рассматриваемые антидепрессанты тройного действия «расплачиваются» переносимостью (рис. 3).

На практике это означает, что препараты лучше использовать для лечения наиболее тяжелых депрессивных состояний, протекающих с симптомами всех трех СДМ, либо среднетяжелых депрессий, для которых не существует соответствующих медикаментозных средств, восполняющих дефицит двух моноаминов.

В значительно меньшей степени на обмен серотонина, норадреналина и дофамина в ЦНС влияют антидепрессанты, угнетающие разрушение этих нейротрансмиттеров моноаминоксидазой (11).

В особенности это касается ОИМАО-А (моклобемид, пирлиндол), действующих в течение всего лишь нескольких часов (11). Соответственно, ОИМАО-А показаны скорее при лечении нетяжелых депрессий, где они вступают в конкуренцию с селективными препаратами (табл. 3).

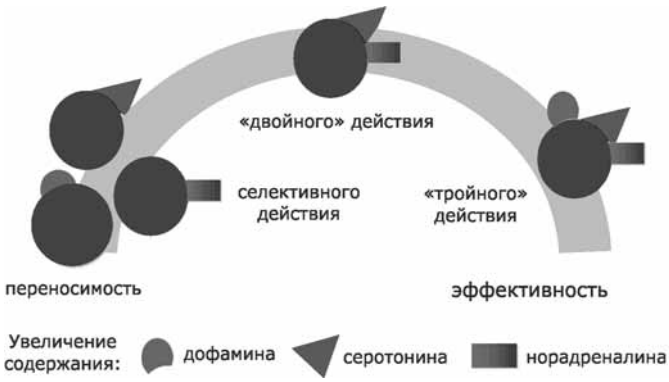


Рис. 3. Эффективность и переносимость антидепрессантов

Эти своего рода «одинарные» антидепрессанты показаны при многочисленных легких мономорфных депрессиях, патогенез которых связан с одним из трех СДМ (СДД, СДС или СДН). Ведь именно в этой ситуации селективный механизм действия антидепрессантов, сопряженный с ограниченным числом побочных эффектов (хорошей переносимостью), оказывается наиболее востребованным (рис. 3).

Наиболее богатый выбор селективных препаратов при лечении депрессий, протекающих с проявлениями СДС (с тревогой и ажитацией, тревожные). Среди этих антидепрессантов представлены медикаментозные средства по-разному восполняющие дефицит моноаминов (табл. 3). Однако эти различия в механизме действия не столь значимы как у антидепрессантов тройного действия. Так, подавляющее большинство препаратов, предназначенных для купирования депрессий с проявлениями СДС (с тревогой и ажитацией, тревожные депрессии), обладают уже упоминавшейся выше способностью блокировать ферменты, обеспечивающие обратный захват серотонина из межсинаптической щели обратно в нейрон (СИОЗС: флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам, эсциталопрам; ИОЗСН: венлафаксин в низких дозах). Лишь один препарат – тразодон, наряду с указанным механизмом действия, способен также блокировать рецепторы, регулирующие восприятие нейротрансмиттеров постсинаптическим нейроном (36).

Классическим примером селективного антидепрессанта, предназначенного для лечения легких мономорфных депрессивных состояний с симптомами СДС (с тревогой и ажитацией, тревожные депрессии), является селективный ингибитор обратного захвата серотонина – циталопрам. Среди достоинств препарата, наряду с мягким тимоаналептическим действием, упоминают об отличной переносимости (5). В частности, циталопрам не оказывает седативного эффекта, не вызывает ортостатической гипотензии, нарушений ритма и проводимости сердца, не влияет на психомоторные и познавательные функции, и потому может назначаться больным с тяжелыми соматическими заболеваниями, пожилым паци-

[3] Кроме того, побочные эффекты антидепрессантов тройного действия связаны с их возможностью блокировать различные рецепторы, расположенные как в ЦНС, так и вне нее.

ентам и т.д. При лечении депрессий с симптомами СДС возможно использовать и венлафаксин. Как о том уже упоминалось выше, пространственная конфигурация молекулы антидепрессанта лучше всего подходит для воздействия на фермент, обеспечивающий обратный захват серотонина. В результате, в низких суточных дозах (75–150 мг) венлафаксин весьма близок к СИОЗС (36).

Переходя теперь к лечению депрессий, протекающих с симптомами СДН (астенические, адинамические), укажем, что необходимым для их купирования механизмом действия обладает весьма ограниченное число селективных антидепрессантов (мапротилин и миансерин) (табл. 3). Столь скудный выбор усугубляется и некоторыми обстоятельствами, связанными с механизмом действия препаратов. Несмотря на то, что мапротилин является ингибитором обратного захвата, а миансерин реализует свою активность через блокаду рецепторов, регулирующих работу нейрона, оба эти антидепрессанта блокируют гистаминовые H_1-рецепторы (36).

Кроме того, мапротилин обладает выраженными антихолинергическими свойствами. Между тем, эти особенности механизма действия препаратов ассоциируются с развитием седативного эффекта, сонливостью, ухудшением внимания (16, 36). В результате могут усугубляться выступающие в структуре депрессии и связанные с СДН трудности концентрации внимания, «дефицит» рабочей памяти, замедление информационных процессов, моторная заторможенность, утомляемость. Соответственно, при практическом использовании миансерина и мапротилина могут возникнуть определенные сложности.

Выбор селективных препаратов для лечения депрессий, протекающих с симптомами СДД (апатические, ангедонические), еще более ограничен (табл. 3). Фактически он сводится к одному антидепрессанту – тианептину. Между тем, механизм воздействия этого препарата на обмен дофамина носит весьма сложный характер, и вряд ли отличается эффективностью. Этот механизм основан на реципрокных отношениях серотонина и дофамина в ЦНС (3). Тианептин стимулирует обратный захват серотонина из межсинаптической щели обратно в пресинаптический нейрон. Соответственно, препарат способствует умеренному росту концентрации дофамина (13)[4].

Таким образом, в настоящее время существует настоятельная потребность в увеличении арсенала селективных антидепрессантов, предназначенных для лечения депрессивных состояний, протекающих с проявлениями СДН (астенические, адинамические) и СДД (апатические, ангедонические). Для этого (помимо синтеза новых препаратов) могут быть предложены две стратегии. Первая из них уже упомянута выше. Она связана с использованием ОИМАО-А (моклобемид, пиразидол). Эти антидепрессанты, хотя и обладают механизмом тройного действия, значительно слабее (в сравнении с ТЦА или венлафаксином в высоких дозах) воздействуют на обмен моноаминов.

Вторая стратегия связана с использованием некоторых СИОЗС (пароксетин, сертралин). Дело в том, что эти препараты, наряду со свойством ингибировать обратный захват серотонина (первичное фармакологическое свойство), могут, хотя и гораздо слабее (вторичное фармакологическое свойство), влиять на обмен других моноаминов (36)[5]. Так, пароксетин является слабым (в сравнении с воздействием на обмен серотонина) ингибитором обратного захвата норадреналина. Соответственно, этот антидепрессант может в какой-то мере рассматриваться в качестве альтернативы селективным препаратам (мапротилину и миансерину), купирующим депрессии, протекающие с симптомами СДН (астенические, адинамические).

Вторичное фармакологическое свойство сертралина связано с ингибированием обратного захвата дофамина. Соответственно, этот антидепрессант является альтернативой тианептину, показанному для лечения депрессий с симптомами СДД (апатические, ангедонические), а также препаратам двойного действия, способным купировать депрессивные состояния с проявлениями СДД и СДС (тревожно-апатические). Причем в отличие от ситуации с пароксетином, рассмотренной выше, в силу непрямого механизма действия тианептина на обмен дофамина, а также отсутствия медикаментозных средств, восполняющих дефицит дофамина и серотонина, рассматриваемая альтернатива может быть вполне полноценной.

Медикаментозные средства двойного действия показаны при достаточно часто встречающихся среднетяжелых депрессиях, возникновение которых связано с симптомами двух из трех СДМ. Именно при таких депрессивных состояниях находит наилучшее применение сочетание эффективности и переносимости, связанное с двойным механизмом действия препаратов (рис. 3). К сожалению, создание рассматриваемой перспективной группы медикаментозных средств еще не завершено (табл. 3).

Так, в настоящее время отсутствуют антидепрессанты двойного действия для купирования депрессий, протекающих с проявлениями СДД и СДС (тревожно-апатические). В результате, как о том упоминалось выше, при лечении рассматриваемых депрессивных состояний приходится прибегать к назначению селективных препаратов, обладающих подходящими вторичными фармакологическими свойствами (сертралин), либо вовсе к ТЦА (ими-

[4] Продофаминергические свойства препарата дополняются, однако, снижением концентрации внеклеточного глутамата и нейропротективным эффектом.

[5] Конечно, эти свойства несколько «подрывают» реноме селективного препарата. Однако следует иметь в виду, что любая селективность препарата в настоящее время носит не абсолютный, а относительный характер.

прамин, амитриптилин) или венлафаксину в высоких дозах (антидепрессанты тройного действия).

Для лечения депрессивных состояний с симптомами СДД и СДН (с заторможенностью и апатией, негативной аффективностью, деперсонализационные депрессии) доступен лишь агомелатин, который, помимо воздействия на обмен дофамина и норадреналина (за счет антагонизма к регулирующим серотониновые 2С рецепторы), является еще и агонистом мелатониновых рецепторов 1-го и 2-го типа (МТ1 и МТ2) (24, 26). В результате агомелатин имитирует действие хронобиотического гормона мелатонина, функции которого явно нарушены при депрессиях. Иными словами, механизм действия препарата лишь отчасти сходен с антидепрессантами двойного действия. Кроме того, агомелатин лишь недавно зарегистрирован в России. Соответственно, при осуществлении терапии депрессивных состояний с симптомами СДД и СДН (с затоможенностью и апатией, негативной аффективностью, деперсонализационные депрессии) приходилось и видимо еще долго придется прибегать к ТЦА (имипрамин, амитриптилин) или венлафаксину в высоких дозах (антидепрессанты тройного действия).

Значительно больший арсенал препаратов накоплен для лечения депрессий с проявлениями СДН и СДС (с позитивной аффективностью, тоскливые, соматизированные). Большинство этих антидепрессантов затрудняют работу белков-ферментов, обеспечивающих захват серотонина из межсинаптической щели обратно в нейрон (табл. 3). Это – ИОЗСН (дулоксетин, венлафаксин в средних дозах, милнаципран) и некоторые ТЦА (кломипрамин). Лишь один миртазапин реализует свое влияние на обмен нейротрансмиттеров через блокаду рецепторов.

Данные о сравнительной эффективности антидепрессантов с различными механизмами восполнения дефицита серотонина и норадреналина носят противоречивый характер (19, 20, 23). Гораздо важнее представляется учет иных особенностей механизма действия препаратов.

Так, эффективность ИОЗСН (дулоксетин, венлафаксин в средних дозах, милнаципран) и некоторых ТЦА (кломипрамин) базируется лишь на влиянии антидепрессантов на обмен серотонина и норадреналина. Напротив, механизм действия миртазапина включает ряд других особенностей, которые могут потенциально способствовать большей активности препарата при, по крайней мере, некоторых депрессиях с проявлениями СДН и СДС (с позитивной аффективностью и соматизированных). Имеется в виду способность препарата блокировать H_1-гистаминовые, серотониновые рецепторы типа 2С и 3. Это приводит к развитию седативного эффекта, улучшению сна, аппетита, а также выраженному противорвотному действию (36). Кроме того, по некоторым данным миртазапин является частичным агонистом каппа-3-опиоидных рецепторов (35). Соответственно, предполагается, что антиноцицептивное (обезболивающее) действие препарата, весьма важное при лечении соматизированных депрессий, реализуется не только через нормализацию обмена норадреналина и серотонина, но и в результате воздействия на опиоидную систему (36). Иными словами, миртазапин может быть более эффективным средством при лечении таких депрессивных состояний, чем остальные препараты «двойного» действия.

Завершая изложение рекомендаций по рациональному использованию антидепрессантов, основанных на новых синдромах-мишениях следует подчеркнуть, что представленные данные позволяют существенно облегчить работу не только практического врача, но и фармацевтических компаний. Дело в том, что в настоящее время на отечественный рынок все чаще выходят фирмы, изготавливающие воспроизведенные препараты или дженерики. В отличие от фармацевтических компаний, производящих 1–2 оригинальных антидепрессанта (бренда), эти фирмы могут располагать целой линейкой, состоящей из 5–6 медикаментозных средств рассматриваемого класса. Их правильное позиционирование невозможно без сравнительной оценки показаний препаратов при различных депрессиях. Очевидно, что базой для подобной оценки могут служить представленные рекомендации.

Возьмем к примеру компанию Actavis, производящую три СИОЗС: опру (циталопрам), актапароксетин (пароксетин), депрефолт (сертралин); и два препарата «двойного» действия: эфевелон (венлафаксин), миртазонал (миртазапин). Изложенные выше данные позволяют сформулировать следующие рекомендации для назначения представителей этой линейки антидепрессантов.

Эфевелон обнаруживает наибольшее число показаний (табл. 4).

Таблица 4

СДМ, депрессивные синдромы и показания для эфевелона (венлафаксина)*

Депрессивные синдромы	СДД	СДН	СДС
тяжелые *	+	+	+
среднетяжелые			
с заторможенностью и апатией (14) **	+	+	-
с негативной аффективностью (15) **	+	+	-
с позитивной аффективностью (15) *	-	+	+
тоскливые *	-	+	+
соматизированные *	-	+	+
деперсонализационные **	+	+	-
тревожно-апатические **	+		+
легкие			
с тревогой и ажитацией (14) *	-	-	+
тревожные *	-	-	+
астенические	-	+	-
адинамические	-	+	-
апатические	+	-	-
ангедонические	+	-	-

Примечания: здесь и далее в табл. 5–8 * – обозначены основные показания, ** – дополнительные.

Среди них основные: 1) использование в высоких суточных дозах при тяжелых депрессиях (с симптомами всех трех СДМ); 2) использование в средних дозах – при среднетяжелых с проявлениями СДН и СДС (с позитивной аффективностью, тоскливые, соматизированные); 3) использование в низких дозах – при легких с симптомами СДС (с тревогой и ажитацией, тревожные). Кроме того, в высоких дозировках венлафаксин можно использовать для замены (дополнительные показания) отсутствующих или недостаточно представленных в настоящее время препаратов для лечения депрессивных состояний с симптомами СДД и СДС (тревожно-апатические) или СДД и СДН (с заторможенностью и апатией, негативной аффективностью, деперсонализационные депрессии).

Основных показаний у миртазонала значительно меньше, чем у венлафаксина, а дополнительные – отсутствуют (табл. 5).

Так, препарат показан, прежде всего, при лечении среднетяжелых депрессий с симптомами СДН и СДС (с позитивной аффективностью, тоскливые, соматизированные). Однако, при этих депрессивных состояниях миртазонал в силу некоторых особенностей механизма действия (способность препарата блокировать H_1-гистаминовые, серотониновые рецепторы типа 2С и 3, а также частичный агонизм к каппа-3-опиоидным рецепторам) является вполне достойной альтернативой венлафаксину.

Переходя теперь к трем СИОЗС, укажем, что меньше всего показаний у опры (табл. 6).

Этот селективный антидепрессант предназначен для лечения легких депрессий с симптомами СДС (с тревогой и ажитацией, тревожные). При этом основные преимущества препарата связаны не столько с его эффективностью, сколько с переносимостью.

Таблица 5

СДМ, депрессивные синдромы и показания к назначению миртазонала (миртазапин)

Депрессивные синдромы	СДД	СДН	СДС
тяжелые	+	+	+
среднетяжелые			
с заторможенностью и апатией (14)	+	+	-
с негативной аффективностью (15)	+	+	
с позитивной аффективностью (15) *	-	+	+
тоскливые *	-	+	+
соматизированные *	-	+	+
деперсонализационные	+	+	-
тревожно-апатические	+		+
легкие			
с тревогой и ажитацией (14)	-	-	+
тревожные	-	-	+
астенические	-	+	-
адинамические	-	+	-
апатические	+	-	-
ангедонические	+	-	-

Таблица 6

СДМ, депрессивные синдромы и показания к назначению опры (циталопрам)

Депрессивные синдромы	СДД	СДН	СДС
тяжелые	+	+	+
среднетяжелые			
с заторможенностью и апатией (14)	+	+	-
с негативной аффективностью (15)	+	+	
с позитивной аффективностью (15)	-	+	+
тоскливые	-	+	+
соматизированные	-	+	+
деперсонализационные	+	+	-
тревожно-апатические	+		+
легкие			
с тревогой и ажитацией (14) *	-	-	+
тревожные *	-	-	+
астенические	-	+	-
адинамические	-	+	-
апатические	+	-	-
ангедонические	+	-	-

Основные показания актапароксетина те же, что и у опры (табл. 7).

Этот антидепрессант предназначен, прежде всего, для лечения легких депрессий с симптомами СДС (с тревогой и ажитацией, тревожные). Однако у актапароксетина в силу особенностей механизма действия (вторичное фармакологическое свойство, позволяющее ингибировать обратный захват норад-

Таблица 7

СДМ, депрессивные синдромы и показания к назначению актапароксетина (пароксетин)

Депрессивные синдромы	СДД	СДН	СДС
тяжелые	+	+	+
среднетяжелые			
с заторможенностью и апатией (14)	+	+	-
с негативной аффективностью (15)	+	+	
с позитивной аффективностью (15)	-	+	+
тоскливые	-	+	+
соматизированные	-	+	+
деперсонализационные	+	+	-
тревожно-апатические	+		+
легкие			
с тревогой и ажитацией (14) *	-	-	+
тревожные *	-	-	+
астенические **	-	+	-
адинамические **	-	+	-
апатические	+	-	-
ангедонические	+	-	-

Таблица 8

СДМ, депрессивные синдромы и показания к назначению депрефолта (сертралин)

Депрессивные синдромы	СДД	СДН	СДС
тяжелые	+	+	+
среднетяжелые			
с заторможенностью и апатией (14)	+	+	-
с негативной аффективностью (15)	+	+	-
с позитивной аффективностью (15)	-	+	+
тоскливые	-	+	+
соматизированные	-	+	+
деперсонализационные	+	+	-
тревожно-апатические **	+		+
легкие			
с тревогой и ажитацией (14) *	-	-	+
тревожные *	-	-	+
астенические	-	+	-
адинамические	-	+	-
апатические **	+	-	-
ангедонические **	+	-	-

реналина) есть и дополнительные показания. Этот препарат, как о том уже упоминалось выше, может до некоторой степени (используются вторичные фармакологические свойства препарата) заменять селективные антидепрессанты (мапротилин и миансерин), предназначенные для лечения легких депрессий с симптомами СДН (астенические, адинамические). Это дополнительное показание актапароксетина существенно расширяет возможности линейки препаратов в целом.

Последний из СИОЗС, входящий в линейку препаратов – депрефолт (табл. 8).

Основные показания у этого антидепрессанта те же, что у опры и актапароксетина. Однако за счет дополнительных показаний, связанных с упоминавшимся выше вторичным фармакологическим свойством достаточно слабо ингибировать обратный захват дофамина, депрефолт способен существенно расширить возможности рассматриваемой линейки антидепрессантов. Действительно, при таком использовании препарат способен выступить в роли отсутствующих в настоящее время медикаментозных средств, чье двойное действие направлено на купирование депрессий, протекающих с симптомами СДД и СДС (тревожно-апатические). Кроме того, депрефолт представляется эффективным конкурентом тианептина, восполняющего дефицит дофамина, хотя и непрямым образом. Иными словами препарат может применяться при лечении легких депрессий с симптомами СДД (апатические, ангедонические).

Таким образом, представленная линейка препаратов фирмы Actavis (опра, актапароксетин, депрефолт, эфевелон, миртазонал) вполне перекрывает все имеющиеся в настоящее время синдромы-мишени. Этот вывод имеет существенное практическое значение, поскольку может быть использован как в повседневной работе организаторов здравоохранения, так и сотрудников самой фармацевтической компании.

Завершая настоящую публикацию, следует отметить, что рассмотренный подход к дифференциации синдромов-мишеней и антидепрессантов не выходит за рамки некоторых современных тенденций в отечественной психиатрии. Действительно, в нашей стране все чаще появляются работы, анализирующие эффективность препаратов с позиций функциональной психопатологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Ромасенко Л.В. и соавт. Терапия депрессий, протекающих с соматовегетативными расстройствами: перспективы применения милнаципрана // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т. 6, № 1. http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/
2. Дробижев М.Ю. Синдромы дефицита моноаминов и выбор антидепрессанта (на модели дулоксетина) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 28–32.
3. Дробижев М.Ю. Эффективность коаксила. Sine ira et studio // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 37–42.
4. Дробижев М.Ю., Макух Е.А. Депрессии у больных, наблюдающихся врачами разных специальностей в общей медицине // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 26–29.
5. Дробижев М.Ю., Мухин А.А. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: возможности выбора (комментарии к работам Thase и соавт.) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т. 6, № 1. http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/
6. Дубницкая Э.Б., Андрющенко А.В. Опыт применения иксела при терапии непсихотических тревожных депрессий // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 8, № 4. http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/
7. Иванов М.В., Банщиков Ф.Р., Кильдеев В.В. Опыт применения эфевелона при лечении тревожно-депрессивных расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 8, № 6. http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/
8. Иванов С.В. Результаты применения коаксила при терапии 414 пациентов с депрессивным эпизодом в условиях клинической практики (открытое мультицентровое наблюдение) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 18–22.
9. Иванов С.В. Симбалта (дулоксетин) в терапии депрессивных расстройств. Психиатрия и психофармакотерапия. – 2007. – Т. 9, № 1. http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/
10. Козырев В.Н., Зеленина Е.В., Лебедева О.И. Эффективность и переносимость препарата Эфевелон (венлафаксин) при терапии депрессивных расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2007. – Т. 9, № 2. http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/
11. Машковский М.Д., Андреева Н.И., Полежаева А.И. Фармакология антидепрессантов. – М.: Медицина, 1983. – 240 с.
12. Международная классификация болезней МКБ-10. Электронная версия. http://www.mkb10.ru
13. Мосолов С.Н. Клинико-фармакологические свойства современных антидепрессантов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – Т. 1 (Приложение). – С. 3–11.
14. Мосолов С.Н. (Ред.). Справочное руководство по психофармакологии. Психофармакологические и противоэпилептические препараты, разрешенные к применению в России: 2-е изд. – М.: БИНОМ, 2004.
15. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 432 с.
16. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». – Москва, Россия http://www.vidal.ru/vidal_main/doc_5982.htm
17. Терзич О., Реболь В. Эффективность и безопасность препарата Мирзатен при лечении большого депрессивного эпизода // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 11, № 2. http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/

18. Barbui C., Hotopf M. Forty years of antidepressant drug trials // Acta Psychiatr Scand. – 2001. – Vol. 104. – P. 92–95.

19. Baldomero E.B., Ubago J.G., Cercys C.L. et al. Venlafaxine extended release versus conventional antidepressants in the remission of depressive disorders after previous antidepressant failure: ARGOS study // Depress. Anxiety. – 2005. – Vol. 22, N 2. – P. 68–76.

20. Benkert O., Grunder G., Wetzel H., Hackett D. A randomized, double-blind comparison of a rapidly escalating dose of venlafaxine and imipramine in inpatients with major depression and melancholia // J. Psychiatr. Res. – 1996. – Vol. 30, N 6. – P. 441–451.

21. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. http://en.wikipedia.org/wiki/Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.

22. Geddes J.R., Freemantle N., Mason J. et al. SSRI for depression (Cochrane review) // Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.

23. Hansen R.A., Gartlehner G., Lohr K.N. et al. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder // Ann. Intern. Med. – 2005. – Vol. 20, N 143(6). – P. 415–426.

24. Masson-Pevet M., Recio J., Guerrero H.Y. et al. Effects of to melatonin analogues, S-20098 and S-20928, on melatonin receptors in the pars tuberalis of the rat // J. Pineal Res. – 1998. – Vol. 25. – P. 172–176.

25. Mbaya P. Safety and efficacy of high dose of venlafaxine XL in treatment resistant major depression // Hum. Psychopharmacol. – 2002. – Vol. 17, N 7. – P. 335–339.

26. Millan M.J., Gobert A., Lejeune F. et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine 2c receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2003. – Vol. 306. – P. 954–964.

27. Naylor C.D. Grey zones of clinical practice: some limits to evidence-based medicine // Lancet. – 1995. – Vol. 345. – P. 840–842.

28. Praag van H.M. 5-HT and the functional approach // Biol. Psychiatry. – 1987. – Vol. 22, N 12. – P. 1503–1504.

29. Praag van H.M., Asnis G.M., Kahn R.S. et al. Nosological tunnel vision in biological psychiatry. A plea for a functional psychopathology // Ann. NY Acad. Sci. – 1990. – Vol. 600. – P. 501–510.

30. Rossini D., Serretti A., Franchini L. et al. Sertraline versus fluvoxamine in the treatment of elderly patients with major depression: a double-blind, randomized trial // J. Clin. Psychopharmacol. – 2005. – Vol. 25, N 5. – P. 471–475.

31. Rossini D., Serretti A., Franchini L. et al. Сертралин в сравнении с флувоксамином при лечении пожилых пациентов с большой депрессией (расширенный реферат) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2007. – Vol. 9, N 1. http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/

32. Rossini D., Serretti A., Franchini L. et al. Феварин в сравнении с сертралином при лечении пожилых пациентов с большой депрессией: двойное слепое рандомизированное исследование (реферат) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 8, № 5. http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/

33. Rouillon F., Warner B., Pezous N., Bisserbe J.C. Эффективность милнаципрана в профилактике рецидивов депрессии: 12-месячное плацебо-контролируемое исследование (расширенный реферат) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 8, № 1. http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/

34. Rush A., Bose A. Эсциталопрам в клинической практике (результаты открытого натуралистического исследования) (расширенный реферат) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2005. – Т. 7, № 6. http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/

35. Schreiber S., Rigai T., Katz Y., Pick C.G. The antinociceptive effect of mirtazapine in mice is mediated through serotonergic, noradrenergic and opioid mechanisms // Brain Res. Bull. – 2002. – Vol. 30. – Suppl. 58, N 6. – P. 601–605.

36. Stahl S.M. Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications, 2-nd ed. – Cambridge: Cambridge university press, 2005. – 601 p.

37. Stahl S.M., Grady M.M., Moret C., Briley M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants // CNS Spectr. – 2005. – Vol. 10, N 9. – P. 732–747.

Данилов Д.С.
Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

Антидепрессанты – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: взгляд через призму 30-летней истории

На основании анализа данных литературы впервые подробно систематизированы основные этапы создания и введения в клиническую практику антидепрессантов – ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН). Описаны теоретические предпосылки для их появления. В историческом контексте проанализирована оценка эффективности терапии депрессии препаратами этой группы на этапе клинических испытаний и в постмаркетинговый период. Рассмотрены причины временного введения ограничений для их широкого использования. Представлены данные о создании новых представителей антидепрессантов – ИОЗСН.

Ключевые слова: *антидепрессанты; ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; антидепрессанты «двойного» механизма действия; венлафаксин; милнаципран; дулоксетин; дезвенлафаксин; левомилнаципран; кловоксамин; сибутрамин; история психофармакологии; история психофармакотерапии.*
Контакты*: Дмитрий Сергеевич Данилов;* ***clinica2001@inbox.ru***
Для ссылки: *Данилов Д.С. Антидепрессанты – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: взгляд через призму 30-летней истории. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):4–12.*

Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants: a look through the prism of their 30-year history

Danilov D.S.
S.S. Korsakov Clinic of Psychiatry, University Clinical Hospital Three, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021

Based on the data available in the literature, the author has first systematized in detail the main stages of the design and clinical introduction of serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) antidepressants. Theoretical prerequisites for their emergence are described. The evaluation of the efficiency of depression therapy with drugs of this group in clinical trials and post-marketing studies is analyzed in the historical context. The reasons for temporary restrictions on their wide use are considered. There are data on the design of novel representatives of SNRI antidepressants.

Key words: *antidepressants; serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; dual-action antidepressants; venlafaxine; milnacipran; duloxetine; desvenlafaxine; levomilnacipran; clovoxamine; sibutramine; history of psychopharmacology; history of psychopharmacotherapy.*
Contact: *Dmitry Sergeevich Danilov;* ***clinica2001@inbox.ru***
For reference: *Danilov DS. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants: a look through the prism of their 30-year history. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;10(4):4–12.*
DOI*: 10.14412/2074-2711-2018-4-4-12*

Эмпирическое установление в середине XX в. антидепрессивной активности имипрамина и изучение его нейрохимических эффектов привели к последовательному созданию антидепрессантов, действие которых объясняется угнетением обратного захвата моноаминов. Вслед за появлением трициклических антидепрессантов (50–60-е гг.), которые, кроме влияния на обратный захват серотонина, норадреналина и дофамина, действуют на различные подтипы нейрорецепторов, последовательно целенаправленно были созданы: ингибиторы обратного захвата норадреналина (60-е гг.); ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина (70-е гг.); ингибиторы обратного захвата серотонина (70-е гг.); ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН, 80-е гг.); антидепрессанты «тройного» действия (наши дни), блокирующие обратный захват серотонина, норадреналина и дофамина, но, в отличие от трициклических антидепрессантов, прямо не влияющие на нейрорецепторы (табл. 1). Эволюция различных групп ингибиторов обратного захвата моноаминов традиционно объясняется стремлением исследователей к созданию новых средств, выгодно отличающихся от своих предшественников теми или иными характеристиками клинической активности. Важную роль при этом, конечно, сыграла заинтересованность фармацевтических компаний.

В конце XX – начале XXI в. широко распространилось мнение о клиническом преимуществе двух групп ингибиторов обратного захвата моноаминов – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ИОЗСН –

Таблица 1. *Этапы создания нейрохимических групп антидепрессантов, антидепрессивное действие которых объясняется исключительно ингибированием обратного захвата моноаминов*

Группа	Период создания	Представители
Ингибиторы обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина, обладающие прямым сродством ко многим типам нейрорецепторов, – трициклические антидепрессанты	50-е гг. XX в.	Имипрамин, кломипрамин, амитриптилин и др.
Ингибиторы обратного захвата норадреналина	60-е гг. XX в.	Ребоксетин[1], эдивоксетин[1], атомоксетин[2]
Ингибиторы обратного захвата дофамина	60-е гг. XX в.	Аминептин[3]
Ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина	70-е гг. XX в.	Бупропион[1,4]
Ингибиторы обратного захвата серотонина	70-е гг. XX в.	Флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и др.
ИОЗСН	80-е гг. XX в.	Венлафаксин, милнципран, дулоксетин, дезвенлафаксин, левомилнципран
Ингибиторы обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина, лишенные других видов прямой нейрохимической активности[5,6]	Первое десятилетие XXI в. – настоящее время	Амитифадин[7]

[1]В России в настоящее время не используется. [2]В России применяется для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. [3]Создан компанией Servier и некоторое время применялся во Франции для лечения депрессии, но затем был запрещен из-за наблюдения случаев гепатотоксичности и злоупотребления, в настоящее время продолжается изучение его клинических эффектов. [4]Ряд исследователей относит его к группе ингибиторов обратного захвата дофамина. [5]В настоящее время активно разрабатываются новые представители этой группы антидепрессантов. [6]Некоторые ингибиторы обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина, например тезофензин, испытываются в качестве средств для лечения ожирения. [7]В настоящее время проходит III фазу клинических испытаний при лечении депрессии.

перед другими группами антидепрессантов. Это привело к тому, что в XXI в. СИОЗС и ИОЗСН заняли прочные позиции в терапии депрессии и стали применяться гораздо чаще, чем антидепрессанты иных нейрохимических групп, хотя такая закономерность наблюдалась не повсеместно, например в Германии в 2004–2005 гг. внушительной части больных депрессией (около 25%) назначали гетероциклические антидепрессанты. Во многих клинических рекомендациях и фундаментальных руководствах СИОЗС и ИОЗСН были названы средствами первого ряда при лечении больных депрессией. В связи с этим представляет интерес анализ истории их введения в практику, изучения эффектов и появления предпосылок для дальнейших психофармакологических исследований. Такой исторический экскурс полезен не только с общепознавательных позиций, но и для лучшего понимания современного состояния терапии психических расстройств, а также в связи с тем опытом, который может быть из этой истории извлечен.

Создание первых представителей ИОЗСН

История создания ИОЗСН началась во второй половине 70-х гг. XX в. В этот период были получены данные о соединении DU23811 (кловоксамин) [1]. Оно было синтезировано в Нидерландах фармацевтической компанией Duphar. Оказалось, что кловоксамин оказывает антидепрессивное действие, и в конце 70-х гг. его стали называть «новым антидепрессантом» [1]. Клинические эффекты этого соединения объясняли способностью ингибировать обратный захват серотонина и норадреналина при отсутствии влияния на другие нейрохимические системы. Примерно в это же время Duphar синтезировала еще одно средство (DU23000), близкое по химической структуре к кловоксамину, которое в дальнейшем получило название «флувоксамин» [2]. Благодаря перечисленным достижениям Duphar в области психофармакологии в 1980 г. классификация антидепрессантов претерпела изменение в виде выделения новых для того периода групп – ИОЗСН (кловоксамин) и СИОЗС (флувоксамин). В начале 80-х гг. специалисты, изучавшие эффекты кловоксамина, поддержали точку зрения о перспективности создания новых антидепрессантов с инновационным «двойным» нейрохимическим механизмом действия. Хотя кловоксамин так и не был зарегистрирован в качестве лекарственного средства, его создание послужило толчком для дальнейшего развития фармакологии ИОЗСН.

Первые представители ИОЗСН, которые затем стали широко использоваться в клинической практике, – венлафаксин, милнципран и дулоксетин – появились в результате целенаправленных исследований, проводившихся фармацевтическими компаниями. 80-е гг. XX в. отмечены активными поисками соединений, одновременно блокирующих обратный захват серотонина и норадреналина, но лишенных способности воздействовать на различные подтипы нейрорецепторов. Такой поиск во многом определяла точка зрения известного нидерландского психиатра H. van Praag [3] о том, что ИОЗСН могут быть более эффективными, чем антидепрессанты, влияющие на один из подтипов моноаминергической системы. Она обосновывалась тем, что одновременное воздействие на обратный захват серотонина и норадреналина будет способствовать более обширному влиянию на патогенетические механизмы депрессии, чем воздействие на обратный захват только моноамина. Таким образом, в тот период две теории патогенеза депрессии, сформулированные в 1965 г. американским психиатром J. Schildkraut (норадреналинергическая) и в 1969 г. советским

психофармакологом И.П. Лапиным (серотонинергическая), фактически были объединены в одну моноаминергическую теорию. Предполагалось, что терапия ИОЗСН будет так же эффективна, как терапия трициклическими антидепрессантами – ТЦА (за счет влияния на обратный захват двух моноаминов), и так же хорошо переноситься, как лечение СИОЗС (благодаря отсутствию прямого воздействия на различные нейрорецепторы). Это предположение представлялось важным, поскольку в то время уже распространялось мнение о том, что СИОЗС менее эффективны, чем ТЦА (особенно при тяжелых депрессиях), хотя переносятся гораздо лучше. Сочетание в механизме нейрохимической активности ИОЗСН одновременного влияния на серотонинергическую и норадреналинергическую системы (в отличие от антидепрессантов, влияющих только на одну из них) и отсутствие прямого воздействия на немоноаминергические нейромедиаторные системы (в отличие от ТЦА и некоторых других антидепрессантов, наделенных таким эффектом) определило то, что в конце 90-х гг. XX в. – начале XXI в. в классификациях психотропных средств ИОЗСН стали обозначать как антидепрессанты самого нового поколения, или «двойного» нейрохимического действия.

В 80-е гг. XX в. примерно одновременно американская фармацевтическая компания Wyeth и французская Pierre Fabre создали средства Wy-45,030 и F2207. Результаты первых экспериментальных исследований их нейрохимической активности и клинического действия были представлены в 1984–1985 гг. в периодической печати и на ежегодных собраниях авторитетных научных сообществ. Они свидетельствовали о том, что Wy-45,030 и F2207 ингибируют обратный захват серотонина и норадреналина и проявляют антидепрессивную активность. Вскоре Wy-45,030 и F2207 получили названия «венлафаксин» и «милнаципран». В первой половине 90-х гг. появились сообщения о новом экспериментальном соединении LY248686, созданном американской фармацевтической компанией Eli Lilly [4]. В условиях эксперимента было установлено, что оно ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина [4]. LY248686 сразу стали рассматривать как потенциальный антидепрессант [4], получивший затем название «дулоксетин».

Прежде чем остановиться на изучении эффектов венлафаксина, милнаципрана и дулоксетина, фармацевтические компании исследовали свойства многих экспериментальных соединений. Так, в 80-е гг. XX в. изучались эффекты Wy-45,881 (Wyeth), созданию милнаципрана предшествовали исследования активности ряда дериватов циклопропана (Pierre Fabre). В качестве возможных антидепрессантов, ингибирующих обратный захват моноаминов, рассматривались McN-5558, McN-5652-Z, тетрагидротиенопиридин и другие экспериментальные соединения. В конце 80-х гг. до создания дулоксетина изучались эффекты соединения LY227942 – рацемической смеси двух энантиомеров (Eli Lilly) [4]. Оказалось, что правовращающий энантиомер LY248686 обладает несколько большей потентностью к переносчикам моноаминов, чем левовращающий LY248685 [4]. Поэтому LY248686 посчитали более перспективным, и на его основе был создан антидепрессант дулоксетин, а LY248685 тщательно изучать не стали.

В тот период Wyeth и Pierre Fabre не озадачились решением вопроса о рациональности выделения наиболее нейрохимически активных оптических изомеров соединений Wy-45,030 и F2207, и венлафаксин и милнаципран были введены в практику в виде рацемических смесей их правовращающих (Wy-45,651, F2696) и левовращающих (Wy-45,655, F2695) стереоизомеров.

В 80–90-е гг. XX в. к группе ИОЗСН, кроме кловоксамина, венлафаксина, милнаципрана и дулоксетина, часто относили сибутрамин. Первые сообщения о нем как о новом антидепрессанте (экспериментальное название – BTS-54524) были опубликованы английской фармацевтической компанией Boots во второй половине 80-х гг. Сразу было показано, что клинические эффекты сибутрамина реализуются благодаря ингибированию обратного захвата серотонина и норадреналина (и дофамина – слабо). В дальнейшем было установлено, что эффекты сибутрамина отчасти развиваются в результате нейрохимической активности его основных метаболитов – BTS-54505 и BTS-54354 [5]. В начале 90-х гг. появились данные о значительной потере массы тела у больных ожирением, применявших сибутрамин, и внимание исследователей сосредоточилось на изучении этого терапевтического эффекта, а интерес к антидепрессивному действию сибутрамина угас. В 1997 г. в США и в 1999 г. в Европе сибутрамин был зарегистрирован в качестве средства, снижающего массу тела. Однако в 2010–2011 гг. из-за развития у некоторых больных сердечно-сосудистых осложнений его использование было запрещено. Тем не менее изучение эффектов сибутрамина продолжается, а в номенклатуре лекарственных средств он по-прежнему относится к группе ИОЗСН.

Оценка эффективности терапии депрессии в клинических испытаниях

Результаты клинических испытаний венлафаксина, милнаципрана и дулоксетина показали, что они обладают антидепрессивным эффектом, хорошей переносимостью и высокой безопасностью. В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), проведенных в 80–90-е гг. прошлого века, было установлено, что терапия венлафаксином и милнаципраном в большей степени, чем плацебо, ослабляет симптомы депрессии. Такие же данные были получены при испытаниях дулоксетина во второй половине 90-х гг. – начале первого десятилетия XXI в. Интересно, что в клинических испытаниях был показан дозозависимый эффект милнаципрана: с повышением дозы с 50 до 200 мг/сут его эффективность возрастает [6]. Оказалось, что эффективность милнаципрана в дозе 50 мг/сут не отличается от таковой плацебо, и лишь его применение в дозе ⩾100 мг/сут сопровождается развитием клинически значимого эффекта. Этот факт отчасти объясняет возникшие разногласия в оценке степени выраженности антидепрессивного действия милнаципрана.

В большинстве клинических испытаний были получены данные о сопоставимой эффективности ИОЗСН и ТЦА и лучшей переносимости ИОЗСН. Однако результаты некоторых исследований все же свидетельствовали о том, что эффективность ИОЗСН ниже, чем ТЦА (в некоторых исследованиях это было связано с использованием низких доз ИОЗСН). Наиболее ярко это проявилось при оценке действия милнаципрана. Например, по данным E. Leinonen и соавт. [7], милнаципран в дозе 200 мг/сут менее эффективен, чем кломипрамин в дозе 150 мг/сут. Результаты двух других исследований показали, что милнаципран в дозе 50 мг/сут

не столь эффективен, как амитриптилин в дозе 150 мг/сут [6, 8]. Еще в одном исследовании установлено, что такая же выраженность терапевтического эффекта, которая наблюдается при применении амитриптилина в дозе 150 мг/сут, достигается и при использовании милнаципрана, но только в дозе 200 мг/сут [6].

В клинических испытаниях при сравнении эффективности ИОЗСН и СИОЗС были получены противоречивые данные. Так, результаты одного исследования свидетельствовали о равной эффективности милнаципрана в дозе 300 мг/сут и флувоксамина в дозе 200 мг/сут [9]. В другой работе было установлено, что эффективность милнаципрана в дозе 100 мг/сут ниже таковой флуоксетина в дозе 20 мг/сут [10]. Результаты метаанализа, опубликованные за год до введения милнаципрана в клиническую практику, показали, что этот ИОЗСН в дозе 100 мг/сут более эффективен, чем флуоксетин в дозе 20 мг/сут и флувоксамин в дозе 200 мг/сут [11]. Несмотря на противоречивость оценок эффективности терапии ИОЗСН и СИОЗС, результаты всех исследований свидетельствовали о том, что ИОЗСН переносятся так же хорошо, как и СИОЗС.

Таким образом, к моменту начала использования в клинической практике первых ИОЗСН результаты сравнения эффективности этих антидепрессантов и ТЦА или СИОЗС были скудными и противоречивыми. В 1998 г. в обзоре, посвященном милнаципрану, высказывалось мнение, что, несмотря на появление новых поколений антидепрессантов (в том числе ИОЗСН), ТЦА все еще остаются средствами первого ряда при лечении депрессии [12]. При противопоказаниях к их применению рекомендовалось использовать антидепрессанты других групп с хорошо «задокументированными» эффективностью и переносимостью, к которым, по мнению авторов, ИОЗСН (на тот момент) не относились.

Регистрация государственными органами – регуляторами фармацевтического рынка и введение ограничений для использования

На основании данных, полученных в клинических испытаниях, в 1993 г. венлафаксин был зарегистрирован в качестве антидепрессанта государственными органами – регуляторами фармацевтического рынка западноевропейских стран и США. Милнаципран стал применяться для лечения депрессии в Западной Европе в 1997 г. [13]. Его использование в качестве антидепрессанта в США одобрено не было. Дулоксетин был официально разрешен для лечения депрессии в Западной Европе и США в 2004 г. Постепенно ИОЗСН начали завоевывать фармацевтические рынки других регионов. В 2006 г. милнаципран применялся уже в 34 странах. В 2009 г. он был зарегистрирован в США, но не как антидепрессант, а как средство для лечения фибромиалгии. В таком же качестве он стал использоваться в Австралии [14].

В настоящее время в России группа ИОЗСН представлена тремя антидепрессантами – венлафаксином, милнаципраном и дулоксетином. К сожалению, отечественные специалисты смогли познакомиться с клиническими эффектами ИОЗСН позже (особенно в случае венлафаксина), чем психиатры Западной Европы и США. Первым ИОЗСН, доступным для использования в нашей стране, стал оригинальный препарат милнаципрана, производимый Pierre Fabre. Он был зарегистрирован в России в 2000 г. Тогда же коллектив сотрудников НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, Научного центра психического здоровья, Московского НИИ психиатрии и кафедры психиатрии с курсом психофармакологии ФУВ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова представил результаты первого открытого исследования эффективности милнаципрана при лечении депрессии в России [15, 16].

Путь венлафаксина в России был более тернистым. Он стал применяться только в 2005 г. в виде генерика, производимого венгерской фармацевтической компанией Egis [17]. Годом позже отечественные специалисты начали использовать генерический препарат венлафаксина ирландской фармацевтической компании Actavis [18]. Первое мультицентровое исследование эффективности венлафаксина было проведено в России в 2006 г., в нем участвовали исследователи из 21 психиатрического учреждения [19].

Оригинальный препарат дулоксетина был разрешен для применения в России одновременно с одобрением его применения в Западной Европе и США – в 2004 г. Одно из первых отечественных исследований эффективности дулоксетина при депрессии было проведено в Московском НИИ психиатрии профессором О.П. Вертоградовой и научным сотрудником О.В. Моисейчевой в 2006–2009 гг. [20].

После начала использования ИОЗСН в клинической практике произошел еще ряд событий, связанных с официальным ограничением широкого применения некоторых представителей этой группы. К началу XXI в. стало известно, что использование венлафаксина у некоторых больных сопровождается развитием сердечно-сосудистых осложнений – артериальной гипертензии (АГ) и аритмий [21]. В связи с этим в середине первого десятилетия XXI в. органы-регуляторы фармацевтического рынка некоторых стран, в частности Великобритании, внесли изменения в инструкцию по применению венлафаксина, обозначив, что терапия этим препаратом противопоказана пациентам с гипертонической болезнью, заболеваниями сердца и электролитными нарушениями [22]. Однако уже через несколько лет, после более тщательного изучения связи между приемом венлафаксина и развитием сердечно-сосудистых осложнений, эти ограничения были смягчены. Среди противопоказаний к использованию венлафаксина остались только неконтролируемая АГ и высокий риск развития аритмий [22]. В начале XXI в. активно обсуждалась проблема высокой летальности, связанной с передозировкой венлафаксина [21].

К концу первого десятилетия XXI в. были получены доказательства того, что риск развития смертельно опасных последствий при применении венлафаксина не так высок, как предполагали ранее [22, 23]. Несмотря на это, в некоторых странах, в частности в Великобритании, венлафаксин является всего лишь антидепрессантом второго ряда. Его применение было рекомендовано при неэффективности, как считалось, более безопасных средств (прежде всего СИОЗС). В некоторых локальных клинических рекомендациях, например в Новой Зеландии, венлафаксин и вовсе был отнесен к антидепрессантам третьего ряда [21, 24, 25].

В начале XXI в. был введен ряд ограничений для широкого использования ИОЗСН из-за появления данных о повышенном риске суицида при такой терапии. Впрочем, обсуждение этой проблемы не стало уникальным для ИОЗСН, поскольку в различные периоды эта дискуссия коснулась представителей многих других групп антидепрес-

сантов (например, СИОЗС). В августе 2003 г. Wyeth предупредила, что лечение венлафаксином детей и подростков младше 18 лет чаще усиливает суицидальные мысли и враждебность по сравнению с плацебо. В 2004 г. о такой взаимосвязи сообщили органы-регуляторы фармацевтического рынка, например Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (**F**ood and **D**rug **A**dministration, FDA). В 2006 г. это предупреждение было распространено на больных в возрасте 18–26 лет. Во второй половине первого десятилетия XXI в. появились данные о том, что взрослые больные депрессией, лечившиеся венлафаксином, чаще предпринимали попытку суицида, чем пациенты, принимавшие СИОЗС [26, 27]. Однако исследователи отметили, что такая закономерность могла быть связана с тем, что психическое состояние этих больных изначально было более тяжелым, чем пациентов, которые принимали СИОЗС [26, 27]. В исследованиях последующих лет не выявлено связи между повышенным риском суицида и применением венлафаксина у взрослых, а, напротив, показано ослабление проявлений суицидального поведения по мере нивелирования симптомов депрессии.

История изучения риска суицидального поведения при применении милнципрана и дулоксетина менее богата событиями. В 2009 г. в одном из зарубежных изданий А.С. Аведисова и другие сотрудники НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского опубликовали результаты первого исследования зависимости между риском суицидального поведения и применением милнципрана [28]. Авторы не выявили повышения риска суицида при лечении этим ИОЗСН, а, напротив, показали, что по мере развития антидепрессивного эффекта происходит ослабление проявлений суицидального поведения. Результаты этого российского исследования вскоре получили международное признание [29]. В метаанализе РКИ, посвященных изучению клинических эффектов дулоксетина, также не выявлено связи между его приемом и повышением риска суицида [30].

Изучение эффективности терапии депрессии на постмаркетинговом этапе

После начала использования ИОЗСН в клинической практике продолжалось изучение особенностей их клинического действия. Проводились новые РКИ, их результаты, наряду с прежними данными, анализировались в обобщающих статистических исследованиях (метаанализы, систематические обзоры), публиковались аналитические обзоры. В это время широко распространилось мнение, что применение ИОЗСН так же эффективно, как и ТЦА. Данные сравнения эффективности терапии ИОЗСН и СИОЗС были более противоречивыми. В большей части обобщающих статистических исследований было показано, что по эффективности ИОЗСН превосходят СИОЗС. Однако результаты некоторых обобщающих статистических исследований свидетельствовали о том, что лечение ИОЗСН и СИОЗС оказывает одинаковое действие [31, 32]. Эти данные фактически развенчивали гипотезу о том, что антидепрессанты, воздействующие на несколько нейромедиаторных систем, априорно должны быть более эффективны, чем антидепрессанты, влияющие на одну нейромедиаторную систему.

Анализ исторических данных свидетельствует не только о противоречивости сравнительных оценок эффективности ИОЗСН и СИОЗС, но и о бурной дискуссии, разгоревшейся по этому вопросу, что ярко иллюстрирует проблему заинтересованности фармацевтических компаний в получении необходимых им результатов. В 2001 г. British Journal Psychiatry опубликовал результаты метаанализа, которые показали б**о**льшую эффективность (по частоте достижения состояния ремиссии) венлафаксина (в дозе >75 мг/сут), чем СИОЗС [33]. Все РКИ, включенные в него, были проведены при поддержке Wyeth. В 2004 г. в этом же издании появился критический комментарий специалиста из калифорнийского университета H. Kavirajan [34]. Автор, отмечая, что результаты метаанализа получили широкую известность, доказывал, что их нельзя считать корректными из-за методических недочетов, допущенных при его проведении. В 2006 г. данные метаанализа, проведенного при поддержке датской фармацевтической компании Lundbeck, продемонстрировали, что применение самого последнего представителя СИОЗС – эсциталопрама – так же эффективно (степень ослабления депрессивной симптоматики, частота достижения уровня «респонса» и состояния ремиссии), как и использование венлафаксина [35]. Примечательно, что в начале XXI в. в ходе опроса большинство французских психиатров-практиков высказали мнение о том, что эффективность венлафаксина и милнципрана (в рекомендованных для использования дозах) ниже, чем ТЦА и некоторых СИОЗС [36]. В 2013 г. известный американский психофармаколог S. Stahl в одном из последних изданий руководства по психофармакологии указал на противоречивость сравнительных оценок эффективности терапии ИОЗСН и СИОЗС.

Описанные разногласия могли бы быть разрешены (как это иногда происходит) с помощью оценки эффективности терапии ИОЗСН и терапии ТЦА или СИОЗС в независимых (как принято считать) систематических Кокрейновских обзорах. Результаты таких обзоров, посвященных сравнению милнципрана, дулоксетина с СИОЗС или ТЦА при купирующей терапии депрессии, были представлены в 2009 и 2012 гг. Их авторы пришли к заключению, что на момент подведения итогов не существовало убедительных доказательства того, что по эффективности терапия милнципраном или дулоксетином «превосходит, уступает или аналогична» терапии другими антидепрессантами. Также авторы сделали вывод, что многие исследования были проведены при финансовой поддержке компаний – производителей ИОЗСН [13, 37]. При анализе эффективности милнципрана авторы обзора [13] обратили особое внимание на финансовую поддержку, которая была оказана при проведении некоторых метаанализов компанией-производителем [38]. Примечательно, что авторы другого систематического обзора не смогли отобрать для анализа ни одного качественного РКИ, сравнивающего эффективность терапии дулоксетином с таковой ТЦА. Результаты обзора, посвященного сравнению эффективности венлафаксина и СИОЗС, до сих пор не представлены, хотя в 2007 г. был опубликован протокол такого обобщающего статистического исследования [39].

Различия в оценках эффективности ИОЗСН и других антидепрессантов объясняются разными причинами, в частности использованием в РКИ разных методик, разных доз антидепрессантов. В связи с этим показателен спор об эффективности разных доз милнципрана, описанный в 2005 г. М.Ю. Дробижевым [36]: терапия милнципраном в дозе до 100 мг/сут хорошо переносится, но ее эффективность сравнительно невысока, при использовании дозы >100 мг/сут

эффективность лечения значительно возрастает, но ухудшается его переносимость. Высказывалось мнение, что при тяжелых депрессиях сравниться по эффективности с ТЦА может только терапия высокими дозами милнципрана. В некоторых исследованиях даже изучалась эффективность использования милнципрана в дозах, значительно превышающих максимально рекомендованные (для формы немедленного высвобождения – 375 мг/сут, для формы замедленного высвобождения – 225 мг/сут) – 400–600 мг/сут. В связи с этим примечательно, что в инструкциях по применению некоторые компании-производители, вольно или невольно, но не приводят максимально допустимую суточную дозу милнципрана, а указывают, что его «средняя доза составляет 100 мг/сут».

Попытки разграничения показаний при лечении депрессии и появление представления о недостаточной эффективности терапии

После одобрения использования ИОЗСН в клинической практике предпринимались попытки разграничить показания для их применения при лечении депрессии посредством определения особенностей профиля их антидепрессивной, нейрохимической и фармакокинетической активности. Например, в первом десятилетии XXI в. некоторые российские исследователи указывали на возможность отнесения милнципрана к стимулирующим, венлафаксина к сбалансированным, а дулоксетина к седативным антидепрессантам [36]. Несмотря на подтверждение этих данных в новых обсервационных исследованиях (например, в 2015 г. Г.П. Пантелеева и другие сотрудники Научного центра психического здоровья продемонстрировали сбалансированность действия венлафаксина) [40], их пока нельзя считать высоконадежными с точки зрения доказательной медицины.

В основе другого подхода к дифференцированному применению ИОЗСН лежит представление о различии их сродства к белкам – переносчикам серотонина и норадреналина. В первом десятилетии XXI в. было выдвинуто предположение о целесообразности применения ИОЗСН с высоким сродством к белку – переносчику норадреналина (милнципран) при депрессиях, в клинической картине которых ярко проявляются симптомы, связанные, по некоторым данным, с гипофункцией норадреналинергической системы (ослабление внимания, снижение памяти, моторная заторможенность), а ИОЗСН с более высоким сродством к белку-переносчику серотонина (венлафаксин, дулоксетин) при депрессиях с преобладанием симптомов, развитие которых объясняется гипофункцией серотонинергической системы (тревога, нарушение аппетита, навязчивости). Рациональность такого дифференцированного выбора терапии разными ИОЗСН основывалась на теории, выдвинутой во второй половине 90-х гг. XX в. исследователями из Великобритании D. Healy и T. McMonagle [41], которые опирались на более ранние работы известного американского психиатра C.R. Cloninger [42] и H. van Praag [43]. D. Healy и T. McMonagle предположили, что различные симптомы депрессии ассоциированы с нарушениями в разных звеньях моноаминергической системы – серотониновом, норадреналиновом или дофаминовом [41]. В первом десятилетии XXI в. представления о взаимосвязи разных симптомов, входящих в состав депрессивного синдрома, с нарушениями в различных подтипах моноаминергической системы были еще раз систематизированы. Такая систематизация, представленная, например, профессором из Великобритании D. Nutt [44], способствовала дальнейшему развитию гипотезы о зависимости индивидуальной эффективности разных ИОЗСН от особенностей их нейрохимической активности, что нашло подтверждение в том числе при изучении клинических эффектов нового ИОЗСН с выраженной норадреналинергической активностью левомилнципрана [14].

Несмотря на существование данных об особенностях антидепрессивного действия разных ИОЗСН, в XX в. – первом десятилетии XXI в. так и не было решено, различаются ли они по силе общего антидепрессивного эффекта. В 2009 г. американский профессор R. Shelton указывал на фактическое отсутствие исследований, посвященных прямому сравнению эффективности разных ИОЗСН. Примечательно, что подобная ситуация была характерна не только для ИОЗСН, но и для других психотропных средств одной группы. О причинах этого явления можно только догадываться. Возможно, объяснение кроется в сознательном устранении фармацевтических компаний от проведения подобного сравнения. Во втором десятилетии XXI в. отсутствие исследований, посвященных прямому сравнению эффективности разных ИОЗСН, отчасти было компенсировано. В 2010 г. были представлены данные о сопоставимости результатов лечения венлафаксином и милнципраном, полученные в двух сравнительных исследованиях их эффективности [45, 46]. Однако в дальнейшем, судя по данным Pubmed, прямых сравнительных исследований эффективности разных ИОЗСН при лечении депрессии больше не проводилось.

Накопленный к настоящему времени опыт использования ИОЗСН показал, что, к сожалению, их создание не привело к революционному прорыву в лечении депрессии. Довольно быстро стало очевидным, что у части больных, несмотря на хорошую переносимость, ИОЗСН недостаточно эффективны. Например, в начале XXI в. приводились данные о низкой эффективности милнципрана у трети больных депрессией и предпринимались попытки улучшения результатов лечения ИОЗСН с помощью их сочетания с другими лекарственными средствами – миртазапином (такую комбинацию некоторые исследователи образно называют «калифорнийское ракетное топливо»), ингибиторами обратного захвата норадреналина и дофамина, атипичными нейролептиками, солями лития, пиндололом и др. Отчасти недостаточная эффективность терапии ИОЗСН привела к тому, что в надежде на ее повышение исследователи начали поиск новых моноаминергических антидепрессантов, в том числе «тройного» действия.

Создание новых ИОЗСН

В настоящее время в России используется всего три ИОЗСН (венлафаксин, милнципран и дулоксетин), поэтому среди отечественных психиатров распространено представление о сравнительной малочисленности этой группы антидепрессантов. Однако в зарубежной клинической практике применяются новые ИОЗСН.

Активное изучение фармакокинетики венлафаксина привело к тому, что в конце XX в. исследователями из компании Wyeth (M. Husbands и др.) были открыты его метаболиты [47]. При изучении их нейрохимической активности

было установлено, что основной метаболит венлафаксина (О-дезметилвенлафаксин) схож с родительской молекулой по силе влияния на обратный захват серотонина и норадреналина. Это соединение получило экспериментальное название Wy-45,233 [48]. Использование активного метаболита венлафаксина позволяло: 1) снизить риск фармакокинетического лекарственного взаимодействия, в том числе потому, что дезметилвенлафаксин не подвергается метаболизму в печени и слабо ингибирует ферменты системы цитохрома P450; 2) сделать более удобным, чем при применении венлафаксина, индивидуальный подбор дозы (из-за отсутствия образования активных метаболитов и более быстрого достижения равновесной концентрации). Положительные результаты исследований нейрохимической активности, фармакокинетики и клинических эффектов дезметилвенлафаксина послужили основанием для его одобрения (международное название «дезвенлафаксин») в 2008 г. в США, а годом позже и в Канаде для лечения депрессии (сразу была создана форма с замедленным высвобождением для приема 1 раз в сутки). Дезвенлафаксин стал третьим представителем ИОЗСН, разрешенным для применения в Северной Америке. В настоящее время препарат используется более чем в 30 странах. Данные метаанализа, представленные в 2017 г. канадскими психиатрами, показали, что эффективность дезвенлафаксина и венлафаксина сопоставима [49]. Wyeth подала заявку на регистрацию дезвенлафаксина в Европе. Однако его применение в Европейском Союзе не одобрено, поскольку соотношение «польза/риск» было оценено европейскими экспертами как неблагоприятное. Основная полемика разгорелась вокруг оптимального дозирования дезвенлафаксина [50]: в дозах от 100 до 400 мг/сут препарат был эффективен, но вызывал развитие выраженных неспецифических побочных реакций (например, тошноты), а в дозах от 50 до 100 мг/сут переносился хорошо, но эффективность была неотчетливой и подтверждалась не во всех РКИ. Несмотря на эти данные, в настоящее время в США используются несколько форм дезвенлафаксина для перорального приема. Во втором десятилетии XXI в. были предприняты попытки химической модификации молекулы дезвенлафаксина для создания пролекарства с целью повышения липофильности, а значит, и биодоступности и силы влияния на нейрохимические процессы в головном мозге.

В начале XXI в. Pierre Fabre приступила к экспериментальному изучению эффектов левомилнациприна, считая его энантиомером милнациприна с наибольшей нейрохимической активностью (исследователи ссылались на «неопубликованные исторические данные») [14]. Эти «исторические данные» были подтверждены результатами новых исследований, проведенных Pierre Fabre [14]. Совместно с американской фармацевтической компанией Forest Laboratories (которой принадлежали права на товарный знак милнациприна, используемого в США для лечения фибромиалгии) Pierre Fabre приступила к клиническим испытаниям левомилнациприна. Была создана форма с замедленным высвобождением для приема 1 раз в сутки. В большинстве первых РКИ (в том числе III фазы клинических испытаний) различных доз левомилнациприна, проведенных в Европе и США в 2006–2012 гг., показаны его высокая эффективность и хорошая переносимость при депрессии по сравнению с плацебо, хотя в некоторых РКИ таких различий не выявлено. Левомилнациприн был зарегистрирован в качестве антидепрессанта в США в 2013 г. и в Канаде в 2015 г. (в настоящее время в Канаде он рассматривается в качестве препарата второго ряда из-за отсутствия данных об эффективности при предотвращении рецидивов депрессии), но не был разрешен для применения в Европе. После этих событий Pierre Fabre, Forest Laboratories и Allergan (дистрибьютор левомилнациприна) поддержали выполнение систематических обзоров, метаанализов и *post hoc*-анализов. Их результаты подтвердили эффективность левомилнациприна при депрессии. В настоящее время зарубежные исследователи уделяют левомилнациприну столь же пристальное внимание, как и антидепрессантам других нейрохимических групп, введенных в практику в последние 5 лет (например, вилазодон и вортиоксетин).

Наряду с созданием дезвенлафаксина и левомилнациприна, являющихся метаболитом и стереоизомером известных до этого антидепрессантов, предпринимались попытки синтеза совершенно новых ИОЗСН. В 2001 г. сотрудники французской фармацевтической компании Servier опубликовали результаты исследования эффектов новой молекулы «двойного» действия S33005, которая оказалась более нейрохимически активной, чем венлафаксин и кломипрамин. В 2007 г. исследователи из Университета Осло синтезировали производные милнациприна, некоторые из них одновременно активно блокировали обратный захват трех нейромедиаторов – серотонина, норадреналина и дофамина. Тогда же соединения, близкие по химической структуре к милнациприну, но в большей степени блокирующие обратный захват серотонина и норадреналина, были получены американской фармацевтической компанией Neurocrine Bioscience.

Одновременно с созданием новых ИОЗСН (дезвенлафаксин, левомилнациприн, экспериментальные средства) и соединений, близких к ИОЗСН по химической структуре, но обладающих другими нейрохимическими свойствами (блокада NMDA-рецепторов), проводился поиск их новых лекарственных форм. В 90-е гг. XX в. Wyeth зарегистрировала пролонгированную пероральную форму венлафаксина, разработанную для снижения частоты приема этого антидепрессанта и ослабления выраженности неспецифических побочных эффектов терапии. В 1997 г. препарат был одобрен в США. Венлафаксин пролонгированного действия был разрешен для применения в Европе. Некоторые исследователи указывали, что пролонгированная форма венлафаксина, предложенная Wyeth, имела недостатки. Поэтому поиск возможностей для создания новых пероральных пролонгированных форм венлафаксина продолжается. Во втором десятилетии XXI в. предпринимались попытки синтеза пролонгированных пероральных форм милнациприна и новых пролонгированных форм дезвенлафаксина. Активно изучались эффективность и переносимость терапии венлафаксином и милнациприном при альтернативных непероральных способах их введения, в том числе для улучшения биодоступности.

Заключение

Современная психиатрия располагает большим арсеналом антидепрессантов, различающихся по нейрохимической и клинической активности. ИОЗСН заняли среди них прочное положение и в настоящее время очень популярны при лечении депрессии. Экспериментальное иссле-

Таблица 2. *Этапы создания отдельных антидепрессантов из группы ИОЗСН, использующихся в клинической практике*

Антидепрессант, страна и компания-создатель	Год первых упоминаний в научной периодической печати	Год начала применения в Европе	Год начала применения в США	Год начала применения в России
Венлафаксин, США, Wyeth	1985	1993	1993	2005
Милнаципран, Франция, Pierre Fabre	1985	1997	2009[1]	2000
Дулоксетин, США, Eli Lilly	1993	2004	2004	2004
Дезвенлафаксин, США, Wyeth	1991	Не разрешен	2008	Не разрешен
Левомилнаципран, Франция и США, Pierre Fabre и Forest Laboratories	2010	Не разрешен	2013	Не разрешен

[1]Разрешен только для лечения фибромиалгии.

дование эффектов этой группы антидепрессантов продолжается три десятилетия, а применение их в клинической практике – 25 лет. В процессе создания ИОЗСН стоит отметить ряд важных периодов: теоретическое обоснование для разработки антидепрессантов «двойного» действия, синтез и быстрое введение в практику их первых представителей и появление надежды на достижение новых результатов в терапии депрессии, неоднозначность оценок эффективности лечения на постмаркетинговом этапе исследований. Вместе с тем при оценке клинических эффектов и одобрении препаратов для применения региональными (Европа или Северная Америка) органами – регуляторами фармацевтического рынка отчетливо проявился конфликт интересов.

Выводы, которые были сделаны из истории изучения эффектов ИОЗСН, отчасти стимулировали исследователей к созданию нового поколения антидепрессантов «тройного» действия, одновременно ингибирующих обратный захват серотонина, норадреналина и дофамина и не влияющих на другие нейромедиаторные системы. Хотя в России в настоящее время используется всего три ИОЗСН, анализ показывает, что эта группа антидепрессантов более многочисленна (табл. 2). К сожалению, в нашей стране не создано ни одного антидепрессанта из группы ИОЗСН, впрочем, как и представителей психотропных средств других групп, которые появились в клинической практике в последние десятилетия за рубежом. Остается надеяться, что такие возможности появятся у отечественных психофармакологов в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Claassen V, Boschman TA, Dhasmana KM, et al. Pharmacology of clovoxamine, a new non-tricyclic antidepressant. *Arzneimittelforschung*. 1978;28(10):1756-66.
2. De Bree H. Gas chromatographic determination of clovoxamine fumarate (DU 23811) in plasma. Unpublished Report no. 56630/30 Philips-Duphar B.V. 1976 b.
3. Van Praag HM. Studies in the mechanism of action of serotonin precursors in depression. *Psychopharmacol Bull*. 1984 Summer;20(3): 599-602.
4. Wong DT, Bymaster FP, Mayle DA, et al. LY248686, a new inhibitor of serotonin and norepinephrine uptake. *Neuropsychopharmacology*. 1993 Jan;8(1):23-33.
5. Scott G, Luscombe GP, Mason R. The effects of BTS 54,505, a metabolite of sibutramine, on monoamine and excitatory amino acid-evoked responses in the rat dorsolateral geniculate nucleus in vivo. *Br J Pharmacol*. 1994 Jan; 111(1):97-102.
6. Von Frenckell R, Ansseau M, Serre C, Sutet P. Pooling two controlled comparisons of milnacipran (F2207) and amitriptyline in endogenous inpatients. A new approach in dose ranging studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 1990 Jan;5(1):49-56.
7. Leinonen E, Lepola U, Koponen H, et al. Long-term efficacy and safety of milnacipran compared to clomipramine in patients with major depression. *Acta Psychiatr Scand*. 1997 Dec;96(6):497-504.
8. Ansseau M, von Frenckell R, Mertens C, et al. Controlled comparison of two doses of milnacipran (F 2207) and amitriptyline in major depressive inpatients. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989;98(2):163-8.
9. Ansseau M, Von Frenckell R, Geard MA, et al. Interest of a loading dose of milnacipran in endogenous depressive inpatients. Comparison with the standard regimen and with fluvoxamine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1991 May;1(2): 113-21.
10. Ansseau M, Papart P, Troisfontaines B, et al. Controlled comparison of milnacipran and fluoxetine in major depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994 Feb;114(1):131-7.
11. Lopez-Ibor J, Guelfi JD, Pletan Y, et al. Milnacipran and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996 Sep;11 Suppl 4:41-6.
12. Milnacipran: new preparation. Tricyclics remain first-line antidepressants. *Prescrire Int*. 1998 Apr;7(34):51-3.
13. Nakagawa A, Watanabe N, Omori IM, et al. Milnacipran versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD006529. doi: 10.1002/14651858.CD006529.pub2.
14. Auclair AL, Martel JC, Assie MB, et al. Levomilnacipran (F2695), a norepinephrine-preferring SNRI: profile in vitro and in models of depression and anxiety. *Neuropharmacology*. 2013 Jul;70:338-47. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.02.024. Epub 2013 Mar 13.
15. Аведисова АС, Александровский ЮА, Ильина НА и др. Иксел (милнаципран): обобщенные результаты клинического изучения селективного ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) в России. Психиатрия и психофармакотерапия. 2000;2(4):111-4. [Avedisova AS, Aleksandrovskii YuA, Il'ina NA, et al. Ixel (milnacipran): summarized the results of a clinical study of a selective reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine (CISSN) in Russia. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2000;2(4):111-4. (In Russ.)].
16. Музыченко АП, Морозов ПВ, Каргальцев ДА, Цыпин ДЛ. Иксел в клинической практике. Психиатрия и психофармакотера-

пия. 2000;2(3):81-5. [Muzychenko AP, Morozov PV, Kargal'tsev DA, Tsypin DL. Ixel in clinical practice. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2000;2(3):81-5. (In Russ.)].
17. Аведисова АС. Венлафаксин (велаксин): результаты международных исследований антидепрессанта III поколения. Психиатрия и психофармакотерапия. 2006;8(2):33-8. [Avedisova AS. Venlafaxine (velaxin): the results of international studies of antidepressant of III generation. Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya. 2006;8(2):33-8. (In Russ.)].
18. Иванов МВ, Банщиков ФР, Кильдеев ВВ. Опыт применения эфевелона при лечении тревожно-депрессивных расстройств. Психиатрия и психофармакотерапия. 2006; 8(6):24-7. [Ivanov MV, Banshchikov FR, Kil'deev VV. Experience of application efevelone in the treatment of anxiety and depressive disorders. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2006;8(6):24-7. (In Russ.)].
19. Краснов ВН, Крюков ВВ. Велаксин® (венлафаксин) в современной терапии депрессий: результаты первого российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности. Психиатрия и психофармакотерапия. 2007;9(4):29-32. [Krasnov VN, Kryukov VV. Velaxin (venlafaxin) in modern depression therapy: results of the first Russian multicenter efficacy and safety study. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2007; 9(4):29-32. (In Russ.)].
20. Вертоградова ОП, Моисейчева ОВ. Особенности динамики депрессии при лечении симбалтой. Социальная и клиническая психиатрия. 2009;19(4):42-6. [Vertogradova OP, Moiseicheva OV. Features of the dynamics of depression in the treatment with simbalta. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. 2009; 19(4):42-6. (In Russ.)].
21. Howell C, Wilson AD, Waring WS. Cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults: a review of 235 consecutive cases. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Aug;64(2): 192-7. Epub 2007 Feb 12.
22. Martinez C, Assimes TL, Mines D, et al. Use of venlafaxine compared with other antidepressants and the risk of sudden cardiac death or near death: a nested case-control study. *BMJ*. 2010 Feb 5;340:c249. doi: 10.1136/bmj.c249.
23. Isbister GK. Electrocardiogram changes and arrhythmias in venlafaxine overdose. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 May;67(5):572-6. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03382.x. Epub 2009 Feb 2.
24. Taylor D, Lenox-Smith A, Bradley A. A review of the suitability of duloxetine and venlafaxine for use in patients with depression in primary care with a focus on cardiovascular safety, suicide and mortality due to antidepressant overdose. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2013 Jun;3(3):151-61. doi: 10.1177/204512531247 2890.
25. Lessing C, Ashton T, Davis P. An Evaluation of health service impacts consequent to switching from brand to generic venlafaxine in New Zealand under conditions of price neutrality. *Value Health*. 2015 Jul;18(5):646-54. doi: 10.1016/j.jval.2015.02.020. Epub 2015 Jul 22.
26. Rubino A, Roskell N, Tennis P, et al. Risk of suicide during treatment with venlafaxine, citalopram, fluoxetine, and dothiepin: retrospective cohort study. *BMJ*. 2007 Feb 3;334(7587): 242. Epub 2006 Dec 12.
27. Chan AN, Gunja N, Ryan CJ. A comparison of venlafaxine and SSRIs in deliberate self-poisoning. *J Med Toxicol*. 2010 Jun;6(2):116-21. doi: 10.1007/s13181-010-0013-x.
28. Avedisova A, Borodin V, Zakharova K, Aldushin A. Effect of milnacipran on suicidality in patients with mild to moderate depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5: 415-20. Epub 2009 Aug 20.
29. Courtet P. Suicidality: risk factors and the effects of antidepressants. The example of parallel reduction of suicidality and other depressive symptoms during treatment with the SNRI, milnacipran. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010 Sep 7;6:3-8. doi: 10.2147/NDT.S11774.
30. Acharya N, Rosen AS, Polzer JP, et al. Duloxetine: meta-analyses of suicidal behaviors and ideation in clinical trials for major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2006 Dec; 26(6):587-94.
31. Delini-Stula A. Milnacipran: an antidepressant with dual selectivity of action on noradrenaline and serotonin uptake. *Hum Psychopharmacol*. 2000 Jun;15(4):255-260.
32. Papakostas GI, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing milnacipran, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, with a selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007 Jan;17(1):32-6. Epub 2006 Jun 8.
33. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry*. 2001 Mar;178:234-41.
34. Kavirajan H. Venlafaxine and SSRI remission data revisited. *Br J Psychiatry*. 2004 May; 184:452-3.
35. Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2006 Mar;31(2):122-31.
36. Дробижев МЮ. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Больше различий, чем сходства. Психиатрия и психофармакотерапия. 2005; 7(4):217-23. [Drobizhev MYu. Selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors. More differences than similarities. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2005;7(4):217-23. (In Russ.)].
37. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD006533. doi: 10.1002/14651858.CD006533.pub2.
38. Puech A, Montgomery SA, Prost JF, et al. Milnacipran, a new serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: an overview of its antidepressant activity and clinical tolerability. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997 Mar;12(2):99-108.
39. Cipriani A, Signoretti A, Furukawa TA, et al. Venlafaxine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2). pii: CD006530.
40. Пантелеева ГП, Олейчик ИВ, Абрамова ЛИ, Юматова ПЕ. Лечение эндогенных депрессий венлафаксином: клиническое действие, переносимость и персонифицированные показания к назначению. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(2)43-51. [Panteleeva GP, Oleichik IV, Abramova LI, Yumatova PE. Treatment of endogenous depression with venlafaxine: clinical effect, tolerability and personalized indications. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(2)43-51. (In Russ.)].
41. Healy D, McMonagle T. The enhancement of social functioning as a therapeutic principle in the management of depression. *J Psychopharmacol*. 1997;11(4 Suppl):S25-31.
42. Cloninger CR. A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatr Dev*. 1986 Autumn;4(3): 167-226.
43. Van Praag H. Make-believes in psychiatry or the perils of progress (1st edition). New York: Brunner/Mazel Publishers; 1992. 320 p.
44. Nutt DJ. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008;69 Suppl E1:4-7.
45. Olie JP, Gourion D, Montagne A, et al. Milnacipran and venlafaxine at flexible doses (up to 200 mg/day) in the outpatient treatment of adults with moderate-to-severe major depressive disorder: a 24-week randomized, double-blind exploratory study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010 Apr 7;6:71-9.
46. Mansuy L. Antidepressant therapy with milnacipran and venlafaxine. *Neuropsychiatric Disease Treatment*. 2010;6(Suppl 1):17-22.
47. Wang CP, Howell SR, Scatina J, Sisenwine SF. The disposition of venlafaxine enantiomers in dogs, rats, and humans receiving venlafaxine. *Chirality*. 1992;4(2):84-90.
48. Muth FA, Moyer JA, Haskins JT, et al. Biochemical, neurophysiological and behavioral effects of WY 45, 233, it's enantiomers, and other identified metabolites of the antidepressant venlafaxine. *Drug Dev Res*. 1991;23:191-9.
49. Poitras V, Visintini S. Desvenlafaxine versus venlafaxine for the treatment of adult patients with major depressive disorder: a review of the comparative clinical and cost-effectiveness. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017.
50. Lourenco MT, Kennedy SH. Desvenlafaxine in the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:127-36. Epub 2009 Apr 8.

Поступила 8.09.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

УДК: 314.424.2

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ТРАВОЙ ЗВЕРОБОЯ И КОМПЛАЕНС ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

С.В. Харитонов

ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Россия

Контактная информация:

Харитонов Сергей Викторович – доктор медицинских наук. Место работы и должность: ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской психологии и психотерапии ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения города Москвы. Адрес: 105120, г. Москва, ул. Земляной вал, д. 53. Телефон: (916) 377-52-59, электронный адрес: sergey-har@mail.ru

В статье приводятся результаты исследования эффективности терапии больных с установленным диагнозом депрессивный эпизод легкой и средней степеней тяжести и комплаенс этих пациентов, определяемый по количеству пропусков приема препарата. Эффективность терапии оценивалась в динамике, до лечения, через 1 и 3 месяца терапии по данным клинического опросника шкала депрессии А. Бека. Дополнительно исследовалось субъективная удовлетворенность профессионализмом лечащего врача, по данным 10-бальной визуально-аналоговой шкалы.

В исследовании приняли участие 45 пациентов с диагнозом: n=18 – биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод легкой или умеренной депрессии (F31.3), n=15 – депрессивный эпизод легкой степени (F32.0), и n=12 – депрессивный эпизод средней степени (F32.1).

В результате исследования определено, что эффективность терапии травой зверобоя была, но не являлась достаточно высокой. В начале терапии большую роль в обеспечении комплаенса играла удовлетворенность профессионализмом лечащего врача. В дальнейшем роль этого фактора существенно снижалась,

и через три месяца терапии большее влияние на комплаенс пациентов оказывал имеющийся у них уровень депрессии, а не субъективная удовлетворенность профессионализмом лечащего врача.

Ключевые слова: трава зверобоя, депрессия, комплаенс, эффективность, динамика, терапия.

Среди фитохимических соединений, имеющих антидепрессивные эффекты, наибольший интерес сегодня представляют метаболиты растений из различных категорий, включая полифенолы (флавоноиды, фенольные кислоты, лигнаны, кумарины), алкалоиды, терпены и терпеноиды, сапонины, амины, нарингенин, кверцетин, пиперины, дитерпеновые алкалоиды, берберин, гиперфорин, гинзенозиды, β-карболины и многие другие. Исследования фитохимических соединений представляются актуальными для получения подтверждений их эффективности и безопасности. В частности, такие соединения, как гиперфорины и гиперецины содержащиеся в составе травы зверобоя продырявленного, широко распространенного в средней полосе России [1].

В составе травы зверобоя содержится много других веществ, таких как рутин, кверцетин, гиперицин, гиперфорина и иные флаваноиды и др., способных оказывать кроме антидепрессивного эффекта и другие влияния. В частности, гиперфорины, ингибирующие обратный захват нейромедиаторов, и, активирующие катионные каналы, влияя на клеточный кальций и соответственно передачу сигналов в мозге [2]. По данным A. Bouron и соавт. [3] гиперфорин является ингибитором обратного захвата многих нейромедиаторов, таких как допамин, норадреналин, серотонин и глутамат. Таким образом, он является мощным модулятором синаптической передачи. Так же он блокирует активность многих рецепторов, таких, как гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и NMDA рецепторы, являясь, по сути, многоцелевым соединением, влияющим на клеточные механизм гомеостаза Ca^{2+}, Zn^{2+}, Na^{+} и H^{+}. Кроме того, гиперфорин оказывает не только антидепрессивный эффект, но, судя по некоторым данным, может эффективно ослаблять воспалительные явления в мозге [4].

Антидепрессивный эффект зверобоя связывается большинством исследователей с действием содержащихся в этой траве гиперицинов. При изучении содержания гиперицинов и флавоноидов в таблетках и капсулах, содержащих экстракт или измельченной травы зверобоя для настоев, определено, что высвобождение этих веществ в настоях достаточно высоко (77,0 мг в инфузии 4 г травы). Таким образом, настои из травы зверобоя содержат в себе достаточные для терапии легких и средних депрессивных эпизодов дозы активных веществ, и могут применяться в её терапии [5].

Считается, что зверобой продырявленный эффективен не только в лечении депрессии, но и некоторых тревожных расстройств. При том, что это средство достаточно безопасно, имеются, однако, указания на то, что могут быть и побочные эффекты [6].

В систематическом обзоре за 2014 год проведенном на материале 6993 пациентов с депрессивными расстройствами, и посвященном исследованию эффективности / безопасности приема зверобоя, было определено, что по эффективности монотерапии при легком и умеренном депрессивном эпизодах зверобой не отличается от антидепрессантов. В тоже время зверобой имел неблагоприятные последствия сопоставимые с плацебо. Однако отчеты по неблагоприятным последствиям велись слабо, как указывают авторы, и это требует осторожности в оценке безопасности зверобоя [7].

По данным K. Nakamura и соавт. зверобой в типичных для лечения депрессии дозах имеет низкий уровень эмбриотоксичности, однако в больших дозах опасен [8]. По другим данным экстракт зверобоя продырявленного и его биологически активные компоненты (гиперицин и гиперфорин) могут оказывать токсическое действие на печень, и существует потенциальная опасность потребления зверобоя, продырявленного с препаратами метаболизирующимися с участием CYP1A2 и CYP2D6 ферментов [9].

В некоторых работах существуют прямые указания на то, что длительный прием лекарственных препаратов, которые содержат экстракты зверобоя, продырявленного может быть причиной нежелательного взаимодействия с изоферментами CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и р-гликопротеина (Р-ГП), для которых зверобой является субстратом. Соединения, присутствующие в зверобое, особенно гиперфорин, повышают активность цитохрома р450 в печени и слизистой оболочке кишечника [10].

В психиатрической практике рекомендации пациентам зверобоя мало распространены из-за мнения о его недостаточной эффективности. Однако для исследования комплаенса пациентов с депрессией и изучения влияния на комплаенс эффективности терапии и других факторов выбор данного препарата представляется наиболее интересным, как в части понимания механизмов комплаенса, так и для оценки эффективности средства. При этом критерии позволяющие оценить психологические условия и закономерности, определяющие комплаентное поведение пациента, остаются недостаточно разработанной темой [11]. Так, к 2004 году было идентифицировано порядка 250 факторов, так или иначе обусловливающих отношение больных к соблюдению режима терапии [12], а к настоящему времени этот показатель ещё больше вырос. Тем не менее, приверженность больных лечению становиться всё менее понятной и более запутывающейся проблемой.

Среди факторов, влияющих на комплаенс пациента, чаще других указываются отношения между пациентом и врачом. Так, по данным одних авторов комплаенс во многом связан с коммуникативными способностями врача [13], а по другим данным, для повышения комплаентности больных с психическими расстройствами важным является доверие пациента врачу, понимании им значимости длительной терапии, хорошей переносимостью терапии [14]. Рядом авторов значительная роль отводится таким аспектам комплаенса, как установка и мотивация больного. При этом считается, что комплаенс динамичен и способен меняться в процессе терапии [15]. Понятно, что клиницист будет стремиться к достижению идеальной цели – стопроцентной приверженности лечению, однако при любом хроническом заболевании получение подобного результата затруднительно. Считается что, если индекс использования препарата достигает 80% и более, комплаентность может быть расценена как приемлемая. Некоторые авторы предлагают выделять следующие степени приверженности проводимому лечению: полная (пропуск менее 25% назначений), частичная (пропуск 25–65% назначений) и её отсутствие (пропуск более 65% назначений) [16]. В тоже время существует достаточно обоснованная критика в отношении подобных ориентиров на данные показатели комплаенса, как на очень условные, и зависящие от большого количества факторов – от нозологии до взаимодействия с врачом [17]. В частности, известно, что комплаенс пациентов при получении психиатрической помощи является весьма низким. Значительная их часть (38,7%) не выполняет врачебные назначения вследствие своего неверия (38,5%) в эффективность применяемых методов лечения, нежелания принимать лекарственные препараты (42,9%), недоверия к лечащему врачу (35,7%) и др. [18]. В этой связи вывод о многофакторности комплаенса у больных с депрессией [19] и то, что на его уровень влияет эффективность проводимой терапии [20] позволяет говорить об оправданности настоящего исследования, как способного в какой-то мере пролить свет на некоторые из данных проблем, и здесь представляются правильным.

Цель исследования: исследовать связь комплаенса с оценкой профессионализма лечащего врача и эффективностью травы зверобоя при лечении расстройств депрессивного спектра.

Материал исследования.

В исследовании были использованы материалы, полученные от 45 пациентов, *проходивших лечение в связи* с установленным диагнозом депрессивный эпизод, квалифицируемого в структуре биполярного аффективного расстройства, либо синдром указывался как самостоятельный. У 18 человек был установлен диагноз биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод легкой или умеренной депрессии (F31.3), у 15 человек – депрессивный эпизод легкой степени, (F32.0), и у 12 – депрессивный эпизод средней степени (F32.1).

В структуре выборки преобладали женщины – n=32 (71,1%), мужчин было 13 человек (28,9%). Средний возраст обследованных составил 35,2±4,43 года. Большинство участников исследования, будучи лицами трудоспособного, возраста имели работу – n=38 (84,4%). Высшее образование и неоконченное высшее имели 35 человек (77,8%).

Все пациенты были обследованы в отношении соматической и неврологической патологии, острых заболеваний не было выявлено, как и тяжелых хронических.

Пациенты принимали настой зверобоя, изготавливаемый самостоятельно, по следующему рецепту: 10 г травы заливают 1 стаканом горячей воды, кипятят на медленном огне 30 мин, охлаждают 10 мин, процеживают и отжимают.

Принимают по 1/3 стакана 3 раза в день за 30 мин до еды. Хранят не более 3 суток. В таком количестве сырья должно было экстрагироваться 192,5 мг гиперицинов (из расчета, что из 4 г сырья может быть извлечено до 77 мг [5]), что и составляло суточную дозу.

Методы исследования.

1. Шкала депрессии А. Бека. Шкала создана А. Беком на основе клинических наблюдений. Опросник, включает в себя 21 категорию симптомов и жалоб. Все имеющиеся в нем утверждения ранжированы в зависимости от вклада в тяжесть депрессии. В зависимости от количества набранных баллов результаты интерпретируются как: 0-9 – отсутствие депрессивных симптомов; 10-15 – легкая депрессия (субдепрессия); 16-19 – умеренная депрессия; 20-29 – выраженная депрессия (средней тяжести); 30-63 – тяжёлая депрессия.

2. Визуально-аналоговая шкала удовлетворенности профессионализмом лечащего врача, основанная на практике применения визуально-аналоговых шкал. В их основе лежат исследования по сенсорной психофизике допускающие применение такого измерительного инструмента для оценки клинически значимых изменений широкого спектра ощущений человека. И основанные на законе Вебера-Фехнера (а применительно к визуально-аналоговым шкалам – закона Стивенса) согласно которому величина ощущения прямо пропорциональна логарифму интенсивности раздражителя, и может быть использована как единица измерения ощущения [21].

3. Статистическое исследование. Применялись методы непараметрической статистики позволяющие оценивать, как достоверность различий в изменении признаков между зависимыми группами, так и корреляцию данных друг с другом.

Результаты исследования.

Исследование комплаенса. Через месяц после начала лечения пациенты пропустили 26,5% назначений (от 16,5% до 39,6% у разных больных), что, по мнению, некоторых исследователей соответствует уровню частичной комплаентности. В среднем по группе, в абсолютных показателях количество пропусков приема препарата составило 7,9, при стандартном отклонении = 1,8, коэффициенте вариации 0,23, медиана = 8, мода =7, коэффициент дисперсии = 0,18, среднее геометрическое = 7,7, среднее гармоническое = 7,5, асимметрия = 0,28, эксцесс = 2,66.

При этом средние оценки удовлетворенности врачом, как специалистом составили 8,5 баллов. Стандартное отклонение = 1,2, коэффициент вариации 0,14, медиана = 9, мода =9, коэффициент дисперсии = 0,09, среднее геометрическое = 8,4, среднее гармоническое = 8,3, асимметрия = - 0,72, эксцесс = 2,65.

Через три месяца после начала терапии пациенты пропустили приём препарата в 18% случаев, что может быть охарактеризовано как уровень полного комплаенса (рис. 1). В среднем за этот период пациенты пропускали прием препарата в 16,4%. Стандартное отклонение составило - 5,7 балла, коэффициенте вариации 0,35, медиана = 15, коэффициент дисперсии = 0,3, среднее геометрическое = 15,4, среднее гармоническое = 14,6, асимметрия = 0,64, эксцесс = 2,5.

Удовлетворенность врачом, как специалистом оказалась несколько ниже, чем в начале лечения (рис. 2) и составила 6,4 балла при стандартном отклонении = 2,5, коэффициенте вариации 0,4, медиана = 6, мода =6, коэффициент дисперсии = 0,34, среднее геометрическое = 5,8, среднее гармоническое = 5,2, асимметрия = 0,0024, эксцесс = 1,8. Данные представлены на рисунке 1.

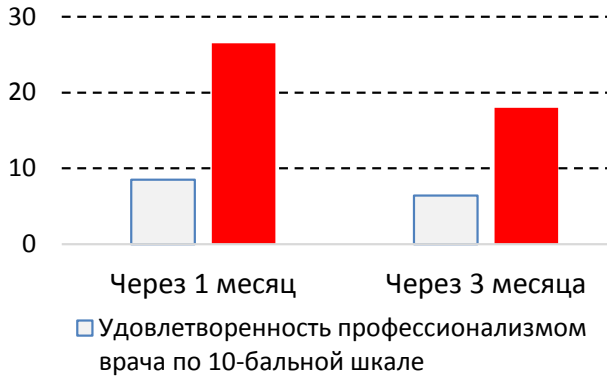


Рис. 1. Удовлетворенность профессионализмом лечащего врача по 10-бальной шкале и % пропущенных назначений зверобоя.

При исследовании отличий в динамике комплаенса определяемой по количеству пропусков приема препарата в зависимости от количества дней его приёма обнаружены статистически достоверные изменения в количестве пропусков за первый месяц (в среднем по группе их было по 16,3 на человека) и за три месяца (в целом по

группе их было 5,45 на человека). Уровень значимости различий по тесту Уилкоксона p>0,0001 при Z=5,8, по методу знаков Z=6,5 (p>0,0001).

Достоверными оказались и различия в оценках удовлетворенности профессионализмом врача через месяц после начала терапии и в конце лечения. Оценки достоверно снижались (p>0,0001) и в тесте Уилкоксона (Z=4,7) и в методе Знаков (Z=4,16).

Исследование корреляционных связей позволило определить, что между количеством пропусков приема препарата через 1 месяц после начала терапии и через три месяца существует достаточно тесная, прямая корреляционная связь по показателям R Спирмена = 0,56 при уровне p>0,0001, и Тау Кендалла = 0,43 при уровне значимости p>0,0001. Данные по корреляционным связям представлены в таблице 1.

Прямая корреляционная связь между оценками врача через 1 месяц после начала терапии и в конце лечения также была достаточно высокой. По тесту Спирмена R=0,56 при уровне значимости = 0,0001, тау Кендалла = 0,43 (p>0,0001).

Корреляции между показателями по шкале "Удовлетворенности врачом" и количеством пропусков приема препарата в начале терапии не было. По тесту Спирмена R= -0,2 при p=0,08, а по Тау Кендалла = -0,2 уровень достоверности p=0,048.

После лечения уровень обратной корреляции между показателями по шкале "Удовлетворенности врачом" и количеством пропусков приема препарата был достаточно высоким по тесту Спирмена R= -0,5 при p=0,0004, а по Тау Кендалла = -0,39 уровень достоверности p=0,0001.

Различия в оценках врача через 1 месяц после терапии и через 3 месяца являлись статистически достоверными. По тесту Уилкоксона Z = 4,7 при p>0,0001, по методу Знаков Z= 4,2 при p>0,0001.

Корреляционные показатели связи между уровнем удовлетворенности врачом в 1 месяц терапии и через 3 месяца являлись прямыми и статистически достоверными. R Спирмена = 0,55 (p=0,0001), Тау Кендалла = 0,43 (p>0,0001).

Исследование эффективности терапии.

До начала терапии травой зверобоя средние значения уровня шкале депрессии Бека составили в среднем 16,4 балла, при стандартном отклонении = 2,67, коэффициенте вариации =0,16, медиана = 17, мода = 16, среднее геометрическое = 16,6, среднее гармоническое = 16,4, коэффициент дисперсии = 0,12, асимметрия = -0,38, эксцесс = 3,1.

Через месяц после начала терапии средние показатели депрессии по шкале Бека стали несколько ниже, в среднем = 13,3 балла, при стандартном отклонении = 3,4, коэффициент вариации =0,26, медиана = 14, мода = 16, среднее геометрическое = 12,8, среднее гармоническое = 12,2, коэффициент дисперсии = 0,2, асимметрия = -0,29, эксцесс = 2,3.

Спустя 3 месяца средние значения уровня депрессии в среднем = 9,7 балла, при стандартном отклонении = 5,8, коэффициенте вариации =0,6, медиана = 9, среднее геометрическое = 7,4, среднее гармоническое = 4,9, коэффициент дисперсии = 0,53, асимметрия = 0,28, эксцесс = 2,05. Данные представлены на рисунке 2.

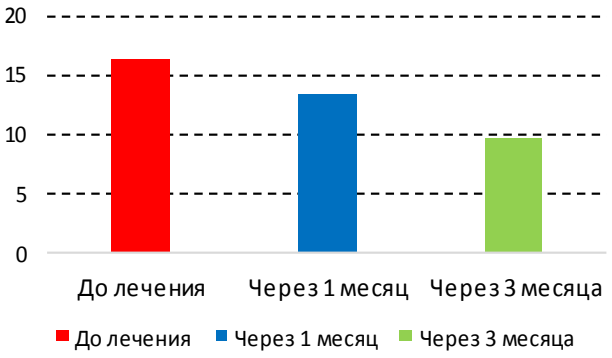


Рис. 2. Динамика выраженности депрессии по данным опросника депрессии А. Бека.

Таблица 1

Корреляция показателей по R Спирмена

Показатели, период / Показатели, период	Кол-во пропусков приема препарата 1 месяц	Кол-во пропусков приема препарата 3 месяца
Удовлетворенность через 1 месяц	– 0,2	+ 0,56*
Количество пропусков приема препарата через 1 месяц	– 0,5*	+ 0,56*

Примечание: + связь прямая; – связь обратная, * достоверный уровень значимости.

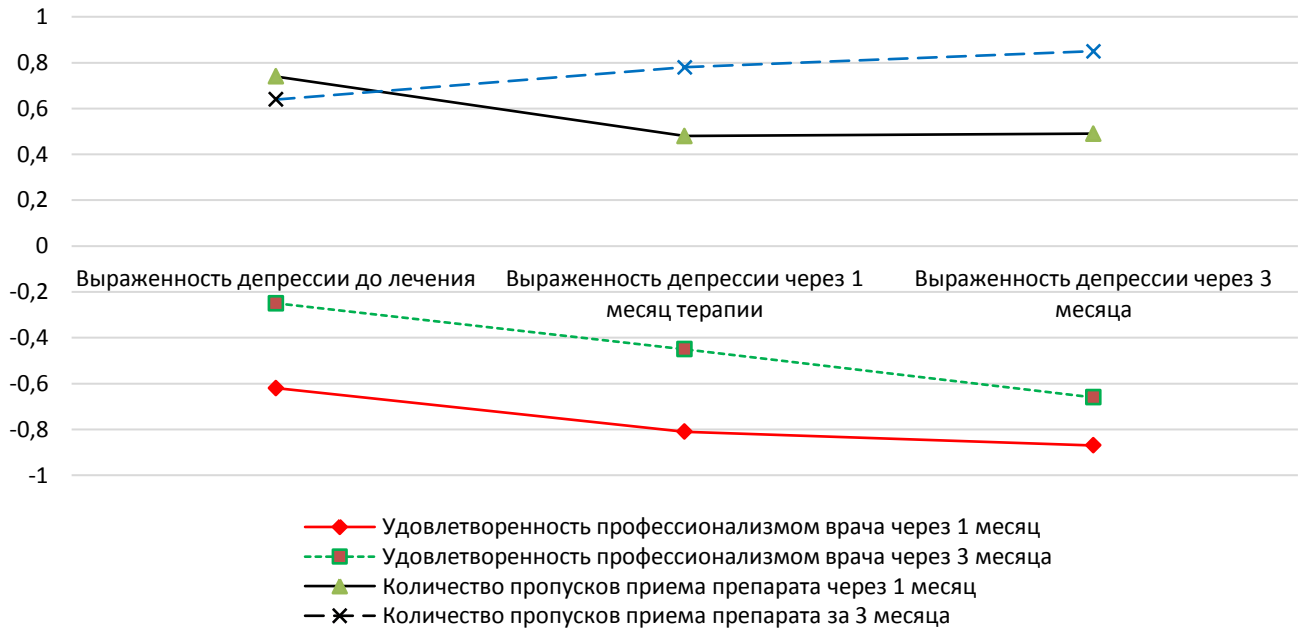


Рис. 3. Уровни корреляции выраженности депрессии, удовлетворенности профессионализмом лечащего врача и количеством пропусков приема препарата.

При исследовании различий между уровнем выраженности депрессии по шкале Бека до начала терапии и через 1 месяц определены статистически достоверные различия по тесту Уилкоксона (Z=5,6; p>0,0001), по методу Знаков (Z=6,02; p>0,0001).

Статистически достоверные различия также определены между первым и третьим месяцем терапии по тесту Уилкоксона (Z=4,9; p>0,0001), по методу Знаков (Z=4,2; p >0,0001).

К концу третьего месяца терапии у некоторых больных фиксировались те же самые или даже более высокие показатели по шкале депрессии А. Бека (7 человек).

Исследование ранговых корреляций между показателями уровня депрессии определяемых по шкале А. Бека до лечения и уровнем удовлетворенности профессионализмом лечащего врача, определяемого через 1 месяц показало существование среднего уровня отрицательных корреляционных связей по тесту Спирмена (R= - 0,62; p>0,0001) и по Тау Кендалла = -0,5 (p>0,0001). Данные по динамике корреляционных связей представлены на рисунке 3.

Ранговые корреляции между уровнем удовлетворенности профессионализмом лечащего врача через 1 месяц терапии и уровнем депрессии по шкале А. Бека через 1 месяц тоже имели отрицательные значения, но являлись высокими. Так R Спирмена = - 0,81 (p>0,0001), а Тау Кендалла = -0,66 (p>0,0001).

Также были определены высокого уровня отрицательные корреляционные связи между уровнем депрессии по шкале А. Бека через 3 месяца и уровнем удовлетворенности профессионализмом лечащего врача через 1 месяц при R Спирмена = - 0,87 (при p >0,0001), а Тау Кендалла = -0,71 (при p>0,0001).

Исследование ранговых корреляций между уровнем удовлетворенности профессионализмом лечащего врача через 3 месяца терапии и уровнем депрессии до начала терапии показало наличие очень слабых корреляционных связей. R Спирмена = - 0,25 (p=0,09), Тау Кендалла = - 0,19 (p=0,056).

Корреляции между уровнем удовлетворенности профессионализмом врача через 3 месяца терапии и уровнем депрессии через 1 месяц лечения являлись обратными и статистически достоверными, и слабыми. R Спирмена = - 0,45 (p=0,0017), Тау Кендалла = -0,36 (p=0,0005).

Корреляционная связь между показателями уровня депрессии по шкале А. Бека через 3 месяца терапии и уровнем удовлетворенности профессионализмом лечащего врача через 3 месяца терапии была отрицательной, среднего уровня. R Спирмена = - 0,66 (p>0,0001), Тау Кендалла = -0,53 (p>0,0001).

Корреляционная связь между количеством пропусков приема препарата в первый месяц терапии и уровнем депрессии по шкале Бека до начала лечения являлась прямой и достаточно высокой. Так R Спирмена =0,74 (p>0,0001), Тау Кендалла = 0,63 (p>0,0001).

Однако в дальнейшем уровень корреляции показателей депрессии определяемых по шкале А. Бека с количеством пропусков приема препаратов в первый месяц терапии становился ниже, достигая показателей в диапазоне слабой корреляции R Спирмена =0,48 (p>0,0007), Тау Кендалла = 0,37 (p>0,0003).

Через три месяца терапии уровень корреляции между оценками выраженности депрессии по шкале А. Бека до лечения и количеством пропусков препаратов оставался на том же уровне слабой связи при R Спирмена = 0,49 (p>0,0006), Тау Кендалла = 0,35 (p>0,0005).

Исследование корреляционных связей между количеством пропусков приема препарата за три месяца и уровнем депрессии по шкале А. Бека в начале терапии выявило средний уровень корреляционной связи между этими показателями, R Спирмена =0,64 (p>0,0001), Тау Кендалла = 0,48 (p>0,0001).

В дальнейшем, через 1 месяц терапии, эта связь становилась выше, достигая значений свойственных для высокой плотности связей R Спирмена =0,78, p>0,0001, Тау Кендалла = 0,61 (p>0,0001).

Через три месяца корреляционная связь между количеством пропусков приема препарата за три месяца и уровнем депрессии определяемом через три месяца терапии связь становилась ещё более высокой, R Спирмена =0,85 (p>0,0001), Тау Кендалла = 0,69 (p>0,0001).

Обсуждение результатов.

Представляется возможным говорить о том, что количество пропусков препарата в первый месяц терапии меньше связано с уровнем депрессии, чем количество пропусков приема препарата, определяемое на третьем месяце терапии и уровень депрессии на первом, втором или третьем месяце лечения.

Сопоставляя эти данные с результатами, полученными при ранговых корреляциях между уровнем депрессии, удовлетворённостью уровнем профессионализма врача и количеством пропусков приема препарата в первый и третий месяцы терапии, можно говорить, что в начале терапии количество пропусков приема препарата сильнее связано с удовлетворенностью профессионализмом врача, чем с уровнем депрессии. На третьем месяце терапии количество пропусков приема препарата оказалось более тесно связанным с уровнем депрессии, чем с удовлетворенностью профессионализмом врача.

Отсюда следует, что в начале терапии уровень удовлетворенности профессионализмом врача играет весьма существенную роль в обеспечении комплаенса. В дальнейшем, роль этого фактора уменьшается, и большее значение, вероятно, имеют результаты терапии и иные факторы.

Эффективность применения травы зверобоя в качестве антидепрессанта оказалась немного выше, чем результаты плацебо-терапии при депрессии указываемые в литературе (Плацебо и эффект плацебо).

В тоже время, удовлетворенность пациентов профессионализмом лечащего врача в начале терапии, на 1 месяце была выше, чем через 3 месяца лечения, при том, что состояние пациентов несколько улучшалось. Это может свидетельствовать о том, что за время лечения у больных, либо формировались оценки врача как менее компетентного по сравнению с его восприятием в начале терапии и в связи с низкой эффективностью травы зверобоя, либо, что представляется тоже вероятным, симптомы депрессии ассоциируются со склонностью завышать оценку профессионализма лечащего врача. Судя по всему, по мере смягчения симптомов депрессии и восстановления пациентами уровня социальных коммуникаций с представлениями о самих себе формировалось и более адекватное отношение (и/или восприятие) к профессионализму лечащего врача.

В начале терапии, за период первого месяца приема травы зверобоя уровень комплаенса был несколько ниже, чем в дальнейшем. Вероятно, здесь также существует связь с постепенным улучшением психического состояния. Однако выявить её, как однозначно имеющуюся, наши данные не позволили. Поэтому данное предположение находится на уровне субъективного впечатления со всеми вытекающими отсюда проблемами. Но, если предполагать, что у пациентов наблюдалось улучшение психического состояния, то получается, что приверженность терапии растёт по мере смягчения симптомов

депрессии. Это согласуется с данными ряда авторов и с результатами наших собственных исследований, указывающих на то, что при депрессии комплаенс снижается.

Выводы:

1. Влияние восприятия профессионализма лечащего врача на качество терапии не однозначное. И возможно, как то, что при депрессии пациенты изначально склонны завышать уровень оценки профессионализма лечащего врача и это влияет на качество лечения, так и то, что восприятие лечащего врача может зависеть от эффективности терапии. Как бы то ни было, в данном вопросе существует много неопределенности, и требуются дополнительные исследования.

2. Лечение эпизодов депрессии легкой и средней степени травой зверобоя дает положительный результат по данным опросника депрессии А. Бека. Однако выраженность этого эффекта не очень велика при том, что у ряда пациентов вообще не был зафиксирован положительный результат терапии.

Литература:

1. Zorzetto C., Sánchez-Mateo C.C., Rabanal R.M. et al. Phytochemical analysis and in vitro biological activity of three Hypericum species from the Canary Islands (Hypericum reflexum, Hypericum canariense and Hypericum grandifolium) // Fitoterapia. – 2015. – Jan. – Vol. 100. – P. 95-109. doi: 10.1016/j.fitote. 2014.11.013.
2. Chauvet S., Barras A., Boukherroub R., Bouron A. Lipid nanocapsules containing the non-ionic surfactant Solutol HS15 inhibit the transport of calcium through hyperforin-activated channels in neuronal cells // Neuropharmacology. – 2015. – Dec. – Vol. 99. – P. 726-734. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.08.043
3. Bouron A., Lorrain E. Cellular and molecular effects of the antidepressant hyperforin on brain cells: Review of the literature // Encephale. – 2014. – Apr. – Vol. 40, № 2. – P. 108-113. doi: 10.1016/j.encep.2013.03.004. Review. French
4. Lee S.K., Kim J.E., Kim Y.J. et al. Hyperforin attenuates microglia activation and inhibits p65-Ser276 NFκB phosphorylation in the rat piriform cortex following status epilepticus // Neurosci Res. – 2014. – Aug. – Vol. 85. – P. 39-50. doi: 10.1016/j.neures.2014.05.006.
5. Sakowska J., Anyzewska M., Łozak A. et al. Testing pharmaceutical release of active substances from medicinal products containing st. john's wort // Acta Pol. Pharm. – 2016. - Mar-Apr. – Vol. 73, № 2. – P. 395 - 401.
6. Russo E., Scicchitano F., Whalley B.J. et al. Hypericum perforatum: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions // Phytother. Res. – 2014. – May. – Vol. 28, № 5. – P. 643-655. doi: 10.1002/ptr.5050. Review.
7. Apaydin E.A., Maher A.R., Shanman R. et al. A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder // Syst Rev. – 2016. – Sep. 2. – Vol. 5, № 1. – P. 148. doi: 10.1186/s13643-016-0325-2. PMID: 27589952

References

1. Zorzetto C., Sánchez-Mateo C.C., Rabanal R.M. et al. Phytochemical analysis and in vitro biological activity of three Hypericum species from the Canary Islands (Hypericum reflexum, Hypericum canariense and Hypericum grandifolium) // Fitoterapia. – 2015. – Jan. – Vol. 100. – P. 95-109. doi: 10.1016/j.fitote. 2014.11.013.
2. Chauvet S., Barras A., Boukherroub R., Bouron A. Lipid nanocapsules containing the non-ionic surfactant Solutol HS15 inhibit the transport of calcium through hyperforin-activated channels in neuronal cells // Neuropharmacology. – 2015. – Dec. – Vol. 99. – P. 726-734. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.08.043
3. Bouron A., Lorrain E. Cellular and molecular effects of the antidepressant hyperforin on brain cells: Review of the literature // Encephale. – 2014. – Apr. – Vol. 40, № 2. – P. 108-113. doi: 10.1016/j.encep.2013.03.004. Review. French
4. Lee S.K., Kim J.E., Kim Y.J. et al. Hyperforin attenuates microglia activation and inhibits p65-Ser276 NFκB phosphorylation in the rat piriform cortex following status epilepticus // Neurosci Res. – 2014. – Aug. – Vol. 85. – P. 39-50. doi: 10.1016/j.neures.2014.05.006.
5. Sakowska J., Anyzewska M., Łozak A. et al. Testing pharmaceutical release of active substances from medicinal products containing st. john's wort // Acta Pol. Pharm. – 2016. - Mar-Apr. – Vol. 73, № 2. – P. 395 - 401.
6. Russo E., Scicchitano F., Whalley B.J. et al. Hypericum perforatum: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions // Phytother. Res. – 2014. – May. – Vol. 28, № 5. – P. 643-655. doi: 10.1002/ptr.5050. Review.
7. Apaydin E.A., Maher A.R., Shanman R. et al. A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder // Syst Rev. – 2016. – Sep. 2. – Vol. 5, № 1. – P. 148. doi: 10.1186/s13643-016-0325-2. PMID: 27589952

8. Nakamura K., Aizawa K., Yamauchi J., Tanoue A. Hyperforin inhibits cell proliferation and differentiation in mouse embryonic stem cells // Cell Prolif. – 2013. – Oct. – Vol. 46, № 5. – P. 529-537. doi: 10.1111/cpr.12060.
9. Silva S.M., Martinho A., Moreno I. et al. Effects of Hypericum perforatum extract and its main bioactive compounds on the cytotoxicity and expression of CYP1A2 and CYP2D6 in hepatic cells // Life Sci. – 2016. – Jan 1. – Vol. 144. – P. 30-6. doi: 10.1016/j.lfs. 2015.11.004.
10. Sienkiewicz J., Czarnik-Matusewicz H., Wiela-Hojeńska A. Phytotherapy threats with emphasis on St. John's wort medicines // Pol. Merkur. Lekarski. – 2013. – Nov. – Vol. 35, № 209. – P. 309-312. Review. Polish.
11. Ложкина Л.И. Комплаенс как актуальная проблема медицинской психологии: теоретико - методологические аспекты // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Философия. Психология. Педагогика. – 2015. – Том 15, № 3. – С. 75-80.
12. Незнанов Н.Г., Вид В.Д. Проблема комплаенса в клинической психиатрии // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Том 6, № 4.
13. Асриян О.Б. Комплаенс как результат коммуникативной компетентности врача // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. – Том 61, № 4. – С. 93-97.
14. Данилов Д.С. Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание понятия, механизмы формирования и методы оптимизации // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 2. – С. 4-12.
15. Чихачёв И.В., Исурина Г.Л. Психологические факторы комплаенса при невротических расстройствах // Научные исследования выпускников факультета психологии СПбГУ. – 2014. – Том 2. – С. 305-311.
16. Еременко М.В. От клинических исследований к совершенствованию клинической практики // Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия. – 2008. – № 2 (7). URL: http://neuro.health-ua.com/article/82.html Дата обращения 11.10.2016
17. Вольская Е.А. Пациентский комплаенс. Обзор тенденций в исследованиях // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2013. – № 11. – С. 6-15.
18. Светличная Т.Г., Смирнова Е.А. Факторы формирования комплаенса больных при оказании психиатрической помощи (в оценках врачей и пациентов) // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. – Том 19, № 4. – С. 5-8.
19. Гречко Т.Ю. Факторы, влияющие на комплаенс в современных условиях психиатрии (обзор литературы) // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2009. – № 35. – С. 72-75.

8. Nakamura K., Aizawa K., Yamauchi J., Tanoue A. Hyperforin inhibits cell proliferation and differentiation in mouse embryonic stem cells // Cell Prolif. – 2013. – Oct. – Vol. 46, № 5. – P. 529-537. doi: 10.1111/cpr.12060.
9. Silva S.M., Martinho A., Moreno I. et al. Effects of Hypericum perforatum extract and its main bioactive compounds on the cytotoxicity and expression of CYP1A2 and CYP2D6 in hepatic cells // Life Sci. – 2016. – Jan 1. – Vol. 144. – P. 30-6. doi: 10.1016/j.lfs. 2015.11.004.
10. Sienkiewicz J., Czarnik-Matusewicz H., Wiela-Hojeńska A. Phytotherapy threats with emphasis on St. John's wort medicines // Pol. Merkur. Lekarski. – 2013. – Nov. – Vol. 35, № 209. – P. 309-312. Review. Polish.
11. Lozhkina L.I. Komplaens kak aktual'naja problema medicinskoj psihologii: teoretiko-metodologicheskie aspekty // Izvestija Saratovskogo universiteta. Novaja serija. Serija: Filosofija. Psihologija. Pedagogika. – 2015. – Tom 15, № 3. – S. 75-80. (In Russ)
12. Neznanov N.G., Vid V.D. Problema komplaensa v klinicheskoj psihiatrii // Psihiatrija i psihofarmakoterapija. – 2004. – Tom 6, № 4. (In Russ)
13. Asrijan O.B. Komplaens kak rezul'tat kommunikativnoj kompetentnosti vracha // Tihookeanskij medicinskij zhurnal. – 2016. – Tom 61, № 4. – S. 93-97. (In Russ)
14. Danilov D.S. Terapevticheskoe sotrudnichestvo (komplaens): soderzhanie ponjatija, mehanizmy formirovanija i metody optimizacii // Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. – 2014. – № 2. – S. 4-12. (In Russ)
15. Chihachjov I.V., Isurina G.L. Psihologicheskie faktory komplaensa pri nevroticheskih rasstrojstvah // Nauchnye issledovanija vypusknikov fakul'teta psihologii SPbGU. – 2014. – Tom 2. – S. 305-311. (In Russ)
16. Eremenko M.V. Ot klinicheskih issledovanij k sovershenstvovaniju klinicheskoj praktiki // Nejro News: psihonevrologija i nejropsihiatrija. – 2008. – № 2 (7). URL: http://neuro.health-ua.com/article/82.html 11.10.2016 (In Russ)
17. Vol'skaja E.A. Pacientskij komplaens. Obzor tendencij v issledovanijah // Remedium. Zhurnal o rossijskom rynke lekarstv i medicinskoj tehnike. – 2013. – № 11. – S. 6-15. (In Russ)
18. Svetlichnaja T.G., Smirnova E.A. Faktory formirovanija komplaensa bol'nyh pri okazanii psihiatricheskoj pomoshhi (v ocenkah vrachej i pacientov) // Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii. – 2014. – Tom 19, № 4. – S. 5-8. (In Russ)
19. Grechko T.Ju. Faktory, vlijajushhie na komplaens v sovremennyh uslovijah psihiatrii (obzor literatury) // Nauchno-medicinskij vestnik Central'nogo Chernozem'ja. – 2009. – № 35. – S. 72-75. (In Russ)

20. Петрова Н.Н., Кучер Е.О. Побочные эффекты терапии и комплаенс больных депрессией // Журнал Неврологии и Психиатрии. – 2012. – Вып. 2, № 11. – С. 77-85.
21. Липс Г.Ф. Основы психофизики. – М.: ДомКнига, 2012. – 112 с.

20. Petrova N.N., Kucher E.O. Pobochnye jeffekty terapii i komplaens bol'nyh depressiej // Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii. – 2012. – Vyp. 2, № 11. – S. 77-85. (In Russ)
21. Lips G.F. Osnovy psihofiziki. – M.: DomKniga, 2012. – 112 s. (In Russ)

Summary:

THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT WITH THE HERB ST. JOHN'S WORT AND COMPLIANCE OF PATIENTS WITH DISORDERS OF THE DEPRESSIVE SPECTRUM, DEPENDING ON THEIR PERCEPTION OF THE PROFESSIONALISM OF THE ATTENDING PHYSICIAN

S.V. Kharitonov

Moscow scientific-practical center of medical rehabilitation, restorative and sports medicine" of the healthcare Department of Moscow, Russia

In article results of research of efficiency of treatment of patients with an established diagnosis of depressive episode of mild to moderate severity and compliance of these patients, based on the number of passes of the drug. The effectiveness of therapy was evaluated in dynamics, before treatment, after 1 month and after 3 months of therapy according to clinical scale questionnaire depression A. Beck. Additionally, investigated subjective satisfaction with the professionalism of the attending physician, according to the visual analogue 10-point scale.

The study involved 45 patients, 18 people were diagnosed with bipolar affective disorder, current episode mild or moderate depression (F31.3), 15 depressive episodes of mild (F32.0), and 12 patients depressive episode average degree (F32.1).

The study determined that the effectiveness of treatment with the herb St. John's wort was not sufficiently high. Thus, at the beginning of therapy a big role in ensuring compliance played satisfaction with the professionalism of the attending physician. In the future, the role of this factor is significantly reduced and after three months of therapy, a greater effect on compliance of patients had their level of depression and not the subjective satisfaction with the professionalism of the attending physician.

Key words: the herb St. John's wort, depression, compliance, efficiency, dynamics, therapy.

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ НЕЙРОЛЕПТИКОВ: МОРФО-ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

В. П. Волков*

Областная клиническая психиатрическая больница № 1 им. М. П. Литвинова.
171346, Тверская область, Калининский р-н, село Бурашево

Кардиотоксичность нейролептиков: морфо-электрокардиографические параллели
В. П. Волков*
Областная клиническая психиатрическая больница № 1 им. М. П. Литвинова. 171346, Тверская область, Калининский р-н, село Бурашево

Цель. Изучить морфофункциональные изменения сердца при различных сроках лечения нейролептическими препаратами.
Материал и методы. Изучена медицинская документация 78 умерших больных шизофренией, получавших лечение нейролептиками. Пациенты разделены на 4 группы в зависимости от длительности нейролептической терапии: 1 группа – <10 лет; 2-я группа – от 11 до 20 лет; 3-я группа – от 21 до 30 лет; 4-я группа – >30 лет. Изучены ЭКГ-нарушения и морфометрические показатели миокарда левого желудочка, проведен корреляционный анализ морфологических изменений миокарда и электрофизиологических нарушений.
Результаты. Выявлена зависимость морфометрических изменений миокарда от сроков лечения: увеличение стромально-паренхиматозного отношения (с 9,9±4,1% до 80,0±10,1% в 1 и 4 группах, соответственно), удельного объема атрофированных кардиомиоцитов (с 8,0±3,8% до 45,1±12,6% в 1 и 4 группах, соответственно), удельного объема дегенеративных кардиомиоцитов (с 5,2±3,1% до 35,2±12,1% в 1 и 4 группах, соответственно). Отмечено повышение частоты выявления экстрасистолии (с 2,2% до 11,2% в 1 и 2 группах, соответственно), блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса (с 1,1% до 25,9% в 1 и 2 группах, соответственно) и гипертрофии левого желудочка (с 2,2% до 18,5% в 1 и 4 группах, соответственно). Выявлена очень сильная положительная корреляция (r=0,88–0,99) между сроком приёма нейролептиков и ЭКГ-нарушениями. Отмечена тесная связь морфологического состояния миокарда с ЭКГ-нарушениями.
Заключение. Знание изменений ЭКГ, возникающих вследствие воздействия нейролептиков, необходимо для ранней диагностики, вторичной профилактики и коррекции нарушений со стороны сердца, обусловленных побочным кардиотоксическим эффектом нейролептических препаратов.
Ключевые слова: нейролептики, кардиотоксичность, морфометрия миокарда, электрокардиографические изменения, морфофункциональные корреляции.
РФК 2012;8(3):441–446

Cardiotoxicity antipsychotics: morpho-electrocardiographic associations
V. P. Volkov*
Regional Clinical Psychiatric Hospital № 1 named after M. P. Litvinov. selo Burashevo, Kalinin District, Tver Region, 171346, Russia

Aim. To study the morphological and functional heart disorders in patients with different duration of antipsychotic treatment.
Material and methods. Medical documents of 78 deceased schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs were studied. The patients were split into 4 groups depending on duration of neuroleptic treatment: group 1 – <10 years, group 2 – 11-20 years; group 3 – 21-30 years, group 4 – >30 years. ECG-disorders and left ventricular morphometric data were analyzed. Correlation analysis of myocardium morphological changes and electrophysiological disorders was performed.
Results. The dependence of morphometric myocardium changes on the treatment duration was found: increase in stromal-parenchymal ratio (from 9.9±4.1% to 80.0±10.1% in groups 1 and 4, respectively), in specific volume of atrophied cardiomyocytes (from 8.0±3.8% to 45.1±12.6% in groups 1 and 4, respectively), in specific volume of degenerative cardiomyocytes (from 5.2±3.1% to 35.2±12.1% in groups 1 and 4, respectively). Increased incidence of extrasystole detection (from 2.2% to 11.2% in groups 1 and 2, respectively), as well as left anterior fascicular block (from 1.1% to 25.9% in groups 1 and 2, respectively) and left ventricle hypertrophy (from 2.2% to 18.5% in groups 1 and 4, respectively) were found. A strong positive correlation (r=0.88–0.99) was revealed between antipsychotic treatment duration and ECG disorders, as well as between morphological myocardium state and ECG disorders.
Conclusion. Awareness about the neuroleptic-depended ECG changes is necessary for early diagnosis, secondary prevention and correction of existing heart disorders due to cardiotoxic side effects of antipsychotic drugs.
Key words: antipsychotics, cardiotoxic effect, cardiac morphometry, electrocardiographic changes, morphological and functional correlations.
Rational Pharmacother. Card. 2012;8(3):441–446

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): patowolf@yandex.ru

Практически все без исключения антипсихотические препараты обладают в той или иной степени негативным влиянием на сердце (кардиотоксичностью) [1–5]. Клинические аспекты кардиотоксического действия нейролептиков изучены достаточно полно [1], однако морфологической стороне этих изменений пока ещё не уделено должного внимания [6].

Представляет также интерес сопоставление патоморфологических изменений миокарда и нарушений функциональной деятельности сердца, отражением которых служат патологические сдвиги на электрокардиограмме (ЭКГ) [7–10]. Это имеет большое значение для клинической практики, поскольку именно электрокардиографические исследования играют существенную роль при выявлении ранних признаков развивающейся ятрогенной сердечной патологии [6, 10, 11], наиболее серьёзным проявлением которой является нейролептическая кардиомиопатия [5, 12, 13].

Цель настоящей работы – изучить морфофункциональные изменения сердца при различных сроках лечения нейролептическими препаратами и провести между ними возможные параллели.

Материал и методы

Изучены истории болезни и протоколы вскрытий 78 умерших больных шизофренией (мужчин – 53, женщин – 25), которые получали нейролептические препараты в течение различного времени по поводу психического расстройства.

В исследование не включались пациенты, имевшие значимые сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертония – АГ, ишемическая болезнь сердца – ИБС, врожденные или приобретённые пороки сердца и др.), а также хронические заболевания лёгких с легочной гипертензией, тромбоэмболию лёгочной артерии, сахарный диабет.

Сведения об авторе:
Волков Владимир Петрович *– к. м. н., заведующий патологоанатомическим отделением Областной клинической психиатрической больницы № 1 им. М. П. Литвинова*

Собранный материал разделен на 4 группы в зависимости от сроков лечения нейролептиками: 1-я группа – до 10 лет; 2-я группа – от 11 до 20 лет; 3-я группа – от 21 до 30 лет; 4-я группа – свыше 30 лет.

В первой части работы в каждой из групп ранжировались 7 наиболее частых и существенных патологических феноменов, выявленных при обработке информации, содержащейся в описаниях ЭКГ-исследований, выполненных разными врачами-функционалистами больницы в различные периоды времени. Один из них – корригированный интервал QT (QTc) – дополнительно рассчитывался по формуле Базетт, приведённой в литературе [10]. Его значение свыше 42 мс расценивалось как нарушение [10]. Всего проанализировано 339 ЭКГ, распределяющихся по группам следующим образом: 93, 125, 94 и 27, соответственно.

Нейролептическое лечение всех пациентов проводилось в рамках терапевтического стандарта сходными препаратами. ЭКГ снимались эпизодически, чаще у больных старше 40 лет. Судя по дневниковым записям, не исключено, что в этот момент времени у части пациентов наблюдались какие-то кардиальные эпизоды. В среднем на одного больного пришлось по 4–5 ЭКГ-исследований.

Распространённость (частота) изменений ЭКГ в десятилетней динамике рассчитывалась в данном периоде наблюдения у всех больных, то есть в 1-м десятилетии у пациентов всех четырёх групп, во 2-м – у больных 2, 3 и 4 групп и т.д. При этом определялись интегральные показатели частоты того или иного признака в каждой группе наблюдений.

Во второй части исследования автором лично изучены морфометрические показатели миокарда левого желудочка: 1 группа – 20 случаев; 2 – 25; 3 – 19; 4 – 6. В качестве контроля исследованы сердца 10 лиц сопоставимого возраста, умерших от некардиальных причин и не получавших нейролептических средств. В каждом наблюдении исследовалось 3–5 гистологических препаратов (частично – архивных) из различных отделов левого желудочка сердца. Соответствующие объекты изучались в 10 различных полях зрения микроскопа при необходимых увеличениях. Алгоритм морфометрического исследования во всех случаях был одинаков.

Для определения удельного объёма (УО) различных структур миокарда (паренхимы, стромы, сосудов) применялся метод точечного счёта. Степень кардиосклероза оценивалась путём расчёта стромально-паренхиматозного отношения (СПО), выраженного в процентах. Определялась также частота выявления интерстициального отёка (ЧИО).

Для количественной характеристики взаимосвязи паренхимы миокарда и обменного звена микроциркуляторного русла вычислялась величина зоны перикапиллярной диффузии (ЗПД) – отношения диаметра капилляров к их УО, показывающая площадь ткани, которую питает один капилляр. Оценка состояния микрососудов и их пропускной способности осуществлялась с помощью определения индекса Керногана (ИК) – отношения толщины стенки артериол к радиусу их просвета. Проведена также гистометрия кардиомиоцитов (КМЦ) и определен удельный объём атрофированных КМЦ (УОАК). Критерием отнесения КМЦ к фракции атрофированных служил их диаметр менее 10 мкм [11]. Методом поляризационной микроскопии изучена выраженность дистрофически-дегенеративных изменений паренхимы – удельный объём дистрофичных КМЦ (УОДК). Описания методик выполненного исследования можно найти в соответствующей литературе [14–16].

В третьей части работы проведено сравнение морфологических изменений миокарда и электрофизиологических нарушений с использованием метода корреляционного анализа. При этом рассчитывался также коэффициент определения (R), показывающий какой процент изменений явления Y вызван изменениями явления X [17].

Полученные количественные результаты обработаны при помощи статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США), включающего проведение определения средних величин, среднеквадратичного отклонения, ошибки средней арифметической, методов корреляционного и дисперсионного анализов и т. д. Различие показателей считалось статистически достоверным при уровне значимости 95% и более ($p \leqslant 0,05$). Результаты корреляционного анализа оценивались следующим образом [17]: коэффициент корреляции (r) более 0,9 ($r>0,9$) – имеется очень сильная связь между изучаемыми показателями; $0,7<r<0,9$ – связь сильная; $0,5<r<0,7$ – связь значительная.

Результаты

Характеристика исследованного материала представлена в табл. 1. Сравниваемые группы на момент начала психотропной терапии были близки по возрастно-половому составу.

Результаты проведённого морфометрического исследования миокарда представлены в табл. 2.

Изменения ЭКГ-признаков, развивающиеся по ходу антипсихотической терапии и обусловленные кардиотоксическим действием нейролептиков, отражены в табл. 3.

Связь морфологического состояния миокарда на разных этапах антипсихотического лечения с отражёнными на ЭКГ функциональными нарушениями сердечной деятельности демонстрирует табл. 4, показывающая результаты проведённого корреляционного анализа.

Таблица 1. Общая характеристика исследованного материала

Параметр	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=19)	Группа 4 (n=9)
Длительность лечения, лет	8,6±1,4	16,6±2,1	27,1±2,2	33,4±2,8
Возраст на начало лечения/смерти, лет	17,7±1,7 / 32,3±1,8	19,9±1,5 / 44,2±1,9	18,9±2,1 / 48,2±2,2	18,1±2,5 / 57,3±2,2
Морфометрические исследования, n	20	25	19	6
ЭКГ исследования, n	93	125	94	27

Таблица 2. Морфометрические показатели миокарда в исследуемых группах

Параметр	Контроль (n=10)	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=19)	Группа 4 (n=9)
1 Стромально-паренхиматозное отношение, %	7,3±5,1	9,9±4,1	41,8±6,1*†	64,4±6,8*†	80,0±10,1*†‡
2 Частота отека стромы, %	0	9,0±4,0*	38,1±6,0*†	72,6±6,3*†‡	83,4±9,4*†‡
3 Зона перикапиллярной диффузии, мкм	95,6±17,8	126,1±23,8*	180,4±53,1*†	264,7±86,2*†	316,4±83,7*†‡
4 Индекс Керногана	1,13±0,07	1,31±0,13*	1,51±0,19*†	1,64±0,16*†	1,72±021*†
5 УОАК, %	1,2±2,1	8,0±3,8*	24,1±5,3*	39,8±7,0*†	45,1±12,6*†‡
6 УОДК, %	0	5,2±3,1*	13,7±4,3*	28,8±6,4*†	35,2±12,1*†‡

*p<0,05 по сравнению с контрольной группой; †p<0,05 по сравнению с группой 1; ‡p<0,05 по сравнению с группой 2.
УОАК – удельный объём атрофированных кардиомиоцитов; УОДК – удельный объём дистрофичных кардиомиоцитов

Таблица 3. Частота патологических изменений ЭКГ в изучаемых группах

ЭКГ-признак	Группа 1(n=20)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=19)	Группа 4 (n=9)
1 Нарушения ритма, %	77,4	75,2	62,8*†	59,3
2 Удлинение интервала QTc, %	27,6	51,9*	50,0*	70,4*‡
3 Нарушения проводимости, %	17,2	36,8*	23,4†	25,9
4 Диффузные изменения миокарда	15,1	24,0*	42,6*†	40,7*
5 Признаки перегрузки правых отделов сердца, %	7,5	12,0	21,3*	40,7*†
6 Признаки гипертрофии левого желудочка, %	2,2	5,6	12,8*	18,5*
7 Отклонение ЭОС влево, %	5,4	22,4*	19,1*	29,6*

* p<0,05 по сравнению с группой 1; † p<0,05 по сравнению с группой 2; ‡ p<0,05 по сравнению с группой 3. ЭОС – электрическая ось сердца

Таблица 4. Коэффициенты корреляции морфометрических показателей и параметров ЭКГ при кардиотоксическом действии нейролептиков

А \ Б	1	2	3	4	5	6	7
1	–0,94	0,93	0,82	0,95	0,90	0,96	0,90
2	–0,97	0,89	0,80	0,98	0,89	0,97	0,85
3	–0,98	0,89	0,88	0,95	0,94	1,0	0,84
4	–0,93	0,93	0,80	0,95	0,88	0,95	0,91
5	–0,95	0,90	0,79	0,97	0,88	0,96	0,86
6	–0,99	0,87	0,85	0,97	0,92	0,99	0,82
Средняя	–0,96	0,90	0,82	0,96	0,90	0,97	0,86

А – морфометрические показатели; Б – параметры ЭКГ (нумерация признаков А и Б соответствует таблицам 2 и 3)

Обсуждение

Анализ полученных морфометрических данных (табл. 2) выявляет ряд закономерностей в изменениях сердечной мышцы, развивающихся на фоне нейролептической терапии. Морфологические проявления кардиотоксичности антипсихотических препаратов выражены в различной степени в зависимости от сроков лечения. С увеличением длительности психотропной терапии существенно меняется соотношение тканевых компонентов миокарда.

По нашим данным, степень выраженности фиброза миокарда в процессе реализации кардиотоксического эффекта нейролептиков неуклонно и существенно нарастает, что служит отражением уменьшения массы функционально активной составляющей миокарда – КМЦ. Подтверждением этого факта служит выражен-

ное и достоверное увеличение СПО. При этом значительно и достоверно увеличиваются ЗПД и ИК, что свидетельствует о глубоких нарушениях микроциркуляции в миокарде, нарастающих вследствие продолжающегося побочного кардиотоксического действия нейролептиков.

Дисциркуляторные нарушения вызывают нарастание межуточного отёка миокарда (ЧИО), который, наряду с миофиброзом, ведет к разобщению контакта кровеносных капилляров и КМЦ, существенно ухудшая трофику последних [11].

Патологические изменения во внеклеточном матриксе и в микроциркуляторном русле сердечной мышцы ведут к серьёзным повреждениям её паренхимы — КМЦ [11, 15, 18]. Так, по мере удлинения сроков лечения нейролептиками неуклонно нарастает число атрофированных КМЦ (УОАК). Параллельно увеличивается частота и степень выраженности их дистрофически-дегенеративных изменений (УОДК).

Функциональным отражением прогрессирующей сердечной патологии, развивающейся вследствие кардиотоксического действия антипсихотических препаратов, являются изменения ЭКГ (табл. 3).

На нашем материале у больных, принимавших антипсихотические препараты, регистрируются, прежде всего, стойкие нарушения ритма. В большинстве случаев — это синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 100–160 в мин. Сравнительно редко на её фоне появляются различного вида экстрасистолии (2,2%, 11,2%, 9,8% и 7,4% по группам соответственно), чаще — желудочковые, реже — предсердные и предсердно-желудочковые. В ходе реализации кардиотоксического эффекта нейролептиков прослеживается тенденция к снижению частоты встречаемости тахикардии. Так, в группе 2 этот показатель заметно, но пока недостоверно меньше, чем в группе 1; в группах 3–4 различия по указанному признаку уже существенные. Частота встречаемости тахикардии статистически не различается в упомянутых трёх группах (2-4).

Патогенетическая роль указанного нарушения сердечного ритма сводится к усилению ишемии миокарда, которая является одним из основных проявлений кардиотоксичности нейролептиков [1] и обусловливает дистрофически-дегенеративные и атрофические изменения КМЦ [11].

Частота экстрасистолий заметно повышается в период от 11 до 30 лет антипсихотической терапии, а затем различия с 1 группой исчезают (табл. 3).

По мере удлинения сроков лечения нейролептиками значительно увеличивается продолжительность электрической систолы желудочков (интервал QTc). Так, в 4 группе величина увеличенного интервала QTc в 2,5 раза больше, чем в 1, и в 1,4 раза больше, чем в 3 группе.

Нарушения проводимости выявляются примерно у $^1/_5$–$^1/_3$ части больных, однако структура указанной патологии по мере удлинения сроков нейролептической терапии существенно меняется. Так, частота блокады правой ножки пучка Гиса (БПН) снижается в 3,5 раза, а блокада левой ножки (БЛН) наиболее часто (16,0%) отмечается во 2 группе наблюдений, а затем не регистрируется. Именно с этим колебанием выявляемости БЛН связан скачок суммарной частоты нарушений ритма во 2 группе (36,8%), достоверно отличающейся от указанного показателя в других группах.

Напротив, частота блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса (БЛПВ) очень тесно и однонаправленно связана со сроками лечения антипсихотиками (табл. 3). Например, после 30 лет психотропной терапии (4 группа) этот показатель в 23,5 (!) раза выше, чем при сравнительно непродолжительном лечении (1 группа), что, может быть связано с кардиотоксическим действием нейролептиков.

Вообще, если сравнивать частоту изученных ЭКГ-признаков в этих двух группах (1 и 4), с высокой статистической достоверностью нарастают, кроме упомянутых, удлинения интервала QTc и БЛПВ, перегрузка правых отделов, отклонение электрической оси сердца влево, диффузные изменения миокарда, гипертрофия левого желудочка, а также снижается, как уже отмечалось, выраженность синусовой тахикардии.

Корреляционной анализ показал, что частота различных изменений ЭКГ зависит, хотя и в разной степени, от длительности психотропной терапии. Выявлена очень высокая положительная корреляция (r=0,88–0,99) между сроком приёма нейролептиков и такими показателями ЭКГ, как: 1) гипертрофия левого желудочка; 2) перегрузка правых отделов сердца; 3) диффузные изменения миокарда; 4) удлинение интервала QTc. Напротив, очень высокая отрицательная корреляция (r= –0,96) присуща различного рода аритмиям, в том числе синусовой тахикардии (r= –0,98), а также БПН и БЛН (r= –0,91). При этом расчёт коэффициента определения R показал, что его значения находятся в пределах 60–98%. Это однозначно подтверждает факт приоритетного влияния именно длительности приёма антипсихотических препаратов на частоту ЭКГ-феноменов. Складывается впечатление, что больные с теми изменениями ЭКГ, которые демонстрируют отрицательную корреляцию с длительностью нейролептической терапии, просто не доживают до поздних этапов лечения. Другими словами, такие изменения ЭКГ, скорее всего, являются неблагоприятными прогностическими признаками, обусловленными кардиотоксичностью нейролептиков.

В целом, наиболее характерные изменения ЭКГ, связанные, на наш взгляд, с побочным кардиотоксическим действием антипсихотических препаратов, следую-

щие: 1) различного рода аритмии – 68,7%, в том числе, синусовая тахикардия (31,9%) как один из наиболее ранних симптомов, а также экстрасистолии (7,7%); 2) удлинение электрической систолы желудочков (интервал QTc более 42 мс по Базетт) – 46,1%; 3) диффузные изменения миокарда – 30,6%; 4) нарушения проводимости – 25,8%, включая БПН, БЛН и БЛПВ (10,0%, 4,3% и 9,4%, соответственно).

Здесь целесообразно обсудить вопрос, не связаны ли выявленные изменения ЭКГ, кроме лечения, с другими факторами, такими как возраст пациентов, масса тела, сопутствующие сердечно-сосудистые и обменные заболевания. По этому поводу можно высказать следующие соображения: во-первых, как уже отмечалось, коэффициент определения R свидетельствует именно в пользу высказанной версии о зависимости выявленных нарушений ЭКГ от побочного кардиотоксического эффекта нейролептиков; во-вторых, заболевания, развивающиеся по мере увеличения возраста пациентов (ИБС, АГ, сахарный диабет) были исключены на секции; в-третьих, по данным протоколов вскрытий из 78 умерших 24 были с признаками выраженной кахексии, у 27 питание зафиксировано как пониженное, у 19 – удовлетворительное, и лишь у 8 – как умеренно повышенное. Таким образом, связывать изменения, выявленные на ЭКГ, с наличием сопутствующей патологии и увеличением массы тела нет оснований.

Что касается возраста отобранных для исследования лиц, то он у подавляющего большинства умерших был не столь уж велик (табл. 1). Кроме того, согласно данным литературы, возрастной фактор, хотя и накладывает, без сомнения, определённый отпечаток на картину ЭКГ и частоту тех или иных её показателей, но направленность и, главное, выраженность этих изменений заметно отличаются от полученных нами данных. Так, особенностями ЭКГ практически здоровых лиц пожилого возраста являются: правильный синусовый ритм, синусовая брадикардия, отклонение электрической оси сердца (ЭОС) влево, расширение и уплощение зубца P, удлинение интервала PQ, уширение и снижение вольтажа комплекса QRS, уменьшение амплитуды зубца T, удлинение интервала QT, экстрасистолия, блокады ножек пучка Гиса [19–21].

Интересны и такие сведения, также заметно отличающиеся от результатов нашего исследования. Так, частота БЛПВ у мужчин в возрасте от до 30 до 64 лет составляет 3,1–6,4%, отклонение ЭОС влево у женщин 35–54 лет варьируется от 1,6% до 3,9% [22]. Частота гипертрофии левого желудочка у мужчин, согласно работе W. B. Kannel с соавт. [23], увеличивается от 0,65% в 40-летнем возрасте до 5,5% в 70-летнем.

Приведённые данные убеждают в том, что возрастные сдвиги ЭКГ далеки от тех изменений, которые выявлены в нашем исследовании. Подобные примеры можно было бы продолжить, однако уже ясно, что определяющим моментом изменений ЭКГ на нашем материале является не возраст пациентов, а кардиотоксичность нейролептиков.

На нашем материале прослеживается тесная связь морфологического состояния миокарда на разных этапах антипсихотического лечения с отражёнными на ЭКГ функциональными нарушениями сердечной деятельности (табл. 4).

Более чем в половине изученных сочетаний морфофункциональных признаков (54,8%) коэффициенты корреляции (r) отражают очень сильную связь между изучаемыми показателями; в 45,2% связь сильная. При этом нарушения ритма, выявляемые на ЭКГ, показывают стойкую и сильно выраженную отрицательную корреляцию со всеми морфометрическими параметрами миокарда, изменяющимися под воздействием нейролептиков. Средний r нарушений ритма со всеми суммарно морфологическими изменениями составляет –0,96.

Большинство остальных изученных параметров ЭКГ положительно, но в различной степени коррелирует с миокардиальными изменениями. Средний r колеблется в пределах 0,82–0,97.

Наиболее информативными признаками на ЭКГ выступают гипертрофия левого желудочка и диффузные изменения миокарда. Несколько уступают им перегрузка правых отделов и удлинение интервала QTc. Тем не менее, последний параметр (интервал QTc) является одним из наиболее значимых и демонстративных в анализе динамики ЭКГ при описываемой сердечной патологии. Кроме того, интервал QTc – это количественный, а значит, более объективный показатель, использование которого отвечает требованиям современной доказательной медицины [24].

Ограничения исследования

С учетом дизайна исследования существенное влияние на интерпретацию результатов исследования оказывают отсутствие анализа заболеваний, приведших к смерти пациентов, и сопутствующей патологии; электрокардиографические данные могут существенно отличаться у разных возрастных групп, вне зависимости от характера лечения, что, с учетом малой выборки, оказывает существенное влияние на определение корреляционных связей между некоторыми группами; некоторые данные морфометрических исследований (отек интерстиция, индекс Керногана, дистрофические изменения кардиомиоцитов, удельный объем соединительной ткани) могут быть отражением предсмертных изменений в миокарде, характеризующих острую сердечную недостаточность, или отражением сопутствующих заболеваний.

Заключение

Таким образом, морфометрическое исследование миокарда выявило его глубокие тканевые изменения дистрофически-дегенеративного, атрофического и склеротического характера, прослеженные по ходу психотропной терапии шизофрении.

Функциональным отражением прогрессирующей сердечной патологии, развивающейся вследствие кардиотоксического действия антипсихотических препаратов, являются такие изменения ЭКГ, как: нарушения ритма, удлинение интервала QTc, диффузные мышечные изменения, нарушения проводимости. При этом прослеживается тесная связь морфологического состояния миокарда на разных этапах антипсихотической терапии с отражёнными на ЭКГ функциональными нарушениями сердечной деятельности.

Знание особенностей и динамики изменений ЭКГ, возникающих вследствие кардиотоксичности нейролептиков, несомненно, должно способствовать ранней диагностике, проведению вторичной профилактики и своевременному корригирующему лечению развивающейся патологии сердца, обусловленной побочным кардиотоксическим эффектом нейролептических препаратов.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. Volkov VP. Cardiotoxicity phenothiazine neuroleptics (review). Psikhiatriya i Psikhofarmakoterapiya 2010; 12(2): 41–5. Russian (Волков В.П. Кардиотоксичность фенотиазиновых нейролептиков (обзор литературы). Психиатрия и Психофармакотерапия 2010;12(2):41–5).
2. Drobizhev MYu. Cardiac problems of tolerability and safety of antipsychotic. Psikhiatriya i Psikhofarmakoterapiya 2004; 6(2): 13–7. Russian (Дробижев М.Ю. Кардиологические проблемы переносимости и безопасности нейролептика. Психиатрия и Психофармакотерапия 2004; 6(2): 13–7).
3. Limankina IN. Electrocardiographic phenomena in psychiatric practice. St. Petersburg: Inkart; 2009. Russian (Лиманкина И.Н. Электрокардиографические феномены в психиатрической практике. СПб.: Инкарт; 2009).
4. Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. Drug Saf.
5. Coulter DM, Bate A, Meyboom RHB et al. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study. Br Med J 2001; 32:1207–9.
6. Volkov VP. Phenothiazine-induced dilatation cardiomyopathy: selected aspects of clinical course and morphology. Klin Med (Mosk) 2009;87(8):13–6. Russian (Волков В.П. Фенотиазиновая дилатационная кардиомиопатия: некоторые аспекты клиники и морфологии. Клиническая Медицина 2009;87(8):13–6).
7. Volkov VP. Peculiarities of ECG in patients with phenothiazine-induced cardiomyopathy. Klin Med (Mosk) 2011;89(4):27–30. Russian (Волков В.П. Особенности электрокардиограммы при фенотиазиновой кардиомиопатии. Клиническая медицина 2011;89(4):27–30).
8. Gurevich MA. Noncoronary myocardial diseases in the practice of cardiology. Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha 2005;4(4): 30–35. Russian (Гуревич М.А. Некоронарогенные заболевания миокарда в практической кардиологии. Справочник Поликлинического Врача 2005;4(4): 30–35).
9. de Luna AB. Clinical Electrocardiography: A Textbook. 4th ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2012
10. Orlov VN. Guidelines for electrocardiography. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 1997. Russian (Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. М.: МИА; 1997).
11. Shumakov VI, Khubutiya MSh, Il'inskiy IM. Dilated cardiomyopathy. Tver': Triada; 2003. Russian (Шумаков В.И, Хубутия М.Ш, Ильинский И.М. Дилатационная кардиомиопатия. Тверь: Триада; 2003).
12. Volkov VP. The role of neuroleptics fenotiazinovyh in the development of the syndrome of dilated cardiomyopathy. Verkhnevolzhskiy Meditsinskiy Zhurnal 2008;7(4):13–7. Russian (Волков ВП. К вопросу о роли фенотиазиновых нейролептиков в развитии синдрома дилатационной кардиомиопатии. Верхневолжский Медицинский Журнал 2008;7(4):13–7).
13. Volkov VP, Ryabova MN. Dilated cardiomyopathy as a complication of drug therapy. Verkhnevolzhskiy Meditsinskiy Zhurnal 2007;5(3–4):13–7. Russian (Волков В.П, Рябова М.Н. Дилатационная кардиомиопатия как осложнение лекарственной терапии. Верхневолжский медицинский журнал 2007;5(3–4):13–7).
14. Avtandilov GG. Medical morphometry. Moscow: Meditsina; 1990. Russian (Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина;1990).
15. Gutsol AA, Kondrat'ev BYu. Practical morphometry of organs and tissues. Tomsk: Tomskiy Universitet; 1988. Russian (Гуцол А.А, Кондратьев Б.Ю. Практическая морфометрия органов и тканей. Томск: Томский Университет; 1988).
16. Kazakov V.A., Gutor S.S., Sukhodolo I.V. et al. The correlation relationship of myocardial histomorphometric indices of various parts of the heart in health and chronic heart failure. Byulleten' Sibirskoy Meditsiny 2009; (3): 43-48. Russian (Казаков В.А., Гутор С.С., Суходоло И.В. и др. Корреляционные взаимосвязи гистоморфометрических показателей миокарда различных отделов сердца в норме и при хронической сердечной недостаточности. Бюллетень Сибирской Медицины 2009; (3): 43-48).
17. Sepetliev DA. Statistical methods in scientific and medical research. Moscow: Meditsina; 1968. Russian (Сепетлиев Д.А. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. М.: Медицина; 1968).
18. Nepomnyashchikh LM. Morphogenesis of the most important pathological processes in the heart. Novosibirsk: Nauka; 1991. Russian (Непомнящих ЛМ. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце. Новосибирск: Наука; 1991).
19. Prokop'eva SN, Movchan LA, Iskhakova GG, Rozentsveyg AK. Features of electrocardiographic diagnosis in patients of older age groups. Prakticheskaya Meditsina 2008; 28: 21–29. Russian (Прокопьева С.Н, Мовчан Л.А, Исхакова Г.Г, Розенцвейг А.К. Особенности электрокардиографической диагностики у лиц старших возрастных групп. Практическая Медицина 2008; 28: 21–29).
20. Jones J, Sroduiski ZM, Romisher S. The aging electrocardiogram. Am J Emerg Med 1990: 8(3): 240–51.
21. Khane RS, Surdi AD, Bhatkar RS. Changes in ECG pattern with advancing age. J Bas Clin Physiol Pharmacol 2011; 22(4):97–101.
22. De Bacquer D, De Backer G, Kornitzer M. Prevalence of ECG findings in large population based samples of men and women. Heart 2000;84:625–33.
23. Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence, and mortality in the Framingham study. Ann Intern Med 1969; 71: 89–105.
24. Klyushin DA, Petunin YuI. Evidence-based medicine. Application of statistical methods. Moscow: Dialektika; 2008. Russian (Клюшин Д.А, Петунин Ю.И. Доказательная медицина. Применение статистических методов. М.: Диалектика; 2008).

Поступила: 19.01.2012
Принята в печать: 11.05.2012

https://doi.org/10.17116/terarkh2017891234-42

© Коллектив авторов, 2017

Ретроспективное архивное исследование по оценке безопасности применения современных антидепрессантов в кардиологической практике

С.В. ИВАНОВ[1, 2], Б.А. ВОЛЕЛЬ[1, 2], Е.А. СЫРКИНА[1], Е.С. ТЕРНОВАЯ[1], Д.В. ТРОШИНА[1], М.В. ГРУБОВА[1], И.А. ТОЛКАЧЕВА[3], А.Н. РОЖКОВ[1], А.Н. СИМОНОВ[2]

[1]ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, Россия; [2]ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия; [3]ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Подтверждение представленных в литературе данных по кардиологической безопасности антидепрессантов.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ архивных данных 146 историй болезни. Выборка составила 96 пациентов кардиологического стационара, регулярно принимавших антидепрессант более 3 дней на фоне лечения основного сердечно-сосудистого заболевания. Проводилась оценка безопасности применения антидепрессантов по показателям изменения фоновых значений интервала *Q—Tc* на электрокардиограмме (ЭКГ), систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), геморрагических осложнений. Выполнен анализ полученных данных за 3- и 6—8-дневный период.

Результаты. В выборке не обнаружено клинически значимых изменений интервала *Q—Tc* на ЭКГ на фоне регулярного приема антидепрессантов в пределах 8 дней. Анализ динамики АД и ЧСС на фоне приема антидепрессантов не выявил статистически значимых различий этих показателей до приема препарата и через 3 и 6—8 дней. В исследуемой выборке не отмечено ни одного случая возникновения геморрагических осложнений на фоне приема антидепрессантов.

Заключение. Результаты исследования подтверждают в целом высокий уровень кардиологической безопасности антидепрессантов новых поколений как минимум в течение 1-й недели терапии. Следует отметить низкий уровень суточных доз препаратов (относительно указанных в инструкциях), которые оказываются достаточными для большинства кардиологических пациентов с депрессивными расстройствами и являются дополнительным фактором минимизации нежелательных эффектов.

Ключевые слова: антидепрессанты, безопасность, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, депрессивное расстройство.

A retrospective historical study evaluating the safe use of current antidepressants in cardiology practice

S.V. IVANOV[1,2], B.A. VOLEL[1,2], E.A. SYRKINA[1], E.S. TERNOVAYA[1], D.V. TROSHINA[1], M.V. GRUBOVA[1], I.A. TOLKACHEVA[3], A.N. ROZHKOV[1], A.N. SIMONOV[2]

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; [2]Mental Health Research Center, Moscow, Russia; [3]Central State Medical Academy, Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

Aim. To confirm the data available in the literature on the cardiac safety of antidepressants.

Subjects and methods. The archival data of 146 case histories were retrospectively analyzed. A study sample consisted of 96 cardiac inpatients regularly taking an antidepressant for more than 3 days during treatment for the underlying cardiovascular disease. The safe use of antidepressants was evaluated in terms of initial electrocardiogram (ECG) QTc interval changes, systolic and diastolic blood pressures (BP) (SBP and DBP), heart rate (HR), and hemorrhagic complications. The data obtained over periods of 3- and 6-8 days were analyzed.

Results. The sample showed no clinically significant ECG QTc interval changes when taking regularly antidepressants within 8 days. Analysis of the dynamics of BP and HR in patients receiving antidepressants revealed no statistically significant differences in these indicators before and 3 and 6-8 days after drug administration. No case of hemorrhagic complications was seen in the study group taking antidepressants.

Conclusion. The investigation generally confirms the high cardiac safety of new-generation antidepressants within at least the first week of therapy. Noteworthy are the low daily drug dosages (relatively specified in the instructions) that are sufficient for most cardiac patients with depressive disorders and an additional factor for minimizing adverse reactions.

Keywords: antidepressants, safety, hypertension, coronary heart disease, depressive disorder.

АГ — артериальная гипертония
АД — артериальное давление
ББ — β-блокаторы
ГЦА — гетероциклические антидепрессанты
ДАД — диастолическое АД
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИОЗСАС — ингибиторы обратного захвата серотонина/антагонисты серотонина
САД — систолическое АД
СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССС — сердечно-сосудистая система
ТЦА — трициклические антидепрессанты
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиограмма
TdP — двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия

В соответствии с современными данными антидепрессанты (тимоаналептики) являются наиболее востребованным классом психотропных средств в кардиологии [1]. Столь значительные показатели потребности в антидепрессантах в популяции кардиологических пациентов объясняются прежде всего высокой распространенностью депрессивных и тревожных расстройств (основных клинических показаний к применению тимоаналептиков) при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) [1]. Кроме того, результаты систематических исследований предполагают возможность улучшения прогноза ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с депрессивными расстройствами при длительном (на протяжении многих месяцев)[1] регулярном применении антидепрессантов [2—5][2].

Соответственно возникает необходимость выделения приоритетных характеристик препаратов для оптимизации выбора антидепрессанта в соответствии с принципами персонализированной медицины — эффективности и безопасности (в первую очередь кардиологической) каждого препарата.

Показатели эффективности антидепрессантов при депрессиях, сочетанных с ИБС, сопоставимы с таковым по уровню собственно тимоаналептического (антидепрессивного) эффекта [6]. В качестве дополнительных критериев эффективности могут рассматриваться анксиолитические свойства, а также способность улучшать прогноз ИБС.

В свою очередь депрессивные расстройства, сочетанные с артериальной гипертонией (АГ), также требуют подбора эффективной антидепрессивной терапии с учетом особенностей кардиологического заболевания.

Вторым ключевым фактором выбора антидепрессанта в кардиологии, несомненно, является безопасность для сердечно-сосудистой системы (ССС).

При выборе антидепрессанта для больных АГ клиницисты сталкиваются с определенными сложностями: крайне важно учитывать его совместимость с антигипертензивными препаратами (усиление антигипертензивного действия и повышение риска развития ортостатической гипотонии), а также возрастное снижение активности цитохромов, определяющих метаболизм лекарственных препаратов [14]

Учитывая, что используемые в современной практике препараты прошлого поколения, включающие трициклические антидепрессанты (ТЦА) и гетероциклический антидепрессант (ГЦА) мапротилин, вызывают неблагоприятные кардиотропные эффекты и негативно влияют на прогноз кардиологических заболеваний [4]; эти препараты в данной публикации рассматриваться не будут. Более подробную информацию по безопасности ТЦА и ГЦА можно найти в других источниках [1].

Безопасность применения современных антидепрессантов, в том числе СИОЗС, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) и других, у кардиологических больных остается неоднозначной.

До недавнего времени на основании высоких показателей безопасности, установленных в предрегистрационных исследованиях, все антидепрессанты из группы СИОЗС считались абсолютно безопасными у пациентов с любой тяжестью поражения ССС. Однако по мере накопления опыта применения СИОЗС в клинической практике получены данные, свидетельствующие о неоднозначности подобной оценки: сообщения о случаях развития двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии (TdP) на фоне терапии циталопрамом, флуоксетином и пароксетином в разных странах [15—17]. В результате масштабного анализа электрокардиограммы (ЭКГ) у нескольких тысяч пациентов установлено зависимое от дозы удлинение интервала *Q—T* (в пределах так называемых пограничных значений) на фоне применения многих антидепрессантов разных классов, в том числе препаратов новых поколений [18]. Выявлены признаки статистически значимых изменений интервала *Q—Tc* на ЭКГ при терапии циталопрамом и в меньшей степени эсциталопрамом [18]. Тем не менее, опираясь на клинически более информативный показатель частоты развития нежелательных реакций ССС, в первую очередь TdP, и учитывая казуистический характер подобных явлений относительно общего числа пациентов, получающих СИОЗС, можно констатировать минимальный риск развития аритмий при использовании любых СИОЗС (как минимум при их назначении в интервале стандартных терапевтических доз).

ИОЗСН (венлафаксин, дулоксетин и милнципран) во многом сопоставимы с СИОЗС по механизмам действия (серотонинергический компонент) и спектрам побочных эффектов. Некоторые проблемы с кардиологической безопасностью, связанные с дополнительным усилением норадренергической нейропередачи, возможны при использовании венлафаксина (более 150 мг/сут) — риск развития АГ [19]. Пока зафиксированы лишь единичные случаи увеличения интервала *Q—Tc* на ЭКГ и развития TdP при использовании венлафаксина [17, 20]. Другие два

[1]Кратковременная терапия не сопровождается столь положительными изменениями прогноза ИБС [7].

[2]В ряду потенциальных механизмов такого действия рассматриваются положительные плейотропные эффекты антидепрессантов при ИБС, включая редукцию агрегантной активности тромбоцитов [8—10] и, верифицированную как минимум для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — СИОЗС (сертралин, пароксетин), коррекцию низкой вариабельности ритма сердца [11—13].

Сведения об авторах:

Иванов Станислав Викторович — д.м.н., проф. каф. психиатрии и психосоматики лечебного факультетата ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, зав. отд-нием по изучению соматогенной психической патологии ФГБНУ НЦПЗ

Волель Беатриса Альбертовна — д.м.н., проф. каф. психиатрии и психосоматики лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, в.н.с. ФГБНУ НЦПЗ

Сыркина Елена Абрамовна — доц. каф. неотложной и профилактической кардиологии лечебного факультета

Терновая Екатерина — аспирант каф. психиатрии и психосоматики лечебного факультета

Грубова Марина Владимировна — асп. каф. неотложной и профилактической кардиологии лечебного факультета

Толкачева Ирина Алексеевна — клинический ординатор

Рожков Андрей Николаевич — клинический ординатор

Симонов Анатолий Никифорович — к.т.н., зав. лаб. доказательной медицины ФГБНУ НЦПЗ,

Контактная информация:

Трошина Дарья Викторовна — асп. каф. психиатрии и психосоматики лечебного факультета; e-mail: dtroshina@mail.ru, ORCID: http//orcid.org/0000-0002-5046-6699

препарата этого класса — дулоксетин и милнципран обладают благоприятным профилем безопасности для ССС в терапевтических дозах [18, 21—23].

Получены сведения о благоприятном профиле безопасности для ССС миртазапина при его назначении пациентам, перенесшим инфаркт миокарда [3]. За период с 2004 по 2007 г. в системе безопасности AERS в FDA зарегистрировано 10 случаев спонтанных сообщений о развитии TdP при назначении миртазапина, разрешившихся без опасных последствий для жизни и здоровья пациентов [24].

Данные по миансерину ограничены. Опубликованы единичные наблюдения развития опасных аритмий (блокада сердца и фибрилляция желудочков) в отсутствие других клинически значимых токсических эффектов [25—27].

Известные кардиоваскулярные побочные эффекты тразодона ограничиваются редкими случаями ортостатической гипотонии при его применении в максимальных терапевтических дозах [28].

К числу безопасных для применения в кардиологической практике антидепрессантов следует отнести отечественный ОИМАО-А пирлиндол, не вызывающий ухудшения сократимости миокарда [29, 30] и даже способный уменьшать частоту ангинозных приступов у больных [31].

Накопленные данные многочисленных клинических исследований свидетельствуют о высоком уровне безопасности для ССС мелатонинергического антидепрессанта агомелатина [32—35].

Современные антидепрессанты отличаются от ТЦА более высокой безопасностью при их использовании в дозах, значительно превосходящих максимальные терапевтические [36—41].

Одним из аспектов безопасности применения антидепрессантов в кардиологии являются их лекарственные взаимодействия, связанные с потенцированием кардиотоксических эффектов. Подобные взаимодействия могут реализоваться в 3 вариантах: 1) фармакодинамическое потенцирование нарушений проводимости, ритма, регуляции артериального давления, свертываемости крови и других в тех случаях, когда и антидепрессант и другой препарат (или препараты), дающие подобные эффекты, сочетаются в схеме лечения; 2) повышение кардиотоксических эффектов соматотропных средств из-за повышения их концентрации вследствие замедления их метаболизма под влиянием антидепрессантов; 3) повышение кардиотоксических эффектов антидепрессантов из-за повышения их концентрации вследствие замедления их метаболизма под влиянием других лекарственных препаратов (предположительно менее актуально для антидепрессантов новых поколений в связи с высоким уровнем безопасности при передозировке).

Так, при одновременном приеме пароксетина или флуоксетина с дигоксином происходит замещение сердечного гликозида в участках связывания с сывороточными белками, что приводит к увеличению свободной фракции дигоксина и повышению риска его неблагоприятных эффектов [42, 43]. Сочетанное применение тех же СИОЗС может приводить к ухудшению предсердно-желудочковой проводимости с развитием (нарастанием) атриовентрикулярной блокады [42, 43]. Для других СИОЗС такое взаимодействие нехарактерно. Агомелатин, милнципран и пирлиндол не подвергаются биотрансформации в печени и соответственно не вступают в лекарственные взаимодействия на уровне печеночного метаболизма [1].

Риск аномальных кровотечений повышается при использовании серотониргических антидепрессантов, действующих как ингибиторы обратного захвата серотонина (ИОЗС), включая все СИОЗС, ИОЗСН, тразодон и вортикосетин[1]. Серотонин, секретируемый из тромбоцитов периферической крови, стимулирует сужение сосудов и тромбообразование. Поскольку синтез серотонина в тромбоцитах не происходит, блокада обратного захвата серотонина под действием указанных антидепрессантов приводит к постепенному истощению его запасов и соответственно снижению эффективности гемостаза [44]. Возможна различная локализация кровотечений, но значительно чаще вовлекаются верхние отделы желудочно-кишечного тракта (отношение шансов 1,5—1,6). Объяснением этого может служить дополнительное свойство ИОЗС повышать кислотность среды желудка [44]. Данные по риску интракраниальных геморрагий противоречивы. В ряде крупных исследований не получено подтверждения связи между приемом ИОЗС и внутричерепными кровоизлияниями, включая пациентов с инсультом в анамнезе [45, 46].

Предполагается, что уровень риска зависит от потентности препарата в роли блокатора переносчика серотонина: максимальный для пароксетина, флуоксетина и сертралина [47, 48].

Риск кровотечения многократно возрастает в присутствии других факторов, наиболее важные из которых сопутствующее применение средств подавления гемостаза (антиагреганты, антикоагулянты, НПВС)[2], патология системы свертывания крови, хроническое заболевание печени, пептическая язва, пожилой возраст [49, 50].

Риск кровотечения, связанный с истощением серотонина в тромбоцитах, реализуется спустя некоторое время (месяц и более) после инициации ИОЗС. Эффект повышения кислотности желудочного сока может проявиться уже на 1-й недели применения ИОЗС, но при условии предшествующего повреждения слизистой оболочки желудка. Повышенный риск геморрагий сохраняется на протяжении всего периода приема ИОЗС и полностью редуцируется (несколько дней) после отмены препарата [50, 51].

С целью подтверждения представленных в литературе данных по кардиологической безопасности антидепрессантов проведено ретроспективное архивное исследование.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ по архивным данным историй болезней пациентов, находившихся на стационарном лечении в клинике кардиологии УКБ№1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России в период с декабря 2012 г. по декабрь 2015 г. и принимавших во время лечения антидепрессант.

[1]Аналогичные показатели риска кровотечений сообщаются для ТЦА кломипрамина, который обладает выраженными свойствами ИОЗС.

[2]Из остальных антидепрессантов с непрямыми антикоагулянтами взаимодействует миансерин (СИОЗНАН), способный усиливать эффекты варфарина [51, 52].

Все пациенты находились в клинике кардиологии по поводу верифицированного кардиологического заболевания, подвергались стандартным инструментальным и лабораторным исследованиям (электрокардиография в динамике, эхокардиография, коронарография и пр.), а также получали надлежащую кардиотропную терапию. Антидепрессанты назначались психиатром по поводу психического расстройства, диагностированного в соответствии с критериями МКБ-10.

В исследование включали пациентов старше 45 лет с регулярным приемом антидепрессанта не менее 3 дней и наличием данных в истории болезни о динамике минимум одного из предусмотренных для анализа показателей безопасности (см. ниже). Исключали пациентов с первичным назначением кордарона и дигоксина в течение ⩽2 мес до назначения антидепрессанта и изменениями в схеме гипотензивной терапии в течение ⩽2 мес до назначения антидепрессанта.

Безопасность оценивали по следующим показателям: изменения фоновых значений интервала *Q—Tc*, систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), геморрагические осложнения.

Проводили анализ полученных данных за 3- и 6—8-дневный период. Срок 6—8 дней приема антидепрессанта выбран в качестве максимального с учетом проводившегося в стационаре гипотензивного лечения и началом антиаритмической терапии и терапии β-блокаторами (ББ). При назначении препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, эффект проявляется, как правило, через 7 дней. Такие антиаритмические и контролирующие ритм препараты, как амиодарон и дигоксин, накапливаются и соответственно их влияние на электрофизиологические свойства миокарда также проявляются после проведения насыщающего курса (минимум 7 дней).

Статистический анализ. Полученные данные обобщены в виде средних арифметических значений, стандартных отклонений и дисперсий, характеризующих разброс данных относительно среднего, медианы, которая как и среднее арифметическое характеризует центральную тенденцию, величин эксцесса и асимметричности, характеризующих форму распределения выборки, максимальных и минимальных значений выборки.

Двухвыборочный критерий t для зависимых выборок. Для проверки гипотез об отсутствие различий в действии антидепрессантов на изучаемые показатели (АД, интервал *Q—T* на ЭКГ) использовали парный критерий *t* Стьюдента для повторных измерений.

Полученные значения критерия *t* сравнивали с его критическим значением $t_{кр}$, которое определяли из таблиц распределения Стьюдента по заданному уровню значимости (принятому в данной работе 0,05) и числу степеней свободы $n-1$, где n — объем выборки. Если $|t|>t_{кр}$ (что соответствует $p<0{,}05$), то гипотезу об отсутствии различия отклоняли, если же $|t|<t_{кр}$ (соответственно $p\geqslant 0{,}05$), то подтверждали.

Результаты

В рамках исследования выполнен анализ медицинской документации 146 пациентов клиники кардиологии, получавших антидепрессанты. В выборку исследования включили 96 пациентов, соответствующих критериям отбора: 76 женщин и 20 мужчин, средний возраст 62,8±12,8 года. Основные клинические характеристики выборки представлены в **табл. 1**.

Среди ССЗ, по поводу которых пациенты проходили стационарное лечение, самым частым является гипертоническая болезнь (67,7%). Кроме того, имеются такие заболевания, как ИБС (18,5%), нейроциркуляторная дистония (5,2%), нарушения ритма сердца (4,2%) и гипертрофическая кардиомиопатия (3,1%). Все пациенты получали надлежащую кардиотропную терапию **(табл. 2)**.

Следует отметить, что комбинированная антигипертензивная терапия имеет ряд преимуществ: усиление ан-

Таблица 1. **Диагнозы и фармакологическая терапия ССЗ (*n*=96)**

Параметр	Число пациентов	
	абс.	%
Основной кардиологический диагноз:		
гипертоническая болезнь	65	67,7
ИБС	19	19,8
нейроциркуляторная дистония	5	5,2
нарушения ритма сердца	4	4,2
гипертрофическая кардиомиопатия	3	3,1
Кардиотропные препараты:		
гипотензивные	87	90,6
антиагреганты/антикоагулянты	36	37,5
антиаритмические	16	16,7

Таблица 2. **Суточные дозы (минимальные, максимальные и средние) кардиотропных препаратов**

Лекарственные препараты	Суточная доза, мг	
	min—max	средняя
Антигипертензивные:		
ББ		
бисопролол	2,5—5	5
метопролол	25—100	50
небиволол	2,5—10	5
Блокаторы кальциевых каналов		
амлодипин	5—10	5
фелодипин	5—20	10
дилтиазем	180—360	270
Антагонисты рецепторов ангиотензина II:		
лозартан	25—100	50
Ингибиторы АПФ:		
периндоприл	2,5—10	5
эналаприл	5—20	10
фозиноприл	10	10
Диуретики:		
фуросемид	20—40	30
спиронолактон	25—50	25
гидрохлоротиазид	12,5	12,5
Гипотензивные центрального действия:		
моксонидин	0,2—0,4	0,3
Комбинированные гипотензивные:		
амлодипин + периндоприл	10/5—10/10	10/5
периндоприл + индапамид	5/1,25—5/1,5	5/1,5
Антиаритмические:		
амиодарон	200—800	400
метопролол	100—200	150
лаппаконитина гидробромид	25—100	50
Антиагреганты:		
ацетилсалициловая кислота	100	100
клопидогрел	75	75
Антикоагулянты:		
дабигатрана этексилат	2,5—10	5
варфарин	2,5—7,5	5

Примечание. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

Таблица 3. **Диагнозы психических расстройств**

Психическое расстройство (МКБ-10)	Число пациентов	
	абс.	%
Связанное со стрессом		
Расстройство адаптации (F43.2)	3	3,1
Аффективное		
Депрессивный эпизод (F32)	41	42,7
Рекуррентное депрессивное расстройство (F33)	20	20,8
Дистимия (F34.1)	8	8,4
Тревожно-фобическое расстройство (F40.0)	24	25
Всего	96	100

Таблица 4. **Антидепрессанты, применявшиеся у пациентов выборки исследования**

Антидепрессанты класс/ международное непатентованное название (МНН)	Число пациентов		Суточная доза, мг	
	длительность приема ⩾3 дней	длительность приема ⩾6 дней	min—max	средняя
СИОЗС:				
пароксетин	32	24	5—20	12,5
сертралин	2	2	25—50	37,5
флувоксамин	16	13	25—50	37,5
эсциталопрам	29	25	5—10	6,25
ИОЗСАС:				
тразодон	1	1	50—150	100
НаССа:				
миртазапин	2	1	7,5—15	7,5
АМАСР:				
агомелатин	12	11	25—50	25
НИОЗСиН:				
пипофезин	2	1	50—100	50

Примечание. НаССа — норадренергические/специфические серотонинергические антидепрессанты; АМАСР — агонисты мелатонинергических (М1 и М2) рецепторов и антагонисты серотонинергических 5-НТ2С рецепторов; НИОЗСиН — неселективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

тигипертензивного эффекта за счет действия разных препаратов на различные патогенетические звенья АГ; уменьшение частоты побочных эффектов; повышение эффективности защиты органов-мишеней и, следовательно, снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений; увеличение частоты достижения целевых уровней артериального давления (АД) при длительном лечении. В настоящем исследовании большинство пациентов получали комбинации гипотензивных препаратов в фиксированных дозах, а также комбинированные препараты, в частности периндоприла аргинин + амлодипин (престанс) в средней дозировке 10 мг/5 мг/сут. На фоне приема гипотензивных комбинированных препаратов традиционно отмечается удовлетворительная степень соблюдения пациентами схемы назначенной терапии и достижение целевых уровней АД с постоянной и адекватной его нормализацией в последующем. В настоящем исследовании включение в комплексную терапию АГ престанса и других препаратов данной группы не сопровождалось эпизодами ортостатической гипотонии, требующей отмены принимаемых препаратов.

Среди психической патологии, определявшей показания к назначению антидепрессантов, преобладали депрессии (71,9%), реже встречалось тревожно-фобическое расстройство (25%), в единичных случаях — расстройство адаптации (3,1%) **(табл. 3)**. У 63,5 из 71,9% пациентов с депрессией выявлялся депрессивный эпизод, преимущественно единичный (42,7%), в остальных случаях повторный (20,8%); в 8,4% наблюдений диагностирована неглубокая хроническая депрессия в форме дистимии **(табл. 4)**.

Интервал *Q—Tc*. В целом по выборке статистически значимых изменений интервала *Q—Tc* на фоне регулярного приема антидепрессантов в пределах 8 дней не обнаружено: для *Q—Tc* на 3—4-й день и *Q—Tc* на 6—8-й день терапии p=0,476 и p=0,70 соответственно **(табл. 5)**.

При оценке интервала *Q—Tc* для каждого из антидепрессантов в отдельности статистически значимые различия получены только для пароксетина и флувоксамина: p=0,0289 и p=0,014 соответственно **(табл. 6)**.

Однако следует отметить следующее. Во-первых, статистически значимые изменения *QTc* при использовании пароксетина и флувоксамина выявляются только через 3 дня приема и нивелируются к 6—8-му дню терапии. Во-вторых, абсолютные изменения *QTc* минимальны и ограничиваются 0,02 мс, что не имеет клинической значимости. Соответственно, эти два представителя СИОЗС в совокупности со всеми другими включенными в анализ антидепрессантами могут рассматриваться как безопасные в контексте их влияния на интервал *QTc*.

АД и ЧСС. Анализ динамики АД и ЧСС на фоне приема антидепрессантов не выявил статистически значимых различий этих показателей до приема препарата через 3 и 6—8 дней **(табл. 7)**.

Таблица 5. **Фоновые значения интервала *Q—Tc* на ЭКГ и их изменения (парный критерий *t* Стьюдента для разности средних значений) на 3—4-й и 6—8-й дни терапии антидепрессантами во всей выборке**

Параметр	*Q—Tc*			*p* для *Q—Tc*-фон против *Q—Tc*	
	фон	3—4-й день	6—8-й день	3—4-й день	6—8-й день
Минимум	0,37	0,38	0,38	0,476	0,70
Максимум	0,5	0,49	0,495		
Среднее	0,44	0,44	0,44		
Медиана	0,44	0,44	0,44		
Стандартное отклонение	0,03	0,026	0,029		

Таблица 6. **Динамика фоновых значений интервала *Q—Tc* на ЭКГ (парный критерий *t* Стьюдента для разности средних значений) на 3—4-й и 6—8-й дни для каждого антидепрессанта**

Антидепрессант (МНН)	*Q—Tc*			*Q—Tc*-фон *vs* *Q—Tc* 3—4-й день		*Q—Tc*-фон против *Q—Tc* 6—8-й день	
	фон	3—4-й день	6—8-й день	абс.	*p*	абс.	*p*
Агомелатин	0,44	0,43	Нд	0,01	—	Нд	—
	0,48	0,44	0,46	0,04		0,02	
	0,44	0,45	0,44	–0,01		0	
	0,43	Нд	0,38	Нд		0,05	
	0,37	Нд	0,495	Нд		–0,125	
	0,44	Нд	0,44	Нд		0	
Пароксетин	0,38	0,38	Нд	0	0,0289	Нд	0,2961
	0,37	0,42	Нд	–0,05		Нд	
	0,44	0,43	0,43	0,01		0,01	
	0,42	0,43	Нд	–0,01		Нд	
	0,4	0,43	Нд	–0,03		Нд	
	0,4	0,44	0,45	–0,04		–0,05	
	0,47	0,46	0,46	0,01		0,01	
	0,46	0,46	0,47	0		–0,01	
	0,42	0,47	0,45	–0,05		–0,03	
	0,43	0,48	Нд	–0,05		Нд	
Пипофезин	0,44	0,42	Нд	0,02	–	Нд	–
Сертралин	0,44	0,42	0,44	0,02	–	0	–
Флувоксамин	0,4	0,42	0,44	–0,02	0,014	–0,04	0,391
	0,42	0,43	0,4	–0,01		0,02	
	0,43	0,44	0,44	–0,01		–0,01	
	0,42	0,44	0,44	–0,02		–0,02	
Эсциталопрам	0,4	0,39	0,4	0,01	0,326	0	0,326
	0,45	0,41	0,44	0,04		0,01	
	0,39	0,41	0,42	–0,02		–0,03	
	0,4	0,41	0,42	–0,01		–0,02	
	0,44	0,42	0,41	0,02		0,03	
	0,46	0,44	0,43	0,02		0,03	
	0,49	0,45	0,45	0,04		0,04	
	0,44	0,45	0,45	–0,01		–0,01	
	0,47	0,47	0,46	0		0,01	
	0,47	0,47	0,46	0		0,01	
	0,495	0,48	0,47	0,015		0,025	
	0,45	0,49	0,48	–0,04		–0,03	
	0,5	0,48	Нд	0,02		Нд	

Примечание. Нд — нет данных.

Анализ динамики АД и ЧСС для каждого антидепрессанта в отдельности выявил статистически значимое уменьшение среднего САД с 132,50 до 124,58 мм рт.ст. (p=0,04) на фоне приема агомелатина **(табл. 8)**. В отсутствие признаков нежелательной гипотонии такой результат может быть интерпретирован в качестве потенциального кардиопротективного действия агомелатина у больных АГ. Однако, учитывая ограниченный объем наблюдений, а также что ранее о подобных эффектах препарата не сообщалось, эти данные нуждаются в дальнейшем подтверждении.

Геморрагические осложнения. В исследуемой выборке не отмечено ни одного случая возникновения геморрагических осложнений на фоне приема антидепрессантов. С учетом сведений о возможности отсроченных геморрагических осложнений при терапии СИОЗС и другими блокаторами переносчика серотонина полученные данные могут рассматриваться только в контексте краткосрочной (1 нед) оценки безопасности.

Обсуждение

Таким образом, границы безопасности антидепрессантов при патологии сердца нуждаются в дальнейшем уточнении. Проведенное нами исследование подтверждает в целом высокий уровень кардиологической безопасности антидепрессантов новых поколений как минимум в течение 1-й недели терапии. Следует отметить низкий уровень суточных доз препаратов (относительно указанных в инструкциях), который оказывается достаточным для большинства кардиологических пациентов с депрессивными расстройствами и является дополнительным

Таблица 7. **Динамика фоновых значений ЧСС, САД и ДАД в выборке (парный критерий *t* Стьюдента для разности средних значений)**

Параметр	САД, мм рт.ст.			ДАД, мм рт.ст.			ЧСС, уд/мин		
	фон	6—8-й день	*p*	фон	6—8-й день	*p*	фон	6—8-й день	*p*
Среднее	128,80	126,43	0,087	78,13	78,85	0,581	68,09	67,24	0,192
Медиана	130,00	125,00		80,00	80,00		68,00	66,00	
Стандартное отклонение	15,20	11,14		8,86	11,20		8,15	5,69	
Дисперсия выборки	230,92	124,14		78,55	125,52		66,46	32,42	
Эксцесс	0,58	3,04		1,73	57,88		6,11	0,14	
Асимметричность	0,55	0,79		0,82	6,70		1,63	0,56	
Минимум	90	95		60	65		55	55	
Максимум	170	170		110	175		110	85	

Таблица 8. **Динамика фоновых значений ЧСС, САД и ДАД для каждого антидепрессанта (парный критерий *t* Стьюдента для разности средних значений)**

Антидепрессант (МНН)	САД, мм рт.ст.			ДАД, мм рт.ст.			ЧСС, уд/мин		
	фон	6—8-й день	*p*	фон	6—8-й день	*p*	фон	6—8-й день	*p*
Агомелатин	132,50	124,58	0,04	76,25	78,75	0,11	65,50	64,42	0,54
Пароксетин	130,94	126,25	0,07	80,31	77,81	0,13	69,91	67,91	0,20
Флувоксамин	128,61	128,33	0,93	78,61	79,17	0,79	67,17	67,17	1,00
Эсциталопрам	126,33	125,50	0,76	77,00	80,67	0,31	67,03	65,97	0,18

фактором минимизации нежелательных эффектов. Однако относительно малые объемы групп каждого препарата, краткие сроки оценки и отсутствие данных по целому ряду других антидепрессантов препятствуют вынесению окончательного заключения по выбору антидепрессантов в кардиологии. Пока мы не располагаем достаточным объемом достоверной информации, позволяющей сформулировать исчерпывающие критерии выбора антидепрессанта в каждой клинической ситуации. Проблема такого выбора дополнительно осложняется тем, что риск развития и тяжесть неблагоприятных реакций ССС определяются не только рассмотренными свойствами самих антидепрессантов, но и особенностями заболевания сердца. Вероятность кардиотоксических эффектов антидепрессантов наиболее высока у пациентов с частыми ангинозными приступами (прогрессирующая стенокардия или стабильная стенокардия напряжения III—IV функциональных классов), острой или хронической сердечной недостаточностью, а также некоторыми нарушениями ритма и проводимости сердца. Кроме того, более частое возникновение побочных эффектов можно ожидать в остром периоде инфаркта миокарда, а также у пациентов с лабильным АД (чередование гипертонических кризов и эпизодов выраженной гипотонии) [1].

Более того, обсуждалось непосредственное влияние антидепрессантов в терапевтических дозах на проводимость и другие функции ССС. Однако решение проблемы выбора антидепрессанта дополнительно осложняется тем, что конечный нежелательный клинический эффект — желудочковые аритмии с вероятностью летального исхода может быть также связан с косвенными факторами, наиболее важным из которых являются лекарственные взаимодействия. Соответственно необходимо учитывать риск потенцирования эффекта пролонгации интервала *Q—T* при сочетанном применении антидепрессантов (ТЦА, СИОЗС и др.) с препаратами, способными увеличивать интервал *Q—Tc*.

Депрессия у больных АГ связана с тяжестью заболевания и зачастую становится независимым фактором риска его прогрессирования: нестабильное течение, развитие осложнений. Добавление антидепрессанта к базовой гипотензивной терапии у больных АГ и сочетанным депрессивным расстройством приводит к редукции симптомов депрессии, улучшению суточного профиля АД, тем самым уменьшая вероятность недостаточного снижения АД в ночное время. В свою очередь адекватное снижение АД в ночное время приводит к повышению качества жизни пациентов с АГ.

Заключение

По результатам проведенного исследования, прием препарата престанс не сопровождался выраженными неблагоприятными эффектами (ортостатическая гипотония). Такими образом, сочетанное применение препарата престанс и антидепрессантов (рассмотренных классов в соответствующих суточных дозировках) является безопасным и эффективным в комплексной антигипертензивной терапии. Широкий спектр дозировок сделал престанс удобным препаратом с практической точки зрения, а возможность однократного приема препарата повышала степень соблюдения пациентами схемы назначенной терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Смулевич А.Б. *Депрессии при психических и соматических заболеваниях*. М.: МИА, 2015: 640. [Smulevich AB. *Depression in psychiatric and medical practices*. M.: MIA, 2015: 640 (In Russ.)].
2. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *Circulation*. 2001;104:1894-1898. https://doi.org/10.1161/hc4101.097519
3. Van den Brink RHS, Van Melle JP, Honig A, et al. Treatment of depression after myocardial infarction and the effects on cardiac prognosis and quality of life: rationale and outline of the myocardial infarction and depression-intervention trial (MIND-IT). *Am Heart J* 2002;144:219-225. https://doi.org/10.1067/mhj.2002.123580
4. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al. Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA*. 2002;288(6):701-709. https://doi.org/10.1001/jama.288.6.701
5. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, et al. ENRICHD Investigators. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(7):792-798. https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.7.792
6. Jiang W, Krishnan KRR. Treatment of Depression in the Medically Ill. In: Ciraulo DA, Shader RI (eds.). *Pharmacotherapy of Depression*, Second Edition. LLC: Springer Science+Business Media, 2011:399-415.
7. Kimmel, SE, Schelleman, H, Berlin, JA, Oslin, DW, Weinstein, RB, Kinman, JL, Lewis, JD. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on the risk of myocardial infarction in a cohort of patients with depression. *British journal of clinical pharmacology*. 2011;72(3):514-517. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04008.x
8. Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Wagner WR. Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20:137-140.
9. Musselman DL, Marzec UM, Manatunga A, et al. Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine — preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(9):875-882. https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.9.875
10. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, et al. Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Randomized Trial Study Group. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation*. 2003; 108:939-944. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000085163.21752.0A
11. Rechlin T. The effects of psychopharmacological therapy on heart rate variation. *Nervenarzt*. 1995;66:678-685. (In. Ger.)
12. Yeragani V.K., Pesce V., Jayaraman A., et al. Major depression with ischemic heart disease: effects of paroxetine and nortriptyline on long-term heart rate variability measures. *Biol Psychiatry*. 2002;52:418-429. https://doi.org/10.1159/000066390
13. Yeragani VK, Roose S, Mallavarapu M, et al. Major depression with ischemic heart disease: effects of paroxetine and nortriptyline on measures of nonlinearity and chaos of heart rate. *Neuropsychobiology*. 2002;46:125-135. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01394-X
14. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Shores-Wilson. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR* D: implications for clinical practice. *American journal of Psychiatry*. 2006;163(1):28-40. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.28
15. Poluzzi E, Raschi E, Moretti U, De Ponti F. Drug-induced torsades de pointes: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System (AERS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009; 18:512-518. https://doi.org/10.1002/pds.1746
16. Astrom-Lilja C, Odeberg JM, Ekman E, Hagg S. Drug-induced torsades de pointes: a review of the Swedish pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2008;17:587-592. https://doi.org/10.1002/pds.1607
17. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. Torsade de Pointes episodes under treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacopsychiatry*. 2010;43:279-281.
18. Castro VM, Clements CC, Murphy SN, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. BMJ. 2013;346:f288.
19. Mbaya P, Alam F, Ashim S, Bennett D. Cardiovascular effects of high dose venlafaxine XL in patients with major depressive disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2007;22:129-133. https://doi.org/10.1002/hup.834
20. Letsas K, Korantzopoulos P, Pappas L, et al. QT interval prolongation associated with venlafaxine administration. *Int J Cardiol*. 2006;109(1):116-117. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.03.065
21. Wernicke J, Lledó A, Raskin J, et al. An evaluation of the cardiovascular safety profile of duloxetine: findings from 42 placebo-controlled studies. *Drug Saf*. 2007;30(5):437-455. https://doi.org/10.2165/00002018-200730050-00007
22. Olié JP, Gourion D, Montagne A, et al. Milnacipran and venlafaxine at flexible doses (up to 200 mg/day) in the outpatient treatment of adults with moderate-to-severe major depressive disorder: a 24-week randomized, double-blind exploratory study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;35(6):71-79. https://doi.org/10.1016/j.encep.2009.10.011
23. Kamijima K, Hashimoto S, Nagayoshi E, Koyama T. Double-blind, comparative study of milnacipran and paroxetine in Japanese patients with major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:555-565. https://doi.org/10.2147/NDT.S42915
24. Goodnick PJ, Jerry J, Parra F. Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. *Expert Opin Pharmacother*. 2002;5(3):479-498. http://doi.org/10.1517/14656566.3.5.479
25. Hla KK, Boyd O. Mianserin and complete heart block. *Hum Toxicol*. 1987;6(5):401-402.
26. Haefeli WE, Schoenenberger RA, Scholer A. Recurrent ventricular fibrillation in mianserin intoxication. *BMJ*. 1991;302(6773):415-416.
27. Newman B, Crome P. The clinical toxicology of mianserin hydrochloride. *Vet Hum Toxicol*. 1979;21(Suppl):60-62.
28. Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2012;26(12):1033-1049. https://doi.org/10.1007/s40263-012-0010-5
29. Райский В.А. *Психотропные средства в клинике внутренних болезней*. М.: Медицина; 1988:288. [Rajskij VA. *Psihotropnye sredstva v klinike vnutrennih boleznej*. M.: Medicine; 1988:288. (In Russ.)].
30. Fiedler VB, Buchheim S, Nitz RE, Scholtholt J. Haemodynamic effects of pirlindole, a new tetracyclic antidepressant agent. *Arzneimittelforschung*. 1983;33(2):244-250.
31. Зайцев В.П., Кольцова Т.И. Применение трициклических антидепрессантов при ишемической болезни сердца. Клин мед. 1980;6:30-35. [Zajcev VP, Kolcova TI. Primenenie tricikli-cheskih antidepressantov pri ishemicheskoj bolezni serdca. *Klin med*. 1980;6:30-35 (In. Russ.)].

32. Kennedy SH, Rizvi SJ. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: potential for clinical effectiveness. *CNS Drugs*. 2010;24(6):479-499. https://doi.org/10.2165/11534420-000000000-00000

33. Donazzolo Y, Latreille M, Caillaud M-A, Mocaer E, Seguin L. Evaluation of the Effects of Therapeutic and Supratherapeutic Doses of Agomelatine on the QT/QTc Interval: A Phase I, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled and Positive-controlled, Crossover Thorough QT/QTc Study Conducted in Healthy Volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014;64:440-451. https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000136

34. Медведев В.Э., Епифанов А.В. Инновационный метод терапии депрессии у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени ВМ Бехтерева*. 2010;3:46-50. [Medvedev VE, Epifanov AV. Innovation method of depression treatment in patients with coronary artery disease. *Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni VM Bekhtereva*. 2010;3:46-50. (In Russ.)].

35. Стаценко М.Е., Шилина Н.Н., Туркина С.В. Эффективность применения Вальдоксана в восстановительном периоде инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и тревожно-депрессивными расстройствами. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2012;14(6):8-13. [Statsenko ME, Shilina NN, Turkina SV. The efficiency of Valdoxan use in the rehabilitation period after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus and anxiety-depressive disorders. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2012;14(6):8-13. (In Russ.)].

36. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42(3):277-285. http://dx.doi.org/10.1081/CLT-120037428

37. Howell C, Wilson AD, Waring WS. Cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults: a review of 235 consecutive cases. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:192-197. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02849.x

38. Service JA, Waring WS. QT Prolongation and delayed atrioventricular conduction caused by acute ingestion of trazodone. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008;46:71-73. http://dx.doi.org/10.1080/15563650701275322

39. Van Gorp F, Whyte IM, Isbister GK. Clinical and ECG effects of escitalopram overdose. *Ann Emerg Med*. 2009;54(3):404-408. https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2009.04.016

40. Hawton K, Bergen H, Simkin S, et al. Toxicity of antidepressants: rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose. *Br J Psychiatry*. 2010;196(5):354-358. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.070219

41. Howland RH. A critical evaluation of the cardiac toxicity of citalopram: part 1. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2011;49(11):13-16. https://doi.org/10.3928/02793695-20111102-04

42. Preskorn SH, Flockhart D. Guide to Psychiatric Drug Interactions. *Primary Psychiatry*. 2004;11(2):39-60.

43. Малин Д.И. *Побочное действие психотропных средств. Вузовская книга*. 2000:208. [Malin DI. *Side effect of psychotropic drugs. Higer school books*. 2000:208. (In Russ.)]

44. Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, et al. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(12):1565-1575. https://doi.org/10.4088/JCP.09r05786blu

45. Ramasubbu R. Cerebrovascular effects of selective serotonin reuptake inhibitors: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 (12):1642-1653.

46. Kharofa J, Sekar P, Haverbusch M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of hemorrhagic stroke. Stroke. 2007;38(11):3049-51. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.491472

47. van Walraven C., Mamdani M.M., Wells P.S., Williams J.I. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ*. 2001;22;323(7314):655-658. https://doi.org/10.1136/bmj.323.7314.655

48. Castro VM, Gallagher PJ, Clements CC, et al. Incident user cohort study of risk for gastrointestinal bleed and stroke in individuals with major depressive disorder treated with antidepressants. *BMJ Open*. 2012;2(2):e000544. http://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000544

49. Мосолов С.Н. *Справочное руководство по психотропным и противоэпилептическим препаратам, разрешенным к применению в России*. М, 2002:173. [Mosolov SN. *Spravochnoe rukovodstvo po psihotropnym i protivoehpilepticheskim preparatam razreshennym k primeneniyu v Rossii*. M, 2002:173. (In Russ.)].

50. Andrade Ch, Sharma E. Serotonin reuptake inhibitors and risk of abnormal bleeding. In: Mago R. (ed.) Adverse effects of psychotropic treatments. *Psychiatric Clinic of North America*. 2016;39;3:413-426. http://doi.org/10.1016/j.psc.2016.04.010

51. Dalton SO, Johansen C, Mellemkjaer L, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2003;13;163(1):59-64. http://doi.org/10.1001/archinte.163.1.59

52. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory*. 2010. HealthComm UK Limited. 2011:552.

Поступила 02.10.17