https://journals.eco-vector.com/1606-8181

ISSN 1606-8181 (Print)
ISSN 2070-5670 (Online)

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

том 17 выпуск 2 2026



PSYCHOPHARMACOLOGY AND ADDICTION BIOLOGY

VOLUME 17 ISSUE 2 2026

ИЗДАТЕЛЬ И УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Эко-Вектор»
Адрес: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, д. 3, литера А, помещение 1Н
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: https://eco-vector.com

КУРАТОР
Координация редакционной деятельности журнала осуществляется Институтом фармакологии им. А.В. Вальдмана при Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете имени академика И.П. Павлова (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИЯ
Адрес: Россия, 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, д. 3, литера А, помещение 1Н
тел.: +7(812)648-83-67,
факс: +7(812)312-45-72
E-mail: psypharm@eco-vector.com

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор), свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС 77-84654 от 01.02.2023 г.

ИНДЕКСАЦИЯ
Белый список (У2)
elibrary.ru
Lens
OpenAlex
CrossRef
Dimensions
HEP Journals

РЕКЛАМА
Отдел рекламы
Тел.: +7 (965) 012-67-36
E-mail: adv@eco-vector.com

Подписка на печатную версию журнала: Объединенный каталог «Пресса России» https://www.pressa-rf.ru. Подписной индекс на полугодие — **85777**, на год — **85778**. Подписка на электронную версию журнала: https://journals.eco-vector.com; eLibrary.ru
Выпуски журнала размещены на сайте: https://journals.eco-vector.com/1606-8181

Оригинал-макет изготовлен ООО «Эко-Вектор».
Выпускающий редактор: *Н.Н. Репьева*
Литературный редактор: *Д.В. Цвиркун*
Переводчик: *Е.О. Кондратьева*
Корректор: *Д.В. Цвиркун*
Верстка: *О.В. Новикова*
Формат 60×90 1/8. Усл.-печ. л. 9,5.
Тираж 100 экз. Цена свободная

Отпечатано в ООО «Типография Экспресс В2В». 191180, Санкт-Петербург, наб. Реки Фонтанки, д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1. Тел.: +7(812)646-33-77.
Заказ № 6-11490-Х. Подписано в печать 25.09.2026.
Дата выхода в свет 20.10.2026

16+

© ООО «Эко-Вектор», 2026

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

ISSN 1606-8181 (Print)
ISSN 2070-5670 (Online)

Том 17 | Выпуск 2 | 2026

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

https://journals.eco-vector.com/1606-8181

Главный редактор
Крупицкий Евгений Михайлович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, РФ),
ORCID: 0000-0002-0529-4525

Заместители главного редактора
Кибитов Александр Олегович, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, РФ),
ORCID: 0000-0002-8771-625X
Суханов Илья Михайлович, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, РФ),
ORCID: 0000-0001-9251-9923
Колик Лариса Геннадьевна, д-р биол. наук (РФ, Москва),
ORCID: 0000-0002-9847-8058

Редакционная коллегия
Айзберг Олег Романович, канд. мед. наук, доцент (Минск, Республика Беларусь),
ORCID: 0009-0007-5394-8224
Анохина Ирина Петровна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, РФ),
ORCID: 0000-0002-7333-3303
Балабаньян Вадим Юрьевич, д-р фарм. наук, доцент (Москва, РФ).
ORCID: 0000-0002-5744-7060
Бохан Николай Александрович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Томск, РФ),
ORCID: 0000-0002-1052-855X
Бычков Евгений Рудольфович, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, РФ),
ORCID: 0000-0002-8911-6805
Вахитова Юлия Венеровна, д-р биол. наук, член-корр. РАН (Москва, РФ),
ORCID: 0000-0002-7062-8261
Винникова Мария Алексеевна, д-р мед. наук, профессор (Москва, РФ),
ORCID: 0000-0003-3289-8786
Ганапольский Вячеслав Павлович, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, РФ),
ORCID: 0000-0001-7685-5126
Глушаков Руслан Иванович, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, РФ),
ORCID: 0000-0002-0161-5977
Дорофеев Владимир Львович, д-р фарм. наук, профессор (Москва, РФ),
ORCID: 0009-0004-3584-3742
Звартау Эдвин Эдуардович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, РФ),
ORCID: 0000-0002-3597-7482
Калуев Алан Валерьевич, д-р биол. наук, профессор РАН (Москва, РФ),
ORCID: 0000-0002-7525-1950
Карпова Инесса Владимировна, д-р биол. наук, доцент (Санкт-Петербург, РФ),
ORCID: 0000-0001-8725-8095
Кашуро Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, РФ),
ORCID: 0000-0002-7892-0048
Клименко Татьяна Валентиновна, д-р мед. наук, профессор (Москва, РФ),
ORCID: 0000-0003-1032-6277
Ковалев Георгий Иванович, д-р мед. наук, профессор (Москва, РФ),
ORCID: 0000-0002-8597-7018
Колик Лариса Геннадьевна, д-р биол. наук (Москва, РФ),
ORCID: 0000-0002-9847-8058
Лебедев Андрей Андреевич, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, РФ),
ORCID: 0000-0003-0297-0425
Левченкова Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, доцент (Смоленск, РФ),
ORCID: 0000-0002-9595-6982
Литвинова Светлана Александровна, д-р биол. наук (Москва, РФ),
ORCID: 0000-0001-9139-2334
Мазо Галина Элевна, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, РФ),
ORCID: 0000-0001-7910-9129
Макаров Валерий Геннадьевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, РФ),
ORCID: 0000-0002-2447-7888
Мальцев Дмитрий Васильевич, д-р биол. наук, доцент (Волгоград, РФ),
ORCID: 0000-0002-2005-6621
Менделевич Владимир Давыдович, д-р мед. наук, профессор (Казань, РФ),
ORCID: 0000-0002-8476-6083
Морозова Маргарита Алексеевна, д-р мед. наук (Москва, РФ),
ORCID: 0000-0002-7847-2716
Мосолов Сергей Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, РФ),
ORCID: 0000-0002-5749-3964
Ованесов Карэн Борисович, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, РФ),
ORCID: 0000-0001-7325-8027
Попов Михаил Юрьевич, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, РФ),
ORCID: 0000-0002-7905-4583
Роик Роман Олегович, д-р мед. наук (Москва, РФ),
ORCID: 0000-0002-6197-9713
Семина Ирина Ивановна, д-р мед. наук, профессор (Казань, РФ),
ORCID: 0000-0003-3515-0845
Середенин Сергей Борисович, д-р мед. наук, академик РАН (Москва, РФ),
ORCID: 0000-0003-4482-9331
Сиволап Юрий Павлович, д-р мед. наук (Москва, РФ),
ORCID: 0000-0002-4494-149X
Соколов Алексей Юрьевич, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, РФ),
ORCID: 0000-0002-6141-486X
Сорокин Михаил Юрьевич, канд. мед. наук (Санкт-Петербург, РФ),
ORCID: 0000-0003-2502-6365
Сычев Дмитрий Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, РФ),
ORCID: 0000-0002-4496-3680
Ураков Александр Ливиевич, д-р мед. наук, профессор (Ижевск, РФ),
ORCID: 0000-0002-9829-9463
Фатеев Иван Владимирович, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, РФ),
ORCID: 0000-0003-4014-3973
Федотчева Татьяна Александровна, д-р мед. наук, профессор (Москва, РФ),
ORCID: 0000-0003-4998-9991
Шабанов Петр Дмитриевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, РФ),
ORCID: 0000-0003-1464-1127
Шамакина Инна Юрьевна, канд. биол. наук (Москва, РФ),
ORCID: 0000-0001-9037-3932
Шимановский Николай Львович, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН (Москва, РФ),
ORCID: 0000-0001-8887-4420

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: https://journals.eco-vector.com/1606-8181. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор»

ЭКО • ВЕКТОР

PUBLISHER AND FOUNDERS

Eco-Vector Publishing group
Address:
3A Aptekarskiy Lane, office 1N,
Saint Petersburg, 191186, Russia
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: https://eco-vector.com

SUPERVISION

The journal's editorial operations are coordinated by the Valdman Institute of Pharmacology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St. Petersburg)

EDITORIAL OFFICE

Address:
3A Aptekarskiy Lane, office 1N, Saint Petersburg, 191186, Russia
E-mail: psypharm@eco-vector.com

INDEXING

RUS white list
elibrary.ru
Lens
OpenAlex
CrossRef
Dimensions
HEP Journals

ADVERTISE

Adv. department
Phone: +7 (965) 012-67-36
E-mail: adv@eco-vector.com

Subscription:
https://journals.eco-vector.com/1606-8181

TYPESET compleate in Eco-Vector Managing
Editor: *N.N. Repyeva*
Copyeditor: *D.V. Tsvirkun*
Translator: *E.O. Kondratyeva*
Proofreader: *D.V. Tsvirkun*
Layout editor: *O.V. Novikova*

© Eco-Vector, 2026

PSYCHOPHARMACOLOGY AND ADDICTION BIOLOGY

ISSN 1606-8181 (Print)
ISSN 2070-5670 (Online)

Volume 17 | Issue 2 | 2026

QUARTERLY PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

https://journals.eco-vector.com/1606-8181

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeniy M. Krupitskiy, MD, Dr. Sci (Medicine) Professor (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0002-0529-4525

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Aleksandr O. Kibitov, MD, Dr. Sci (Medicine) (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0002-8771-625X

Il'ya M. Sukhanov, MD, Dr. Sci (Medicine) Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0001-9251-9923

Larisa G. Kolik, MD, Dr. Sci. (Biology) (Moscow, Russia),
ORCID: 0000-0002-9847-8058

EDITORIAL BOARD

Oleg R. Ayzberg, MD, Cand. Sci. (Medicine),
Assistant Professor (Minsk, Belarus),
ORCID: 0009-0007-5394-8224

Irina P. Anokhina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor,
Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia),
ORCID: 0000-0002-7333-3303

Vadim Y. Balaban'yan, MD, Dr. Sci. (Pharmacy),
Assistant Professor (Moscow, Russia),
ORCID: 0000-0002-5744-7060

Nikolay A. Bokhan, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor,
Academician of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia),
ORCID: 0000-0002-1052-855X

Evgeniy R. Bychkov, MD, Dr. Sci. (Medicine)
(Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0002-8911-6805

Yuliya V. Vakhitova, PhD, Dr. Sci. (Biology), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia),
ORCID: 0000-0002-7062-8261

Mariya A. Vinnikova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor
(Moscow, Russia),
ORCID: 0000-0003-3289-8786

Vyacheslav P. Ganapol'skiy, MD, Dr. Sci. (Medicine),
Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0001-7685-5126

Ruslan I. Glushakov, MD, Dr. Sci. (Medicine),
Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0002-0161-5977

Vladimir L. Dorofeev, MD, Dr. Sci. (Pharmacy), Professor
(Moscow, Russia),
ORCID: 0009-0004-3584-3742

Edvin E. Zvartau, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor
(Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0002-3597-7482

Alan V. Kaluev, PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor of RAS
(Moscow, Russia),
ORCID: 0000-0002-7525-1950

Inessa V. Karpova, PhD, Dr. Sci. (Biology), Assistant Professor
(Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0001-8725-8095

Vadim A. Kashuro, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor
(Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0002-7892-0048

Tat'yana V. Klimenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor
(Moscow, Russia),
ORCID: 0000-0003-1032-6277

Georgiy I. Kovalev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor
(Moscow, Russia),
ORCID: 0000-0002-8597-7018

Larisa G. Kolik, PhD, Dr. Sci. (Biology) (Moscow, Russia),
ORCID: 0000-0002-9847-8058

Andrey A. Lebedev, PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor
(Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0003-0297-0425

Ol'ga S. Levchenkova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor
(Smolensk, Russia),
ORCID: 0000-0002-9595-6982

Svetlana A. Litvinova, PhD, Dr. Sci. (Biology) (Moscow, Russia),
ORCID: 0000-0001-9139-2334

Galina E. Mazo, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0001-7910-9129

Valeriy G. Makarov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor
(Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0002-2447-7888

Dmitriy V. Mal'tsev, PhD, Dr. Sci. (Biology), Assistant Professor
(Volgograd, Russia),
ORCID: 0000-0002-2005-6621

Vladimir D. Mendelevich, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor
(Kazan, Russia),
ORCID: 0000-0002-8476-6083

Margarita A. Morozova, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia),
ORCID: 0000-0002-7847-2716

Sergey N. Mosolov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor
(Moscow, Russia),
ORCID: 0000-0002-5749-3964

Karen B. Ovanesov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor
(Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0001-7325-8027

Mikhail Y. Popov, MD, Dr. Sci. (Medicine),
(Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0002-7905-4583

Roman O. Roik, MD, Dr. Sci. (Moscow, Russia),
ORCID: 0000-0002-6197-9713

Irina I. Semina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Kazan, Russia),
ORCID: 0000-0003-3515-0845

Sergey B. Seredenin, MD, Dr. Sci. (Medicine),
Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia),
ORCID: 0000-0003-4482-9331

Yuriy P. Sivolap, MD, Dr. Sci. (Medicine), (Moscow, Russia),
ORCID: 0000-0002-4494-149X

Aleksey Y. Sokolov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor
(Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0002-6141-486X

Mikhail Y. Sorokin, MD, Cand. Sci. (Medicine)
(Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0003-2502-6365

Dmitriy A. Sychev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor,
Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia),
ORCID: 0000-0002-4496-3680

Aleksandr L. Urakov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor,
(Izhevsk , Russia),
ORCID: 0000-0002-9829-9463

Ivan V. Fateev, MD, Dr. Sci. (Medicine), (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0003-4014-3973

Tat'yana A. Fedotcheva, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor,
(Moscow, Russia),
ORCID: 0000-0003-4998-9991

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor,
(Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0003-1464-1127

Inna Y. Shamakina, PhD, Cand. Sci. (Biology) (Moscow, Russia),
ORCID: 0000-0001-9037-3932

Nikolay L. Shimanovskiy, MD., Dr. Sci. (Medicine), Professor,
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences
(Moscow, Russia),
ORCID: 0000-0001-8887-4420

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: https://journals.eco-vector.com/1606-8181. Permissions to reproduce material must be obtained from the publisher and retained in order to confirm the legality of using reproduced materials

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Место производных адамантана в современной нейропсихофармакологической практике 57
В.Е. Мариевский, Ю.С. Беликова, Н.Л. Шимановский

Современная психофармакология: системная интеграция молекулярного моделирования, омиксных технологий, трансляционных экспериментальных моделей и доказательных клинических исследований 71
А.В. Волуйская, Т.С. Ярославцева, Д.Ю. Ивкин, И.М. Суханов, Н.В. Петухова, Э.Э. Звартау, А.О. Кибитов, Е.М. Крупицкий

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ориентиры при назначении и оценке эффективности психофармакотерапии: рассогласование субъективной и наблюдаемой оценки депрессии у подростков с аффективными расстройствами и расстройствами шизофренического спектра 81
Х.Г. Ибрагимова, М.Ю. Попов

Применение фармакогенетического тестирования для оптимизации терапии пациентов с синдромом отмены алкоголя, осложнённым судорожными приступами: пилотное рандомизированное контролируемое исследование. 95
В.Ю. Скрябин, С.И. Соколова, В.А. Иванченко, А.А. Мацкевич, А.В. Масякин

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

In silico изучение особенностей молекулярного взаимодействия мезокарба с дофаминовым транспортёром 107
Н.В. Петухова, Д.С. Буг, И.А. Черепанов, И.М. Суханов

БИОГРАФИЯ

К 80-летию академика РАН Сергея Борисовича Середенина 119
Е.А. Вальдман

— в открытом доступе на сайте журнала

CONTENTS

REVIEWS

The Place of Adamantane Derivatives in Modern Neuropsychopharmacological Practice 57
V.E. Marievskiy, Yu.S. Belikova, N.L. Shimanovskiy

Modern Psychopharmacology: Systemic Integration of Molecular Modeling, Omics Technologies, Translational Experimental Models, and Evidence-Based Clinical Studies 71
A.V. Voluiskaia, T.S. Yaroslavtseva, D.Yu. Ivkin, I.M. Sukhanov, N.V. Petukhova, E.E. Zvartau, AO. Kibitov, E.M. Krupitsky

ORIGINAL STUDY ARTICLES

Benchmarks for Prescribing and Assessing the Effectiveness of Psychopharmacotherapy: Discordance Between Subjective and Observed Assessment of Depression in Adolescents With Affective Disorders and Schizophrenia-Spectrum Disorders 81
Kh.G. Ibragimova, M.Yu. Popov

Use of Pharmacogenetic Testing to Optimize Treatment in Patients With Alcohol Withdrawal Syndrome Complicated by Seizures: A Randomized Controlled Pilot Trial 95
V.Yu. Skryabin, S.I. Sokolova, V.A. Ivanchenko, Alla A. Matskevich, Anton V. Masyakin

SHORT COMMUNICATIONS

In Silico Investigation of the Molecular Interactions Between Mesocarb and the Dopamine Transporter 107
N.V. Petukhova, D.S. Bug, I.A. Cherepanov, I.M. Sukhanov

BIOGRAPHY

On the 80th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Sergey Borisovich Seredenin 119
Elena A. Valdman

— Open Access online

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn703741 EDN: AMBLRI

Место производных адамантана в современной нейропсихофармакологической практике

В.Е. Мариевский[1,2], Ю.С. Беликова[1], Н.Л. Шимановский[1,3]

[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

[2] Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, Москва, Россия;

[3] Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Настоящий описательный обзор посвящён рассмотрению современного положения производных адамантана в нейропсихофармакологической практике. В нём подробно рассмотрены механизмы действия соединений этой группы — амантадина и мемантина, а также их клиническое применение. Поиск литературы проводили с использованием баз данных PubMed, Scopus и Web of Science; в исследование включены работы, опубликованные в период до января 2026 г. включительно. Производные адамантана остаются актуальными лекарственными средствами в фармакотерапии нейродегенеративных заболеваний. В частности, амантадин используется для лечения болезни Паркинсона и других форм паркинсонизма как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии для коррекции леводопа-индуцированных дискинезий; мемантин применяется для лечения болезни Альцгеймера как в виде монотерапии, так и в комбинации с антихолинэстеразными средствами. Однако данные препараты применяются и по off-label показаниям: амантадин — при нарушениях вигильности, нейропатической боли и болезни Гентингтона; мемантин — при других таупатиях, деменции с тельцами Леви, лобно-височной и сосудистой деменции, а также деменции, связанной с болезнью Паркинсона. В основе действия производных адамантана лежат блокирование NMDA-рецепторов, снижающее глутаматергическую эксайтотоксичность, а также агонизм в отношении Sigma1-рецепторов и подавление выработки микроглиальных провоспалительных факторов, что в совокупности оказывает нейропротекторное влияние. Стоит отметить, что в спектре действия производных адамантана можно выделить дофаминпозитивный и антихолинергический (амантадин), а также серотонинпозитивный и Н-холинолитический (мемантин) эффекты, что объясняет столь разнообразное применение данных препаратов. Производные адамантана обладают благоприятным профилем безопасности: при их приёме в редких случаях отмечены головные боли, спутанность сознания, констипация и периферические отёки. В целом производные адамантана можно охарактеризовать как эффективные и хорошо переносимые препараты, которые по-прежнему остаются актуальными инструментами в неврологической практике.

Ключевые слова: адамантаны; амантадин; мемантин; болезнь Паркинсона; болезнь Альцгеймера; деменция; NMDA-рецепторы; дофамин; болезнь Гентингтона; обзор.

Как цитировать

Мариевский В.Е., Беликова Ю.С., Шимановский Н.Л. Место производных адамантана в современной нейропсихофармакологической практике // Психофармакология и биологическая наркология. 2026. Т. 17, № 2. С. 57–69. DOI: 10.17816/phbn703741 EDN: AMBLRI

Рукопись получена: 03.03.2026 **Рукопись одобрена:** 27.04.2026 **Опубликована online:** 17.05.2026

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2026

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn703741 EDN: AMBLRI

The Place of Adamantane Derivatives in Modern Neuropsychopharmacological Practice

Valentin E. Marievskiy[1,2], Yuliya S. Belikova[1], Nikolay L. Shimanovskiy[1,3]

[1] N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[2] Federal Research Center For Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia;
[3] Plekhanov Russian University of Economics, Moscow, Russia

ABSTRACT

This narrative review examines the current status of adamantane derivatives in neuropsychopharmacological practice. It describes in detail the mechanisms of action of the compounds in this group—amantadine and memantine—as well as their clinical use. The search for publications was performed using the PubMed, Scopus, and Web of Science databases; the review included works published up to and including January 2026. Adamantane derivatives remain relevant drugs in the pharmacotherapy of neurodegenerative diseases. Thus, amantadine is used to treat Parkinson disease and other forms of parkinsonism (both as monotherapy and as part of combination therapy for the correction of levodopa-induced dyskinesias), and memantine is used to treat Alzheimer disease (both as monotherapy and as part of combination therapy with anticholinesterase agents). However, these drugs are also used for off-label indications: amantadine for vigilance disorders, neuropathic pain, and Huntington disease; memantine for other tauopathies, dementia with Lewy bodies, frontotemporal and vascular dementia, as well as dementia associated with Parkinson disease. The mechanism of action of adamantane derivatives is based on the blockade of NMDA receptors, leading to a decrease in glutamatergic excitotoxicity, as well as agonism toward sigma-1 receptors and suppression of microglial pro-inflammatory factor production, which collectively has a neuroprotective effect. It is worth noting that in the spectrum of action of adamantane derivatives, dopamine-positive and anticholinergic (amantadine), as well as serotonin-positive and N-cholinolytic (memantine) effects can be distinguished, which explains such diverse use of these drugs. Adamantane derivatives have a favorable safety profile; however, headaches, confusion, constipation, and peripheral edema are rarely observed with their use. In general, adamantane derivatives can be described as effective and well-tolerated medications that remain relevant tools in neurological practice.

Keywords: adamantane derivatives; amantadine; memantine; Parkinson disease; Alzheimer disease; dementia; NMDA receptors; dopamine; Huntington disease; review.

To cite this article
Marievskiy VE, Belikova YuS, Shimanovskiy NL. The Place of Adamantane Derivatives in Modern Neuropsychopharmacological Practice. *Psychopharmacology and Addiction Biology*. 2026;17(2):57–69. DOI: 10.17816/phbn703741 EDN: AMBLRI

Received: 03.03.2026 **Accepted:** 27.04.2026 **Published online:** 17.05.2026

ECO•VECTOR
The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2026

ВВЕДЕНИЕ

Производные адамантана представляют собой каркасные соединения, молекулы которых содержат объёмное и высоколипофильное ядро, а также характеризуются высокой степенью симметрии, что во многом определяет их биологические свойства [1, 2]. Липофильная природа адамантанов обуславливает их способность проникать через клеточные мембраны и тем самым определяет фармакокинетику этих соединений, включая прохождение через гематоэнцефалический барьер. Показано, что молекулы адамантанов взаимодействуют с липидными алкильными цепями посредством трициклодекановой части, тогда как аммониевая группа контактирует с липидными головками мембраны, причём амантадин и римантадин, по-видимому, протонируются в межфазных областях липидов, а мемантин предпочтительно депротонирован в этом положении [3].

Высокая липофильность и объёмная структура адамантанового радикала во многом определяют широкий спектр фармакологических свойств этих соединений, а также позволяют использовать его для модификации ряда лекарственных средств (противоопухолевых, иммунодепрессивных, противовоспалительных и других) с целью повышения их терапевтической активности [1]. В настоящее время наблюдается повышенный интерес к изучению как новых, так и уже используемых производных адамантана, в первую очередь в качестве противопаркинсонических препаратов. Например, в экспериментальных исследованиях на моделях паркинсонического синдрома у мышей продемонстрирована терапевтическая активность N-[2-адамантил]-N-[пара-бромфенил]-амина [4] и гимантана[ф] [N-(2-адамантил)гексаметиленимина] [5], что свидетельствует о перспективности дальнейшего изучения данных соединений. Кроме того, исследования производного мемантина — фторэтилнормемантина[ф] — показали наличие у него антидепрессивной активности с хорошим профилем переносимости [6]. Таким образом, дальнейшее изучение производных адамантана остаётся актуальной областью современной фармакологии. В настоящее время в клинической неврологической практике хорошо себя зарекомендовали производные адамантана — амантадин и мемантин.

ПОИСК ПУБЛИКАЦИЙ

Исследование выполнено в форме описательного обзора; стратегия поиска статей носила расширенный характер. Использовали следующие ключевые слова: адамантаны, амантадин, мемантин, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, деменция, NMDA-рецепторы, дофамин, болезнь Гентингтона, а также их комбинации, что позволило максимально полно охватить имеющуюся в доступе литературу и минимизировать риск пропуска релевантных публикаций. Поиск проводили в базах данных PubMed, Scopus и Web of Science; в анализ включили статьи, опубликованные в период до января 2026 г. включительно.

АМАНТАДИН

Амантадин (1-аминоадамантан) обладает широким спектром фармакологической активности, который обусловлен его мультитаргентным действием на дофаминергическую, глутаматергическую и холинергическую системы головного мозга. Сочетанное влияние на эти системы определяет антипаркинсоническую активность амантадина, характеризующуюся дофаминпозитивным действием.

Механизмы действия амантадина

Амантадин является бесконкурентным (uncompetitive) антагонистом глутаматных NMDA-рецепторов, то есть связывается с аллостерическим центром рецептора только после того, как с ним связался агонист [7]. Это отличает его от классических неконкурентных (non-competitive) блокаторов, взаимодействующих с аллостерическим центром независимо от агониста (например, производные арилциклогексиламина — МК-801 [8] или кетамин). Антагонизм амантадина в отношении NMDA-рецепторов проявляется в микромолярном диапазоне концентраций (IC_{50} ~18,6–71,0 мкМ [7, 9]; K_i ~10–20 мкМ по вытеснению ^{3}H-МК-801 [10]; табл. 1), что соответствует низкой аффинности вещества к данной мишени. Электрофизиологические исследования показали, что амантадин блокирует ионный канал NMDA-рецептора изнутри — подобно другим блокаторам молекула амантадина входит в канал при его открытии и ускоряет закрытие ворот канала [6, 11]. Таким образом, амантадин уменьшает суммарный ток кальция и натрия через NMDA-рецепторы за счёт ускорения закрытия канала [11], а не его длительной фиксации в заблокированном состоянии, как это происходит при введении МК-801 [6].

Амантадин связывается с фенциклидиновым (PCP) сайтом NMDA-канала, но его аффинность ниже, а кинетика диссоциации быстрее, чем у МК-801 [6]. В экспериментальном исследовании на срезах неостриатума амантадин подавлял NMDA-опосредованное высвобождение ацетилхолина в низкомикромолярном диапазоне, что можно интерпретировать как компонент его антипаркинсонического действия [12]. Антагонизм амантадина в отношении NMDA-рецепторов снижает их чрезмерную активацию, тем самым уменьшая эксайтотоксичность и выраженность двигательных нарушений при болезни Паркинсона (БП), включая дискинезии и моторные флуктуации [13]. В отличие от кетамина или МК-801, амантадин редко вызывает побочные психомиметические эффекты (апатию, галлюцинации, нарушение рабочей памяти и другие), что обусловлено его низкоаффинной и обратимой блокадой NMDA-рецепторов [14]. Тем не менее подобный

[ф] лекарственное средство не зарегистрировано на территории РФ.

Таблица 1. Аффинность производных адамантана — амантадина и мемантина — к различным фармакологическим мишеням
Table 1. Affinity of adamantane derivatives—amantadine and memantine—for various pharmacological targets

Мишень	Тип взаимодействия	Аффинность (K_i/IC_{50})	Источник
		Амантадин	
NMDA-рецепторы	Бесконкурентный антагонизм — блокада открытого канала	IC_{50} ~18,6–71,0 мкМ (в зависимости от типа нейронов), K_i (PCP-сайт) ~10–20 мкМ по вытеснению ^{3}H-МК-801	[7, 9, 10]
Норадреналиновый транспортёр	В низкомикромолярном диапазоне — ингибирование обратного захвата; в микромолярном диапазоне — индукция реверсивного транспорта норадреналина	Прямые данные о K_i/IC_{50} отсутствуют; индукция опосредованного транспортёром высвобождения норадреналина наблюдается в диапазоне концентраций 10–100 мкМ	[24]
Дофаминовый транспортёр	Слабое опосредованное ингибирование обратного захвата в высоких концентрациях	Прямые данные о K_i/IC_{50} отсутствуют; эффекты ингибирования обратного захвата дофамина проявляются при концентрациях >30 мкМ; активность амантадина в 30 раз ниже по сравнению с его действием на транспортёр норадреналина	[24]
М-холинорецепторы	Конкурентный антагонизм — антихолинергические эффекты проявляются при высоких концентрациях	Прямые данные о K_i/IC_{50} отсутствуют; антихолинергический эффект *in vitro* в диапазоне концентраций ⩾100 мкМ	[26]
Sigma1-рецепторы	Агонизм	K_i ~7,44 мкМ в гомогенатах переднего мозга крыс; K_i ~20,25 мкМ в посмертных образцах коры головного мозга человека	[28, 29]
		Мемантин	
NMDA-рецепторы	Бесконкурентный антагонизм — блокада канала с быстрой кинетикой	IC_{50} ~0,8–2,9 мкМ в зависимости от вида, типа клеток и субъединичного состава рецептора	[62, 63]
α7-никотиновые рецепторы	Неконкурентное блокирование открытого канала	IC_{50} ~0,34 мкМ в зависимости от модели и условий эксперимента	[65]
5-HT_3 рецепторы	Антагонизм	IC_{50} ~1–10 мкМ, потенциал-зависимое ингибирование	[68]
Sigma1-рецепторы	Агонизм	K_i=2,60±0,62 мкМ в гомогенатах переднего мозга крыс	[28]

Примечание. PCP-сайт — фенциклидиновый сайт; IC_{50} — концентрация полумаксимального ингибирования; K_i — константа ингибирования (аффинность). Для мишеней без прямых количественных данных указаны концентрации, при которых наблюдаются функциональные эффекты.

антагонизм достаточен для снижения избыточной активации NMDA-рецепторов без нарушения физиологической синаптической передачи [6].

Как было отмечено выше, противопаркинсонические эффекты амантадина обусловлены его комплексным фармакологическим влиянием на медиаторные системы головного мозга, а не только антиглутаматергическим действием. В настоящее время установлено, что амантадин положительно модулирует все этапы метаболизма дофамина (ДА), включая его биосинтез, обмен (метаболизм и возобновление пула) и высвобождение [15, 16]. Стоит отметить, что в терапевтических дозах амантадин не изменяет скорость синтеза ДА, что было продемонстрировано в классическом исследовании на стриатуме крыс, где измеряли скорость снижения уровня эндогенного ДА после введения α-метил-тирозина и скорость превращения меченого тирозина в катехол [17]. Кроме того, амантадин не влияет на концентрацию ДА в гомогенатах мозга крыс даже при его введении животным в течение 9 дней [18]. Тем не менее усиление синтеза ДА может быть опосредовано NMDA-антагонизмом и стимуляцией ДОФА-декарбоксилазы, то есть ускорением метаболизма диоксифенилаланина (ДОФА), а не прямой активацией тирозин-гидроксилазы. Это предположение подтверждается результатами исследования, в котором, по данным позитронно-эмиссионной томографии, активность ДОФА-декарбоксилазы в стриатуме значительно увеличивалась у здоровых добровольцев, принимавших амантадин в течение трёх дней [19]. Амантадин увеличивает оборот ДА за счёт усиления его высвобождения и ингибирования обратного нейронального захвата в пресинаптической терминали. Об усилении высвобождения ДА свидетельствует снижение связывание лигандов $D_{2/3}$-рецепторов в стриатуме и прилежащем ядре при однократном введении амантадина в дозе 40 мг/кг, что указывает на повышение доступности эндогенного ДА под действием препарата [20]. Кроме того, амантадин увеличивает уровень ДА в стриатуме, а также снижает дегенерацию и апоптоз дофаминергических нейронов в чёрной субстанции при моделировании депрессии у крыс после черепно-мозговой травмы [21]. Способность амантадина ингибировать обратный захват ДА исследована и при помощи микродиализа стриатума: локальное введение амантадина увеличивало содержание внеклеточного ДА, причём этот эффект частично подавлялся ингибитором нейронального захвата ДА — номифензином[ф] [22]. Как известно, типичные ингибиторы обратного захвата ДА действуют посредством блокирования белка-переносчика дофамина (Dopamine transporter, DAT). Однако амантадин слабо связывается с DAT, поэтому предполагается его косвенное воздействие на переносчик через его модификацию и сигнальные

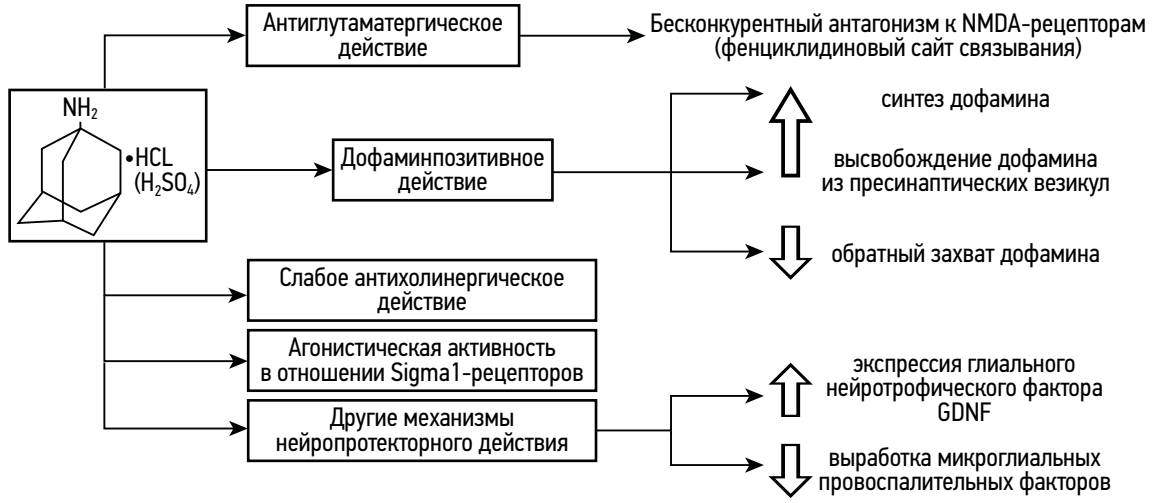


Рис. 1. Механизмы действия амантадина: GDNF — глиальный нейротрофический фактор (Glial cell line-derived neurotrophic factor); стрелки, направленные вниз, обозначают уменьшение показателя; стрелки, направленные вверх, — его увеличение.

Fig. 1. Mechanisms of action of amantadine: GDNF, glial cell line-derived neurotrophic factor; downward arrows indicate a decrease in the parameter; upward arrows indicate an increase in it.

каскады, опосредованное влиянием амантадина на глутаматные NMDA-рецепторы и пресинаптические дофаминовые рецепторы [23]. Отметим, что амантадин примерно в 30 раз эффективнее блокирует захват норадреналина его переносчиком (Norepinephrine transporter, NET), чем дофамина переносчиком DAT (см. табл. 1) [24]. Это наблюдение позволяет предположить, что прямое ингибирование DAT не является ведущим механизмом дофаминергического действия амантадина. Такое предположение согласуется с данными о слабом связывании препарата с DAT [23]. Вероятно, увеличение внеклеточной концентрации дофамина под действием амантадина преимущественно опосредовано стимуляцией его высвобождения и косвенными эффектами (через NMDA-антагонизм и пресинаптические дофаминовые рецепторы), тогда как прямое ингибирование DAT играет лишь второстепенную роль. Влияние амантадина на метаболизм ДА проявляется в повышении уровней гомованилиновой и 3,4-дигидроксифенилуксусной кислот в лобной коре и стриатуме, что свидетельствует об ускорении обмена ДА [25]. Возвращаясь к влиянию амантадина на NET, важно уточнить, что оно носит двойственный характер. С одной стороны, амантадин блокирует обратный захват норадреналина в низкомикромолярном диапазоне (1–10 мкМ), с другой, в более высоких концентрациях он, подобно амфетамину[⊗], индуцирует реверсивный транспорт норадреналина через NET: 10–100 мкМ — высвобождение ДА (см. табл. 1), 30–300 мкМ — блокада NET-опосредованной цитотоксичности нейротоксином 1-метил-4-фенилпиридинием [24].

Еще одним механизмом действия амантадина можно считать его слабо выраженное антихолинергическое действие. В экспериментах на сердце морской свинки амантадин продемонстрировал свойства конкурентного ингибитора связывания [^{3}H]-хинуклидинового бензилата с М-холинорецепторами, но для проявления этого эффекта требуются концентрации, превышающие терапевтический уровень ($\geqslant 10^{-4}$ М; см. табл. 1) [26]. Кроме того, на срезах хвостатого ядра кролика показано, что амантадин в зависимости от концентрации в среде инкубации уменьшает высвобождение [^{3}H]-ацетилхолина, индуцированное L-глутаматом [27]. Таким образом, амантадин не обладает свойствами классических М-холиноблокаторов, а его антихолинергическое действие проявляется преимущественно при высоких концентрациях и частично опосредовано блокадой NMDA-рецепторов. Тем не менее подобное действие вносит вклад в развитие побочных реакций, например сухости во рту, констипации и других.

Среди механизмов действия амантадина, потенциально объясняющих его фармакологические свойства, можно выделить агонистическое действие в отношении Sigma1-рецепторов. Амантадин связывается с ними в гомогенатах переднего мозга крыс со значением K_i, равным (7,44±0,82) мкМ, и функционально действует как агонист, потенцируя мобилизацию внутриклеточного Ca^{2+} в гибридных клетках NG108-15 (нейробластома–глиома) и усиливая функциональное сопряжение дофаминовых рецепторов с G-белками в стриатуме (см. табл. 1) [28]. Эти данные подтверждены в исследовании на посмертных образцах коры головного мозга человека, где значение K_i амантадина составило (20,25±16,48) мкМ [29]. Кроме того, стоит отметить способность амантадина подавлять выработку микроглиальных провоспалительных факторов и повышать экспрессию глиального нейротрофического фактора мозга GDNF (Glial cell line-derived neurotrophic factor) [30], а также ингибировать кальмодулинзависимую фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов [31]. Все перечисленные механизмы являются важными составляющими нейропротекторного и противопаркинсонического действия амантадина (рис. 1).

[⊗] оборот вещества запрещён на территории РФ.

Клиническое применение амантадина

Амантадин имеет многолетнюю историю отечественного и зарубежного клинического применения. Изначально он использовался в качестве противовирусного средства благодаря способности блокировать протонный канал M2, что ведёт к ингибированию «разборки» вируса гриппа A и высвобождения вирусного генетического материала в клетке хозяина [32]. В настоящее время применение амантадина в качестве противовирусного средства прекращено из-за высокой распространённости резистентных штаммов вируса гриппа A [33] и появления на рынке более эффективных и безопасных препаратов.

Основными показаниями для применения амантадина являются лечение БП и паркинсонизма, в том числе вызванного приёмом нейролептиков [34]. При БП амантадин используется на ранних стадиях заболевания как в виде монотерапии, так и в составе комплексной терапии с другими противопаркинсоническими препаратами. На развёрнутых стадиях болезни амантадин применяется в сочетании с леводопой [35]. На ранних стадиях БП амантадин уменьшает выраженность основных двигательных симптомов (особенно гипокинезии и ригидности); на развёрнутых стадиях он корректирует двигательные осложнения терапии леводопой, в частности уменьшает выраженность и длительность дискинезий [35]. На ранней стадии БП стартовая доза амантадина составляет 100 мг/сутки с медленным титрованием дозы (+100 мг каждую неделю) до достижения средней суточной дозы 300 мг/кг, разделённой на три приёма [36]. На более развёрнутых стадиях БП на фоне назначения леводопы часто развиваются индуцированные дискинезии (гиперкинезы — непроизвольные избыточные движения) и моторные флуктуации [37], сопровождающиеся феноменом «on–off». Состояние «on» наблюдается во время пика действия леводопы и может сопровождаться дискинезиями (например, покачиванием головы, размахиванием руками и другими); состояние «off», наоборот, приходится на период прекращения действия леводопы и характеризуется усилением двигательных симптомов БП (брадикинезии, ригидности и других) [38].

При развёрнутых стадиях БП стандартная суточная доза амантадина немедленного высвобождения в таблетках составляет 300 мг, разделённые на три приёма [36]. В настоящее время проводятся исследования новых пролонгированных лекарственных форм амантадина, обеспечивающих лучшее распределение и удобство дозирования. Такие лекарственные формы амантадина назначаются на развёрнутых стадиях БП в составе комплексной терапии с леводопой. Например, пролонгированная форма амантадина Osmolex ER®ᵠ в дозе 258 мг/сутки более эффективно уменьшает выраженность дискинезий в период «on» по сравнению с дозой 193 мг/сутки, при этом не оказывая значимого влияния на продолжительность «off»-периодов [39]. Другой препарат амантадина с пролонгированным высвобождением — Gocovri®ᵠ (оптимальная терапевтическая доза составляет 340 мг/сутки однократно на ночь) — одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения леводопа-индуцированных дискинезий, а также для снижения продолжительности «off»-периодов при моторных флуктуациях [40]. Согласно недавнему систематическому обзору [41], Gocovri®ᵠ обладает более широким терапевтическим профилем, чем Osmolex ER®ᵠ, поскольку эффективен не только в отношении дискинезий, но и моторных флуктуаций. Кроме того, Gocovri®ᵠ демонстрирует более оптимальные фармакокинетические характеристики: однократный вечерний приём обеспечивает высокую стабильную концентрацию препарата в дневное время, когда наиболее выражены дискинезии и «off»-периоды. Однако при приёме обоих препаратов наблюдаются и побочные эффекты, наиболее частыми из которых являются сухость во рту, галлюцинации, периферические отёки, головокружение и констипация [41]. Кроме того, на практике важное значение имеют рыночная стоимость препарата и его доступность для пациентов, что ограничивает использование этих лекарственных средств.

Амантадин также эффективен при постэнцефалическом [42] и нейролептическом паркинсонизме [43], причём он характеризуется более благоприятной переносимостью по сравнению с антихолинергическими средствами. Стоит отметить, что использование амантадина не ограничивается только устранением дискинезий. Так, на терминальных стадиях БП амантадин способен купировать акинетический криз [44]. Кроме того, препарат используется у пациентов с нарушением глотания и другими состояниями декомпенсации; в таких случаях применяется жидкое парентеральное введение вместо таблетированных форм [44].

Помимо назначения амантадина для лечения БП и паркинсонизма различной этиологии, его применяют off-label по ряду других показаний: при нейропатической боли [44] и нарушениях вигильности, а также при болезни Гентингтона (БГ) [15].

В исследованиях состояния пациентов с травматическим повреждением головного мозга (церебральным или субарахноидальным кровоизлиянием), а также после успешной сердечно-лёгочной реанимации при остановке сердца показано, что в дозе 200 мг/сутки, разделённой на два приёма, амантадин способствует восстановлению сознания [45]. Кроме того, его применение статистически значимо повышает количество баллов по шкале Глазго в обеих группах пациентов, причём более выраженный терапевтический эффект наблюдали в группе с травматическим повреждением мозга (средний балл увеличился с 5,7 до 9,0; уровень смертности составил 23,4%) [45]. Подобная положительная активность амантадина при травматическом повреждении головного мозга подтверждена и в другом исследовании [46].

Имеются также данные о положительном влиянии амантадина на восстановление сознания у пациентов с нетравматическими повреждениями головного мозга. В частности, при ишемическом инсульте, внутримозговом

и субарахноидальном кровоизлияниях, внебольничном бактериальном менингите и эпилептическом статусе терапия амантадином улучшает уровень сознания уже на 5-й день применения, что проявляется статистически значимым увеличением количества баллов по шкале Глазго [47].

Данные о клиническом применении амантадина для лечения нейропатической боли очень ограничены. В клиническом исследовании пациентов с послеоперационной нейропатической болью при онкологических заболеваниях показано значительное уменьшение боли после внутривенного введения амантадина (200 мг в 500 мл в виде однократной инфузии) по сравнению с плацебо: на пике действия выраженность болевого синдрома снизилась на 85% против 45% в группе плацебо с сохранением эффекта до 48 часов [48]. При нейропатической орофациальной боли три инфузии амантадина (по 200 мг в 500 мл внутривенно капельно в течение 2 часов один раз в неделю) снизили интенсивность как спонтанной боли, так и индуцированной механическими и тепловыми раздражителями, особенно в острой фазе заболевания [49]. Целесообразность дальнейших клинических исследований амантадина для лечения нейропатической боли вытекает из его эффективности в различных экспериментальных моделях. Так, на модели дегенеративного пояснично-крестцового стеноза у собак амантадин в дозе 3 мг/кг улучшил показатели силы опоры как при монотерапии, так и в сочетании с мелоксикамом [50]. На модели периферической нейропатии у крыс, индуцированной винкристином, амантадин оказал антиноцицептивное, противовоспалительное и антиоксидантное действие, а также снизил выраженность окислительного стресса и уровень провоспалительных цитокинов [51].

Отдельного упоминания заслуживает использование амантадина при лечении БГ, фармакотерапия которой попрежнему остаётся затруднительной. Болезнь Гентингтона — это наследственное нейродегенеративное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся прогрессирующими нарушениями моторики (чаще всего хореей), когнитивными расстройствами и психиатрическими симптомами, обычно проявляющимися в возрасте 30–50 лет [52]. Сходством между болезнью Паркинсона и болезнью Гентингтона можно считать патологические изменения, распространяющиеся от стриатума к коре головного мозга по мере прогрессирования заболевания. Международные опросы экспертов свидетельствуют о разногласиях в выборе препаратов для лечения БГ: амантадин описывается как средство с небольшим и временным эффектом, а предпочтение часто отдаётся антипсихотикам (например, оланзапину) или ингибиторам везикулярного транспортёра моноаминов 2 (Vesicular Monoamine Transporter 2, VMAT2), к которым относится тетрабеназин [53]. Тем не менее, амантадин применяется у пациентов с лёгкой и умеренно выраженной хореей в случаях, когда другие препараты недоступны или плохо переносятся. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании амантадин в дозе 400 мг/сутки продемонстрировал максимальное антихореическое действие; при этом улучшения коррелировали с концентрацией препарата в плазме крови и не сопровождались ухудшением когнитивных функций или усилением паркинсонизма [54]. Несмотря на положительные данные об использовании амантадина при БГ, он остаётся лекарственным средством с уровнем доказательности B, что связано с недостаточной эффективностью и наличием побочных эффектов, таких как бессонница, спутанность сознания, зрительные галлюцинации (особенно у пациентов старше 60 лет и людей с когнитивными нарушениями), отёки голеней и ливедо ретикулярис (сетчатое ливедо) [55].

МЕМАНТИН

Ещё одно производное адамантана — мемантин (1-амино-3,5-диметиладамантан) — применяется в терапии некоторых нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера (БА), и входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов Российской Федерации как средство для лечения деменции. Следует отметить, что в ряде зарубежных стран статус мемантина пересмотрен; в некоторых европейских системах здравоохранения он исключён из перечней препаратов, подлежащих возмещению или переведён в более низкую приоритетную категорию в связи с уточнением и переоценкой его клинической эффективности.

Механизмы действия мемантина

Мемантин является бесконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов: он связывается с внутренним канальным сайтом и конкурирует с ионами магния за доступ к нему [7, 56, 57]. Мемантин преимущественно взаимодействует с активной, открытой конформацией канала, уменьшая избыточный входящий ток ионов кальция в нейронах и клетках глии и тем самым обеспечивая потенциальную нейропротекцию [58] без нарушения нормальной физиологической синаптической передачи, необходимой для процессов обучения и памяти [59]. Такой эффект мемантина обусловлен кратковременностью его взаимодействия с рецепторами, что предупреждает их чрезмерную активацию, в отличие от декстрометорфана или кетамина, которые связываются с PCP-сайтом NMDA-рецепторов и имеют выраженные психотомиметические и когнитивно-угнетающие побочные эффекты [60, 61].

Антагонистические свойства мемантина в отношении NMDA-рецепторов схожи с таковыми у амантадина, однако мемантин проявляет их в значительно большей степени, поскольку оказывает нейропротекторное действие в диапазоне концентраций в цереброспинальной жидкости 1–10 мкМ, тогда как для амантадина аналогичный эффект наблюдается в диапазоне 50–100 мкМ [58, 62]. Эти данные согласуются с результатами электрофизиологических исследований: на культивированных нейронах

и рекомбинантных рецепторах IC_{50} мемантина для блокады NMDA-индуцированных токов, как правило, составляет 0,8–2,9 мкМ (см. табл. 1) при отрицательном мембранном потенциале –70 мВ, что подтверждает умеренное сродство мемантина к рецептору и зависимость от потенциала, лежащую в основе его благоприятного профиля безопасности [63, 64].

Описана *in vitro* модуляция мемантином никотиновых, серотониновых и Sigma1-рецепторов, а также моноаминергической передачи [58, 65]. В частности, мемантин является неконкурентным блокатором открытого канала α7-субтипа никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (α7 nAChR). На нейронах гиппокампа крыс IC_{50} мемантина в отношении α7 nAChR составляет 0,34 мкМ (см. табл. 1) [66]. Селективное блокирование α7 nAChR в астроцитах позволяет косвенно уменьшать избыточное высвобождение глутамата, обусловленное способностью β-амилоидного фрагмента, накапливающегося в мозге при БА, активировать эти рецепторы [67]. Благодаря антагонистической активности в отношении серотониновых 5-HT_3 рецепторов мемантин может повышать уровни дофамина, норадреналина, гистамина и ацетилхолина в префронтальной коре, что вносит вклад в прокогнитивный эффект препарата [60, 68]. Электрофизиологические исследования показали, что мемантин обратимо и неконкурентно ингибирует серотонин-индуцированные токи с IC_{50} в диапазоне 1–10 мкМ (см. табл. 1), причём выраженность блокады возрастает при деполяризации мембраны, что сходно с его действием на NMDA-каналы [69].

Кроме того, мемантин является слабым агонистом Sigma1-рецепторов (K_i в гомогенатах переднего мозга крыс составляет (2,60±0,62) мкМ [28]; см. табл. 1). Такой агонизм может способствовать нейропротекции и противосудорожной активности препарата, поскольку Sigma1-рецептор является внутриклеточным шапероном, играющим важную роль в модуляции гомеостаза кальция, а также в регуляции активности различных ионных каналов и мембранных рецепторов [70].

Кроме того, нейропротекторное действие мемантина может быть связано с его способностью уменьшать аномальное гиперфосфорилирование тау-белка и, следовательно, образование нейрофибриллярных клубочков — основного патоморфологического маркера нейродегенерации при БА. Вероятно, этот механизм связан не с глутаматергическим действием мемантина, а с восстановлением активности протеин-фосфатазы-2A или подавлением активности киназы гликогенсинтетазы-3β — фермента, который предположительно играет основную роль в аномальном фосфорилировании тау-белка [71]. Известно также, что мемантин на потенциально клинически значимом уровне блокирует бета-секретазу 1 — фермент, патологическая гиперактивность которого при БА играет одну из ключевых ролей в амилоидогенезе. Таким образом, мемантин способен замедлять прогрессирование БА за счёт снижения накопления β-амилоида и образования амилоидных бляшек [72].

В экспериментах на животных мемантин повышал экспрессию мозгового нейротрофического фактора (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF), а также его уровень в плазме крови; при этом наблюдалась активация нейрогенеза и синаптогенеза [72]. Помимо рецептор-опосредованного нейропротекторного действия, мемантин способен оказывать прямое противовоспалительное и антиоксидантное действие, подавлять высвобождение провоспалительных цитокинов и воспалительную активацию нейроглии, а также уменьшать свободнорадикальное повреждение клеток центральной нервной системы [72].

Механизмы действия мемантина, лежащие в основе его нейропротекторных свойств, обобщены на рис. 2.

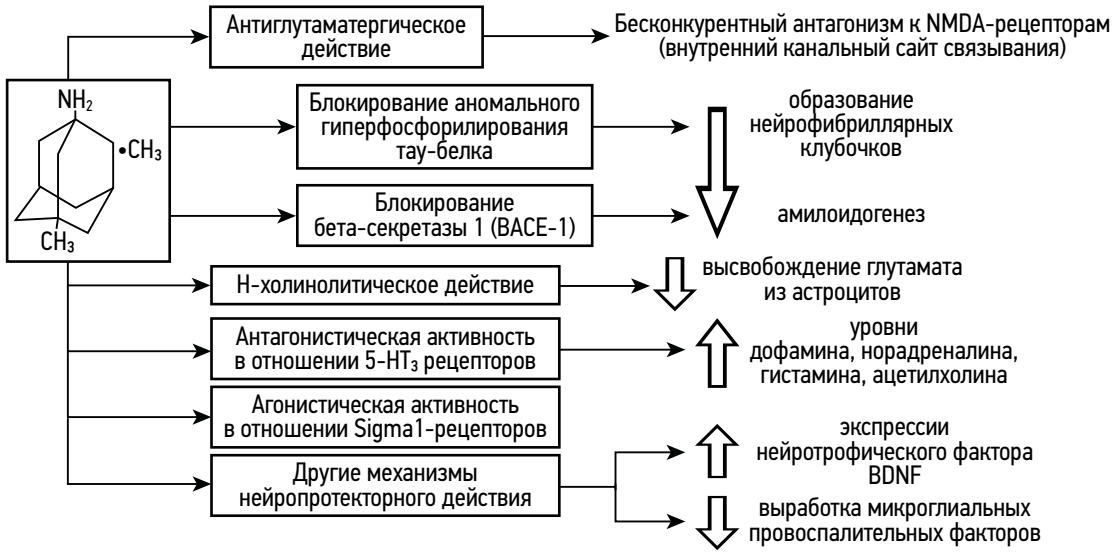


Рис. 2. Механизмы действия мемантина: BDNF — нейротрофический фактор мозга (Brain-derived neurotrophic factor); стрелки, направленные вниз, обозначают уменьшение показателя; стрелки, направленные вверх, — его увеличение.

Fig. 2. Mechanisms of action of memantine: BDNF, brain-derived neurotrophic factor; downward arrows indicate a decrease in the parameter; upward arrows indicate an increase in it.

Мемантин не обладает клинически значимой активностью в отношении большинства других рецепторов центральной нервной системы: он не связывается с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты, а также с дофаминергическими, адренергическими, гистаминовыми, мускариновыми холинергическими и глициновыми рецепторами. Рецепторная специфичность мемантина обуславливает низкий уровень побочных эффектов и его хорошую переносимость в клинической практике [67].

Клиническое применение мемантина

Мемантин обладает хорошей абсорбцией и высокой биодоступностью [73, 74], применяется в виде таблеток и капель для приёма внутрь.

Наиболее частыми побочными эффектами препарата являются сонливость, головокружение, спутанность сознания и повышение артериального давления, при этом риск их возникновения невысокий [75–77].

Известно, что адекватная глутаматергическая нейропередача критически важна для нормального функционирования центральной нервной системы. При некоторых патологических состояниях избыточная активация NMDA-рецепторов приводит к эксайтотоксичности, а также к связанным с ней оксидативному и нитрозативному стрессу, свободнорадикальному повреждению нейронов и глиальных клеток, нейровоспалению, патологической агрегации нейронных белков и, в конечном счёте, к апоптозу нервных клеток и нейроглии [68, 78, 79]. Все перечисленные процессы представляют собой общую патологическую реакцию центральной нервной системы при различных психических и неврологических расстройствах, включая нейродегенеративные заболевания, последствия черепно-мозговой травмы, тревожные расстройства, шизофрению и другие состояния [67].

Мемантин, благодаря своему мультитаргетному механизму действия, может применяться для терапии всех перечисленных расстройств. В первую очередь стоит упомянуть, что во многих странах мира он, наряду с антихолинэстеразными средствами, является базисным препаратом для лечения деменции при БА и в рекомендованной суточной дозе 20 мг (начальная доза 5 мг/сутки с еженедельным увеличением на 5 мг/сутки) значимо снижает выраженность когнитивных нарушений [80, 81]. В рандомизированных клинических исследованиях подтверждена эквивалентность режимов дозирования мемантина при однократном приёме 20 мг/сутки и при приёме 10 мг два раза в сутки [82]. Для повышения эффективности лечения пациентам с умеренной или тяжёлой деменцией при БА рекомендовано назначение комбинированной терапии мемантином и антихолинэстеразными средствами, в частности донепезилом [83–85].

На фоне лечения мемантином описано снижение уровня фосфорилированного тау-белка в цереброспинальной жидкости пациентов с БА, что связывают с влиянием препарата на его аномальное гиперфосфорилирование. Способность мемантина замедлять образование нейрофибриллярных клубочков может быть полезна не только при БА, но и при других таупатиях, включая некоторые формы лобно-височной деменции, прогрессирующий надъядерный паралич и кортикобазальную дегенерацию [71].

Несмотря на то, что основная часть клинических исследований эффективности и безопасности мемантина посвящена лечению БА, данный препарат доказано может улучшать состояние пациентов с деменцией с тельцами Леви, лобно-височной деменцией, деменцией, связанной с БП и сосудистой деменцией [67].

В нескольких доклинических исследованиях описана потенциальная возможность применения мемантина в качестве нейропротектора как при ишемическом, так и при геморрагическом инсульте. Первичная нейропротекция наиболее эффективна в первые часы после инсульта и направлена на прерывание глутамат-кальциевого каскада; вторичная нейропротекция направлена на ослабление отсроченных реакций, которые развиваются через 3–6 часов и связаны с воспалительными изменениями и развитием апоптоза [86].

Ввиду сложности и комплексности БА продолжается поиск комбинированного лечения с одновременным применением нескольких лекарственных средств, включая мемантин [87]. Показано, что комбинация донепезила и мемантина улучшает когнитивные функции пациентов с БА средней и тяжёлой степени [88]; комбинация ривастигмина и мемантина хорошо переносится и также может быть полезной [88]. В последние два десятилетия ингибиторы холинэстеразы (донепезил, ривастигмин или галантамин) в сочетании с мемантином часто использовались в качестве препаратов сравнения или для стандартной терапии. Другие комбинации не продемонстрировали клинически значимого положительного эффекта при БА, поэтому для выяснения возможностей их применения требуются дополнительные исследования с бóльшим количеством участников и объёмом данных. Отсутствие перспективных комбинаций препаратов для лечения БА с одной стороны создаёт ограничения, а с другой — открывает новые возможности. Так, последние достижения в области искусственного интеллекта, мультиомиксных исследований и системной биологии предоставляют мощные инструменты для систематического поиска комбинаций препаратов для лечения БА и деменции с тельцами Леви.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Амантадин и мемантин (производные адамантана) — высоколипофильные соединения, в основе действия которых лежат бесконкурентный антагонизм в отношении глутаматных NMDA-рецепторов, агонизм в отношении Sigma1-рецепторов, подавление выработки микроглиальных провоспалительных факторов, а также дофаминпозитивный и антихолинергический (для амантадина), серотонинпозитивный и Н-холинолитический (для мемантина) эффекты. Эти препараты хорошо зарекомендовали себя

как в отечественной, так и в зарубежной практике, в первую очередь для лечения болезни Паркинсона и других форм паркинсонизма (амантадин), а также болезни Альцгеймера (мемантин). Однако сфера их применения не ограничивается только перечисленными заболеваниями: амантадин и мемантин также используются при других нейрокогнитивных патологиях, в частности при нарушениях вигильности и деменциях. Дальнейшие клинические исследования производных адамантана, вероятно, позволят расширить показания к их применению, поскольку важными достоинствами данных соединений являются хорошая переносимость и низкая частота возникновения побочных эффектов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. В.Е. Мариевский — определение концепции, работа с данными, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; Ю.С. Беликова — определение концепции, работа с данными, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; Н.Л. Шимановский — определение концепции, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ, проект № 23-75-30012.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими организациями), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей статьи авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Неприменимо, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Рукопись направлена в редакцию журнала в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: V.E. Marievsky: conceptualization, data curation, visualization, writing—original draft, writing—review & editing; Yu.S. Belikova: conceptualization, data curation, visualization, writing—original draft, writing—review & editing; N.L. Shimanovsky: conceptualization, writing—review & editing. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding sources: This study was funded by the Russian Science Foundation, Project No. 23-75-30012.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously obtained or published material (text, images, or data) was used in this study or article.

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, as no new data was collected or created.

Generative AI use statement: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article

Provenance and peer-review: This article was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer-review process involved one external reviewer, a member of the Editorial Board, and the in-house science editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Morozov IS, Petrov VI, Sergeyeva SA. *Pharmacology of adamantanes*. Volgograd: Volgogradskaya meditsinskaya akademiya; 2001. (In Russ.)

2. Litvin EA, Kolyvanov GB, Zherdev VP. Biotransformation and pharmacokinetics of adamantane derivatives. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2012;(1):18–24. (In Russ.) EDN: RWVVCB

3. Chew CF, Guy A, Biggin PC. Distribution and dynamics of adamantanes in a lipid bilayer. *Biophys J*. 2008;95(12):5627–5636. doi: 10.1529/biophysj.108.139477

4. Marievskii VE, Zainullina LF. Antiparkinsonian effect of Ladasten on a 6-hydroxydopamine-induced parkinsonian syndrome model in mice. *Pharm Chem J*. 2025;59:382–387. doi: 10.1007/s11094-025-03405-0 EDN: ZKZJLD

5. Kapitsa IG, Kokshenev II, Valdman EA, Voronina TA. Study of the effects of the injectable form of himantane in experimental models of Parkinsonian syndrome. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2012;(2):10–16. (In Russ.) EDN: RXASYR

6. Egunlusi AO, Joubert J. NMDA receptor antagonists: emerging insights into molecular mechanisms and clinical applications in neurological disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(5):639. doi: 10.3390/ph17050639 EDN: VEZVTN

7. Parsons CG, Quack G, Bresink I, et al. Comparison of the potency, kinetics and voltage-dependency of a series of uncompetitive NMDA receptor antagonists in vitro with anticonvulsive and motor impairment activity in vivo. *Neuropharmacology*. 1995;34(10):1239–1258. doi: 10.1016/0028-3908(95)00092-k

8. McMillan DE, Wright DW, Wenger GR. Effects of phencyclidine-like drugs on responding under multiple fixed ratio, fixed interval schedules. *Behav Pharmacol*. 1992;3(2):143–147.

9. Parsons CG, Panchenko VA, Pinchenko VO, et al. Comparative patch-clamp studies with freshly dissociated rat hippocampal and striatal neurons on the NMDA receptor antagonistic effects of amantadine and memantine. *Eur J Neurosci*. 1996;8(3):446–454. doi: 10.1111/j.1460-9568.1996.tb01228.x

10. Kornhuber J, Quack G, Danysz W, et al. Therapeutic brain concentration of the NMDA receptor antagonist amantadine. *Neuropharmacology*. 1995;34(7):713–721. doi: 10.1016/0028-3908(95)00056-C

11. Blanpied TA, Clarke RJ, Johnson JW. Amantadine inhibits NMDA receptors by accelerating channel closure during channel block. *J Neurosci*. 2005;25(13):3312–3322. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4262-04.2005 EDN: MFSDZL

12. Stoof JC, Booij J, Drukarch B. Amantadine as N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist: new possibilities for therapeutic applications? *Clin Neurol Neurosurg*. 1992;(suppl 94):S4–6. doi: 10.1016/0303-8467(92)90006-o

13. Kuhn W, Müller T. Amantadine for treating Parkinson's disease. In: Riederer P, Laux G, Mulsant B, et al., editors. *NeuroPsychopharmacotherapy*. Springer, Cham; 2020. ISBN: 978-3-319-56015-1 doi: 10.1007/978-3-319-56015-1_220-1
14. Kornhuber J, Weller M. Psychotogenicity and N-methyl-D-aspartate receptor antagonism: implications for neuroprotective pharmacotherapy. *Biol Psychiatry*. 1997;41(2):135–144. doi: 10.1016/S0006-3223(96)00047-9
15. Rascol O, Fabbri M, Poewe W. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders. *Lancet Neurol*. 2021;20(12):1048–1056. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00249-0 EDN: ZQUKIF
16. Butterworth RF. Amantadine for the treatment of Parkinson's disease and its associated dyskinesias. *J Parkinsons Dis Alzheimer Dis*. 2020;7(1):7.
17. Bariletto S, Dollar E, Leitz F. Effect of amantadine on the rate of dopamine synthesis in rat corpus striatum. *J Neurochem*. 1975;25(2):139–142. doi: 10.1111/j.1471-4159.1975.tb12240.x
18. Brown F, Redfern PH. Studies on the mechanism of action of amantadine. *Br J Pharmacol*. 1976;58(4):561. doi: 10.1111/j.1476-5381.1976.tb08624.x
19. Deep P, Dagher A, Sadikot A, et al. Stimulation of dopa decarboxylase activity in striatum of healthy human brain secondary to NMDA receptor antagonism with a low dose of amantadine. *Synapse*. 1999;34(4):313–318. doi: 10.1002/(SICI)1098-2396(19991215)34:4<313::AID-SYN7>3.0.CO;2-1
20. Nikolaus S, Wittsack HJ, Wickrath F, et al. Differential effects of D-cycloserine and amantadine on motor behavior and D2/3 receptor binding in the nigrostriatal and mesolimbic system of the adult rat. *Sci Rep*. 2019;9(1):16128. doi: 10.1038/s41598-019-52185-7
21. Tan L, Ge H, Tang J, et al. Amantadine preserves dopamine level and attenuates depression-like behavior induced by traumatic brain injury in rats. *Behav Brain Res*. 2015;279:274–282. doi: 10.1016/j.bbr.2014.10.037
22. Mizoguchi K, Yokoo H, Yoshida M, et al. Amantadine increases the extracellular dopamine levels in the striatum by re-uptake inhibition and by N-methyl-D-aspartate antagonism. *Brain Res*. 1994;662(1–2):255–258. doi: 10.1016/0006-8993(94)90821-4
23. Page G, Peeters M, Maloteaux JM, Hermans E. Increased dopamine uptake in striatal synaptosomes after treatment of rats with amantadine. *Eur J Pharmacol*. 2000;403(1–2):75–80. doi: 10.1016/s0014-2999(00)00573-2 EDN: AHMXIZ
24. Sommerauer C, Rebernik P, Reither H, et al. The noradrenaline transporter as site of action for the anti-Parkinson drug amantadine. *Neuropharmacology*. 2012;62(4):1708–1716. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.11.017
25. Toide K. Effects of amantadine on dopaminergic neurons in discrete regions of the rat brain. *Pharm Res*. 1990;7(6):670–672. doi: 10.1023/a:1015890800131 EDN: AZSBYB
26. Freeman SE, Dawson RM, Culvenor AJ, Keeghan AM. Interactions of amantadine with the cardiac muscarinic receptor. *J Mol Cell Cardiol*. 1985;17(1):9–21. doi: 10.1016/s0022-2828(85)80088-2
27. Lupp A, Link T, Hertting G, et al. Effects of the antiparkinsonian drugs amantadine and memantine on striatal neurotransmitter release in vitro. In: Langer SZ, Galzin AM, Costentin J, editors. *Presynaptic receptors and neuronal transporters*. Pergamon; 1991. P:117–118. ISBN: 978-0-08-041165-1 doi: 10.1016/B978-0-08-041165-1.50045-4
28. Peeters M, Romieu P, Maurice T, et al. Involvement of the sigma 1 receptor in the modulation of dopaminergic transmission by amantadine. *Eur J Neurosci*. 2004;19(8):2212–2220. doi: 10.1111/j.0953-816X.2004.03297.x EDN: EAKSAZ
29. Kornhuber J, Schoppmeyer K, Riederer P. Affinity of 1-aminoadamantanes for the sigma binding site in post-mortem human frontal cortex. *Neurosci Lett*. 1993;163(2):129–131. doi: 10.1016/0304-3940(93)90362-o
30. Ossola B, Schendzielorz N, Chen SH, et al. Amantadine protects dopamine neurons by a dual action: reducing activation of microglia and inducing expression of GNDF in astroglia [corrected]. *Neuropharmacology*. 2011;61(4):574–582. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.04.030
31. Kakkar R, Raju RV, Rajput AH, Sharma RK. Amantadine: an antiparkinsonian agent inhibits bovine brain 60 kDa calmodulin-dependent cyclic nucleotide phosphodiesterase isozyme. *Brain Res*. 1997;749(2):290–294. doi: 10.1016/S0006-8993(96)01318-2
32. Georgiou K, Kolokouris D, Kolocouris A. Molecular biophysics and inhibition mechanism of influenza virus A M2 viroporin by adamantane-based drugs — Challenges in designing antiviral agents. *J Struct Biol X*. 2025;11:100122. doi: 10.1016/j.yjsbx.2025.100122 EDN: PGUPRU
33. Lyu W. Antiviral resistance in influenza virus: mechanism of action. *Theoretical and Natural Science*. 2023;4:650–654. doi: 10.54254/2753-8818/4/20220671 EDN: AZHXUH
34. Karaban IN. The use of amantadine in Parkinson's disease, parkinsonism and complications of levodopa therapy. *International Neurological Journal*. 2018;(1):56–61. (In Russ.) doi: 10.22141/2224-0713.1.95.2018.127414 EDN: XOFRID
35. Pilipovich AA. Early stages of Parkinson's disease: aspects of the diagnosis and therapy. *Medical Council*. 2019;(18):61–70. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-61-70 EDN: EODQZL
36. Titova NV, Portupeev AA. Practical aspects of prescribing antiparkinsonian drugs. The place of amantadines in the management of Parkinson's disease. *Medical Council*. 2021;(2):63–74. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-63-74 EDN: JABJLL
37. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet*. 2021;397(10291):2284–2303. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00218-X EDN: QGPZLF
38. Antonini A, Odin P, Pahwa R, et al. The long-term impact of levodopa/carbidopa intestinal gel on 'off'-time in patients with advanced Parkinson's disease: a systematic review. *Adv Ther*. 2021;38(6):2854–2890. doi: 10.1007/s12325-021-01747-1 EDN: NEJNWE
39. Rascol O, Tönges L, deVries T, et al. Immediate-release/extended-release amantadine (OS320) to treat Parkinson's disease with levodopa-induced dyskinesia: Analysis of the randomized, controlled ALLAY-LID studies. *Parkinsonism Relat Disord*. 2022;96:65–73. doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.01.022 EDN: AHKCQA
40. Hauser RA, Lytle J, Formella AE, Tanner CM. Amantadine delayed release/extended release capsules significantly reduce OFF time in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*. 2022;8(1):29. doi: 10.1038/s41531-022-00291-1 EDN: AOVTNG
41. Rujirussawarawong S, Aungsumart S, Kasemsuk C, Limotai N. Efficacy and safety of oral amantadine in Parkinson's disease with dyskinesia and motor fluctuations: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Neurol Open*. 2025;7(1):e001115. doi: 10.1136/bmjno-2025-001115 EDN: JGDTYG
42. Gilligan BS, Veale J, Wodak J. Amantadine hydrochloride in the treatment of Parkinson's disease. *Med J Aust*. 1970;2(14):634–637. doi: 10.5694/j.1326-5377.1970.tb50241.x

43. Caroff SN, Jain R, Morley JF. Revisiting amantadine as a treatment for drug-induced movement disorders. *Ann Clin Psychiatry*. 2020;32(3):198–208. doi: 10.1177/104012372003200309 EDN: TKCJPC

44. Pilipovcih AA, Golubev VL. Amantadine in the modern neurological practice. *Nervous Diseases*. 2023;1:23–30. (In Russ.) doi: 10.24412/2226-0757-2023-12843 EDN: IDOLFR

45. Sahin F, Peksen S, Kocayigit H, et al. Effect of amantadine in comatose patients: Traumatic brain injury versus post-cardiac resuscitation syndrome. *Neurology Asia*. 2025;30(2):603–608. doi: 10.54029/2025jrm EDN: CKRBBO

46. Tate K, Pellegrino V, Goodwin C, et al. 514: Evaluation of amantadine on cognitive outcomes in traumatic brain injury patients. *Critical Care Medicine*. 2023;51(1):244. doi: 10.1097/01.ccm.0000907784.42226.2a EDN: ASLCWQ

47. Rühl L, Kuramatsu JB, Sembill JA, et al. Amantadine treatment is associated with improved consciousness in patients with non-traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(6):582–587. doi: 10.1136/jnnp-2021-327408 EDN: ROUCRX

48. Pud D, Eisenberg E, Spitzer A, et al. The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Pain*. 1998;75(2–3):349–354. doi: 10.1016/s0304-3959(98)00014-1

49. Mingazova LR, Orlova OR, Soikher MI. NMDA receptor antagonist amantadine in treatment of neuropathic orofacial pain. *Medical alphabet*. 2022;(1):15–20. doi: 10.33667/2078-5631-2022-1-15-20 EDN: QFRRNW

50. Caterino C, Della Valle G, Aragosa F, et al. Amantadine as a therapeutic option for neuropathic pain in dogs with degenerative lumbosacral stenosis. *BMC Vet Res*. 2025;21(1):469. doi: 10.1186/s12917-025-04911-9 EDN: ATYVYS

51. Drummond ISA, de Oliveira JNS, Niella RV, et al. Evaluation of the therapeutic potential of amantadine in a vincristine-induced peripheral neuropathy model in rats. *Animals (Basel)*. 2024;14(13):1941. doi: 10.3390/ani14131941 EDN: RZKXXF

52. Jiang A, Handley RR, Lehnert K, Snell RG. From pathogenesis to therapeutics: a review of 150 years of Huntington's disease research. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16):13021. doi: 10.3390/ijms241613021 EDN: JDHHPT

53. Burgunder JM, Guttman M, Perlman S, et al. An international survey-based algorithm for the pharmacologic treatment of chorea in Huntington's disease. *PLoS Curr*. 2011;3:RRN1260. doi: 10.1371/currents.RRN1260

54. Verhagen Metman L, Morris MJ, Farmer C, et al. Huntington's disease: a randomized, controlled trial using the NMDA-antagonist amantadine. *Neurology*. 2002;59(5):694–699. doi: 10.1212/wnl.59.5.694

55. Tan AM, Geva M, Goldberg YP, et al. Antidopaminergic medications in Huntington's disease. *J Huntingtons Dis*. 2025;14(1):16–29. doi: 10.1177/18796397241304312 EDN: BAZQWH

56. Rammes G, Danysz W, Parsons CG. Pharmacodynamics of memantine: an update. *Curr Neuropharmacol*. 2008;6(1):55–78. doi: 10.2174/157015908783769671 EDN: MLOGSN

57. Alam S, Lingenfelter KS, Bender AM, Lindsley CW. Classics in chemical neuroscience: Memantine. *ACS Chem Neurosci*. 2017;8(9):1823–1829. doi: 10.1021/acschemneuro.7b00270

58. Karimi Tari P, Parsons CG, Collingridge GL, Rammes G. Memantine: Updating a rare success story in pro-cognitive therapeutics. *Neuropharmacology*. 2024;244:109737. doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109737 EDN: WRQAPC

59. Marotta G, Basagni F, Rosini M, Minarini A. Memantine derivatives as multitarget agents in Alzheimer's disease. *Molecules*. 2020;25(17):4005. doi: 10.3390/molecules25174005 EDN: PJCITK

60. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications*. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013

61. Johnson JW, Kotermanski SE. Mechanism of action of memantine. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6(1):61–67. doi: 10.1016/j.coph.2005.09.007 EDN: MKYQSJ

62. Danysz W, Parsons CG. The NMDA receptor antagonist memantine as a symptomatological and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease: preclinical evidence. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18(suppl 1):S23–32. doi: 10.1002/gps.938 EDN: MBOWXH

63. Gilling KE, Jatzke C, Hechenberger M, Parsons CG. Potency, voltage-dependency, agonist concentration-dependency, blocking kinetics and partial untrapping of the uncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) channel blocker memantine at human NMDA (GluN1/GluN2A) receptors. *Neuropharmacology*. 2009;56(5):866–875. doi: 10.1016/j.neuropharm.2009.01.012 EDN: LTOLOZ

64. Parsons CG, Gruner R, Rozental J, et al. Patch clamp studies on the kinetics and selectivity of N-methyl-D-aspartate receptor antagonism by memantine (1-amino-3,5-dimethyladamantan). *Neuropharmacology*. 1993;32(12):1337–1350. doi: 10.1016/0028-3908(93)90029-3

65. Amidfar M, Réus GZ, Quevedo J, Kim YK. The role of memantine in the treatment of major depressive disorder: Clinical efficacy and mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. 2018;827:103–111. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.03.023

66. Aracava Y, Pereira EF, Maelicke A, Albuquerque EX. Memantine blocks alpha7* nicotinic acetylcholine receptors more potently than n-methyl-D-aspartate receptors in rat hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;312(3):1195–1205. doi: 10.1124/jpet.104.077172 EDN: MCHHLZ

67. Bykov YuV, Bekker RA. A review of the evidence regarding efficacy and safety of memantine in dinical practice: a focus on neurodegenerative diseases. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2021;23(2):17–28. EDN: RLEJNI

68. Rogawski MA, Wenk GL. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev*. 2003;9(3):275–308. doi: 10.1111/j.1527-3458.2003.tb00254.x EDN: MCHHLP

69. Rammes G, Rupprecht R, Ferrari U, et al. The N-methyl-D-aspartate receptor channel blockers memantine, MRZ 2/579 and other amino-alkyl-cyclohexanes antagonise 5-HT(3) receptor currents in cultured HEK-293 and N1E-115 cell systems in a non-competitive manner. *Neurosci Lett*. 2001;306(1–2):81–84. doi: 10.1016/s0304-3940(01)01872-9

70. Shangin S, Litvinova S, Vakhitova Y, Seredenin S. Study of Sigma1R ligands on pharmacological effects mediated by GABAA-receptors. *Neuroscience Applied*. 2023;2:103857. doi: 10.1016/j.nsa.2023.103857 EDN: JSQPUO

71. Li L, Sengupta A, Haque N, et al. Memantine inhibits and reverses the Alzheimer type abnormal hyperphosphorylation of tau and associated neurodegeneration. *FEBS Lett*. 2004;566(1–3):261–269. doi: 10.1016/j.febslet.2004.04.047

72. Folch J, Busquets O, Ettcheto M. Memantine for the treatment of dementia: A review on its current and future applications. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1223–1240. doi: 10.3233/JAD-170672

73. Robinson DM, Keating GM. Memantine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs*. 2006;66(11):1515–1534. doi: 10.2165/00003495-200666110-00015 EDN: JAKBSJ
74. Tang BC, Wang YT, Ren J. Basic information about memantine and its treatment of Alzheimer's disease and other clinical applications. *Ibrain*. 2023;9(3):340–348. doi: 10.1002/ibra.12098 EDN: AAYVGG
75. Blanco-Silvente L, Capellà D, Garre-Olmo J, et al. Predictors of discontinuation, efficacy, and safety of memantine treatment for Alzheimer's disease: meta-analysis and meta-regression of 18 randomized clinical trials involving 5004 patients. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):168. doi: 10.1186/s12877-018-0857-5 EDN: HSIXXY
76. Yang Z, Zhou X, Zhang Q. Effectiveness and safety of memantine treatment for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2013;36(3):445–458. doi: 10.3233/jad-130395
77. Jiang J, Jiang H. Efficacy and adverse effects of memantine treatment for Alzheimer's disease from randomized controlled trials. *Neurol Sci*. 2015;36(9):1633–1641. doi: 10.1007/s10072-015-2221-2 EDN: DIPLZA
78. Tu S, Okamoto S, Lipton SA, Xu H. Oligomeric Aβ-induced synaptic dysfunction in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2014;9:48. doi: 10.1186/1750-1326-9-48 EDN: NVIOEW
79. Kodis EJ, Choi S, Swanson E, et al. N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx connects amyloid-β oligomers to ectopic neuronal cell cycle reentry in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(10):1302–1312. doi: 10.1016/j.jalz.2018.05.017
80. Jones RW, Bayer A, Inglis F, et al. Safety and tolerability of once-daily versus twice-daily memantine: a randomised, double-blind study in moderate to severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(3):258–262. doi: 10.1002/gps.1752
81. Kasper S, Bancher C, Eckert A, et al. Management of mild cognitive impairment (MCI): The need for national and international guidelines. *World J Biol Psychiatry*. 2020;21(8):579–594. doi: 10.1080/15622975.2019.1696473 EDN: IIDDSI
82. Parsons CG, Danysz W, Dekundy A, Pulte I. Memantine and cholinesterase inhibitors: complementary mechanisms in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurotox Res*. 2013;24(3):358–369. doi: 10.1007/s12640-013-9398-z EDN: LXQSLH
83. Bond M, Rogers G, Peters J, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2012;16(21):1–470. doi: 10.3310/hta16210
84. Kishi T, Matsunaga S, Oya K, et al. Memantine for Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2017;60(2):401–425. doi: 10.3233/jad-170424
85. Guo J, Wang Z, Liu R, et al. Memantine, donepezil, or combination therapy-What is the best therapy for Alzheimer's disease? A Network Meta-Analysis. *Brain Behav*. 2020;10(11):e01831. doi: 10.1002/brb3.1831 EDN: VVZFZB
86. Levin OS, Vasenina EE. Application akatinol memantine in clinical practice. *Modern Therapy in Psychiatry and Neurology*. 2015;(1):24–33. (In Russ.) EDN: TOCEJL
87. Cheng F, Sha Z, Zhou Y, et al. The role for artificial intelligence in identifying combination therapies for Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis*. 2025;12(10):100366. doi: 10.1016/j.tjpad.2025.100366 EDN: XTOHSM
88. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012;366(10):893–903. doi: 10.1056/NEJMoa1106668

ОБ АВТОРАХ

***Беликова Юлия Сергеевна;**
адрес: Россия, 119021, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 9а;
ORCID: 0009-0006-3267-2110;
e-mail: belikova_yus@mail.ru
Мариевский Валентин Евгеньевич;
ORCID: 0000-0001-8946-2989;
eLibrary SPIN: 2760-7297;
e-mail: ValentinMarievskiy@yandex.ru
Шимановский Николай Львович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-8887-4420;
eLibrary SPIN: 5232-8230;
e-mail: shimannn@yandex.ru

AUTHOR INFO

***Yuliya S. Belikova;**
address: 9a Bolshaya Pirogovskaya st, Moscow, Russia, 119021;
ORCID: 0009-0006-3267-2110;
e-mail: belikova_yus@mail.ru
Valentin E. Marievskiy;
ORCID: 0000-0001-8946-2989;
eLibrary SPIN: 2760-7297;
e-mail: ValentinMarievskiy@yandex.ru
Nikolay L. Shimanovskiy, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-8887-4420;
eLibrary SPIN: 5232-8230;
e-mail: shimannn@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn713547 EDN: VDKLYK

Современная психофармакология: системная интеграция молекулярного моделирования, омиксных технологий, трансляционных экспериментальных моделей и доказательных клинических исследований

А.В. Волуйская[1], Т.С. Ярославцева[1], Д.Ю. Ивкин[2], И.М. Суханов[1], Н.В. Петухова[1,3], Э.Э. Звартау[1], А.О. Кибитов[4,5], Е.М. Крупицкий[1,5]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

[2] Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия;

[3] Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

[4] Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью, Москва, Россия;

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

АННОТАЦИЯ

Статья обобщает материалы трёх симпозиумов, посвящённых вопросам психофармакологии, состоявшихся в рамках XIII Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств и клинических испытаний медицинских изделий» (Санкт-Петербург, 23–24 апреля 2026).

Развитие современной психофармакологии требует внедрения персонализированных подходов, использования методов молекулярного моделирования и вычислительной биологии, а также интеграции фармакогенетических, фармакоэпигеномных и мультиомиксных данных в процессы разработки лекарственных средств и оценки их эффективности.

Приоритетными направлениями развития современной психофармакологии являются: 1) внедрение интегрированных *in silico*-конвейеров на всех этапах разработки лекарственных средств; 2) активное использование методов молекулярного моделирования для создания инновационных препаратов и систем адресной доставки; 3) разработка стандартизированных трансляционных моделей, обеспечивающих высокую воспроизводимость и прогностическую ценность экспериментальных результатов на этапе доклинических исследований; 4) интеграция фармакогеномных, фармакоэпигеномных и мультиомиксных методов и оценок в дизайн клинических исследований.

Для развития современной психофармакологии в первую очередь необходимы: 1) усовершенствование нормативно-методической базы, регулирующей применение современных цифровых и вычислительных технологий, включая искусственный интеллект, при разработке лекарственных препаратов и медицинских изделий; 2) решение вопросов стандартизации и валидации данных *in silico*-моделирования, а также внедрения фармакогенетических подходов в клиническую практику психиатрии и наркологии; 3) развитие системы подготовки специалистов на стыке медицины, биологии, биоинформатики, хемоинформатики и информационных технологий; 4) создание междисциплинарных исследовательских консорциумов.

Таким образом, дальнейшее развитие психофармакологии невозможно без тесной системной интеграции фундаментальных исследований с применением омиксных и вычислительных технологий, трансляционных моделей и качественных клинических исследований. Реализация таких интегративных проектов будет способствовать повышению эффективности разработки инновационных лекарственных средств и развитию персонализированной психиатрии и наркологии.

Ключевые слова: психофармакология; биоинформатика; молекулярное моделирование; омиксные технологии; трансляционные модели; клинические исследования; лекарственные средства; персонализированная психиатрия.

Как цитировать

Волуйская А.В., Ярославцева Т.С., Ивкин Д.Ю., Суханов И.М., Петухова Н.В., Звартау Э.Э., Кибитов А.О., Крупицкий Е.М. Современная психофармакология: системная интеграция молекулярного моделирования, омиксных технологий, трансляционных экспериментальных моделей и доказательных клинических исследований // Психофармакология и биологическая наркология. 2026. Т. 17, № 2. С. 71–80. DOI: 10.17816/phbn713547 EDN: VDKLYK

Рукопись получена: 18.06.2026 **Рукопись одобрена:** 21.07.2026 **Опубликована online:** 08.09.2026

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2026

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn713547 EDN: VDKLYK

Modern Psychopharmacology: Systemic Integration of Molecular Modeling, Omics Technologies, Translational Experimental Models, and Evidence-Based Clinical Studies

Anastasia V. Voluiskaia[1], Tatiana S. Yaroslavtseva[1], Dmitry Yu. Ivkin[2], Ilya M. Sukhanov[1], Natalia V. Petukhova[1,3], Edwin E. Zvartau[1], Alexander O. Kibitov[4,5], Evgeny M. Krupitsky[1,5]

[1] I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia;
[3] Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;
[4] Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Moscow, Russia;
[5] V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

This article summarizes the materials of three symposia on psychopharmacology held within the framework of the XIII All-Russian Conference with International Participation "Current Issues in Preclinical and Clinical Research of Medicinal Products and Clinical Trials of Medical Devices" (St. Petersburg, April 23–24, 2026).

The development of modern psychopharmacology requires the implementation of personalized approaches, the application of molecular modeling and computational biology methods, and the integration of pharmacogenetic, pharmacoepigenomic, and multi-omics data into drug development and efficacy assessment processes.

The priority areas for the development of modern psychopharmacology are: 1) implementation of integrated in silico pipelines at all stages of drug development; 2) active application of molecular modeling approaches for the creation of innovative drugs and targeted delivery systems; 3) development of standardized translational models ensuring high reproducibility and predictive value of experimental results at the preclinical research stage; and 4) integration of pharmacogenomic, pharmacoepigenomic, and multi-omics methods and assessments into the design of clinical studies.

For the development of modern psychopharmacology, it is primarily necessary to: 1) improve the regulatory and methodological framework governing the use of modern digital and computational technologies, including artificial intelligence, in the development of medicinal products and medical devices; 2) resolve issues of standardization and validation of in silico modeling data, as well as introduce pharmacogenetic approaches into the clinical practice of psychiatry and addiction medicine; 3) develop a system of training specialists at the intersection of medicine, biology, bioinformatics, cheminformatics, and information technologies; and 4) create multidisciplinary research consortia.

Thus, the further development of psychopharmacology is impossible without close systemic integration of fundamental research using omics technologies, computational technologies, translational models, and high-quality clinical studies. The implementation of such integrative projects will contribute to improving the efficiency of developing innovative drugs and to the advancement of personalized psychiatry and addiction medicine.

Keywords: psychopharmacology; bioinformatics; molecular modeling; omics technologies; translational models; clinical research; drugs; personalized psychiatry.

To cite this article

Voluiskaya AV, Yaroslavtseva TS, Ivkin DYu, Sukhanov IM, Petukhova NV, Zvartau EE, Kibitov AO, Krupitsky EM. Modern Psychopharmacology: Systemic Integration of Molecular Modeling, Omics Technologies, Translational Experimental Models, and Evidence-Based Clinical Studies. *Psychopharmacology and Addiction Biology*. 2026;17(2):71–80. DOI: 10.17816/phbn713547 EDN: VDKLYK

Received: 18.06.2026 **Accepted:** 21.07.2026 **Published online:** 08.09.2026

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2026

ВВЕДЕНИЕ

23–24 апреля 2026 года в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург) состоялась XIII Всероссийская конференция с международным участием «Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств и клинических испытаний медицинских изделий». Традиционным организатором конференции является Институт фармакологии им. А.В. Вальдмана. Мероприятие прошло при поддержке Министерства здравоохранения РФ и объединило ведущих учёных, клинических фармакологов, представителей регулирующих органов и фармацевтической индустрии России и Республики Беларусь. В работе конференции приняли участие более 300 специалистов, представлено свыше 150 докладов.

Важная часть конференции была посвящена актуальным проблемам и вызовам в области психофармакологии. Современная психофармакология находится на этапе активной трансформации, связанной с переходом от эмпирического подхода к прецизионным стратегиям, основанным на комплексном анализе молекулярно-генетических, нейробиологических и клинических данных [1–3].

Актуальность исследований в области психофармакологии обусловлена высокой распространённостью психических и наркологических расстройств [4], значительным уровнем терапевтической резистентности [5], риском нежелательных лекарственных реакций [6, 7] и ограниченной предсказуемостью ответа на терапию [8, 9].

Объединение клинических исследований, трансляционных доклинических моделей [10] и современных биоинформатических технологий [11] формирует основу для развития прецизионной медицины [1, 3, 12, 13] и разработки новых подходов к диагностике, профилактике и терапии таких социально значимых заболеваний, как психические и аддиктивные расстройства [4, 8].

В современных условиях разработка лекарственных средств и внедрение новых медицинских технологий требуют интеграции фундаментальных, доклинических и клинических исследований в единую трансляционную систему. Особую значимость имеют междисциплинарные подходы, объединяющие методы экспериментальной психофармакологии [10, 14], клинической медицины, биоинформатики [11] и молекулярного моделирования для повышения эффективности и безопасности терапии, а также степени её персонализации [1, 3]. В статье обобщены основные материалы трёх симпозиумов, посвящённых вопросам развития современной психофармакологии.

СИМПОЗИУМ «МЕТОДЫ БИОИНФОРМАТИКИ И МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ В РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ»

Существенную роль в развитии современной психофармакологии играют методы биоинформатики и молекулярного моделирования. Использование вычислительных технологий для анализа больших массивов биологических данных, методов *in silico*-моделирования и молекулярного докинга позволяет ускорить идентификацию потенциальных терапевтических мишеней, оптимизировать структуру лекарственных соединений и повысить эффективность ранних этапов создания новых препаратов, что, в свою очередь, обеспечивает возможность сокращения сроков и стоимости разработки. Вместе с тем современная разработка лекарственных препаратов невозможна без глубокого понимания молекулярных механизмов действия [15], предсказания аффинности и селективности лекарственных соединений [16], а также комплексной оценки их безопасности на ранних этапах разработки [17].

В рамках симпозиума обсуждались передовые методы биоинформатики и молекулярного моделирования, которые из вспомогательного инструмента превратились в обязательный компонент всех стадий создания лекарств — от поиска мишени до доклинических исследований. В работе симпозиума приняли участие ведущие специалисты из Санкт-Петербурга, Москвы, Волгограда и Бирмингема (Великобритания), представившие 13 докладов, посвящённых ключевым трендам *in silico* фармакологии.

В нескольких докладах рассматривалось применение методов молекулярной динамики и высокоточного докинга для количественной оценки белок-лигандных взаимодействий. Д.А. Нерух (Бирмингем, Великобритания) представил методику прямого расчёта константы диссоциации с использованием классической молекулярной динамики, позволяющую снизить зависимость от эмпирических оценочных функций. Конкретные примеры успешного использования фрагментного дизайна и Induced-Fit докинга для поиска селективных ингибиторов киназ прозвучали в докладах, посвящённых дизайну таргетных стратегий воздействия на сигнальный каскад PI3K/Akt/mTOR (О.В. Миколайчук и соавт., Санкт-Петербург), а также виртуальному скринингу и молекулярному моделированию нового ингибитора протеинкиназы B AKT1 для терапии миелодиспластического синдрома (В.А. Исакова и соавт., Санкт-Петербург). Продемонстрировано как комбинация докинга, молекулярной динамики и расчётов методом MM/GBSA (Molecular Mechanics/ Generalized Born Surface Area — метод оценки свободной энергии связывания, основанный на молекулярной механике,

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn713547

обобщённой модели Борна и расчёте площади поверхности) позволяет не только выявить соединение-лидер, но и охарактеризовать его селективность по отношению к различным функциональным сайтам и мутантным формам белка. О.С. Шемчук (Санкт-Петербург) рассказала о возможности применения молекулярного моделирования при создании сложных гибридных наносистем, в частности ковалентного конъюгата оксида графена с фолиевой кислотой, выполняющего функцию носителя цитостатических 1,3,5-триазинов и обладающего фототермическим эффектом, что открывает путь к адресной доставке и комбинированной терапии. К.В. Тимощук (Санкт-Петербург) доложил о результатах молекулярного докинга серии азотсодержащих гетероциклических соединений, подтверждающих перспективность данного класса соединений в качестве базовых скаффолдов. В докладе также продемонстрировано, что комбинированный подход (MM/GBSA и расчёт абсолютной свободной энергии) надёжно ранжирует сродство новых производных тиазола к сывороточному альбумину. А.Л. Чутко (Санкт-Петербург) поделился результатами виртуального скрининга перспективных скаффолдов для создания нового класса ингибиторов фермента репарации ДНК — PARP-1 (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы 1) — с использованием методов машинного обучения и классического молекулярного моделирования.

Центральное место в программе симпозиума заняли доклады о применении технологий искусственного интеллекта и машинного обучения. П.М. Васильев (Волгоград) представил подходы, основанные на корреляционных свёртках спектров энергий множественного докинга и предназначенные для нейросетевого прогнозирования фармакологических и токсикологических свойств лекарственных препаратов, в том числе соединений с мультитаргетной анксиолитической активностью. М.А. Гуреев и Ю.Б. Порозов (Санкт-Петербург) предложили инновационный метод дизайна ингибиторов PD-L1 — лиганда рецептора программируемой клеточной смерти 1, белка-иммуносупрессора, являющегося мишенью иммунотерапии рака. Метод учитывает локальную доменную подвижность белка, что значительно повышает точность предсказания аффинности по сравнению с классическими статическими моделями. Кроме того, авторы обосновали целесообразность использования молекулярной метадинамики для повышения точности моделей.

Особое внимание участники симпозиума уделили проблеме предсказания безопасности *in silico*. Л.А. Столбов (Москва) представил отечественную информационно-вычислительную платформу PRIS (Preclinical Researches in Silico), предназначенную для доклинического прогнозирования токсичности. Платформа интегрирует методы машинного обучения, структурные дескрипторы и данные молекулярного моделирования, что позволяет по структурной формуле соединения оценивать его острую токсичность, мутагенность, канцерогенность и другие виды токсичности; создан общедоступный веб-ресурс. А.А. Каныгин (Волгоград) доложил об использовании дискриминантного анализа для прогнозирования офтальмотоксичности на основе физико-химических параметров соединений, что особенно актуально для раннего отсева потенциально опасных молекул-кандидатов.

Завершающим стало выступление Н.А. Чесноковой (Химки), представившей комплексные *in silico* стратегии, реализованные в рамках реальных фармацевтических проектов. Докладчик подчеркнула, что максимальная эффективность достигается лишь при синергетическом сочетании методов структурной биоинформатики, машинного обучения и физически обоснованных симуляций, интегрированных в единый конвейер разработки. На примере реальных проектов — разработки модулятора дофаминовых рецепторов, ингибиторов PARP-1 и нейраминидазы (селективного киназного ингибитора) — продемонстрировано как структурно-ориентированный дизайн и глубокое обучение позволяют достичь наномолярной активности, высокой селективности и ускорить доклиническую разработку.

Все доклады вызвали оживлённую дискуссию, в ходе которой неоднократно подчёркивалась необходимость более тесной кооперации академических групп, индустриальных партнёров и регулирующих органов для эффективной трансляции результатов исследований *in silico* в практические решения.

Таким образом, симпозиум подтвердил высокую востребованность и динамичное развитие методов биоинформатики и молекулярного моделирования в России, а их скорейшая интеграция в регуляторную и индустриальную практику является одним из ключевых условий повышения конкурентоспособности отечественной фармацевтической отрасли.

Методы молекулярного моделирования, включая докинг, молекулярную динамику и расчёты свободной энергии связывания, достигли уровня зрелости, позволяющего не только качественно предсказывать аффинность, но и количественно воспроизводить константы диссоциации, что сближает экспериментальные исследования *in silico* и *in vitro*. Искусственный интеллект и машинное обучение становятся неотъемлемыми компонентами современного дизайна лекарственных средств, поскольку обеспечивают многопараметрическую оптимизацию соотношения активность/безопасность и открывают возможности для создания мультитаргетных препаратов. Интеграция *in silico* методов в единый конвейер разработки лекарственных средств радикально сокращает сроки и стоимость доклинических исследований, повышает селективность и снижает риски off-target эффектов. Разработанные в России вычислительные платформы демонстрируют конкурентоспособный уровень и могут служить основой для импортозамещения программного обеспечения в области доклинического прогноза токсичности. Вместе с тем очевиден острый дефицит

квалифицированных кадров, одновременно обладающих компетенциями в области медицинской химии, структурной биологии и анализа данных, что означает необходимость модернизации образовательных программ.

СИМПОЗИУМ «ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ. ТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДЕЛИ»

В рамках симпозиума представлен 21 доклад; широкий географический состав докладчиков и смешанный формат участия обеспечили всестороннее обсуждение проблем экспериментальной фармакологии на этапе доклинических исследований [10].

Основные направления исследований, представленных в рамках симпозиума, включали:

- превентивную медицину и экспериментальную фармакологию;
- анализ новых веществ с потенциальной фармакологической активностью, например производных гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), ингибиторов моноаминоксидазы-Б и производных хиназолин-4(3H)-она — гетероциклического соединения, проявляющего широкий спектр биологической активности, включая ингибирование киназ и противоопухолевое действие;
- биотерапию и нейропротективные стратегии;
- моделирование заболеваний и их терапии, например при расстройствах аутистического спектра;
- влияние новых соединений и технологий на здоровье животных и человека.

В.Н. Федоров (Ярославль) рассказал о скрининге суперселективных ингибиторов моноаминоксидазы-Б, среди которых соединения S9 и S13 продемонстрировали противопаркинсонический потенциал, превышающий таковой у разагилина — средства, являющегося селективным необратимым ингибитором моноаминоксидазы-Б. А.В. Никитина (Казань) представила данные о влиянии тетраметилглюконурила — анксиолитического препарата с противосудорожным действием — в вальпроатной модели аутизма у крыс. Автор показала, что препарат снижает тревожность, уменьшает стереотипии и восстанавливает социальное поведение. О.Э. Лазарянц (Ярославль) доложила о селективных антагонистах карбоангидразы II типа, среди которых соединение B24 проявляет анксиолитическую, антидепрессивную и ноотропную активность. А.А. Басалай (Минск) представила данные о половых различиях в модели фетального вальпроатного синдрома и продемонстрировала, что у самцов поведенческие нарушения выражены сильнее, однако врождённые аномалии и снижение уровня BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) характерны для животных обоих полов. В.Э. Пустынников (Волгоград) представил результаты исследования экспрессии в головном мозге при диабетической энцефалопатии NF-κB (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells — универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов, участвующих в иммунном ответе, воспалении и апоптозе) и интерлейкина-6 (провоспалительного цитокина, регулирующего иммунные реакции и воспалительный каскад). Он показал, что ГАМК и его производное — препарат сукцикард[ф] (экспериментальное кардиопротекторное и антиангинальное средство, разработанное отечественными фармакологами) — подавляют воспалительный каскад. Доклад И.Н. Тюренкова (Волгоград) посвящён результатам поиска производных ГАМК, обладающих антидиабетическим действием. Автор продемонстрировал способность таких производных снижать массу тела, улучшать углеводный и липидный обмен, а также уменьшать выраженность воспаления и уровень окислительного стресса. А.А. Похлебин (Волгоград) рассказал о скрининге противовоспалительной активности производных ГАМК, который позволил отобрать соединения, ограничивающие продукцию оксида азота в макрофагах.

Открывая тему нейротрофиновой терапии, Л.Г. Колик (Москва) представила перспективы коррекции «химического мозга» — снижения когнитивных способностей, связанного с химиотерапией, — миметиками нейротрофина-3, обладающими собственной мнемотропной активностью и демонстрирующими терапевтический потенциал в ослаблении нейротоксического поражения центральной нервной системы, индуцированного доксорубицином (цитотоксическим антибиотиком антрациклинового ряда). В продолжение этой темы С.В. Николаев (Москва) рассказал о результатах исследования димерного дипептидного миметика нейротрофина, оказывающего нейропротекторное действие, на модели доксорубицин-индуцированной нейротоксичности в культуре клеток гиппокампа. С.У. Савушкина (Москва) продемонстрировала, что при однократном пероральном введении мышам димерный дипептидный миметик нейротрофина-3 проявляет анальгетическую активность в моделях острой боли, что указывает на перспективность разработки новых анальгетиков на основе нейротрофинов.

В блоке докладов, посвящённых нейродегенеративным заболеваниям, Н.С. Жунусов (Белгород) представил результаты изучения локомоторных функций у трансгенных мышей FUS[1-359] (модель бокового амиотрофического склероза) на фоне терапии нейротрофическими факторами. Исследование включало оценку выживаемости, силы хвата, координации и электрофизиологических параметров.

Е.В. Савинкова (Москва) рассказала о результатах исследования, показавшего, что ГСБ-106 [димерный дипептидный миметик BDNF — гексаметилендиамид

[ф] лекарственное средство не зарегистрировано на территории РФ.

бис-(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина)] оказывает положительное влияние на поведенческие симптомы расстройств аутистического спектра, уровень серотонина и содержание BDNF. А.А. Деркаева (Санкт-Петербург) продемонстрировала результаты сочетанного введения фонтурацетама (лекарственного средства, относящегося к группе ноотропных) и кофеина; такая комбинация дозозависимо усиливает целенаправленное поведение у крыс, что делает данную схему перспективной для терапии апатии.

Таким образом, представленные работы охватывают полный цикл доклинической разработки — от *in silico* скрининга до валидации фармакологических мишеней на сложных трансгенных и хирургических моделях *in vivo*. Особый интерес вызывают соединения с полимодальным механизмом действия — низкомолекулярные миметики нейротрофинов и производные ГАМК, сочетающие нейропротекторные и метаболические свойства, что открывает перспективы для терапии коморбидных состояний. Стандартизация и валидация трансляционных моделей социально значимых заболеваний являются необходимыми этапами для успешного переноса результатов доклинических исследований в клиническую практику.

СИМПОЗИУМ «КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ»

Симпозиум был посвящён актуальным вопросам разработки и внедрения персонализированных подходов к терапии психических и наркологических расстройств с целью повышения эффективности и безопасности лечения. Существенное значение в этой области приобретают исследования генетических, эпигенетических [18–20] и нейробиологических [13, 20] механизмов психических и аддиктивных расстройств, а также разработка инновационных методов фармакотерапии [20, 21] и немедикаментозных вмешательств [22, 23]. К приоритетным направлениям также относятся разработка новых лекарственных средств, поиск биомаркеров эффективности и безопасности терапии [21], создание инновационных медицинских изделий и цифровых технологий [22, 24] для лечения и реабилитации пациентов психиатрического и наркологического профиля [13, 25–28].

На симпозиуме рассмотрен широкий круг актуальных вопросов, связанных с проведением клинических исследований в психиатрии и наркологии, объединённых вектором персонализированного подхода к терапии с целью повышения эффективности лечения. В центре внимания находились не только фармакогенетические, но и более сложные мультифакторные модели прогнозирования ответа на лечение, а также инновационные технологические вмешательства. На симпозиуме представлено 12 докладов из Москвы, Санкт-Петербурга, Томска, Нижнего Новгорода и Белгорода.

В докладе профессора Е.М. Крупицкого (Санкт-Петербург) на примере терапии синдрома зависимости от алкоголя продемонстрировано, что прогнозирование ответа на лечение не может сводиться только к генетическому тестированию. Необходимо учитывать такие важные факторы, как тип течения заболевания, наличие и степень выраженности семейной отягощённости наркологическими заболеваниями, установки и предпочтения пациента в отношении цели лечения, что требует совместного принятия решений и выбора между стратегиями достижения полного воздержания или контролируемого потребления алкоголя.

А.О. Кибитов (Москва) представил доклад об эпигеноме как мишени психофармакотерапии и возможностях фармакоэпигеномных исследований в психиатрии и наркологии. Он сформулировал концепцию фармакоэпигеномики в психиатрии, которая открывает путь к разработке эпигенетических препаратов и поиску новых биомаркеров эффективности терапии. В докладе приведены конкретные данные о связи статуса метилирования ДНК с терапевтическим ответом на лечение антидепрессантами и антипсихотиками.

М.А. Морозова (Москва) в своём докладе продемонстрировала важность анализа реальной клинической практики для планирования клинических исследований эффективности лекарственных средств в психиатрии. В случаях, когда проведение рандомизированных контролируемых исследований невозможно или неэтично (например, терапия у беременных и детей, а также при резистентных состояниях), данные реальной клинической практики и регистров пациентов становятся незаменимым источником доказательств и инструментом для планирования таких исследований.

В совместном докладе Г.Э. Мазо и Е.Д. Касьянова (Санкт-Петербург) рассмотрены современные представления о мультиморбидности как перспективном направлении исследований для перепрофилирования лекарственных средств и поиска общих терапевтических мишеней на основе генетических и биологических данных.

Продолжили заседание симпозиума доклады о результатах клинических исследований, продемонстрировавших преимущества персонализированных стратегий терапии. В.Ю. Скрябин (Москва) рассказал о результатах проспективного рандомизированного исследования, показавшего, что фармакогенетическая оптимизация терапии бензодиазепинами и антиконвульсантами у пациентов с синдромом отмены алкоголя, осложнённым судорогами, статистически значимо снижает тяжесть синдрома отмены и существенно улучшает профиль безопасности за счёт снижения частоты нежелательных реакций.

В докладе Е.Г. Вершининой (Санкт-Петербург) продемонстрированы возможности использования полиморфизма генов-мишеней агомелатина для разработки фармакогенетической панели, предназначенной для оценки

эффективности препарата у пациентов с алкогольной зависимостью и коморбидной депрессией.

Г.Ю. Селиванов (Томск) представил данные о применении комбинированного подхода при терапевтически резистентной шизофрении коморбидной с химическими аддикциями. В исследовании показана эффективность аугментации терапии клозапином за счёт добавления современных антипсихотических средств. Такая схема продемонстрировала эффективность не только для купирования симптомов шизофрении, но и для увеличения продолжительности ремиссии и снижения патологического влечения к психоактивным веществам.

Несколько докладов посвящены проблемам терапии когнитивных нарушений и психических расстройств при соматической патологии. А.Г. Бениашвили (Москва) затронул вопрос о сложностях терапии когнитивных нарушений при артериальной гипертензии, подчеркнув роль нейровоспаления и глимфатической системы, а также обосновав потенциал комбинации мемантина и мелатонина. Ю.А. Сорокина (Нижний Новгород) представила результаты исследования связи неврологических и когнитивных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с полиморфизмом гена *COMT*, кодирующего катехол-О-метилтрансферазу — фермент метаболизма дофамина и других катехоламинов в мозге.

Кроме того, на заседании представлены данные о применении современных терапевтических подходов с использованием инновационных технологических вмешательств, основанных на виртуальной реальности (VR) и нейромодуляции. Н.Б. Лутова (Санкт-Петербург) рассказала о результатах исследования применения курса VR-релаксации в качестве адъювантной терапии. Установлено, что VR-релаксация статистически значимо снижает уровни тревоги и депрессии у пациентов с расстройствами шизофренического и аффективного спектров. У.С. Москвитина (Белгород) представила результаты системной оценки организационно-методических, юридических и технологических барьеров на пути создания медицинских изделий, основанных на VR-приложениях. М.Ю. Попов (Санкт-Петербург) в своём докладе рассказал о новом подходе к планированию исследований с применением нейромодуляции в подростковой психиатрии. Он предложил переход к парадигме Biology-First, предусматривающей обязательную стратификацию пациентов по возрасту, прецизионное таргетированием на основе функциональной магнитно-резонансной томографии и необходимость оценки длительного катамнеза для отслеживания влияния нейромодуляции на траекторию развития пациента.

Таким образом, клинические исследования в психиатрии и наркологии имеют особую значимость в связи с необходимостью разработки персонализированных алгоритмов терапии, оценки реальной клинической эффективности лекарственных средств и внедрения инновационных технологий лечения. Важным направлением становится интеграция фармакогенетических, эпигенетических, нейровизуализационных и цифровых методов для прогнозирования терапевтического ответа и оптимизации стратегии ведения пациентов. Фармакоэпигеномику можно назвать наиболее динамично развивающейся областью, изучающей механизмы терапевтического ответа и долгосрочных эффектов психотропных средств, что открывает возможности как для поиска новых биомаркеров, так и для разработки принципиально новых классов препаратов — эпигенетических лекарственных средств. Фармакогенетически ориентированная тактика выбора и дозирования препаратов является клинически эффективным и безопасным инструментом, готовым к внедрению в практику (на примере терапии синдрома отмены алкоголя). Данные реальной клинической практики и популяционных регистров можно признать полноценными источниками информации для создания клинических рекомендаций по лечению пациентов с психическими расстройствами, особенно в ситуациях, когда невозможно проведение рандомизированных контролируемых исследований. VR-терапия проявила себя как перспективный адъювантный инструмент коррекции аффективных симптомов. Нейромодуляция у подростков с психическими расстройствами также имеет значительный потенциал, однако внедрение инновационных технологических методов терапии требует разработки новых биологически обоснованных протоколов и преодоления системных регуляторных барьеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, важно отметить, что научно-практический форум, посвящённый актуальным вопросам доклинических и клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий в психофармакологии, продемонстрировал высокий уровень научной активности и междисциплинарного взаимодействия в области трансляционной медицины, клинической психофармакологии, биоинформатики и цифровых технологий. Представленные доклады и результаты дискуссий подтвердили, что современное развитие психофармакологии всё больше связано с внедрением персонализированных подходов, использованием методов молекулярного моделирования и вычислительной биологии, а также с интеграцией фармакогенетических, фармакоэпигеномных и мультиомиксных данных в процессы разработки лекарственных средств и оценки их эффективности.

Одним из ключевых результатов форума стало признание необходимости совершенствования нормативно-методической базы, регулирующей применение современных цифровых и вычислительных технологий при разработке лекарственных препаратов и медицинских изделий. При этом особую актуальность приобретают вопросы стандартизации и валидации результатов *in silico*-моделирования, разработка критериев оценки цифровых

медицинских изделий и программного обеспечения на основе технологий искусственного интеллекта, а также внедрение фармакогенетических подходов в клиническую практику психиатрии и наркологии.

Участники форума подчеркнули необходимость более широкого учёта данных высококачественных наблюдательных исследований и регистров пациентов при формировании клинических рекомендаций, особенно для категорий пациентов, традиционно недостаточно представленных в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Важным направлением дальнейшего развития признана поддержка междисциплинарного образования и научной кооперации. Особое значение имеет подготовка специалистов на стыке медицины, биологии, биоинформатики, хемоинформатики и информационных технологий, а также создание междисциплинарных исследовательских консорциумов. Отдельное внимание участники форума уделили необходимости государственной поддержки разработки отечественного программного обеспечения для молекулярного моделирования, цифровой терапии и анализа биомедицинских данных, а также финансирования создания инновационных психотропных препаратов с использованием современных методов молекулярного дизайна.

В ходе форума также обозначена необходимость совершенствования доклинических исследований путём разработки стандартизированных трансляционных моделей, обеспечивающих высокую воспроизводимость и прогностическую ценность экспериментальных результатов. Перспективным направлением признано проведение мультицентровых исследований, направленных на подтверждение эффективности фармакогенетических подходов и комбинированной терапии резистентных психических и аддиктивных расстройств.

Участники форума отметили важную роль индустриальных партнёров в развитии современной психофармакологии. В качестве приоритетных направлений выделены внедрение интегрированных *in silico*-конвейеров на всех этапах разработки лекарственных средств, активное использование методов молекулярного моделирования для создания инновационных препаратов и систем адресной доставки, а также включение фармакоэпигеномных и мультиомиксных конечных точек в дизайн клинических исследований. Большое внимание также уделено перспективам разработки препаратов с эпигенетическим механизмом действия и стратегиям перепрофилирования лекарственных средств при коморбидных состояниях.

Таким образом, дальнейшее развитие психофармакологии невозможно без тесной интеграции фундаментальных исследований, вычислительных технологий, трансляционных моделей и клинической практики. Реализация сформулированных рекомендаций повысит эффективность разработки новых лекарственных средств и медицинских изделий, будет способствовать развитию персонализированной психиатрии и наркологии, а также ускорит внедрение современных научных достижений в практическое здравоохранение.

Практическая ценность прошедшего научного мероприятия заключается в формировании междисциплинарной платформы для развития психофармакологии, обеспечивающей взаимодействие специалистов в области психиатрии, наркологии, фармакологии, биоинформатики, молекулярной биологии и разработки медицинских изделий. Проведение подобных мероприятий имеет важное значение для развития научного сотрудничества между исследовательскими центрами, повышения уровня подготовки специалистов и определения перспективных направлений научных исследований в области психофармакологии и трансляционной медицины.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.В. Волуйская — работа с данными, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; Т.С. Ярославцева, Д.Ю. Ивкин, И.М. Суханов, Н.В. Петухова — написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; Э.Э. Звартау, Е.М. Крупицкий — пересмотр и редактирование рукописи; А.О. Кибитов — определение концепции, работа с данными, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими организациями), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей статьи авторы не использовали ранее полученные и опубликованные сведения (данные, текст, иллюстрации).

Доступ к данным. Неприменимо, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали один внешний рецензент, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: A.V. Voluyskaya: data curation, writing—original draft, writing—review & editing; T.S. Yaroslavtseva, D.Yu. Ivkin, I.M. Sukhanov, N.V. Petukhova: writing—original draft, writing—review & editing; E.E. Zvartau, E.M. Krupitsky: writing—review & editing; A.O. Kibitov: conceptualization, data curation, writing—original draft, writing—review & editing. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit

third parties whose interests may be affected by the content of the article.
Statement of originality: No previously obtained or published material (text, images, or data) was used in this study or article.
Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, as no new data was collected or created.
Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article
Provenance and peer-review: This article was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer-review process involved one external reviewer, a member of the Editorial Board, and the in-house science editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Scala JJ, Ganz AB, Snyder MP. Precision medicine approaches to mental health care. *Physiology (Bethesda)*. 2023;38(2):0. doi: 10.1152/physiol.00013.2022 EDN: MOAGBN
2. van Dellen E. Precision psychiatry: predicting predictability. *Psychol Med*. 2024;54(8):1500–1509. doi: 10.1017/S0033291724000370
3. Williams LM, Carpenter WT, Carretta C, et al. Precision psychiatry and Research Domain Criteria: implications for clinical trials and future practice. *CNS Spectr*. 2024;29(1):26–39. doi: 10.1017/S1092852923002420 EDN: NVVSGH
4. World Health Organization. *World mental health report: transforming mental health for all*. Geneva: World Health Organization; 2022. ISBN: 9789240049338
5. Howes OD, Thase ME, Pillinger T. Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. *Mol Psychiatry*. 2022;27(1):58–72. doi: 10.1038/s41380-021-01200-3 EDN: MQRYNO
6. Androshchuk V, Montarello N, Rajani R. Adverse cardiovascular effects of psychotropic medications. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2025;86(4):1–18. doi: 10.12968/hmed.2024.0773
7. Sepúlveda-Lizcano L, Arenas-Villamizar VV, Jaimes-Duarte EB, et ыal. Metabolic adverse effects of psychotropic drug therapy: a systematic review. *Eur J Investig Health Psychol Educ*. 2023;13(8):1505–1520. doi: 10.3390/ejihpe13080110 EDN: EWIQUQ
8. Krupitsky EM, Zvartau EE, Neznanov NG, editors. *Introduction to addiction medicine*. Moscow: ID «Gorodets»; 2025. ISBN: 78-5-907762-83-1
9. Undurraga J, Baldessarini R. Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-analytic review. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(4):851–864. doi: 10.1038/npp.2011.306
10. Jones KA, Menniti FS, Sivarao DV. Translational psychiatry—light at the end of the tunnel. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1344:1–11. doi: 10.1111/nyas.12725
11. Tenenbaum JD, Bhuvaneshwar K, Gagliardi JP, et al. Translational bioinformatics in mental health: open access data sources and computational biomarker discovery. *Brief Bioinform*. 2019;20(3):842–856. doi: 10.1093/bib/bbx157 EDN: ZEIMXO
12. Kas MJH, Do KQ, Sand MS, et al. Biomarker innovations in precision psychiatry diagnostics and treatment strategies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2026;105:112762. doi: 10.1016/j.euroneuro.2026.112762 EDN: QCTVJM
13. Miller AH, Berk M, Bloch G, et al. Advancing precision psychiatry and targeted treatments: insights from immunopsychiatry. *Brain Behav Immun*. 2025;125:319–329. doi: 10.1016/j.bbi.2025.01.002 EDN: CEJWRT
14. Winship IR, Dursun SM, Baker GB, et al. An overview of animal models related to schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2019;64(1):5–17. doi: 10.1177/0706743718773728
15. Aguiar C, Camps I. Molecular docking in drug discovery: techniques, applications, and advancements. *Curr Med Chem*. 2025;32(28):5924–5938. doi: 10.2174/0109298673325827240926081845 EDN: TQGEYQ
16. Leo D, Sukhanov I, Zoratto F, et al. Pronounced hyperactivity, cognitive dysfunctions, and BDNF dysregulation in dopamine transporter knock-out rats. *J Neurosci*. 2018;38(8):1959–1972. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1931-17.2018 EDN: XXNYLJ
17. Wagner E, Siafis S, Fernando P, et al. Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders-a systematic quantitative meta-review. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):487. doi: 10.1038/s41398-021-01613-2 EDN: DFXPNQ
18. Jukic M, Milosavljević F, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomics in treatment of depression and psychosis: an update. *Trends Pharmacol Sci*. 2022;43(12):1055–1069. doi: 10.1016/j.tips.2022.09.011 EDN: YQKXGQ
19. Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, et al. Bipolar Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet*. 2019;51(5):793–803. doi: 10.1038/s41588-019-0397-8 EDN: PMQTHE
20. Yuan M, Yang B, Rothschild G, et al. Epigenetic regulation in major depression and other stress-related disorders: molecular mechanisms, clinical relevance and therapeutic potential. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):309. doi: 10.1038/s41392-023-01519-z EDN: TEKGKH
21. Ceskova E, Silhan P. Novel treatment options in depression and psychosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:741–747. doi: 10.2147/NDT.S157475 EDN: YFEWHJ
22. Löchner J, Carlbring P, Schuller B, et al. Digital interventions in mental health: an overview and future perspectives. *Internet Interv*. 2025;40:100824. doi: 10.1016/j.invent.2025.100824 EDN: CIZDUQ
23. Moulier V, Isaac C, Guillin O, et al. Effects of the combination of neurostimulation techniques in patients with mental disorders: a systematic review. *Asian J Psychiatr*. 2024;91:103863. doi: 10.1016/j.ajp.2023.103863 EDN: HGRSOT
24. Cieślik B, Mazurek J, Rutkowski S, et al. Virtual reality in psychiatric disorders: a systematic review of reviews. *Complement Ther Med*. 2020;52:102480. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102480 EDN: ZGWNZP
25. Ekhtiari H, Tavakoli H, Addolorato G, et al. Transcranial electrical and magnetic stimulation (tES and TMS) for addiction medicine: a consensus paper on the present state of the science and the road ahead. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;104:118–140. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.06.007 EDN: WXOSRQ

26. Mahoney JJ 3rd, Hanlon CA, Marshalek PJ, et al. Transcranial magnetic stimulation, deep brain stimulation, and other forms of neuromodulation for substance use disorders: review of modalities and implications for treatment. *J Neurol Sci*. 2020;418:117149. doi: 10.1016/j.jns.2020.117149 EDN: BMEIME
27. Sellers KK, Cohen JL, Khambhati AN, et al. Closed-loop neurostimulation for the treatment of psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2024;49(1):163–178. doi: 10.1038/s41386-023-01631-2 EDN: VYUAJV
28. Stryjewski AM, Chung TJ, McCurdy LY, et al. Study protocol of a pilot randomized controlled trial of transcranial direct current stimulation paired with reappraisal training for treatment of cannabis use disorder. *PLoS One*. 2025;20(8):e0328205. doi: 10.1371/journal.pone.0328205 EDN: GRIHFD

ОБ АВТОРАХ

***Ярославцева Татьяна Сергеевна;**
адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8К;
ORCID: 0000-0002-2529-9243;
eLibrary SPIN: 8797-1987;
e-mail: labcphas2001@gmail.com
Волуйская Анастасия Вячеславовна;
ORCID: 0009-0009-8756-7272;
e-mail: nastya.vv.mur@gmail.com
Ивкин Дмитрий Юрьевич, канд. биол. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-9273-6864;
eLibrary SPIN: 9981-9772;
e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com
Суханов Илья Михайлович, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0001-9251-9923;
eLibrary SPIN: 4397-0365;
e-mail: ilia.sukhanov@gmail.com
Петухова Наталья Витальевна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0001-6397-824X;
eLibrary SPIN: 5392-7166;
e-mail: nvp23bioinfo@gmail.com
Звартау Эдвин Эдуардович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-3597-7482;
eLibrary SPIN: 6240-1322;
e-mail: zvartau.edwin@yandex.ru
Кибитов Александр Олегович, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-8771-625X;
eLibrary SPIN: 3718-6729;
e-mail: druggen@mail.ru
Крупицкий Евгений Михайлович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-0529-4525;
eLibrary SPIN: 8796-5526;
e-mail: kruenator@mail.ru

AUTHOR INFO

***Tatiana S. Yaroslavtseva;**
address: 6-8K Lev Tolstoy st, Saint Petersburg, Russia, 197022;
ORCID: 0000-0002-2529-9243;
eLibrary SPIN: 8797-1987;
e-mail: labcphas2001@gmail.com
Anastasia V. Voluiskaia;
ORCID: 0009-0009-8756-7272;
e-mail: nastya.vv.mur@gmail.com
Dmitry Yu. Ivkin, Cand. Sci. (Biology), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0001-9273-6864;
eLibrary SPIN: 9981-9772;
e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com
Ilya M. Sukhanov, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-9251-9923;
eLibrary SPIN: 4397-0365;
e-mail: ilia.sukhanov@gmail.com
Natalia V. Petukhova, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0001-6397-824X;
eLibrary SPIN: 5392-7166;
e-mail: nvp23bioinfo@gmail.com
Edwin E. Zvartau, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-3597-7482;
eLibrary SPIN: 6240-1322;
e-mail: zvartau.edwin@yandex.ru
Alexander O. Kibitov, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-8771-625X;
eLibrary SPIN: 3718-6729;
e-mail: druggen@mail.ru
Evgeny M. Krupitsky, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-0529-4525;
eLibrary SPIN: 8796-5526;
e-mail: kruenator@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn713981 EDN: ORPHVH

Ориентиры при назначении и оценке эффективности психофармакотерапии: рассогласование субъективной и наблюдаемой оценки депрессии у подростков с аффективными расстройствами и расстройствами шизофренического спектра

Х.Г. Ибрагимова, М.Ю. Попов

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

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Данные о согласованности между оценкой депрессии врачом и самим пациентом у подростков с различными психическими расстройствами крайне ограничены, что затрудняет интерпретацию результатов психофармакологических исследований и определение эффективности терапии. Большинство работ в этой области сосредоточено на анализе средних значений, тогда как вариабельность рассогласования, особенно при расстройствах шизофренического спектра, остаётся неизученной.

Цель исследования — выявить закономерности рассогласования между субъективной и наблюдаемой оценкой депрессии у подростков с аффективными расстройствами и расстройствами шизофренического спектра для повышения точности психометрических измерений в психофармакологических исследованиях и клинической практике.

Методы. В одномоментном сравнительном исследовании приняли участие 60 госпитализированных подростков 13–17 лет: 30 с аффективными расстройствами (группа F3) и 30 с расстройствами шизофренического спектра (группа F2). В обеих группах для самооценки депрессии использовали шкалу Цунга (Zung Self-Rating Depression Scale, SDS), а для врачебной оценки — шкалу Монтгомери–Асберг (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS); в группе F2 дополнительно применяли шкалу депрессии Калгари (Calgary Depression Scale for Schizophrenia, CDSS). Показатели нормировали по максимальному баллу и выражали в процентах (0–100%). Рассчитывали индекс смещения — разность между нормированными оценками по шкалам MADRS и SDS. Статистический анализ включал непараметрические методы. Основной конечной точкой служило различие дисперсий индекса смещения (тест Левена); дополнительными точками — межгрупповые различия индекса смещения, а также нормированных показателей по шкалам SDS и MADRS (*U*-тест Манна–Уитни) и ранговых корреляций (*Rs*) между этими показателями (*Z*-преобразование Фишера). Выполнен анализ чувствительности с заменой шкалы (тест Стейгера).

Результаты. Дисперсия индекса смещения в группе F2 значительно превысила значение показателя в группе F3 (592,44 *vs* 50,98; F=23,95, p <0,001). Медианы индекса смещения не различались (–3,33 в группе F3 и –5,00 в группе F2, p=0,749). Нормированные показатели по шкале SDS в группе F3 выше, чем в группе F2 (55,00 *vs* 41,67, p <0,001), нормированные показатели MADRS не различались (50,83 *vs* 41,67, p=0,496). Корреляция между SDS и MADRS в группе F3 сильная (Rs=0,728, p <0,001), в группе F2 — слабая (Rs=0,151, p=0,425; Z=2,84, p=0,005). Замена шкалы MADRS на CDSS в группе F2 повысила согласованность (Rs=0,372, p=0,035), при этом межгрупповые различия сохранились (Z=1,97, p=0,049).

Заключение. Рассогласование между самооценкой депрессии и её врачебной оценкой у подростков с расстройствами шизофренического спектра характеризуется высокой вариабельностью и низкой когерентностью, в отличие от относительно однородного и предсказуемого паттерна у подростков с аффективными расстройствами. Такое различие может быть связано с нарушениями инсайта и когнитивным дефицитом. Результаты исследования свидетельствуют о ненадёжности использования самоотчёта в качестве ориентира при назначении и оценке эффективности психофармакотерапии. Таким образом, в психофармакологических исследованиях и рутинной практике субъективный самоотчёт требует обязательной кросс-верификации по клиническим шкалам.

Ключевые слова: депрессия; аффективные расстройства; расстройства шизофренического спектра; психометрическая оценка; самооценка; психофармакологические исследования; подростки.

Как цитировать

Ибрагимова Х.Г., Попов М.Ю. Ориентиры при назначении и оценке эффективности психофармакотерапии: рассогласование субъективной и наблюдаемой оценки депрессии у подростков с аффективными расстройствами и расстройствами шизофренического спектра // Психофармакология и биологическая наркология. 2026. Т. 17, № 2. С. 81–94. DOI: 10.17816/phbn713981 EDN: ORPHVH

Рукопись получена: 30.06.2026 **Рукопись одобрена:** 18.07.2026 **Опубликована online:** 14.09.2026

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2026

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn713981 EDN: ORPHVH

Benchmarks for Prescribing and Assessing the Effectiveness of Psychopharmacotherapy: Discordance Between Subjective and Observed Assessment of Depression in Adolescents With Affective Disorders and Schizophrenia-Spectrum Disorders

Khadizhat G. Ibragimova, Mikhail Yu. Popov

V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

***BACKGROUND*:** Data on the concordance between clinician-rated and self-rated depression in adolescents with various mental disorders are extremely limited, which complicates the interpretation of psychopharmacological studies and the determination of treatment efficacy. Most studies in this area have focused on mean values, whereas the variability of discordance, particularly in schizophrenia-spectrum disorders, remains unexplored.

***AIM*:** To identify the patterns of discordance between subjective and observed assessment of depression in adolescents with affective disorders and schizophrenia-spectrum disorders in order to improve the accuracy of psychometric measurements in psychopharmacological studies and clinical practice.

***METHODS*:** A cross-sectional comparative study included 60 hospitalized adolescents aged 13–17 years: 30 with affective disorders (group F3) and 30 with schizophrenia-spectrum disorders (group F2). In both groups, the Zung Self-Rating Depression Scale (SDS) was used for self-assessment and the Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) for clinician rating; in group F2, the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) was additionally administered. Scores were normalized to the maximum score and expressed as percentages (0%–100%). The bias index (BI) was calculated as the difference between normalized MADRS and SDS scores. The statistical analysis included nonparametric methods. The primary endpoint was the difference in BI variance (Levene test); secondary endpoints included between-group differences in BI and in normalized SDS and MADRS scores (Mann–Whitney *U* test) and rank correlations (Rs) between these scores (Fisher *Z* transformation). A sensitivity analysis with scale substitution was performed (Steiger test).

***RESULTS*:** The variance of the BI was substantially higher in group F2 than in group F3 (592.44 vs 50.98; $F = 23.95$; $p < 0.001$). The median BI values (–3.33 in group F3 and –5.00 in group F2) did not differ ($p = 0.749$). Normalized SDS scores in group F3 were higher than in group F2 (55.00 vs 41.67; $p < 0.001$), whereas normalized MADRS scores did not differ (50.83 vs 41.67; $p = 0.496$). The correlation between SDS and MADRS in group F3 was strong ($Rs = 0.728$; $p < 0.001$) and weak in group F2 ($Rs = 0.151$; $p = 0.425$; $Z = 2.84$; $p = 0.005$). Replacing the MADRS scale with the CDSS in group F2 improved concordance ($Rs = 0.372$; $p = 0.035$), while between-group differences persisted ($Z = 1.97$; $p = 0.049$).

***CONCLUSION*:** The discordance between self-rated and clinician-rated depression in adolescents with schizophrenia-spectrum disorders is characterized by high variability and low coherence, in contrast to the relatively homogeneous and predictable pattern in adolescents with affective disorders. This difference may be related to impaired insight and cognitive deficits. The results of the study indicate the unreliability of using self-report as a benchmark for prescribing and assessing the efficacy of psychopharmacotherapy. Thus, in psychopharmacological studies and routine practice, subjective self-report requires mandatory cross-verification using clinical scales.

Keywords: depression; affective disorders; schizophrenia-spectrum disorders; psychometric assessment; self-report; psychopharmacological studies; adolescents.

To cite this article

Ibragimova KG, Popov MYu. Benchmarks for Prescribing and Assessing the Effectiveness of Psychopharmacotherapy: Discordance Between Subjective and Observed Assessment of Depression in Adolescents With Affective Disorders and Schizophrenia-Spectrum Disorders. *Psychopharmacology and Addiction Biology*. 2026;17(2): 81–94. DOI: 10.17816/phbn713981 EDN: ORPHVH

Received: 30.06.2026 **Accepted:** 18.07.2026 **Published online:** 14.09.2026

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2026

ОБОСНОВАНИЕ

Депрессивные расстройства в подростковом возрасте представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной клинической психиатрии в связи с их широкой распространённостью, тенденцией к затяжному течению и высоким риском суицидального поведения [1, 2]. Согласно эпидемиологическим данным Всемирной организации здравоохранения, депрессия входит в пятёрку наиболее частых причин нетрудоспособности у лиц в возрасте от 10 до 19 лет, а также занимает третье место в глобальной структуре смертности в результате суицида у лиц 15–19 лет[1,2]. Результаты метаанализа подтверждают устойчивую тенденцию к росту частоты аффективной патологии и омоложению группы риска: среди подростков общемировая распространённость депрессивных симптомов, выявленных с помощью скрининговых шкал самоотчёта, достигает 34% [1]. Эти данные согласуются с результатами другого метаанализа, выявившего значимый рост депрессивной симптоматики у подростков после начала пандемии COVID-19 [3].

Высокая распространённость оценки депрессивной симптоматики с помощью шкал самоотчёта неизбежно ставит вопрос о степени соответствия таких шкал реальной клинической картине, оценка которой сопряжена со значительными трудностями. В первую очередь диагностические сложности обусловлены атипичностью симптоматики, полиморфизмом клинической картины и другими особенностями проявления аффективной патологии в пубертатном периоде [4, 5].

В подростковом возрасте депрессивная симптоматика является сквозной как для аффективных расстройств, так и для заболеваний шизофренического спектра. Диагностика и оценка выраженности депрессивных состояний традиционно опираются на клиническое суждение специалиста в сочетании с использованием психометрических инструментов. В клинической практике и научных исследованиях применяются скрининговые самоопросники и клинические оценочные шкалы, которые заполняет врач на основании структурированного интервью с пациентом [6]. При этом вопрос согласованности между оценкой состояния самим пациентом и врачом-психиатром остаётся открытым [7–9]. Имеющиеся данные позволяют предположить, что степень такой согласованности при разных психических расстройствах неодинакова.

При аффективных расстройствах самооценка депрессивной симптоматики, как правило, хорошо согласуется с клинической оценкой [10]. При расстройствах шизофренического спектра описана низкая согласованность, связанная с нарушениями критичности, анозогнозией и переплетением депрессивных и процессуальных симптомов [11–13].

В психофармакологии точность оценки депрессии — это основной фактор, определяющий выбор препарата, титрацию дозы и суждение об эффективности терапии. У подростков ситуация осложняется тем, что решение часто принимается на основании субъективных жалоб, валидность которых ниже, чем у взрослых [5]. Если самооценка расходится с реальной тяжестью депрессии, это может приводить к ошибочным терапевтическим решениям: неоправданной смене препарата, необоснованной полипрагмазии или, наоборот, пропуску истинного ухудшения. В подростковой популяции, где большинство препаратов применяется off-label, точность оценки становится критичной для безопасного подбора терапии.

Однако на сегодняшний день данные о характере и степени расхождения между самооценкой и врачебной оценкой выраженности депрессии у подростков с аффективными расстройствами и расстройствами шизофренического спектра крайне ограничены. Имеющиеся исследования в этой области остаются немногочисленными и фрагментарными [7], а большинство работ посвящено либо взрослым пациентам, либо отдельным нозологическим группам без сопоставления [8, 9]. К тому же практически все эти исследования ограничиваются анализом систематического смещения (средних значений), тогда как важную роль может играть именно межиндивидуальная вариабельность, особенно в случае расстройств шизофренического спектра, при которых неоднородность когнитивных функций и инсайта способна приводить к разнонаправленным стратегиям самооценки.

Гипотеза исследования: у подростков с расстройствами шизофренического спектра рассогласование между самооценкой выраженности депрессии и оценкой врача характеризуется большей вариабельностью (гетерогенностью), чем у подростков с аффективными расстройствами.

Цель исследования — выявить закономерности рассогласования между субъективной и наблюдаемой оценкой депрессии у подростков с аффективными расстройствами и расстройствами шизофренического спектра для повышения точности психометрических измерений в психофармакологических исследованиях и клинической практике.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное сравнительное наблюдательное исследование с формированием групп по клиническому диагнозу; выборка — подростки, госпитализированные в стационарное психиатрическое отделение.

[1] World Health Organization. *Depressive disorder (depression)* [Internet]. Updated 2025 August 29 [cited 2026 Jun 9]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression

[2] World Health Organization. *Mental health of adolescents* [Internet]. Updated 2025 September 1 [cited 2026 Jun 9]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health

Условия проведения исследования

Исследование выполнено на базе отделения терапии психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (Санкт-Петербург). Набор участников проводили в период с сентября 2025 г. по апрель 2026 г.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст от 13 до 17 лет включительно; наличие верифицированного клинического диагноза по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), относящегося к расстройствам шизофренического спектра — F20–F29 (группа F2) или к аффективным расстройствам — F30–F39 (группа F3); наличие письменного информированного согласия пациента и его законного представителя.

Критерии невключения: выраженные когнитивные нарушения, препятствующие самостоятельному заполнению опросников; острое психотическое состояние, исключающее продуктивный контакт; тяжёлая сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации.

Критерии исключения: отзыв пациентом или его законным представителем согласия на участие в исследовании на любом этапе.

Описание критериев соответствия

Возрастной диапазон 13–17 лет выбран как соответствующий подростковому периоду согласно общепринятой практике. Диагностическую принадлежность определяли в соответствии с критериями МКБ-10 на основании клиникопсихопатологического обследования и анализа медицинской документации. Исключение лиц с выраженными когнитивными нарушениями и острым психотическим состоянием обеспечило возможность самостоятельной работы с опросником и валидность психометрической оценки. Границы соматической патологии определялись клиническим суждением лечащего врача.

Подбор участников в группы

Группы (F2 и F3) формировали на основании клинического диагноза, установленного врачом-психиатром в соответствии с критериями МКБ-10, без применения процедур подбора пар (matching). Сопоставимость групп по полу и возрасту оценивали после включения всех участников. Запланированное целевое соотношение количества участников в группах — 1:1.

Исходы исследования

Основной исход исследования

В качестве основной конечной точки в настоящем исследовании выбрано межгрупповое различие дисперсий индекса смещения (ИС) между врачебной оценкой и самооценкой депрессии (тест Левена). Индекс смещения рассчитывали как разность нормированных показателей врачебной шкалы Монтгомери–Асберг (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS) и шкалы самооценки — шкалы Цунга (Zung Self-Rating Depression Scale, SDS); процедура нормирования и формула для расчёта подробно описаны в подразделе «Методы регистрации исходов». Выбор основной конечной точки обоснован гипотезой исследования о большей вариабельности (гетерогенности) рассогласования у подростков с расстройствами шизофренического спектра по сравнению с аффективными расстройствами.

Дополнительные исходы исследования

1. Межгрупповое сравнение нормированных оценок по шкалам MADRS и SDS (*U*-тест Манна–Уитни);
2. Когерентность (сила связи) самооценки и врачебной оценки выраженности депрессии — коэффициент ранговой корреляции Спирмена (*Rs*) между нормированными показателями шкал MADRS и SDS в каждой группе; различие этих коэффициентов (*Z*-преобразование Фишера);
3. Центральная тенденция ИС (сила и направленность) — медианные значения ИС в каждой группе и их сравнение (*U*-тест Манна–Уитни).

Методы регистрации исходов

Инструменты оценки

1. Для самооценки выраженности депрессивной симптоматики применяли шкалу самооценки депрессии Цунга (SDS) [14] в русскоязычной адаптации [15]. Шкала состоит из 20 пунктов с ответами по шкале Ликерта — от 1 до 4 баллов каждый, суммарный балл от 20 до 80. Шкала широко применяется в международных исследованиях с участием подростков [3];
2. Врачебную оценку тяжести депрессии у подростков обеих клинических групп проводили с использованием шкалы Монтгомери–Асберг (MADRS) [16]. Инструмент представляет собой полуструктурированное интервью, включающее 10 пунктов — от 0 до 6 баллов каждый, суммарный балл от 0 до 60. В клинических исследованиях в детско-подростковой психиатрии разработаны и валидированы адаптированные варианты шкалы MADRS для подростков: родительский MADRS-P и юношеский MADRS-Y, продемонстрировавшие хорошую внутреннюю согласованность и диагностическую точность у пациентов 12–22 лет [17, 18]. Психометрические свойства русскоязычной версии MADRS подтверждены у взрослых пациентов [19], шкала применяется в отечественных исследованиях [20], однако её полную валидацию у подростков не проводили;
3. Дополнительно, для оценки депрессии в группе F2 применяли шкалу Калгари (Calgary Depression Scale for Schizophrenia, CDSS) [21]. Шкала содержит 9 пунктов с оценкой от 0 до 3 баллов, суммарный балл от 0 до 27. Эта шкала признана «золотым стандартом» для оценки депрессивной симптоматики у взрослых

пациентов с шизофренией [21]; имеются также данные о приемлемости её применения у подростков [22]. Русскоязычная версия валидирована у взрослых и включена в российские клинические рекомендации по шизофрении как стандартный инструмент оценки депрессии[3].

Обоснование выбора шкал. Для русскоязычных подростков не существует психометрических шкал оценки депрессии с полной локальной валидацией и подтверждённой пригодностью для стационарных пациентов с выраженной патологией. Шкалы SDS и MADRS выбраны как инструменты, пригодность которых для подростков подтверждена международными исследованиями [23, 24]. Альтернативные инструменты (например, Children's Depression Inventory и Children's Depression Rating Scale–Revised) ориентированы в большей степени на детский возраст и школьный контекст, требуют участия родителей и не имеют доказанных преимуществ у старших подростков с тяжёлой психопатологией [23, 25, 26]. Шкала CDSS была добавлена в группе F2 как единственная шкала, специально разработанная для разделения депрессивных и негативных симптомов при шизофрении [21].

Процедура обследования. Обследование выполняли однократно, в первые дни после начала стабилизации состояния, но до достижения значимого терапевтического эффекта — в среднем на 3–5 день госпитализации.

Один и тот же врач-исследователь, прошедший тренинг, заполнял MADRS (и CDSS для группы F2) на основании клинического интервью и наблюдения. Независимо от врача пациент самостоятельно заполнял бумажную версию SDS. Порядок предъявления был фиксированным: сначала SDS, затем MADRS, далее CDSS только в группе F2. Такой порядок минимизировал влияние врачебного опроса на самооценку.

Нормирование и расчёт индекса смещения. Для сопоставимости шкал их суммарные баллы приведены к единой процентной шкале путём нормирования по максимальному баллу соответствующей шкалы (0–100%):

$$\text{MADRS_norm} = (\text{суммарный балл MADRS}/60) \times 100\% \quad (1)$$

$$\text{CDSS_norm} = (\text{суммарный балл CDSS}/27) \times 100\% \quad (2)$$

$$\text{SDS_norm} = [(\text{суммарный балл SDS} - 20)/60] \times 100\%, \quad (3)$$

для приведения значений по шкале SDS к диапазону 0–100% применяли поправку — из суммарного балла вычитали минимальное значение (20) и делили на размах шкалы (60).

Для квантификации различий в оценке депрессии между врачом и пациентом рассчитывали ИС — алгебраическую разность между врачебной оценкой и самооценкой:

$$\text{ИС} = \text{MADRS_norm} - \text{SDS_norm}. \quad (4)$$

Практический смысл ИС заключается в возможности объективизации, а также математического выражения величины и направления рассогласования (диссоциации) между клинической картиной депрессии и её субъективным переживанием пациентом. Алгебраический характер ИС позволяет дифференцировать клинические варианты рассогласования: значения ИС >0 указывают на превышение врачебной оценки выраженности депрессии над самооценкой (вектор гипозогнозии или анозогнозии); ИС <0 свидетельствует о превышении субъективной оценки пациента над оценкой врача (вектор гипернозогнозии); значения ИС, близкие к нулю (ИС≈0), отражают высокую согласованность (консенсус) оценок врача и пациента.

Анализ чувствительности

Анализ чувствительности запланирован до начала исследования для оценки устойчивости основного результата к замене клинического инструмента. Выполнены следующие вычисления:

- в группе F2 рассчитаны корреляции (*Rs*) между SDS_norm и CDSS_norm и между MADRS_norm и CDSS_norm;
- в группе F2 сравнили корреляции SDS_norm–MADRS_norm и SDS_norm–CDSS_norm с помощью теста Стейгера для зависимых корреляций (*Z*-преобразование с учётом корреляции между MADRS_norm и CDSS_norm);
- дополнительно сравнили корреляцию SDS_norm–CDSS_norm в группе F2 с корреляцией SDS_norm–MADRS_norm в группе F3 с использованием *Z*-преобразования Фишера для независимых выборок, чтобы оценить, устраняет ли смена шкалы межгрупповые различия.

Статистические процедуры

Запланированный размер выборки

Предварительный формальный расчёт размера выборки не проводился. Объём выборки определялся принципом сплошного включения всех пациентов, удовлетворявших критериям соответствия и поступивших в стационар в установленный период набора. Данное исследование носит поисковый характер; его результаты могут послужить основой для планирования более масштабных работ с предварительным расчётом мощности.

Статистические методы

Анализ выполнен с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 28.0 (IBM Corp., США). Характер распределения количественных переменных оценивали

[3] Шизофрения: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Москва; 2024. Приложение Г3: Шкала депрессии Калгари у пациентов с шизофренией.

с помощью критерия Шапиро–Уилка, а также визуального анализа гистограмм и Q–Q графиков. В зависимости от характера распределения переменной количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD) либо медианы и межквартильного размаха (Me [Q1; Q3]).

В соответствии с результатами проверки нормальности распределения, межгрупповое сравнение показателей SDS_norm и MADRS_norm, а также значений ИС проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Для анализа когерентности рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (*Rs*); различие независимых коэффициентов корреляции проверяли с помощью *Z*-преобразования Фишера. Сравнение зависимых корреляций выполняли с помощью теста Стейгера, реализованного через *Z*-преобразование с учётом корреляции между сравниваемыми шкалами. Для оценки однородности дисперсий ИС использовали тест Левена.

Пропущенные данные и выбросы в переменных не подлежали специальной процедуре замены; случаи с отсутствующими значениями по ключевым шкалам исключали из соответствующих вариантов анализа.

Для всех статистических тестов принят двусторонний уровень значимости α=0,05. Для различия дисперсий величину эффекта выражали как отношение дисперсий (*F*) и как долю дисперсии ИС, объясняемую групповой принадлежностью (η^2); для корреляций — как *Rs* и *Z*-разность. Принципы описания результатов соответствуют рекомендациям Statistical Analyses and Methods in the Published Literature (SAMPL).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки

В исследование включены подростки, проходившие лечение в отделении в установленный период набора (с сентября 2025 г. по апрель 2026 г.) и удовлетворявшие заранее определённым критериям соответствия. Исходная клиническая популяция составила 94 пациента, потенциально подходящих по возрасту и диагнозу. Из них 88 были проверены на соответствие критериям отбора, в результате чего 28 пациентов не включены в исследование по причине отказа от участия либо соответствия критериям невключения.

Итоговую выборку составили 60 подростков в возрасте 13–17 лет, все они полностью прошли необходимую психометрическую оценку; все собранные данные полностью вошли в статистический анализ.

Характеристики выборки

Всех подростков (*n*=60) распределили по двум диагностическим группам:

- группа F3 (*n*=30) — пациенты с аффективными расстройствами (F30–F39 по МКБ-10): 22 девочки (73,3%) и 8 мальчиков (26,7%); средний возраст пациентов (15,1±1,18) года;
- группа F2 (*n*=30) — пациенты с расстройствами шизофренического спектра (F20–F29 по МКБ-10): 14 девочек (46,7%) и 16 мальчиков (53,3%); средний возраст обследованных (15,23±1,36) года.

Таким образом, группы сопоставимы по полу и возрасту. Нозологическая структура обеих групп в соответствии с критериями МКБ-10 представлена в табл. 1.

Таблица 1. Распределение диагнозов внутри исследуемых групп
Table 1. Distribution of diagnoses within the study groups

Клиническая группа	Диагноз	Код	Число пациентов	Доля в группе, %
Группа F3 (*n*=30)	Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод умеренной или лёгкой депрессии	F31.3	8	26,7
	Биполярное аффективное расстройство, текущая ремиссия	F31.7	1	3,3
	Депрессивный эпизод лёгкой степени	F32.0	9	30,0
	Депрессивный эпизод средней степени	F32.1	12	40,0
Группа F2 (*n*=30)	Параноидная шизофрения	F20.0	9	30,0
	Недифференцированная шизофрения	F20.3	3	10,0
	Шизотипическое расстройство	F21	16	53,3
	Шизоаффективное расстройство, депрессивный тип	F25.1	2	6,7

Примечание. Группа F2 — подростки с расстройствами шизофренического спектра, группа F3 — подростки с аффективными расстройствами; код диагноза указан по Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Основные результаты исследования

Основным результатом исследования стало выявленное статистически значимое различие дисперсий ИС между группами подростков с аффективными расстройствами (F3) и расстройствами шизофренического спектра (F2). Дисперсия в группе F2 (592,44) более чем в 11 раз превышала значение в группе F3 (50,98), отношение дисперсий составило 11,62.

Тест Левена подтвердил высокую статистическую значимость различий вариабельности ИС (F=23,95, p <0,001), что указывает на значительно бóльшую степень рассогласования между самооценкой и врачебной оценкой выраженности депрессии у подростков с расстройствами шизофренического спектра. Размер эффекта η^2=0,292, что соответствует высокой доле дисперсии ИС, объясняемой групповой принадлежностью ($\eta^2 \geqslant 0{,}14$ интерпретируется как большой эффект по Cohen).

Визуальный анализ распределения ИС подтверждает результаты теста Левена. В группе F3 значения ИС образуют сравнительно узкое распределение (рис. 1), сосредоточенное преимущественно в отрицательной области, тогда как в группе F2 распределение значительно шире и охватывает как отрицательные, так и положительные значения.

Дополнительные результаты исследования

Оценка депрессии и межгрупповые различия

Нормированные показатели самооценки (SDS_norm) и врачебной оценки (MADRS_norm) в обеих группах представлены в табл. 2. Межгрупповые сравнения выявили более высокие показатели самооценки депрессии (SDS_norm) в группе F3, тогда как врачебная оценка (MADRS_norm) статистически значимо не различалась.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при сопоставимой врачебной оценке тяжести депрессии подростки с аффективными расстройствами оценивали выраженность своей симптоматики выше, чем подростки с расстройствами шизофренического спектра.

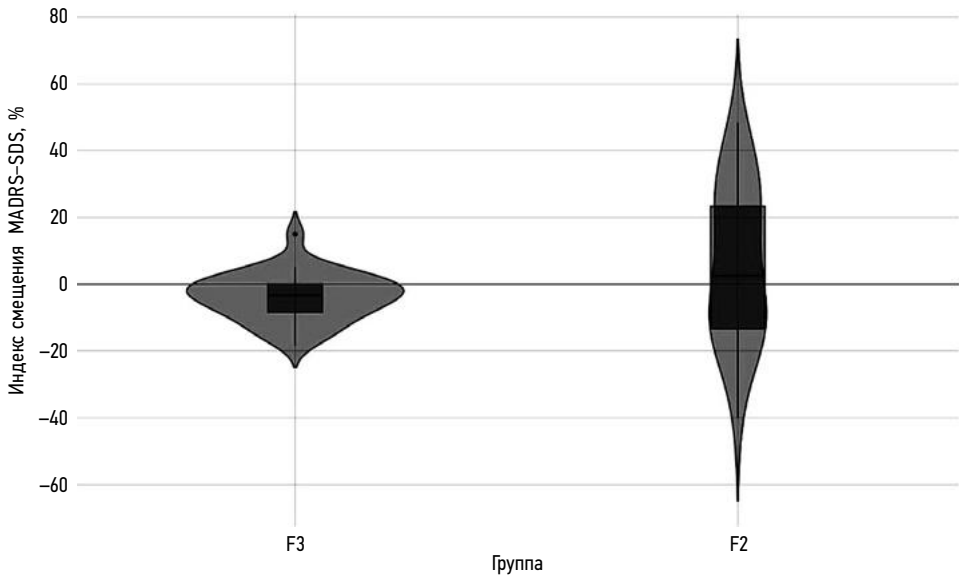


Рис. 1. Плотность распределения индекса смещения: группа F3 — подростки с аффективными расстройствами, группа F2 — подростки с расстройствами шизофренического спектра; MADRS — шкала оценки тяжести депрессии Монтгомери–Асберг (врачебная оценка), SDS — шкала самооценки депрессии Цунга.

Fig. 1. Distribution density of the bias index: group F3, adolescents with affective disorders; group F2, adolescents with schizophrenia-spectrum disorders; MADRS, Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (clinician rating); SDS, Zung Self-Rating Depression Scale.

Таблица 2. Межгрупповое сравнение нормированных показателей самооценки и врачебной оценки депрессии

Table 2. Intergroup comparison of normalized self-rated and clinician-rated depression scores

Показатель	Группа		*U*	*p*
	F3 (*n*=30)	F2 (*n*=30)		
SDS_norm, %	55,00 [48,33; 58,33]	41,67 [30,41; 51,67]	214,5	<0,001
MADRS_norm, %	50,83 [46,67; 56,25]	41,67 [27,50; 62,50]	404,0	0,496

Примечание. SDS_norm — нормированное значение по шкале самооценки депрессии Цунга, MADRS_norm — нормированное значение по шкале оценки тяжести депрессии Монтгомери–Асберг; группа F2 — подростки с расстройствами шизофренического спектра, группа F3 — подростки с аффективными расстройствами; сравнение по *U*-критерию Манна–Уитни.

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn713981

Когерентность самооценки и врачебной оценки

Корреляционный анализ выявил сильную положительную связь между SDS_norm и MADRS_norm в группе F3: *Rs*=0,728, *p* <0,001 (рис. 2). В группе F2 корреляция оказалась слабой и статистически незначимой: *Rs*=0,151, *p*=0,425 (рис. 3).

Различие между коэффициентами корреляции статистически значимо (*Z*=2,84, *p*=0,005), что указывает

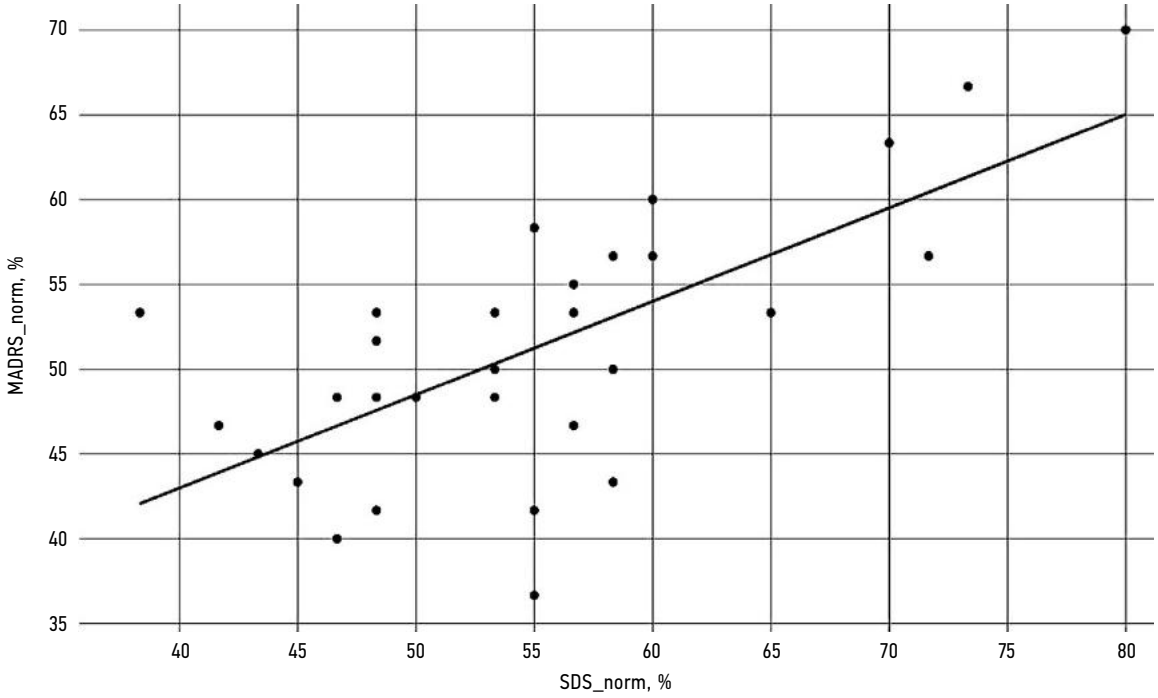


Рис. 2. Корреляция между нормированными значениями по шкалам оценки депрессии в группе подростков с аффективными расстройствами: SDS — шкала самооценки депрессии Цунга, MADRS — шкала оценки тяжести депрессии Монтгомери–Асберг (врачебная оценка).

Fig. 2. Correlation between normalized depression rating scale scores in adolescents with affective disorders: SDS, Zung Self-Rating Depression Scale; MADRS, Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (clinician rating).

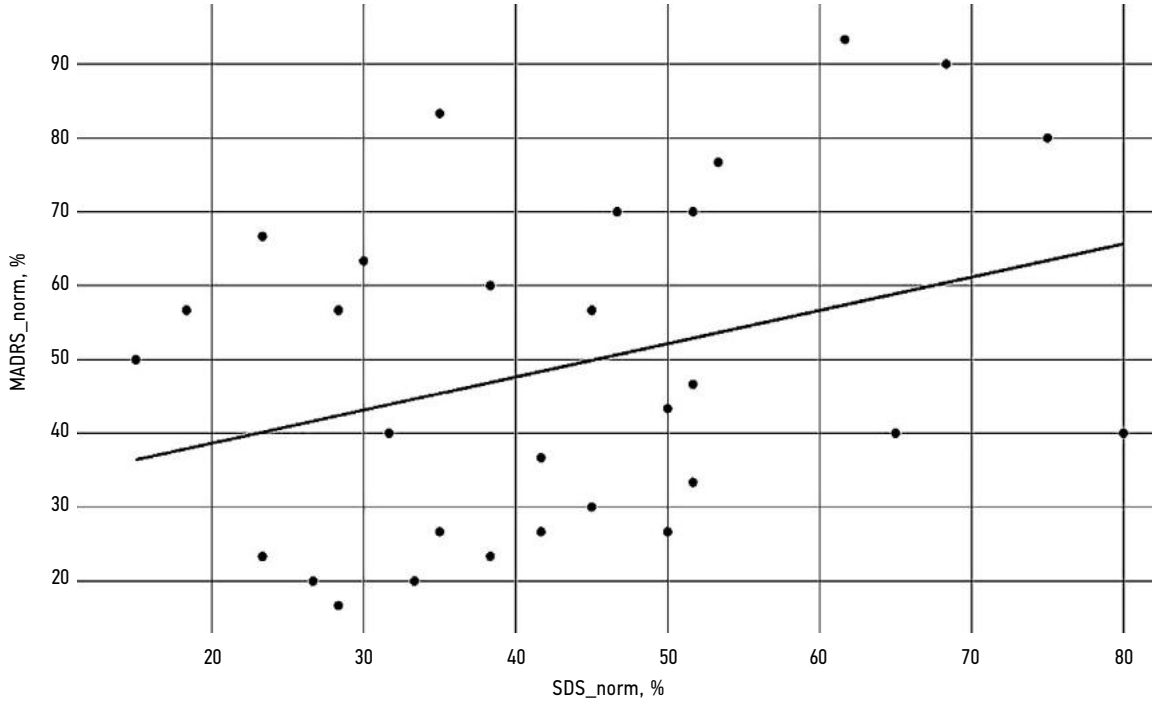


Рис. 3. Корреляция между нормированными значениями по шкалам оценки депрессии в группе подростков с расстройствами шизофренического спектра: SDS — шкала самооценки депрессии Цунга, MADRS — шкала оценки тяжести депрессии Монтгомери–Асберг (врачебная оценка).

Fig. 3. Correlation between normalized depression rating scale scores in adolescents with schizophrenia-spectrum disorders: SDS, Zung Self-Rating Depression Scale; MADRS, Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (clinician rating).

на более высокую согласованность самооценки с врачебной оценкой при аффективных расстройствах, чем при расстройствах шизофренического спектра.

Центральная тенденция и направленность индекса смещения

Описательная статистика ИС по группам, а также результаты межгруппового сравнения приведены в табл. 3. В обеих группах медианные значения ИС отрицательные, что говорит о тенденции к более высокой самооценке состояния по сравнению с врачебной оценкой. Межгрупповое различие ИС по U-тесту статистически незначимо, то есть группы не различались по центральной тенденции смещения, а основное различие между ними заключалось именно в вариабельности, представленной в подразделе «Основные результаты исследования».

Различия в вариабельности видны уже на уровне описательной статистики — при сравнительно компактном распределении индивидуальных значений в группе F3, в группе F2 разброс значений ИС значительно выше, при этом отмечается как переоценка, так и недооценка тяжести депрессии разными пациентами (рис. 4).

Анализ чувствительности

В группе F2 проведён анализ чувствительности для проверки влияния замены психометрического инструмента (с MADRS на CDSS) на степень согласованности между самооценкой пациента и врачебной оценкой — рассчитана корреляция между показателями SDS_norm и CDSS_norm. Значение *Rs*=0,372 при *p*=0,043 свидетельствует о статистически значимой положительной связи между самооценкой депрессии и оценкой клиницистом по шкале CDSS; эта связь сильнее, чем корреляция между SDS_norm и MADRS_norm в той же группе (*Rs*=0,151, *p*=0,425).

Дополнительно проанализирована связь между двумя врачебными шкалами, использованными в группе F2. Корреляция между MADRS_norm и CDSS_norm оказалась сильной и статистически значимой: *Rs*=0,785 при *p* <0,001, то есть обе шкалы в значительной степени оценивают сходный клинический конструкт.

Различие между корреляциями SDS_norm–MADRS_norm и SDS_norm–CDSS_norm внутри группы F2 статистически значимо (*Z*=2,11 при *p*=0,035), что указывает на преимущество шкалы CDSS по сравнению с MADRS

Таблица 3. Описательная статистика индекса смещения и межгрупповое сравнение
Table 3. Descriptive statistics of the bias index and intergroup comparison

Показатель	Группа		*U*	*p*
	F3 (*n*=30)	F2 (*n*=30)		
Индекс смещения, %	–3,33 [–7,92; 0,01]	–5,00 [–14,58; 23,33]	428,51	0,749

Примечание. Группа F2 — подростки с расстройствами шизофренического спектра, группа F3 — подростки с аффективными расстройствами; сравнение по *U*-критерию Манна–Уитни.

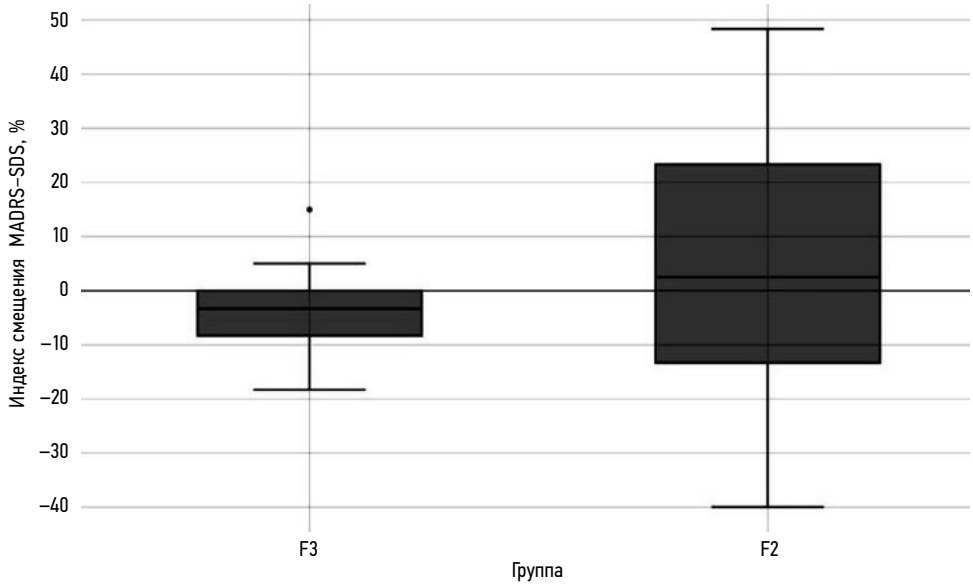


Рис. 4. Распределение индекса смещения: группа F3 — подростки с аффективными расстройствами, группа F2 — подростки с расстройствами шизофренического спектра; MADRS — шкала оценки тяжести депрессии Монтгомери–Асберг (врачебная оценка), SDS — шкала самооценки депрессии Цунга.

Fig. 4. Distribution of the bias index: group F3, adolescents with affective disorders; group F2, adolescents with schizophrenia-spectrum disorders; MADRS, Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (clinician rating); SDS, Zung Self-Rating Depression Scale.

по степени согласованности с самооценкой депрессии. Вместе с тем межгрупповое сопоставление показало, что замена MADRS на CDSS не устраняет полностью различие между группами: корреляция SDS_norm–MADRS_norm в группе F3 (*Rs*=0,728) статистически значимо выше, чем SDS_norm–CDSS_norm в группе F2 (*Rs*=0,372; *Z*=1,97 при *p*=0,049).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме результатов исследования

Основной результат исследования — статистически значимое различие дисперсий ИС между группами с очень большим размером эффекта (отношение дисперсий F2/F3=11,62, η^2=0,292). Иначе говоря, у подростков с расстройствами шизофренического спектра (группа F2) рассогласование субъективной и врачебной (наблюдаемой) оценки депрессии характеризовалось значительно большей вариабельностью, чем у подростков с аффективными расстройствами (группа F3). Причём по центральной тенденции смещения группы не различались, что свидетельствует о наличии в группе F2 разнонаправленных индивидуальных стратегий — от выраженной переоценки до столь же выраженной недооценки тяжести симптомов. Анализ чувствительности с заменой шкалы MADRS на специализированный инструмент CDSS показал устойчивость данного вывода: гетерогенность сохранилась, хотя согласованность с самоотчётом несколько улучшилась.

Интерпретация результатов исследования

Результаты исследования свидетельствуют о нозологической специфичности характера рассогласования между самооценкой депрессии и врачебной оценкой у подростков. У пациентов с аффективными расстройствами высокая когерентность SDS и MADRS, а также компактное распределение ИС с тенденцией к небольшой переоценке тяжести симптомов соответствуют ранее описанной конвергентной валидности самооценочных шкал при депрессии [8, 10]. Иными словами, подростки с аффективными расстройствами способны достаточно однородно и точно описывать своё состояние, что делает самоотчёт надёжным вспомогательным инструментом как в клинике, так и в психофармакологических исследованиях.

При расстройствах шизофренического спектра, напротив, связь между самооценкой и объективной тяжестью депрессии слабая, а индивидуальные значения ИС продемонстрировали выраженную гетерогенность. Этот результат хорошо согласуется с литературными данными о снижении точности самооценки при шизофрении вследствие нарушений осознания болезни [11]. Именно неоднородность, а не систематическое завышение или занижение, оказалась ключевой характеристикой группы F2, что ранее не было описано.

Объяснение такой гетерогенности, вероятно, кроется в многокомпонентной природе самооценки при расстройствах шизофренического спектра. В отличие от аффективной патологии, где самооценка преимущественно определяется текущим настроением и когнитивными искажениями (катастрофизацией, негативными фильтрами), при расстройствах шизофренического спектра на формирование самоотчёта влияют как минимум три разнонаправленных фактора: нарушения инсайта, приводящие к систематической недооценке тяжести симптомов; депрессивная симптоматика, которая, напротив, может гипертрофировать негативные переживания; когнитивный дефицит, снижающий способность к рефлексии и интеграции собственных ощущений [27, 28]. В подростковой выборке вклад этих факторов может быть особенно разнородным, что и приводит к существованию противоположных оценочных стратегий в пределах одной группы. Данные о парадоксальной связи инсайта с риском постпсихотической депрессии и суицидального поведения у подростков дополнительно подчёркивают сложность и нелинейность этих взаимоотношений [29, 30].

Важно учитывать, что психометрические свойства шкалы MADRS при расстройствах шизофренического спектра могут отличаться от таковых при аффективной патологии: при приемлемой внутренней согласованности и чувствительности к изменениям, в этой популяции выявлены ограничения факторной структуры MADRS [31]. В нашем исследовании анализ чувствительности показал, что замена MADRS на CDSS — инструмент, специально разработанный для оценки депрессии при шизофрении, — улучшает согласованность с самоотчётом. Это подтверждает бóльшую специфичность CDSS в отношении субъективно доступных аспектов депрессивных переживаний и согласуется с результатами исследований, продемонстрировавших надёжность и валидность CDSS в различных клинических выборках, включая подростков с высоким риском психоза и первым эпизодом [22, 32, 33]. Однако даже после замены шкалы в группе F2 корреляция с самооценкой осталась значимо более низкой, чем в группе F3. Таким образом, лишь часть рассогласования можно объяснить несовершенством измерительных инструментов, а основная его доля, по-видимому, обусловлена нозологической принадлежностью.

Полученные данные согласуются с немногочисленными работами, в которых изучалась степень соответствия между субъективной и наблюдаемой оценкой депрессии у пациентов с психотическими расстройствами [9]. В подобных исследованиях также отмечена ограниченная валидность самоотчётов, однако акцент традиционно делался на средних значениях, а не на вариабельности ошибки. Наши результаты существенно расширяют эти представления, поскольку демонстрируют, что нозологическая специфика проявляется именно через неоднородность индивидуальных оценочных стратегий, а не через систематическое смещение.

Для психофармакологии полученные данные означают, что у подростков с расстройствами шизофренического спектра самооценка депрессии не может служить универсальным ориентиром при анализе ответа на лечение. Врач, опирающийся исключительно на субъективные жалобы, рискует не только пропустить истинное ухудшение, но и назначить необоснованную смену препарата или повышение дозы. В психофармакологических исследованиях такое рассогласование способно искажать выводы об эффективности препарата, если самоотчёт используется в качестве конечной точки. Особенно это касается подростков с расстройствами шизофренического спектра, где разброс индивидуальных стратегий самооценки максимален. Предложенный ИС потенциально может служить индикатором надёжности самоотчёта при мониторинге психофармакотерапии, однако его прогностическая ценность требует проспективного изучения.

Дальнейшие исследования должны решить несколько конкретных задач. Во-первых, необходимо лонгитюдное отслеживание ИС в процессе психофармакотерапии, чтобы оценить его стабильность и способность предсказывать объективный терапевтический ответ. Во-вторых, требуется изучить, насколько рассогласование самооценки и врачебной оценки связано с негативной симптоматикой, когнитивным дефицитом, алекситимией и уровнем инсайта, что позволит определить, у каких пациентов самоотчёт может служить надёжной конечной точкой в клинических исследованиях, а у каких требует обязательной верификации врачебными инструментами оценки. В-третьих, для повышения качества психофармакологических исследований и точности психометрической оценки сохраняется потребность в разработке и валидации нозоспецифических оценочных инструментов, способных учитывать возрастные особенности внутренней картины болезни и инсайта.

Ограничения исследования

Ограничения, связанные с выборкой. Небольшой объём выборки, представленной только пациентами стационарного отделения, и одноцентровой дизайн исследования ограничивают генерализуемость результатов на более широкую популяцию подростков с аффективными расстройствами и расстройствами шизофренического спектра, включая амбулаторных пациентов. Стратегия формирования выборки не исключала влияние особенностей маршрутизации и клинической практики конкретного учреждения на состав выборки. В связи с этим величина и вариабельность ИС отчасти могут отражать специфику конкретного медицинского центра и отличаться от показателей в других клинических условиях и регионах.

Ограничения, связанные с сопоставимостью групп. Группы сопоставимы по полу и возрасту, однако внутри каждой группы присутствовала диагностическая неоднородность: в группу F3 вошли пациенты с депрессией и биполярным аффективным расстройством, а в F2 — с различными расстройствами шизофренического спектра, потенциально различающимися по уровню инсайта, выраженности негативной симптоматики и когнитивного дефицита. Такая внутренняя неоднородность могла усиливать вариабельность ИС и препятствовать точности сопоставления групп как однородных нозологических категорий. Кроме того, не контролировали такие потенциально значимые факторы, как длительность заболевания, число предшествующих госпитализаций и, что особенно важно, предшествующая и текущая психофармакотерапия. Поскольку часть пациентов получала лечение до поступления в стационар, его эффект мог модулировать как выраженность депрессивной симптоматики, так и уровень критики, что внесло дополнительную вариабельность.

Ограничения, связанные с показателями исследования. Основной показатель исследования (индекс смещения) является производной величиной, зависимой от корректности нормирования исходных шкальных оценок. Приведение шкал к единой процентной метрике и расчёт ИС как алгебраической разности основаны на ряде допущений (линейной эквивалентности интервалов, сопоставимости чувствительности шкал в разных диапазонах тяжести), что является упрощением и могло несколько завысить оценки вариабельности в группе с более широким разбросом значений.

Ограничения, связанные с методами измерения. Использованные в настоящем исследовании психометрические инструменты (SDS, MADRS, CDSS), несмотря на их широкое применение и наличие данных о надёжности и валидности в других выборках, специально не адаптированы и не валидированы для русскоязычных подростков, что может приводить к систематическим и случайным ошибкам измерения, связанным с возрастными, языковыми и культурными особенностями. Одномоментный дизайн и отсутствие повторных измерений не позволяют оценить временную устойчивость ИС и его динамику под влиянием терапии, а также исключить вклад ситуативных факторов (остроты симптоматики, особенностей контакта с врачом, мотивации к заполнению опросников); аналогичное ограничение касается и психометрического измерения инсайта и алекситимии.

В совокупности перечисленные ограничения потенциально способствовали увеличению дисперсии в группе F2, однако вряд ли могут полностью объяснить столь выраженное межгрупповое различие, тем более что оно сохранилось и при использовании более специфичной шкалы CDSS.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования подтверждают исходную гипотезу о значительно большей вариабельности рассогласования между субъективной и наблюдаемой оценкой депрессии у подростков с расстройствами шизофренического

спектра по сравнению с аффективными расстройствами. Эти различия сохраняются даже при использовании специализированной шкалы CDSS и могут быть связаны со специфическими особенностями патологии (дефицитом инсайта, алекситимией, когнитивными нарушениями). Полученные данные обосновывают необходимость дифференцированного подхода к психометрической оценке депрессии и осторожного применения шкал самоотчёта. Для повышения точности оценки в психофармакологических исследованиях и рутинной психофармакотерапии целесообразна кросс-верификация самоотчёта врачебными инструментами, особенно у подростков с расстройствами шизофренического спектра.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Х.Г. Ибрагимова — определение концепции, работа с данными, визуализация, написание черновика рукописи; М.Ю. Попов — определение концепции, валидация, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2024 г.), а также требованиями Международной конференции по гармонизации надлежащей клинической практики (International Conference on Harmonization Good Clinical Practice, ICH GCP). Проведение исследования одобрено Независимым этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (протокол № ЭК-И-14/24 от 25.04.2024). Все участники исследования, а также их законные представители подписали форму информированного согласия на участие в исследовании.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими организациями), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи. Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, представлены в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При подготовке рукописи использовали технологии генеративного искусственного интеллект для оформления иллюстраций (диаграмм и графиков, представленных в статье). В качестве инструмента применяли чат-бот Perplexity (Perplexity AI, Inc., США), основанный на больших языковых моделях и доступный через веб-платформу https://www.perplexity.ai. Использование генеративного искусственного интеллекта ограничено визуализацией уже рассчитанных статистических данных. Постановка научных задач, сбор и анализ данных, статистические расчёты, интерпретация результатов и написание текста рукописи выполнены авторами.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: Kh.G. Ibragimova: conceptualization, data curation, visualization, writing—original draft; M.Yu. Popov: conceptualization, validation, writing—review & editing. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (2024) and the requirements of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use—Good Clinical Practice (ICH E6(R2) GCP). The study was approved by the Independent Ethics Committee of the V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Minutes No. ЭК-И-14/24, dated April 25, 2024). All study participants and their legal representatives provided written informed consent to participate in the study.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously obtained or published material (text, images, or data) was used in this study or article.

Data availability statement: All data obtained in this study are available in the article.

Generative AI: In preparing the manuscript, generative artificial intelligence technologies were used to create illustrations (diagrams and graphs presented in the article). The chatbot Perplexity (Perplexity AI, Inc., USA), based on large language models and available via the web platform https://www.perplexity.ai, was used as the tool. The use of generative artificial intelligence was limited to visualizing already calculated statistical data. The formulation of scientific tasks, data collection and analysis, statistical calculations, interpretation of results, and writing of the manuscript text were performed by the authors.

Provenance and peer-review: This article was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer-review process involved one external reviewer, a member of the Editorial Council, and the in-house science editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Shorey S, Ng ED, Wong CHJ. Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Psychol*. 2022;61(2):287–305. doi: 10.1111/bjc.12333 EDN: QDMSSC

2. Korczak DJ, Westwell-Roper C, Sassi R. Diagnosis and management of depression in adolescents. *CMAJ*. 2023;195(21):E739–E746. doi: 10.1503/cmaj.220966 EDN: FUPHLW

3. Ludwig-Walz H, Dannheim I, Pfadenhauer LM, et al. Increase of depression among children and adolescents after the onset of the COVID-19 pandemic in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2022;16(1):109. doi: 10.1186/s13034-022-00546-y

4. Thapar A, Collishaw S, Pine DS, Thapar AK. Depression in adolescence. *Lancet*. 2012;379(9820):1056–1067. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60871-4

5. Rice F, Riglin L, Lomax T, et al. Adolescent and adult differences in major depression symptom profiles. *J Affect Disord*. 2019;243:175–181. doi: 10.1016/j.jad.2018.09.015 EDN: YIUPCH

6. Li X, Jin W, Han L, et al. Comparison and application of depression screening tools for adolescents: scale selection and clinical

practice. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2025;19(1):53. doi: 10.1186/s13034-025-00908-2 EDN: HBVVRZ

7. Keller F, Holtmann M, Kölch M, Legenbauer T. Concordance between self- and clinician ratings of depression during inpatient treatment in adolescents: changes over time and probable response shift. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2025;19(1):125. doi: 10.1186/s13034-025-00993-3 EDN: JWZKSO

8. Thurber S, Snow M, Honts CR. The Zung Self-Rating Depression Scale: convergent validity and diagnostic discrimination. *Assessment*. 2002;9(4):401–405. doi: 10.1177/1073191102238471 EDN: JLJFDR

9. Hartmann MM, Fritzsche A, Lincoln TM. The extent and origin of discordance between self- and observer-rated depression in patients with psychosis. *Psychiatry Res*. 2013;205(3):247–252. doi: 10.1016/j.psychres.2012.08.024

10. Ma S, Yang J, Yang B, et al. The Patient Health Questionnaire-9 vs. the Hamilton Rating Scale for Depression in assessing major depressive disorder. *Front Psychiatry*. 2021;12:747139. doi: 10.3389/fpsyt.2021.747139 EDN: YHQLXT

11. Bell M, Fiszdon J, Richardson R, et al. Are self-reports valid for schizophrenia patients with poor insight? Relationship of unawareness of illness to psychological self-report instruments. *Psychiatry Res*. 2007;151(1–2):37–46. doi: 10.1016/j.psychres.2006.04.012

12. Moritz AA, Radionov DS, Roerich DS, Ivanov MV. Secondary negative symptoms in schizophrenia: psychopathological characteristics and approaches to differential diagnostics. *Psychiatry* (*Moscow*). 2025;23(5):92–105. doi: 10.30629/2618-6667-2025-23-5-92-105 EDN: TQCWUT

13. Krynicki CR, Upthegrove R, Deakin JFW, Barnes TRE. The relationship between negative symptoms and depression in schizophrenia: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(5):380–390. doi: 10.1111/acps.12873

14. Zung WW, Richards CB, Short MJ. Self-rating depression scale in an outpatient clinic. Further validation of the SDS. *Arch Gen Psychiatry*. 1965;13(6):508–515. doi: 10.1001/archpsyc.1965.01730060026004

15. Balashova TN. *Psychological structure of affective disorders in alcoholism* [dissertation]. Leningrad; 1988. (In Russ.)

16. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382–389. doi: 10.1192/bjp.134.4.382

17. Vestin M, Blomqvist I, Henje E, Dennhag I. Psychometric validation of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale—Youth (MADRS-Y) in a clinical sample. *Nord J Psychiatry*. 2024;78(6):525–532. doi: 10.1080/08039488.2024.2374417 EDN: POJVPN

18. Torres Soler C, Olofsdotter S, Vadlin S, et al. Diagnostic accuracy of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale parent report among adolescent psychiatric outpatients. *Nord J Psychiatry*. 2018;72(3):184–190. doi: 10.1080/08039488.2017.1414873

19. Assanovich MA. Psychometric analysis of the Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale Using the Rasch Model. In: *Current issues in psychiatry, addiction medicine, psychotherapy, and clinical psychology: a collection of scientific papers*. Issue 15. Saratov: Saratovskij gosudarstvennyj medicinskij universitet imeni V.I. Razumovskogo, 2017. P. 60–65. (In Russ.) EDN: DLZDKX

20. Avdeeva TI, Ivanets NN, Kinkul"kina MA. Depressive disorders in elderly patients: an attempt of psychometric assessment with the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(8):56–62. EDN: PDXMQP

21. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry*. 1993;22:39–44. doi: 10.1192/S0007125000292581

22. Addington J, Shah H, Liu L, Addington D. Reliability and validity of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) in youth at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res*. 2014;153(1–3):64–67. doi: 10.1016/j.schres.2013.12.014

23. Jain S, Carmody TJ, Trivedi MH, et al. A psychometric evaluation of the CDRS and MADRS in assessing depressive symptoms in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(9):1204–1212. doi: 10.1097/chi.0b013e3180cc2575

24. Zhang C. Self-Rated Depression Scales in chinese adolescents: a reliability analysis. *Journal of Modern Foreign Psychology*. 2023;12(4):134–144. doi: 10.17759/jmfp.2023120412 EDN: KQLRIE

25. Kovacs M. The Children's Depression, Inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull*. 1985;21(4):995–998.

26. Zalsman G, Misgav S, Sommerfeld E, et al. Children's Depression Inventory (CDI) and the Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R): reliability of the Hebrew version. *Int J Adolesc Med Health*. 2005;17(3):255–257. doi: 10.1515/ijamh.2005.17.3.255

27. Harris M, Blanco E, Howie H, Rempfer M. The discrepancy between subjective and objective evaluations of cognitive and functional ability among people with schizophrenia: a systematic review. *Behav Sci* (*Basel*). 2023;14(1):30. doi: 10.3390/bs14010030 EDN: PFJVLL

28. García-Álvarez L, Martínez-Cao C, Bobes-Bascarán T, et al. Validation of a European Spanish-version of the Self-Evaluation of Negative Symptoms (SNS) in patients with schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment* (*Engl Ed*). 2022;15(1):14–21. doi: 10.1016/j.rpsmen.2022.01.005 EDN: DWAFQD

29. Schwartz-Stav O, Apter A, Zalsman G. Depression, suicidal behavior and insight in adolescents with schizophrenia. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15(6):352–359. doi: 10.1007/s00787-006-0541-8 EDN: KWYKRC

30. Bornheimer LA, Cobia DJ, Li Verdugo J, et al. Clinical insight and cognitive functioning as mediators in the relationships between symptoms of psychosis, depression, and suicide ideation in first-episode psychosis. *J Psychiatr Res*. 2022;147:85–93. doi: 10.1016/j.jpsychires.2022.01.006 EDN: ZFPGHY

31. Herniman SE, Cotton SM, Allott KA, et al. The psychometric validity of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) in recent onset schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res*. 2021;228:373–381. doi: 10.1016/j.schres.2020.12.015 EDN: UQIDNM

32. Porter L, Jones C, Fox A. Reliability of the Calgary depression scale for schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res*. 2022;240:32–45. doi: 10.1016/j.schres.2021.11.040 EDN: AQYYMN

33. Monducci E, Colafrancesco G, Masillo A, et al. Exploring depression in adolescents: How depression changes in early onset psychosis (EOP), clinical high risk (UHR) and clinical control (CC) patients. *European Psychiatry*. 2021;64(S1):S85–S85. doi: 10.1192/j.eurpsy.2021.253 EDN: SLHKPC

ОБ АВТОРАХ

***Попов Михаил Юрьевич,** д-р мед. наук;
адрес: Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3;
ORCID: 0000-0002-7905-4583;
eLibrary SPIN: 6916-8907;
e-mail: popovmikhail@mail.ru

Ибрагимова Хадижат Гамзатовна;
ORCID: 0009-0000-4943-748X;
eLibrary SPIN: 6406-9954;
e-mail: hadizha2602@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHOR INFO

***Mikhail Yu. Popov,** MD, Dr. Sci. (Medicine);
address: 3 Bekhtereva st, Saint Petersburg, Russia, 192019;
ORCID: 0000-0002-7905-4583;
eLibrary SPIN: 6916-8907;
e-mail: popovmikhail@mail.ru

Khadizhat G. Ibragimova;
ORCID: 0009-0000-4943-748X;
eLibrary SPIN: 6406-9954;
e-mail: hadizha2602@mail.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn708080 EDN: DUBDZW

Применение фармакогенетического тестирования для оптимизации терапии пациентов с синдромом отмены алкоголя, осложнённым судорожными приступами: пилотное рандомизированное контролируемое исследование

В.Ю. Скрябин, С.И. Соколова, В.А. Иванченко, А.А. Мацкевич, А.В. Масякин

Московский научно-практический центр наркологии, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Синдром отмены алкоголя, осложнённый судорожными приступами, требует быстрого купирования симптоматики без избыточной седации и иных дозозависимых нежелательных реакций на препараты. Роль фармакогенетического сопровождения при лечении таких пациентов пока изучена недостаточно.

Цель исследования — оценить, связано ли использование результатов фармакогенетического тестирования с меньшей выраженностью синдрома отмены алкоголя в первые 72 часа лечения и лучшей переносимостью терапии по сравнению со стандартной эмпирической тактикой у стационарных пациентов с синдромом отмены алкоголя, осложнённым судорожными приступами.

Методы. Проведено пилотное рандомизированное контролируемое исследование с участием 60 стационарных пациентов с синдромом отмены алкоголя, сопровождающимся судорогами (МКБ-10: F10.31). Пациенты рандомизированы в соотношении 1:1 в группу фармакогенетически ориентированного лечения или контрольную группу; фармакогенетическое тестирование проводили всем пациентам при поступлении в стационар. Лечащие врачи пациентов, включённых в основную группу, получали истинное фармакогенетическое заключение, тогда как в контрольной группе врачам предоставляли нейтральное заключение идентичного формата, содержащее описание генотипа дикого типа по всем исследованным локусам и стандартные рекомендации по дозировке препаратов. Первичной конечной точкой являлась площадь под кривой, соответствующей значениям по шкале CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol, revised) за первые 72 часа лечения. Дополнительно оценивали сроки клинической стабилизации, потребность в коррекции терапии, длительность госпитализации, переносимость терапии по шкале UKU (UKU Side Effect Rating Scale) и клинически значимые нежелательные явления.

Результаты. Среднее значение площади под кривой CIWA-Ar ниже в основной группе, чем в контрольной: (790±175) балл·ч и (905±185) балл·ч соответственно (p=0,032). Непараметрический анализ чувствительности подтвердил направленность и значимость результата. Смешанная модель повторных измерений выявила взаимодействие факторов «группа × время» со статистически значимыми различиями на 48-м и 72-м часах наблюдения. В основной группе также наблюдали более раннюю клиническую стабилизацию, меньшую потребность в дополнительной коррекции терапии, более короткую продолжительность госпитализации, более низкие суммарные баллы по шкале UKU и меньшее число клинически значимых нежелательных явлений.

Заключение. Фармакогенетическое сопровождение терапии стационарных пациентов с синдромом отмены алкоголя, осложнённым судорожными приступами, ассоциировано с более благоприятной ранней клинической динамикой и лучшей переносимостью лечения. Пилотный характер исследования требует подтверждения полученных результатов в более масштабных работах.

Ключевые слова: синдром отмены алкоголя; фармакогенетика; бензодиазепины; шкала CIWA-Ar; шкала UKU.

Как цитировать

Скрябин В.Ю., Соколова С.И., Иванченко В.А., Мацкевич А.А., Масякин А.В. Применение фармакогенетического тестирования для оптимизации терапии пациентов с синдромом отмены алкоголя, осложнённым судорожными приступами: пилотное рандомизированное контролируемое исследование // Психофармакология и биологическая наркология. 2026. Т. 17, № 2. С. 95–106. DOI: 10.17816/phbn708080 EDN: DUBDZW

Рукопись получена: 01.06.2026 **Рукопись одобрена:** 29.06.2026 **Опубликована online:** 21.07.2026

ЭКО • ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2026

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn708080 EDN: DUBDZW

Use of Pharmacogenetic Testing to Optimize Treatment in Patients With Alcohol Withdrawal Syndrome Complicated by Seizures: A Randomized Controlled Pilot Trial

Valentin Yu. Skryabin, Svetlana I. Sokolova, Valentina A. Ivanchenko, Alla A. Matskevich, Anton V. Masyakin

Moscow Research and Practical Centre for Narcology, Moscow, Russia

ABSTRACT

***BACKGROUND*:** Alcohol withdrawal syndrome complicated by seizures requires rapid symptom control while preventing excessive sedation and other dose-dependent adverse drug reactions. The role of pharmacogenetic support in the treatment of such patients remains understudied.

***AIM*:** To evaluate whether the use of pharmacogenetic testing results is associated with less severe alcohol withdrawal syndrome in the first 72 hours of treatment and better treatment tolerability compared with standard empirical tactics in hospitalized patients with alcohol withdrawal syndrome complicated by seizures.

***METHODS*:** A randomized, controlled pilot trial was conducted in 60 hospitalized patients with alcohol withdrawal syndrome with seizures (International Classification of Diseases, 10th Revision: F10.31). Patients were randomized 1:1 into a pharmacogenetically guided treatment group or a control group. Pharmacogenetic testing was performed at admission for all patients. In the main group, attending physicians received genuine pharmacogenetic reports; in the control group, physicians were provided neutral reports of identical format specifying wild-type genotypes at all tested loci and standard drug dosages. The primary endpoint was the area under the CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol, revised) score–time curve (AUC CIWA-Ar) over the first 72 hours. Secondary endpoints included time to clinical stabilization, need for additional therapy correction, length of hospitalization, tolerability on the UKU (UKU Side Effect Rating Scale), and clinically significant adverse events.

***RESULTS*:** Mean AUC CIWA-Ar over 72 hours was lower in the main group: 790 ± 175 vs 905 ± 185 score·h (p = 0.032). Nonparametric sensitivity analysis confirmed the direction and significance of the effect. A mixed model for repeated measures revealed a significant interaction of the factors group × time with significant between-group differences at 48 and 72 hours. The main group also demonstrated earlier clinical stabilization, lower need for additional therapy correction, shorter hospitalization, lower total UKU scores, and fewer clinically significant adverse events.

***CONCLUSION*:** Pharmacogenetic support of therapy in hospitalized patients with alcohol withdrawal syndrome complicated by seizures was associated with more favorable early clinical dynamics and better treatment tolerability. The pilot nature of the trial requires confirmation of these findings in larger studies.

Keywords: alcohol withdrawal; pharmacogenetics; benzodiazepines; CIWA-Ar; UKU Side Effect Rating Scale.

To cite this article

Skryabin VYu, Sokolova SI, Ivanchenko VA, Matskevich AA, Masyakin AV. Use of Pharmacogenetic Testing to Optimize Treatment in Patients With Alcohol Withdrawal Syndrome Complicated by Seizures: A Randomized Controlled Pilot Trial. *Psychopharmacology and Addiction Biology*. 2026;17(2):95–106. DOI: 10.17816/phbn708080 EDN: DUBDZW

Received: 01.06.2026 **Accepted:** 29.06.2026 **Published online:** 21.07.2026

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2026

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром отмены алкоголя (СОА), сопровождающийся судорожными приступами (F10.31 в соответствии с международной классификацией болезней 10-го пересмотра, МКБ-10), относится к осложнённым вариантам течения СОА и связан с повышенным риском дальнейшего ухудшения состояния, включая развитие алкогольного делирия. Судорожные приступы возникают приблизительно у 3% пациентов в период отмены алкоголя, чаще всего в первые 48 часов после прекращения употребления. Сам факт развития приступа свидетельствует о более высоком клиническом риске, который дополнительно возрастает при наличии соматической отягощённости и указаний на судорожные приступы отмены в анамнезе [1, 2]. В наркологическом стационаре такие пациенты обычно получают интенсивную терапию уже в первые часы после поступления. Основная задача врача не только быстро снизить выраженность проявлений синдрома отмены и предупредить повторные приступы, но и избежать избыточной седации, атаксии, нарушений координации, лекарственной перегрузки и других нежелательных реакций. Поэтому при ведении таких пациентов особенно важен выбор препаратов, их стартовых доз, темпов титрования и своевременная коррекция схемы.

Для оценки тяжести СОА в динамике, объективизации состояния пациента и коррекции терапии действующие российские клинические рекомендации предусматривают использование пересмотренной шкалы оценки состояния отмены алкоголя клинического института фонда исследования зависимостей (CIWA-Ar, Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol, revised)[1]. Шкала CIWA-Ar представляет собой валидированный инструмент количественной оценки выраженности симптомов СОА, позволяющий отслеживать их динамику в процессе лечения [3].

Бензодиазепины остаются основой лечения СОА средней и тяжёлой степени. В российских клинических рекомендациях производные бензодиазепина рассматриваются как «золотой стандарт» терапии СОА и профилактики его тяжёлых осложнений, включая судорожные приступы и делирий[1] [4]. Антиконвульсанты, прежде всего карбамазепин и препараты вальпроевой кислоты, применяются в отдельных клинических ситуациях, в том числе при наличии судорожных приступов в анамнезе, непереносимости или парадоксальных реакциях на бензодиазепины, а также в качестве дополнительной терапии при недостаточной эффективности базового лечения[1] [5, 6]. Однако стандартная эмпирическая тактика не всегда учитывает индивидуальные особенности метаболизма лекарственных средств, влияющие на их системную экспозицию и риск дозозависимых нежелательных реакций.

Фармакогенетическое тестирование — один из доступных инструментов персонализации терапии [7, 8]. Наибольшее практическое значение в данном контексте имеют фармакокинетические маркеры, связанные с активностью ферментов системы цитохрома P450 и белков-транспортёров лекарственных средств. Полиморфные варианты генов *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP3A4*, *CYP3A5* и *ABCB1* влияют на системную экспозицию психотропных и противоэпилептических препаратов [9]. При этом клиническая ценность фармакогенетического тестирования при осложнённом СОА, вероятно, заключается не столько в повышении эффективности лечения, сколько в подборе более безопасных доз и лекарственных комбинаций. Иными словами, результаты фармакогенетического исследования могут помочь врачу сохранить достаточный контроль симптомов и одновременно снизить риск развития нежелательных реакций.

В проведённом нами ранее исследовании с участием пациентов с острым алкогольным галлюцинозом использование фармакогенетического заключения для персонализированного назначения препаратов повысило безопасность лечения, не снижая его эффективности [10]. Настоящее исследование применяет ту же методологическую логику в иной клинической популяции: у пациентов с синдромом отмены алкоголя, осложнённым судорожными приступами.

Цель исследования — оценить, связано ли использование результатов фармакогенетического тестирования с меньшей выраженностью синдрома отмены алкоголя в первые 72 часа лечения и лучшей переносимостью терапии по сравнению со стандартной эмпирической тактикой у стационарных пациентов с синдромом отмены алкоголя, осложнённым судорожными приступами.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено пилотное одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование с параллельными группами (в соотношении 1:1), в котором сравнивали фармакогенетически ориентированную и стандартную эмпирическую стратегии терапии; оценку исходов проводили вслепую.

Условия проведения исследования

Набор участников и сбор данных проводили в наркологических отделениях стационарных филиалов Московского научно-практического центра наркологии Департамента здравоохранения города Москвы (ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ», Москва, Россия). Период проведения исследования и включения участников: с сентября 2025 г. по апрель 2026 г. Исследование одобрено локальным

[1] Винникова М.А., Ненастьева А.Ю., Уткин С.И. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя. Синдром отмены алкоголя (алкогольное абстинентное состояние). Клинические рекомендации [ID 784_1]. Москва: Российское общество психиатров; 2024. EDN: SJSWCL Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/784_1 Дата обращения: 10.07.2026

этическим комитетом; до включения в исследование все участники подписали добровольное информированное согласие на участие.

Критерии соответствия

Критерии включения: клинически верифицированный диагноз «синдром отмены алкоголя с судорогами» (МКБ-10: F10.31); один или больше судорожных приступов в текущем эпизоде СОА, зафиксированных до рандомизации; исходный балл CIWA-Ar ⩾10; возраст 18–65 лет; подписанное информированное согласие.

Критерии невключения: острое или декомпенсированное тяжёлое соматическое заболевание; структурное поражение центральной нервной системы или иная верифицированная неалкогольная этиология судорог; тяжёлая печёночная недостаточность (класс C по Чайлду–Пью); верифицированный алкогольный делирий или острый психотический синдром на момент проведения скрининга.

Критерии исключения из исследования: заранее сформулированных критериев прекращения участия не было. Включённые пациенты оставались в исследовании до завершения периода наблюдения, за исключением случаев отзыва информированного согласия.

Описание критериев соответствия

В исследование включали пациентов с клинически верифицированным диагнозом F10.31 по МКБ-10 — «синдром отмены алкоголя с судорогами». Диагноз устанавливал врач-психиатр-нарколог на основании анамнестических данных, клинической картины текущего эпизода отмены, наличия не менее одного судорожного приступа в текущем эпизоде, случившегося до рандомизации, а также исключения иной вероятной этиологии судорожного синдрома.

Выборку формировали из стационарных пациентов, последовательно поступавших в специализированные наркологические отделения в период проведения исследования. Оценку по шкале CIWA-Ar проводили в фиксированные временные точки: через 0, 6, 12, 24, 48 и 72 часа после госпитализации, что позволило проанализировать динамику симптомов в первые трое суток лечения. Пороговое значение CIWA-Ar ⩾10 соответствует умеренному уровню тяжести СОА [3] и является принятым критерием для назначения активной фармакотерапии согласно действующим руководствам[1]. Рандомизация выполнена без подбора пар. Исследование носило пилотный характер, что отражено в дизайне и интерпретации результатов.

Описание вмешательства

Вмешательство заключалось не в назначении конкретного препарата, а в том, какую информацию имел в распоряжении врач при принятии решения о терапии: в основной группе — индивидуальное фармакогенетическое заключение, в контрольной — типовое заключение, не содержащее персонализированных рекомендаций. Все остальные диагностические и терапевтические процедуры были идентичными.

У всех пациентов, включённых в исследование, при поступлении осуществляли забор венозной крови в пробирки VACUETTE с ЭДТА (Greiner Bio-One, Австрия) для фармакогенетического тестирования.

В основной группе в течение первых суток лечащий врач получал персонализированное заключение о результатах фармакогенетического исследования в формате PDF. Заключение содержало результаты генотипирования пациента и рекомендации по выбору препаратов (бензодиазепина и антиконвульсанта), их стартовых дозах и необходимости последующей коррекции дозы относительно стандартного режима. Рекомендации формировались автоматически локальной системой поддержки принятия клинических решений на основе результатов генотипирования, внесённых исследователями в базу данных.

В контрольной группе лечащий врач получал типовое заключение того же формата, что и в основной группе, не содержащее фармакогенетических рекомендаций и указаний по коррекции стандартной терапии. Подлинное заключение передавали врачам контрольной группы только после завершения периода наблюдения.

В обеих группах фармакотерапию назначал лечащий врач в соответствии с действующими федеральными клиническими рекомендациями[1]. В рутинной практике в качестве базового бензодиазепина применяли бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Феназепам®); диазепам назначали преимущественно однократно (10 или 20 мг) при тяжёлом течении СОА или в момент судорожного приступа; комбинированную терапию «бензодиазепин + антиконвульсант» получали все включённые в исследование пациенты; основным антиконвульсантом служил карбамазепин (600 мг/сут).

В основной группе лечащий врач после получения фармакогенетического заключения должен был ознакомиться с ним до плановой коррекции или продолжения фармакотерапии и зафиксировать в медицинской документации степень выполнения рекомендаций (полностью, частично или не выполнены). При этом протокол исследования не предполагал механического назначения терапии согласно рекомендациям и вопреки клиническому состоянию пациента. Отклонение допускалось при наличии клинически обоснованных причин, включая неотложную необходимость купирования выраженной симптоматики, противопоказания к альтернативному препарату, соматические ограничения или решение лечащего врача о выборе более безопасной тактики. Все случаи частичного или полного несоответствия фармакогенетическому заключению регистрировали отдельно и учитывали при анализе приверженности рекомендациям.

Структура фармакогенетического заключения

Индивидуальное фармакогенетическое заключение имело стандартизированный формат и включало:

1) таблицу результатов генотипирования с указанием исследованного гена, полиморфизма, rs-номера, генотипа и интерпретированной функциональной активности;
2) общее заключение о наличии или отсутствии генетически обусловленных особенностей фармакокинетики;
3) таблицы, содержащие названия рекомендованных лекарственных средств, сгруппированных по фармакотерапевтическим разделам;
4) развёрнутые комментарии по отдельным препаратам при наличии клинически значимой фармакогенетической информации.

Для достижения целей настоящего исследования учитывали только рекомендации, относящиеся к препаратам, применяемым при синдроме отмены алкоголя, осложнённом судорогами: бензодиазепинам, противосудорожным препаратам и препаратам, которые могли назначаться для дополнительной коррекции состояния. Варианты рекомендаций включали: применение стандартной дозы; уменьшение стартовой дозы или более осторожную титрацию при предполагаемой предрасположенности к повышенной экспозиции и риске дозозависимых нежелательных реакций; выбор альтернативного препарата при потенциально неблагоприятном фармакогенетическом профиле; сохранение стандартного режима дозирования с клиническим мониторингом; при фармакогенетических вариантах, связанных с возможной недостаточной экспозицией — необходимость клинической оценки эффективности, более тщательного мониторинга симптомов и, при необходимости, коррекции терапии в пределах доз, разрешённых инструкцией по медицинскому применению препарата.

Фармакогенетическое тестирование

Генотипирование выполняли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на амплификаторах DTprim 5M1 (ООО «ДНК-Технология», Россия) с использованием наборов SNP-Screen (ООО «Синтол», Россия) на основе аллель-специфических флуоресцентных зондов; лабораторная процедура проведения анализа описана в опубликованном ранее исследовании [10].

Панель включала шесть маркеров: CYP2D6*4 (1846G>A, rs3892097), CYP2C19*2 (681G>A, rs4244285), CYP2C19*17 (806C>T, rs12248560), CYP3A4*1B (392G>A, rs2740574), CYP3A5*3 (6986A>G, rs776746), ABCB1 (3435C>T, rs1045642). Аллели со сниженной функцией интерпретировали как маркеры риска дозозависимых нежелательных реакций; варианты с ускоренным метаболизмом — как маркеры возможной недостаточной экспозиции [9, 10].

Исходы исследования

Основной исход исследования

Площадь под кривой значений по шкале CIWA-Ar за первые 72 часа лечения (ПКК CIWA-Ar 0–72 ч), рассчитанная методом трапеций во временных точках 0 (до начала лечения), 6, 12, 24, 48 и 72 часа. ПКК CIWA-Ar выбрана как непрерывный интегральный показатель суммарной тяжести СОА, обладающий значительно большей статистической мощностью для выявления различий между стратегиями лечения, чем редкие бинарные исходы (повторные судороги, делирий).

CIWA-Ar — валидированная шкала, состоящая из 10 пунктов с суммарным баллом 0–67, разработанная J.T. Sullivan и соавт. [3]. Она широко применяется для количественной оценки тяжести СОА и коррекции фармакотерапии. Оценку проводил исследователь, не знавший о принадлежности пациента к той или иной группе, то есть вслепую.

Дополнительные исходы исследования

1) Время до клинической стабилизации: период от начала лечения до первого значения CIWA-Ar ⩽8, подтверждённого при повторном измерении через 2 часа (порог ⩽8 соответствует лёгкому или минимально выраженному СОА [3]);
2) Внеплановая коррекция терапии по решению врача: дополнительное незапланированное назначение седативных препаратов или изменение фармакотерапии вследствие недостаточного контроля симптоматики;
3) Кумулятивная доза препаратов для внеплановой коррекции в мг в диазепамовом эквиваленте;
4) Прогрессирование состояния в алкогольный делирий (F10.4 по МКБ-10);
5) Длительность госпитализации.

Методы регистрации исходов

Баллы по шкале CIWA-Ar вносили в стандартизованную карту оценщика. Уровень седации оценивали по шкале седации Ramsay (ШСР) каждые 6 часов в течение первых суток лечения, а затем — каждые 12 часов (общая продолжительность наблюдения 72 часа). В настоящем исследовании значение ШСР ⩾5 принято как операциональный критерий клинически значимой избыточной седации; такой выбор порогового значения связан с тем, что шкала Ramsay изначально разработана для применения в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Нежелательные явления регистрировали с использованием шкалы UKU (Udvalg for Kliniske Undersogelser) на 3-и и 5-е сутки лечения; шкала валидирована для оценки нежелательных реакций при применении психотропных препаратов [11]. Лабораторный мониторинг включал измерение активности АЛТ и АСТ, концентрации натрия, а также общий анализ крови при поступлении в стационар и на 3-и и 7-е сутки лечения.

Анализ в подгруппах

В исследовании заранее запланирован анализ в подгруппах: отдельно проанализированы пациенты обеих групп, получавшие карбамазепин (600 мг/сут) на протяжении всего периода наблюдения. Цель анализа — проверить,

сохраняется ли эффект вмешательства при использовании одинакового антиконвульсанта и не обусловлено ли наблюдаемое преимущество исключительно выбором препарата.

Статистические процедуры

Запланированный размер выборки

Формальный расчёт размера выборки до начала исследования не проводили, что связано с отсутствием надёжных предварительных данных, позволяющих оценить величину межгрупповых различий площади под кривой CIWA-Ar у пациентов с СОА, осложнённым судорожными приступами. Поэтому исследование спланировано как пилотное. Целевой объём выборки составил 60 пациентов (по 30 в каждой группе), что соответствовало реальным возможностям набора участников в специализированных стационарах в период проведения исследования. Критерии досрочного прекращения исследования заранее не предусматривались.

Статистические методы

Анализ проводили по принципу назначенного лечения: в него были включены все рандомизированные пациенты независимо от последующего объёма терапии и степени следования фармакогенетическим рекомендациям.

Количественные показатели сначала оценивали с точки зрения характера распределения. Для этого использовали критерий Шапиро–Уилка, а также визуальную проверку распределений. При распределении, близком к нормальному, данные представлены как среднее значение и стандартное отклонение (M±SD); при выраженной асимметрии — как медиана и межквартильный размах (Me [Q1; Q3]). Категориальные показатели приведены в виде абсолютных чисел и долей.

Первичную конечную точку, то есть площадь под кривой CIWA-Ar за первые 72 часа лечения, сравнивали между группами с использованием *t*-критерия Стьюдента. Для разности средних рассчитывали 95% доверительный интервал (95% ДИ). Поскольку размер исследованной выборки относительно небольшой, заранее был предусмотрен непараметрический анализ чувствительности с использованием критерия Манна–Уитни. Вторичные количественные показатели анализировали аналогичным образом: выбор параметрического или непараметрического критерия зависел от распределения данных. Для сравнения категориальных показателей применяли точный критерий Фишера. Там, где это было клинически осмысленно, дополнительно рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% ДИ.

Динамику баллов по шкале CIWA-Ar оценивали с помощью смешанной модели повторных измерений. В модель включили группу лечения, время наблюдения и взаимодействие «группа × время». В качестве ковариат учитывали исходный балл CIWA-Ar (не включённый в ряд повторных измерений), возраст и длительность последнего запоя. Структуру ковариационной матрицы выбирали на основании информационного критерия Акаике; наилучшее соответствие данным показала авторегрессионная структура первого порядка. Параметры модели оценивали методом ограниченного максимального правдоподобия, а степени свободы рассчитывали с использованием поправки Кенворда–Роджера. Время до клинической стабилизации анализировали методом Каплана–Мейера. Межгрупповое сравнение выполняли с использованием логрангового критерия.

С учётом пилотного характера исследования поправку на множественные сравнения применяли не ко всем вариантам анализа одновременно, а отдельно в заранее определённых семействах тестов: для вторичных показателей эффективности, показателей безопасности и попарных сравнений CIWA-Ar значений в отдельных временных точках. Для контроля доли ложных открытий использовали метод Бенджамини–Хохберга.

Для проверки устойчивости первичного результата выполнен анализ чувствительности при альтернативных предположениях о механизме возникновения пропущенных данных. Такой анализ позволяет оценить, сохраняется ли направление эффекта при менее благоприятных допущениях относительно отсутствующих постбазовых значений.

Первичный анализ проводили по принципу назначенного лечения. Дополнительно в основной группе проанализирована приверженность фармакогенетическим рекомендациям с выделением полного, частичного и отсутствующего соответствия. Полным соответствием считали выполнение ключевой рекомендации по выбору препарата и/или стартовой дозе, частичным соответствием — выполнение одной из нескольких рекомендаций или сохранение выбранного препарата при изменении дозы и/или темпа титрации, отсутствием соответствия — отсутствие изменений терапии при наличии фармакогенетически обусловленной рекомендации по её коррекции.

Все статистические расчёты выполнены в программной среде R версии 4.4.1. Для смешанных моделей использовали пакет *nlme*, для анализа времени до события — пакет *survival*, для непараметрических процедур — пакет *coin*, для расчёта площади под кривой — пакет *DescTools*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки

В период проведения исследования все 60 рандомизированных пациентов включены в анализ по принципу назначенного лечения (30 — в основную группу, 30 — в контрольную). Случаев отзыва информированного согласия и выбывания из исследования не зарегистрировано. Доля пропущенных постбазовых значений CIWA-Ar составила 3,2% (менее двух наблюдений из 60, приходящихся на каждую временную точку); пропущенные значения первичной конечной точки отсутствовали.

Таблица 1. Сравнение групп по исходным характеристикам
Table 1. Comparison of baseline characteristics between groups

Показатель	Основная группа, *n*=30	Контрольная группа, *n*=30	Значение *p*
Возраст, лет	45,8±7,2	46,6±7,5	0,710
Мужской пол, *n* (%)	25 (83%)	26 (87%)	>0,990
Исходный балл по шкале CIWA-Ar	20,3±3,1	20,8±3,3	0,580
Длительность злоупотребления алкоголем, лет	13,9±5,8	14,2±6,0	0,860
Длительность последнего запоя, дни	9 [7; 12]	10 [7; 13]	0,640

Примечание. CIWA-Ar — шкала оценки состояния отмены алкоголя (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol, revised); данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD) или медианы, 25 и 75 перцентилей (Me [Q1; Q3]).

Таблица 2. Фактически применявшаяся фармакотерапия
Table 2. Pharmacotherapy actually received by patients

Показатель	Основная группа, *n*=30	Контрольная группа, *n*=30	Значение *p*
Феназепам® как базовый бензодиазепин, *n* (%)	30 (100%)	30 (100%)	–
Бензодиазепин + антиконвульсант, *n* (%)	30 (100%)	30 (100%)	–
Карбамазепин 600 мг/сут, *n* (%)	24 (80%)	28 (93%)	0,260
Вальпроевая кислота, *n* (%)	4 (13%)	1 (3%)	0,350
Бромизовал + кальция глюконат + кофеин + папаверин + фенобарбитал, *n* (%)	2 (7%)	1 (3%)	>0,990
Диазепам 10 мг однократно, *n* (%)	5 (17%)	6 (20%)	>0,990
Диазепам 20 мг однократно, *n* (%)	2 (7%)	4 (13%)	0,670
Суммарная бензодиазепиновая нагрузка, мг в диазепамовом эквиваленте	25 [20; 35]	30 [20; 40]	0,190

Примечание. Диазепамовый эквивалент — 1 мг Феназепама® = 10 мг диазепама; данные представлены в виде абсолютных значений и долей или медианы, 25 и 75 перцентилей (Me [Q1; Q3]).

Характеристики выборки

По ключевым прогностическим параметрам (возрасту, полу, исходному баллу CIWA-Ar, длительности злоупотребления алкоголем и продолжительности последнего запоя) группы полностью сопоставимы (табл. 1).

Фактически назначенная фармакотерапия

В обеих группах у всех пациентов применяли комбинированную схему «Феназепам® + антиконвульсант» (табл. 2). Межгрупповые различия в структуре фактически проводимой терапии не достигли статистической значимости; соответствующие значения *p* представлены в табл. 2 без поправки на множественные сравнения. Таким образом, не выявлено грубого межгруппового дисбаланса в структуре назначений терапии, который мог бы очевидно объяснить различия в исходах.

Фармакогенетические маркеры и приверженность рекомендациям

Отклонений от равновесия Харди–Вайнберга по исследованным маркерам не обнаружено (табл. 3). В основной группе полное соответствие терапии фармакогенетическим рекомендациям зафиксировано у 26 из 30 пациентов (87%), частичное — у 3 (10%) и отсутствие соответствия — у 1 пациента (3%). Наиболее частыми вариантами реализации рекомендаций были выбор альтернативного антиконвульсанта вместо рутинного карбамазепина или коррекция стартовой дозы препаратов.

Помимо анализа распределения отдельных генотипов, выполнен пациент-ориентированный анализ фармакогенетических заключений, при котором оценивали не только наличие отдельных полиморфных вариантов, но и клинический тип рекомендации, фактически полученной лечащим врачом. Такой подход был необходим, поскольку одно заключение могло содержать несколько фармакогенетических рекомендаций, относящихся к разным препаратам и имеющих различное клиническое значение.

В основной группе заключения были разделены на несколько клинических категорий:

– нейтральные заключения, не содержащие оснований для коррекции стандартной терапии;

Таблица 3. Распределение фармакогенетических маркеров по группам

Table 3. Distribution of pharmacogenetic markers among study groups

Группа	Маркер	rsID	AA	AB	BB	ХВ χ^2	ХВ *p*
Основная	CYP2D6*4	rs3892097	24	6	0	0,30	0,580
	CYP2C19*2	rs4244285	28	2	0	0,05	0,830
	CYP2C19*17	rs12248560	20	8	2	0,08	0,780
	CYP3A4*1B	rs2740574	25	5	0	0,21	0,650
	CYP3A5*3	rs776746	0	5	25	0,21	0,650
	ABCB1 3435C>T	rs1045642	10	17	3	0,72	0,400
Контрольная	CYP2D6*4	rs3892097	26	4	0	0,17	0,680
	CYP2C19*2	rs4244285	27	3	0	0,11	0,740
	CYP2C19*17	rs12248560	18	10	2	0,39	0,530
	CYP3A4*1B	rs2740574	29	1	0	0,01	0,910
	CYP3A5*3	rs776746	0	5	25	0,21	0,650
	ABCB1 3435C>T	rs1045642	13	12	5	0,44	0,510

Примечание. ХВ — равновесие Харди–Вайнберга; обозначения AA, AB и BB являются условными: A — первый аллель, указанный в описании полиморфизма, B — второй аллель, AA — гомозиготный генотип по первому аллелю, AB — гетерозиготный генотип, BB — гомозиготный генотип по второму аллелю.

Таблица 4. Клинические типы фармакогенетических заключений и рекомендаций, предоставленных лечащим врачам основной группы

Table 4. Clinical types of pharmacogenetic reports and recommendations provided to treating physicians of the main group

Клинический тип персонализированных рекомендаций	Операциональное определение для подсчёта	Основная группа, *n* (%)	Типичная рекомендация врачу
Нейтральное заключение без клинически значимых оснований для коррекции терапии	В заключении указана стандартная доза препаратов, релевантных лечению синдрома отмены алкоголя, осложнённого судорожными приступами; отсутствуют рекомендации по снижению дозы, замене препарата или усиленному мониторингу	8 (26,7)	Стандартная стартовая доза; стандартный клинический мониторинг
Заключение с предполагаемым повышением экспозиции и/или риском дозозависимых нежелательных реакций	В заключении имеется хотя бы одна рекомендация, связанная со снижением активности фермента и/или транспортёра, потенциальным повышением экспозиции препарата или необходимостью уменьшения стартовой дозы и/или более осторожной титрации	12 (40,0)	Снижение стартовой дозы; более медленная титрация; усиленный мониторинг седации, атаксии, головокружения, лабораторных показателей
Заключение с предполагаемой недостаточной экспозицией и/или ускоренным метаболизмом	В заключении имеется хотя бы одна рекомендация, указывающая на возможное снижение эффективности стандартной дозы препарата вследствие ускоренного метаболизма или иных фармакокинетических особенностей	4 (13,3)	Клиническая оценка эффективности; более ранняя коррекция терапии при недостаточном ответе; повышение дозы не автоматически, а только в пределах инструкции и при наличии клинических показаний
Смешанный фармакогенетический профиль	Одновременно имеются разнонаправленные рекомендации: для одних препаратов — осторожность из-за риска повышенной экспозиции, для других — возможная недостаточная экспозиция или необходимость выбора альтернативы	6 (20,0)	Индивидуальный выбор препарата с учётом конкретного лекарственного профиля; приоритет безопасности в первые сутки лечения
Всего	–	30 (100)	–

– заключения с указанием на потенциально повышенную экспозицию и риск дозозависимых нежелательных реакций;
– заключения с указанием на возможную недостаточную экспозицию или ускоренный метаболизм;
– смешанные заключения, включавшие разнонаправленные рекомендации для разных препаратов.

Распределение этих категорий и соответствующие рекомендации врачу представлены в табл. 4.

Наиболее частым клинически значимым вариантом персонализированных рекомендаций были рекомендации, направленные на снижение риска дозозависимых нежелательных реакций: более осторожный выбор стартовой дозы, отказ от потенциально менее предпочтительной комбинации лекарственных средств или выбор альтернативного антиконвульсанта. Варианты, предполагающие возможную недостаточную экспозицию, не рассматривались как автоматическое основание для увеличения дозы; в этих случаях врач получал рекомендацию ориентироваться на клиническую динамику, выраженность симптомов отмены по шкале CIWA-Ar и переносимость терапии. Таким образом, фармакогенетическое заключение использовали не как механический алгоритм назначения препаратов, а как инструмент стратификации лекарственного риска в первые сутки лечения.

Основные результаты исследования

ПКК CIWA-Ar 0–72 ч составила (790±175) балл·ч в основной группе и (905±185) балл·ч в контрольной. Критерий Шапиро–Уилка не выявил отклонений от нормального распределения (W=0,97, p=0,290); различие средних составило 115 балл·ч (95% ДИ от –206 до –24 балл·ч; t=–2,20, df=58, p=0,032). Анализ чувствительности по критерию Манна–Уитни подтвердил направленность и значимость эффекта (p=0,041).

Смешанная модель с поправкой на исходный балл, возраст и длительность запоя выявила статистически значимое взаимодействие «группа × время»: F(4, 176)=2,64, p=0,036 (поправка Кенворда–Роджера). Апостериорные сравнения с поправкой Бенджамини–Хохберга показали статистически значимые межгрупповые различия на 48-м (p=0,021, скорректированное значение p=0,041) и 72-м часах наблюдения (p=0,009, скорректированное p=0,028). Анализ чувствительности методом смешанных паттернов сохранил направленность эффекта при альтернативных допущениях о механизме пропуска данных.

Дополнительные результаты исследования

Время до клинической стабилизации составило 50 [42; 61] ч в основной группе и 63 [52; 75] ч в контрольной; различие статистически значимо (логранговый критерий p=0,018, скорректированное значение p=0,036). Анализ чувствительности с более жёстким определением стабилизации сохранил направленность результата.

Кумулятивная доза препаратов для внеплановой коррекции: 10 [0; 20] мг диазепамового эквивалента в основной группе и 20 [10; 30] мг диазепамового эквивалента в контрольной (p=0,019, скорректированное значение p=0,038); длительность госпитализации 7 [6; 8] сут и 8 [7; 10] сут соответственно (p=0,027, скорректированное p=0,041).

Внеплановая коррекция терапии потребовалась 6 из 30 пациентов (20%) в основной группе и 12 из 30 (40%) в контрольной (ОШ=0,38, 95% ДИ 0,12–1,20, p=0,170). Прогрессирование в алкогольный делирий зарегистрировано у 1 пациента (3%) в основной группе и у 3 (10%) в контрольной (p=0,610), однако эти различия не достигли статистической значимости. С учётом малого числа событий эти наблюдения следует рассматривать только как описательные, хотя направление различий не противоречило результатам по первичной конечной точке.

В подгрупповом анализе среди пациентов, получавших карбамазепин (основная группа n=24, контрольная n=28), направление эффекта по первичной конечной точке полностью сохранилось: ПКК CIWA-Ar 0–72 ч составила (785±170) балл·ч и (892±182) балл·ч соответственно, различие средних — 107 балл·ч (95% ДИ от –212 до –2, p=0,039). Эти данные свидетельствуют о том, что эффект вмешательства не сводится исключительно к переключению антиконвульсанта.

Нежелательные явления

Суммарный балл по шкале UKU на 3-и сутки составил 5 [3; 7] в основной группе и 8 [6; 11] в контрольной (p=0,009, скорректированное значение p=0,021), а на 5-е сутки 3 [2; 5] и 6 [4; 8] соответственно (p=0,014, скорректированное p=0,028).

Не менее одного клинически значимого нежелательного явления зафиксировано у 7 из 30 пациентов (23%) в основной группе и у 17 из 30 (57%) в контрольной (ОШ=0,24, 95% ДИ 0,08–0,75, p=0,018, скорректированное p=0,036).

Распределение по типам нежелательных явлений было следующим: избыточная седация (ШСР ⩾5) у 2 пациентов (7%) в основной группе и 10 (33%) в контрольной (p=0,052); атаксия или выраженное головокружение — у 4 (13%) и 10 (33%) пациентов соответственно (p=0,110); повышение активности АЛТ и/или АСТ больше чем в 2 раза относительно верхней границы нормы — у 1 (3%) и 4 (13%) пациентов соответственно (p=0,350); гипонатриемия (<135 ммоль/л) не обнаружена в основной группе и выявлена у 2 пациентов (7%) в контрольной (p=0,490). Жизнеугрожающих нежелательных реакций и летальных исходов ни в одной из групп не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме результатов исследования

Полученные результаты показывают, что использование фармакогенетического заключения при назначении терапии пациентам с СОА, осложнённым судорожными

приступами, сопровождалось меньшей суммарной тяжестью симптомов отмены в первые 72 часа лечения. Различие по первичной конечной точке было умеренным, но статистически значимым и сохранилось при анализе чувствительности. Важно отметить, что сходная направленность различий отмечена и по ряду вторичных показателей: пациенты основной группы быстрее достигали клинической стабилизации, реже нуждались во внеплановой коррекции терапии и имели меньшую длительность госпитализации.

Наиболее убедительным выглядит результат, связанный с безопасностью терапии. В группе фармакогенетического сопровождения клинически значимые нежелательные явления зарегистрированы более чем в два раза реже, а суммарные баллы по шкале UKU ниже как на 3-и, так и на 5-е сутки лечения. Для пациентов с СОА, осложнённым судорожными приступами, это имеет практическое значение, поскольку именно в первые дни лечения врач вынужден балансировать между достаточной седативной и противосудорожной терапией и риском лекарственной перегрузки.

Полученный результат можно интерпретировать следующим образом. В первые часы лечения пациентов с СОА, осложнённым судорогами (F10.31 по МКБ-10), врач вынужден одновременно решать две противоположные задачи: достаточно быстро подавить гипервозбудимость центральной нервной системы и снизить риск повторных судорожных приступов, но при этом избежать избыточной седации, атаксии, когнитивного угнетения и других дозозависимых нежелательных реакций. Фармакогенетическое заключение, по-видимому, помогло врачам раньше выделить пациентов, для которых стандартная схема могла быть менее безопасной, и выбрать более осторожную стартовую тактику без потери контроля над симптомами отмены. Таким образом, снижение суммарной тяжести СОА по шкале CIWA-Ar следует рассматривать не как непосредственный эффект фармакогенетического тестирования, а как следствие более точного подбора фармакотерапии, обеспечивающего оптимальный баланс между её эффективностью и переносимостью.

Практическая значимость вмешательства заключалась не в выявлении одного «ведущего» генетического маркера, а в преобразовании набора фармакокинетических данных в клинически применимые рекомендации. Именно поэтому для оценки вмешательства информативными являются как распределение генотипов, так и структура фармакогенетических заключений, тип рекомендованной коррекции терапии и степень фактического следования рекомендациям. В настоящем исследовании высокая доля случаев полного соответствия терапии фармакогинетическим рекомендациям в основной группе указывает на то, что вмешательство действительно было реализовано в клинической практике, а не ограничилось формальным предоставлением генетической информации.

Интерпретация результатов исследования

Фармакокинетическое объяснение полученных результатов представляется правдоподобным, хотя не исчерпывает всех возможных механизмов. Одним из важных факторов является межиндивидуальная вариабельностью активности ферментов CYP2C19 и CYP3A4/5, влияющая на экспозицию отдельных бензодиазепинов и противосудорожных препаратов. Данные Т.Т. Но и соавт. [9] о влиянии CYP2C19 на клиническое применение диазепама при СОА поддерживают такую интерпретацию. Вместе с тем в настоящем исследовании основным бензодиазепином был Феназепам®, а диазепам применяли эпизодически. Поэтому наблюдаемый эффект нельзя сводить только к CYP2C19-зависимому метаболизму диазепама. Более вероятно, что клинический результат отражает совокупное влияние фармакогенетического заключения на выбор препарата, его стартовую дозу, осторожность титрования и готовность врача раньше корректировать потенциально рискованные комбинации препаратов.

По сравнению с ранее проведённым нами исследованием пациентов с острым алкогольным галлюцинозом [10], где фармакогенетическое сопровождение в большей степени влияло на безопасность терапии, в данной работе получены преимущества по переносимости лечения и ранней клинической динамике. Вероятным объяснением является сама клиническая ситуация: при СОА, осложнённом судорожными приступами, медикаментозная нагрузка в первые сутки лечения обычно выше, а диапазон между недостаточной терапией и избыточной седацией уже. В таких условиях индивидуализация лечения может положительно влиять не только на частоту нежелательных реакций, но и на скорость стабилизации состояния.

Ограничения исследования

Ограничения, связанные с выборкой: главными ограничениями исследования являются его одноцентровой характер и небольшой размер выборки. При *n*=60 пациентов исследование могло выявить различия по непрерывным показателям и относительно частым исходам, но не имело достаточной мощности для оценки редких событий, таких как повторные судорожные приступы, развитие алкогольного делирия, тяжёлые нежелательные реакции или летальные исходы.

Ограничения, связанные с сопоставимостью групп: лечащие врачи основной группы получали содержательное фармакогенетическое заключение и могли учитывать его не только формально, но и в более широком клиническом смысле. Поэтому нельзя полностью исключить влияние поведенческого компонента, то есть тот факт, что при наличии индивидуального заключения врач относится более внимательно к дозированию и безопасности терапии. Использование заключений одинакового формата в обеих группах и оценка исходов вслепую

снизили вероятность такого влияния, но не устранили его полностью.

Ограничения, связанные с показателями исследования: шкала CIWA-Ar предполагает экспертную оценку ряда субъективных симптомов, что создаёт потенциальную вариабельность между оценщиками. Порог клинической стабилизации в настоящем исследовании принят ⩽8 в соответствии с оригинальной шкалой [3] и широко используется в исследованиях СОА, однако его клиническая значимость применительно к пациентам с СОА, осложнённым судорожными приступами, не была верифицирована независимо.

Ограничения, связанные с методами измерения: фармакогенетическая панель включала преимущественно фармакокинетические маркеры и не охватывала фармакодинамические варианты, потенциально связанные с чувствительностью к седативным, противосудорожным и анксиолитическим эффектам препаратов. Кроме того, фармакологический профиль основного бензодиазепина в исследовании — Феназепама® — характеризуется менее развитой доказательной базой фармакогенетических рекомендаций, чем у диазепама. Использование фиксированной лабораторной панели, разработанной в рамках единой системы поддержки принятия клинических решений, отражает реальную клиническую практику, однако будущие исследования должны уточнить, какие именно маркеры вносят основной вклад в клинический эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В пилотном рандомизированном исследовании фармакогенетическое сопровождение терапии пациентов с синдромом отмены алкоголя, осложнённым судорожными приступами, связано с меньшей суммарной тяжестью симптомов отмены в первые 72 часа лечения, более ранней клинической стабилизацией и меньшей частотой клинически значимых нежелательных явлений. Наиболее убедительным представляется результат, связанный с повышением безопасности лечения, что соответствует фармакокинетической природе использованной панели. С учётом малого размера выборки и одноцентрового дизайна результаты следует рассматривать как предварительные. Вместе с тем полученные данные обосновывают проведение более крупного многоцентрового исследования для оценки вклада отдельных генетических маркеров, клинической значимости различий по шкале CIWA-Ar и экономической целесообразности внедрения такого фармакогенетического подхода в стационарную наркологическую практику.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. В.Ю. Скрябин — определение концепции, разработка методологии, работа с данными, пересмотр и редактирование рукописи; С.И. Соколова — разработка методологии, работа с данными, написание черновика рукописи; В.А. Иванченко, А.А. Мацкевич — работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи; А.В. Масякин — определение концепции, разработка методологии, валидация, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ», протокол № 6 от 09.06.2025. До включения в исследование все участники подписали добровольное информированное согласие на участие.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими организациями), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При проведении исследования и создании настоящей статьи авторы не использовали ранее полученные и опубликованные сведения (данные, текст, иллюстрации).

Доступ к данным. Авторы сообщают, что все данные представлены в статье и приложениях к ней.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали один внешний рецензент, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: V.Yu. Skryabin: conceptualization, methodology, data curation, writing—review & editing; S.I. Sokolova: methodology, data curation, writing—original draft; V.A. Ivanchenko, A.A. Matskevich: data curation, formal analysis, writing—original draft; A.V. Masyakin: conceptualization, methodology, validation, writing—review & editing. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: This study was approved by the Local Ethics Committee of the Moscow Research and Practical Centre for Narcology of the Moscow Department of Health (Minutes No. 6, dated June 9, 2025). All participants provided written informed consent to participate in the study.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously obtained or published material (text, images, or data) was used in this study or article.

Data availability statement: All data obtained in this study are available in the article.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer-review: This article was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer-review process involved one external reviewer, a member of the Editorial Board, and the in-house science editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Schuckit MA. Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens). *N Engl J Med*. 2014;371(22):2109–2113. doi: 10.1056/NEJMra1407298 EDN: UQLZKR
2. Kádár BK, Gajdics J, Pribék IK, et al. Characterization of alcohol-related seizures in withdrawal syndrome. *Epilepsia Open*. 2024;9(2):679–688. doi: 10.1002/epi4.12906 EDN: UPXIXQ
3. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, et al. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict*. 1989;84(11):1353–1357. doi: 10.1111/j.1360-0443.1989.tb00737.x
4. Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(3):CD005063. doi: 10.1002/14651858.CD005063.pub3
5. Barrons R, Roberts N. The role of carbamazepine and oxcarbazepine in alcohol withdrawal syndrome. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(2):153–167. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01098.x
6. Eyer F, Schreckenberg M, Hecht D, et al. Carbamazepine and valproate as adjuncts in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a retrospective cohort study. *Alcohol Alcohol*. 2011;46(2):177–184. doi: 10.1093/alcalc/agr005
7. Bousman CA, Maruf AA, Marques DF, et al. The emergence, implementation, and future growth of pharmacogenomics in psychiatry: a narrative review. *Psychol Med*. 2023;53(16):7983–7993. doi: 10.1017/S0033291723002817 EDN: KEONMX
8. Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A genotypes and serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;114(1):51–68. doi: 10.1002/cpt.2903 EDN: RYMHHL
9. Ho TT, Noble M, Tran BA, et al. Clinical impact of the CYP2C19 gene on diazepam for the management of alcohol withdrawal syndrome. *J Pers Med*. 2023;13(2):285. doi: 10.3390/jpm13020285 EDN: UJDLAI
10. Skryabin V, Masyakin A, Pozdniakov S, et al. Optimizing antipsychotic therapy in acute alcoholic hallucinosis through pharmacogenetic testing. *Addicta: The Turkish Journal of Addictions*. 2024;11(3):374–377. doi: 10.5152/ADDICTA.2024.24224 EDN: NWNQUE
11. Lingjaede O, Ahlfors UG, Bech P, et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1987;334:1–100. doi: 10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x

ОБ АВТОРАХ

***Скрябин Валентин Юрьевич,** канд. мед. наук;
адрес: Россия, 109390, Москва, ул. Люблинская, д. 37/1;
ORCID: 0000-0002-4942-8556;
eLibrary SPIN: 4895-5285;
e-mail: sardonios@yandex.ru

Соколова Светлана Игоревна;
ORCID: 0009-0005-7352-4686;
eLibrary SPIN: 1871-6615;
e-mail: sokolova.sveta5@mail.ru

Иванченко Валентина Александровна;
ORCID: 0009-0000-1762-9268;
eLibrary SPIN: 7415-9114;
e-mail: v.ivanchenko.mnpcn@rambler.ru

Мацкевич Алла Антоновна;
ORCID: 0009-0003-4730-6314;
eLibrary SPIN: 2907-2130;
e-mail: a.matskevich.mnpcn@rambler.ru

Масякин Антон Валерьевич;
ORCID: 0000-0002-9614-7343;
eLibrary SPIN: 8427-5025;
e-mail: sardonios@mail.ru

AUTHOR INFO

***Valentin Yu. Skryabin,** MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 37/1 Lyublinskaya st, Moscow, Russia, 109390;
ORCID: 0000-0002-4942-8556;
eLibrary SPIN: 4895-5285;
e-mail: sardonios@yandex.ru

Svetlana I. Sokolova;
ORCID: 0009-0005-7352-4686;
eLibrary SPIN: 1871-6615;
e-mail: sokolova.sveta5@mail.ru

Valentina A. Ivanchenko;
ORCID: 0009-0000-1762-9268;
eLibrary SPIN: 7415-9114;
e-mail: v.ivanchenko.mnpcn@rambler.ru

Alla A. Matskevich;
ORCID: 0009-0003-4730-6314;
eLibrary SPIN: 2907-2130;
e-mail: a.matskevich.mnpcn@rambler.ru

Anton V. Masyakin;
ORCID: 0000-0002-9614-7343;
eLibrary SPIN: 8427-5025;
e-mail: sardonios@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn712959 EDN: TTUKNJ

In silico изучение особенностей молекулярного взаимодействия мезокарба с дофаминовым транспортёром

Н.В. Петухова[1,2], Д.С. Буг[1,2], И.А. Черепанов[3], И.М. Суханов[1,4]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

[2] Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

[3] Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия;

[4] Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Дофаминергическая дисфункция — один из элементов патогенеза многочисленных психических и неврологических расстройств, включая болезнь Паркинсона, химические аддикции, депрессию и синдром дефицита внимания с гиперактивностью. Ингибиторы дофаминового транспортёра десятилетиями применяют в терапии таких состояний, причём особый интерес представляют ингибиторы, которые сочетают клиническую эффективность с низким риском развития аддикции. Одним из многообещающих кандидатов является мезокарб — оригинальный психостимулятор, разработанный в 1971 году в СССР. Однако молекулярный механизм стимулирующего действия мезокарба в настоящее время изучен недостаточно.

Цель исследования — *in silico* охарактеризовать взаимодействие мезокарба с дофаминовым транспортёром на молекулярном уровне.

Методы. Проведены моделирование молекулярной динамики (500 нс), докинг по протоколу Induced-Fit и *in silico* сайт-специфический мутагенез.

Результаты. Мезокарб стабильно связывается с ортостерическим сайтом S1/S2 дофаминового транспортёра, проявляет более высокое сродство к мишени в открытой внутрь конформации, сохраняет водородную связь Asp79–Tyr156 и демонстрирует профиль взаимодействий, сходный с модафинилом[ф].

Заключение. Полученные *in silico* характеристики молекулярного взаимодействия мезокарба с дофаминовым транспортёром позволяют предположить, что данная молекула относится к «атипичным» модафинилподобным ингибиторам.

Ключевые слова: психофармакология; мезокарб; «атипичные» ингибиторы дофаминового транспортёра; молекулярная динамика.

Как цитировать

Петухова Н.В., Буг Д.С., Черепанов И.А., Суханов И.М. In silico изучение особенностей молекулярного взаимодействия мезокарба с дофаминовым транспортёром // Психофармакология и биологическая наркология. 2026. Т. 17, № 2. С. 107–118. DOI: 10.17816/phbn712959 EDN: TTUKNJ

[ф] лекарственное средство не зарегистрировано на территории РФ.

Рукопись получена: 11.06.2026 **Рукопись одобрена:** 24.07.2026 **Опубликована online:** 21.09.2026

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2026

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn712959 EDN: TTUKNJ

In Silico Investigation of the Molecular Interactions Between Mesocarb and the Dopamine Transporter

Natalia V. Petukhova[1,2], Dmitrii S. Bug[1,2], Ilya A. Cherepanov[3], Ilya M. Sukhanov[1,4]

[1] I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;
[3] Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;
[4] Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

***BACKGROUND*:** Dopaminergic dysfunction is one of the elements of the pathogenesis of numerous psychiatric and neurological disorders, including Parkinson's disease, chemical addictions, depression, and attention deficit hyperactivity disorder. Dopamine transporter inhibitors have been used for decades in the treatment of such conditions, with particular interest in inhibitors that combine clinical efficacy with a low risk of addiction. One of the promising candidates is mesocarb—an original psychostimulant developed in 1971 in the USSR. However, the molecular mechanism of its stimulating action is currently insufficiently studied.

***AIM*:** To characterize the interaction of mesocarb with the dopamine transporter at the molecular level *in silico*.

***METHODS*:** Molecular dynamics simulation (500 ns), docking using the Induced-Fit protocol, and in silico site-directed mutagenesis were performed.

***RESULTS*:** The results indicate that mesocarb stably binds to the orthosteric site S1/S2 of the dopamine transporter, exhibits higher affinity for the transporter in the inward-open conformation, preserves the hydrogen bond Asp79–Tyr156, and demonstrates an interaction profile similar to modafinil[φ].

***CONCLUSION*:** The characteristics obtained *in silico* of the molecular interaction of mesocarb with the dopamine transporter allow us to suggest that this molecule belongs to "atypical" modafinil-like inhibitors of the dopamine transporter.

Keywords: psychopharmacology; mesocarb; "atypical" inhibitors of the dopamine transporter; molecular dynamics.

To cite this article
Petukhova NV, Bug DS, Cherepanov IA, Sukhanov IM. *In Silico* Investigation of the Molecular Interactions Between Mesocarb and the Dopamine Transporter. *Psychopharmacology and Addiction Biology*. 2026;17(2):107–118. DOI: 10.17816/phbn712959 EDN: TTUKNJ

Received: 11.06.2026 **Accepted:** 24.07.2026 **Published online:** 21.09.2026

ECO•VECTOR
The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2026

ОБОСНОВАНИЕ

Дофамин — один из ключевых нейромедиаторов центральной нервной системы. Дофаминовая система непосредственно участвует в регулировании таких жизненно важных функций, как двигательный контроль, пищевое поведение, эмоциональные реакции, процессы подкрепления, цикл сон–бодрствование, когнитивные функции (память, внимание и обучение) [1]. Неудивительно, что дофаминергическая дисфункция является элементом патогенеза многочисленных психических (шизофрении, депрессии, аддикций и синдрома дефицита внимания и гиперактивности) и неврологических расстройств (болезни Паркинсона, болезни Хантингтона и синдрома Туретта) [2]. Основными фармакологическими мишенями в дофаминовой системе являются рецепторы, транспортёры, включая дофаминовый транспортёр (ДАТ), и ферменты, контролирующие катаболизм дофамина. ДАТ избирательно экспрессируется в клеточной мембране дофаминергических нейронов и играет основную роль в контроле внеклеточного уровня дофамина в полосатом теле [3]. О высокой функциональной значимости ДАТ свидетельствует эволюционная консервативность его ортостерических сайтов связывания: результаты *in silico* исследований свидетельствуют, что транспортёры человека и *Danio rerio* образуют комплексы с общими лигандами, включая фонтурацетам, мезокарб и CE-123 [4]. Фармакологическое ингибирование ДАТ повышает уровень внеклеточного дофамина. Ингибиторы ДАТ (иДАТ) десятилетиями использовали для контроля массы тела у пациентов с нарушениями пищевых привычек (благодаря анорексигенным свойствам этих соединений), лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности, снижения дневной сонливости при нарколепсии, а также в качестве антидепрессантов и средств противорецидивной терапии при отказе от табакокурения. В настоящее время иДАТ рассматривают как многообещающую группу препаратов для лечения когнитивных нарушений [5], а также симптоматической терапии апатии [6], болезни Паркинсона [7] и расстройств, связанных с употреблением психостимуляторов [8].

В 70-х годах XX века в СССР разработано несколько оригинальных психостимуляторов: мезокарб, фепрозидин◊ и фонтурацетам (рис. 1). Наиболее интересным из них представляется мезокарб. Препарат синтезирован и охарактеризован в 1971 году группой фармакологов и химиков во главе с профессором Михаилом Давыдовичем Машковским [9]. Первоначально мезокарб использовали в качестве боевого психостимулятора в Вооружённых силах СССР и РФ, в том числе во время Афганской и Первой чеченской войн. В гражданской медицине его применяли для фармакологической коррекции астении и апатии у пациентов различного терапевтического профиля. В настоящее время компания Melior Pharmaceuticals (Пенсильвания, США) разрабатывает мезокарб в качестве препарата для лечения дискинезий при болезни Паркинсона (завершена II фаза клинических испытаний) и нарушений сна (на доклинической стадии).

Молекулярный механизм стимулирующего действия мезокарба в настоящее время изучен недостаточно. В 1999 году установлено, что мезокарб повышает внеклеточный уровень дофамина [10], а в 2011 году это соединение идентифицировали как селективный иДАТ [11]. Однако известно, что иДАТ могут связываться не только с ортостерическим, но и с аллостерическим сайтом молекулярной мишени, а также нередко обладают конформационной селективностью [12]. В единственной публикации, посвящённой этому вопросу, показано, что мезокарб является негативным аллостерическим модулятором ДАТ и стабилизирует транспортный белок в открытом внутрь конформационном состоянии [13]. Основываясь на этих данных, мы решили детально изучить молекулярное взаимодействие мезокарба с ДАТ, используя моделирование молекулярной динамики, аналогично исследованию S. Aggarwal и соавт. [13], чтобы выявить и описать взаимосвязь между молекулярно-структурными характеристиками комплекса ДАТ–мезокарб и соответствующим фармакологическим эффектом.

Цель исследования — *in silico* охарактеризовать взаимодействие мезокарба с дофаминовым транспортёром на молекулярном уровне.

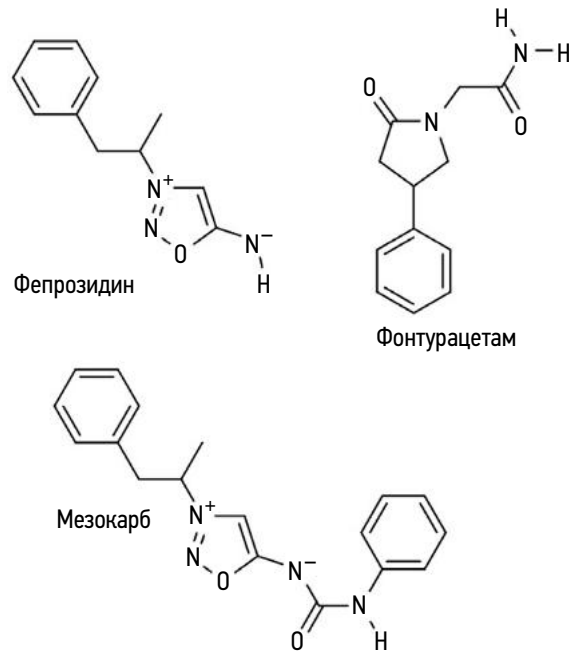


Рис. 1. Формулы известных отечественных ингибиторов дофаминового транспортёра: фепрозидин включён в перечень веществ, подлежащих предметно-количественному учёту на территории Российской Федерации.

Fig. 1. Formulas of well-known Russian dopamine transporter inhibitors: feprozidine is included in the list of substances requiring subject-quantitative accounting in the Russian Federation.

◊ лекарственное средство включено в перечень веществ, подлежащих предметно-количественному учёту на территории РФ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено *in silico* исследование взаимодействия мезокарба с ДАТ человека в различных конформационных состояниях. Выборка сформирована на основе последовательностей из открытых баз данных (NCBI RefSeq, Ensembl, RCSB PDB) и включает целевые биологические последовательности и их пространственные структуры.

Условия проведения исследования

Исследование проведено в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия.

Продолжительность исследования

Исследование проводили с января по май 2025 года.

Исходы исследования

Для отбора поз, полученных в результате докинга, оценивался показатель XP GlideScore.

Для оценки стабильности комплексов рассчитывали значения среднеквадратичных флуктуаций (root mean square fluctuation, RMSF) и среднеквадратичного отклонения (root mean square deviation, RMSD) белка и лиганда.

Аффинность мезокарба к ДАТ человека в разных конформационных состояниях определяли по среднему значению свободной энергии связывания, рассчитанной по методу MM/GBSA (Molecular Mechanics Generalized Born Surface Area).

Расстояние между атомами в ангстремах оценивали для определения образования связей между ними.

Методы регистрации исходов

Моделирование открытого наружу и открытого внутрь конформационного состояния дофаминового транспортёра

Открытое наружу состояние (outward-open, OFstate) моделировали на основе гомологии с рентгеноструктурной моделью ДАТ *Drosophila melanogaster* (PDB ID 4M48). В финальную модель, включающую аминокислотные остатки с Q58 по D600 и лиганд (нортриптилин[φ]), добавили два иона (Na^+ и Cl^-); N- и C-концевые участки (аминокислоты 1–57 и 601–620) перенесли из модели AlphaFold (AF-Q01959-F1-model_v4) и добавили с помощью инструмента Designer в программе Maestro (Schrödinger, США) [14]. Качество смоделированной внеклеточной петли EL2 (extracellular loop 2) оценивали в соответствии с ранее установленными критериями: остатки Glu396, His193 и His375 располагались в радиусе 5 Å от Zn^{2+}, а Asp206 из петли EL2 — в пределах 6 Å [15]. Пространственные противоречия были минимизированы в области вокруг введённого иона цинка, в результате чего между белком и Zn^{2+} образовалось три связи. В качестве шаблона для гомологичного моделирования ДАТ в открытом внутрь конформационном состоянии (inward-open, IFstate) использовали структуру PDB 6DZZ транспортёра серотонина человека. Оба лиганда из исходной структуры (нортриптилин[φ] для OFstate конформации и ибогаин для IFstate) включили в финальную модель, состоящую из аминокислот 58–600; N- и C-концевые участки перенесли из модели AF-Q01959-F1-model_v4 и сшили с помощью инструмента Designer в Maestro.

Качество обеих белковых структур проверяли с помощью встроенного модуля программ Protein Preparation Wizard (Maestro, Schrödinger, США) [16]. На этом этапе выявляли и устраняли проблемы, связанные с недопустимыми типами атомов (отсутствием водорода, неправильным количеством связей), альтернативными положениями, пространственными противоречиями и другими отклонениями; назначали порядки связей и добавляли недостающие атомы водорода. Отсутствующие петли и боковые цепи восстанавливали с помощью модуля Prime (Maestro, Schrödinger, США) [17, 18]. Все возможные состояния протонирования генерировали с использованием программы Epik (Maestro, Schrödinger, США) с сохранением параметров по умолчанию (pH 7,0±2,0) [19]. Полученные модели белковых молекул не содержали ошибок и соответствовали требованиям качества.

Подготовка лигандов

Структура мезокарба получена из базы данных соединений PubChem (CID 9551611) и дополнительно подготовлена с помощью модуля LigPrep (Maestro, Schrödinger, США). Данный инструмент позволяет создавать высококачественные трёхмерные структуры малых молекул, генерировать различные состояния ионизации, стереоизомеры и кольцевые конформации, а также исключать молекулы по заданным критериям. Геометрию мезокарба оптимизировали с использованием силового поля OPLS4 (Optimized Potentials for Liquid Simulations; Schrödinger, США) [20], а возможные состояния ионизации рассчитывали при pH 7,0±2,0 с помощью модуля Epik [19]. После обессоливания получены таутомеры и стереоизомеры, описывающие все возможные варианты хиральности (до 32 конформаций на лиганд).

Докинг по протоколу Induced-Fit

Ортостерический сайт S1/S2, расположенный в центре пути транслокации, служит первичной областью связывания как для дофамина, так и для большинства иДАТ [21–23]. В обоих конформационных состояниях белка сайт S1/S2 связан с лигандами из исходных кристаллических структур: нортриптилином[φ] — в OFstate состоянии и ибогаином — в IFstate.

С помощью инструмента Glide (Maestro, Schrödinger, США) [24] в непосредственной близости от места связывания

[φ] лекарственное средство не зарегистрировано на территории РФ.

ко-кристаллизованного лиганда была размещена кубическая рецепторная сетка, центр которой совместили с центром тяжести лиганда. При генерации сетки использовали следующие параметры: коэффициент масштабирования ван-дер-ваальсовых сил — 1,0, ограничение заряда — 0,25; использовали исходные частичные заряды, рассчитанные с применением силового поля OPLS4 [20]. Докинг проводили для лигандов размером менее 20 Å.

Докинг мезокарба выполняли внутри ячейки рецепторной сетки по протоколу Induced-Fit. Для атомов рецептора и лиганда коэффициент масштабирования ван-дер-ваальсовых радиусов был установлен равным 0,5; ограничение частичного заряда составило 0,15 при использовании исходных частичных зарядов. Параметры докинга включали: стандартный протокол генерации поз с выборкой кольцевых конформаций; докинг в Glide без ограничений (constraints); обработку с помощью Prime с оптимизацией боковых цепей в пределах 5 Å от поз лиганда.

Ре-докинг для 20 лучших структур проводили в режиме повышенной точности (extra precision, XP) [25] в пределах энергетического окна 30,0 ккал/моль. В качестве контрольных лигандов использовали структуры кокаина[⊗] (иДАТ с предполагаемой селективностью к OFstate состоянию), дофамина (эндогенный субстрат ДАТ) и модафинила[φ] (иДАТ с предполагаемой селективностью к IFstate конформации), полученные с помощью LigPrep. Позы с наилучшим значением XP GlideScore отбирали для последующего моделирования молекулярной динамики; в обоих случаях докинга, то есть для OFstate и IFstate состояний белка, наилучшие показатели продемонстрировал (R)-энантиомер мезокарба.

Моделирование молекулярной динамики

Моделирование молекулярной динамики выполняли с использованием пакета Desmond (Maestro, Schrödinger, США) [26]. Систему настраивали в утилите System Builder (Maestro, Schrödinger, США) со следующими параметрами: модель воды TIP3P [27]; буферное расстояние в ромбической ячейке — 10 Å; расчётное количество ионов Na^+/Cl^- добавляли для балансировки заряда и случайным образом распределяли в системе для нейтрализации сольватированной среды. Для имитации физиологических условий дополнительно вносили NaCl до конечной концентрации 0,15 М. Модель клеточной мембраны в конфигурации POPC (300 K) размещали при помощи System Builder в соответствии с расположением спиралей белковой молекулы.

Симуляцию молекулярной динамики проводили в периодических граничных условиях в изобарически-изотермическом ансамбле с использованием параметров силового поля OPLS4 [20]. Температуру (300 K) и давление (1 атм) поддерживали с помощью термостата Нозе–Гувера и изотропного масштабирования [28]. Перед основной симуляцией систему релаксировали согласно стандартному протоколу Maestro, включающему два этапа минимизации (с ограничениями и без) и четыре этапа молекулярной динамики с постепенным ослаблением ограничений. Симуляцию проводили в течение 500 нс с записью конфигураций траектории (кадров) каждые 125 пс.

Отчёт о результатах моделирования получали с помощью программ Simulation Quality Analysis (SQA) и Simulation Interaction Diagram (SID), входящих в модуль Desmond. Далее SID использовали для расчёта среднеквадратичных флуктуаций (root mean square fluctuation, RMSF) и среднеквадратичного отклонения (root mean square deviation, RMSD) белка и лиганда, а также для анализа взаимодействий в комплексе и расчёта временной шкалы контактов лиганда с аминокислотными остатками ДАТ. Для расчёта RMSD конкретных выборок атомов остовы белковых молекул выравнивали относительно исходного референсного кадра. Для расчёта RMSD белка отбирали Cα-атомы, атомы остова, а также все атомы, кроме водорода. RMSD лиганда указывает на стабильность лиганда по отношению к белку и его связывающему карману. Для вычисления энергий связывания лиганда на протяжении всей траектории молекулярной динамики использовали скрипт thermal_mmgbsa.py, входящий в пакет Desmond и реализующий метод MM/GBSA [29, 30]. Свободную энергию связывания (ΔG_{bind}) рассчитывали по формуле:

$$\Delta G_{bind} = E_{комплекса} - E_{лиганда} - E_{рецептора}, \quad (1)$$

где $E_{комплекса}$, $E_{лиганда}$ и $E_{рецептора}$ — энергетические величины, полученные в Prime MM/GBSA для оптимизированного комплекса, свободного лиганда и свободного рецептора, соответственно. Расчёт MM/GBSA проводили с шагом 50 кадров, исключая молекулы воды, но сохраняя мембрану.

In silico сайт-специфический мутагенез

Для оценки влияния конкретных аминокислот на связывание осуществляли сайт-специфический мутагенез комплекса ДАТ–лиганд в OFstate конформации с использованием инструмента Residue Scanning пакета BioLuminate (Maestro, Schrödinger, США) [31]. Определяли изменения в стабильности комплекса и аффинности связывания с уточнением структуры белка на основе выборки Cβ-атомов. Полученные значения ΔG_{bind} (в ккал/моль), стабильности структуры и сродства интерпретировали следующим образом: отрицательные значения, превышающие по модулю 3 ккал/моль (абсолютные значения менее –3 ккал/моль), расценивали как значимое улучшение связывания; положительные значения более 3 ккал/моль — как значимое снижение сродства по сравнению с исходным комплексом.

[⊗] оборот вещества запрещён на территории РФ.

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn712959

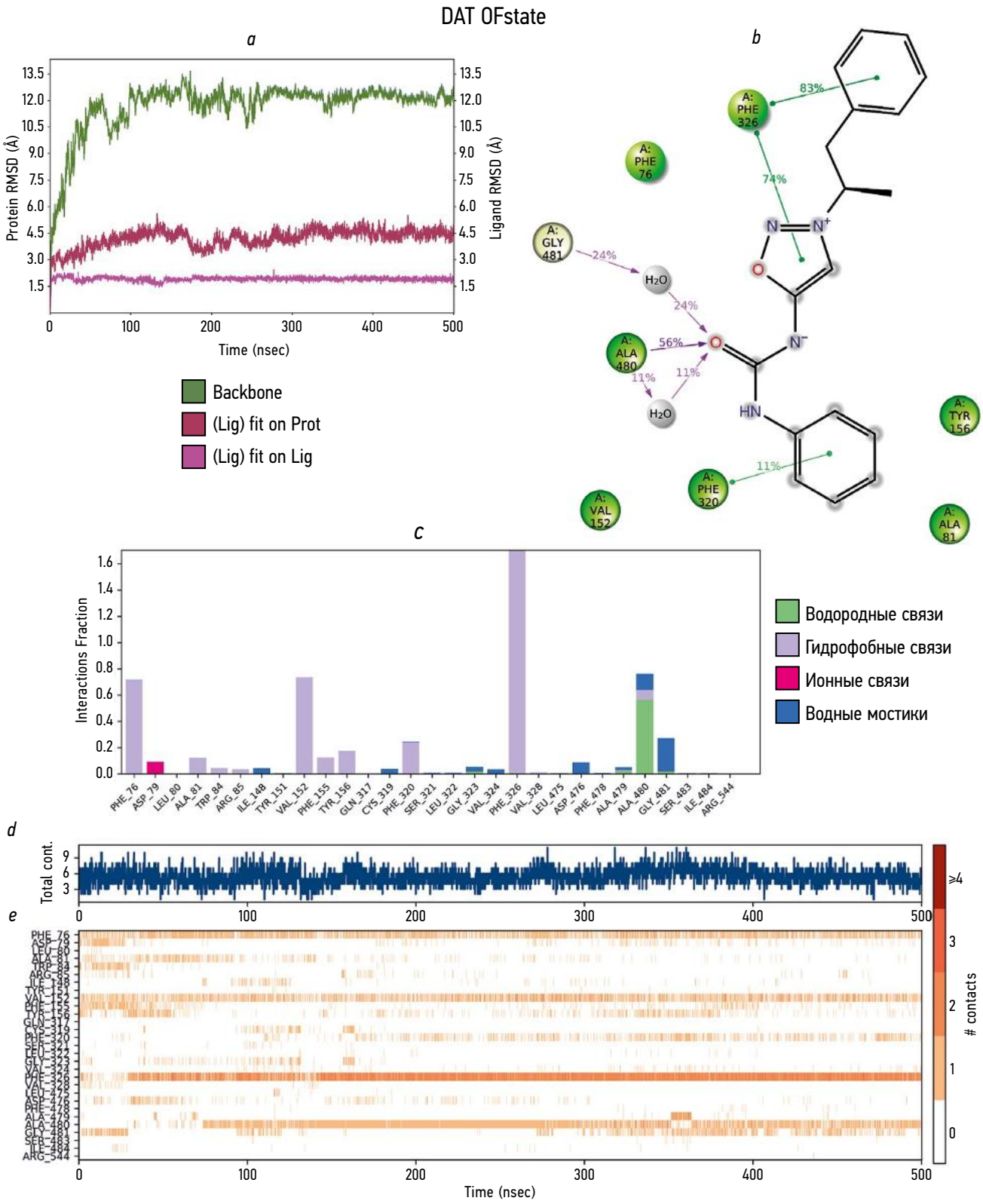


Рис. 2. Результаты симуляции молекулярной динамики комплексов дофаминовый транспортёр–мезокарб в течение 500 нс: *a* — среднеквадратичное отклонение (root mean square deviation, RMSD), левая ось Y — RMSD белка, правая ось Y — RMSD лиганда: зелёный — RMSD остова, бордовый — график «Lig fit Prot», показывает RMSD атомов лиганда (кроме водорода) после выравнивания белково-лигандного комплекса по остову референсного кадра, розовый — график «Lig fit Lig», демонстрирует RMSD лиганда, измеренного относительно его конформации на референсном кадре; *b* — схема взаимодействий атомов лиганда с аминокислотными остатками белка-транспортёра, включает только те контакты, которые существовали более 10% времени симуляции; *c* — диаграмма взаимодействий (контактов) между белком-транспортёром и лигандом, по оси Y — доля времени, в течение которого сохранялось каждое конкретное взаимодействие, нормированная по времени симуляции; *d* — временная шкала взаимодействий (контактов), включающих водородные связи, гидрофобные и ионные связи, водные мостики, по оси Y — общее количество специфических контактов белка-транспортёра с лигандом в ходе симуляции (500 нс); *e* — аминокислотные остатки белка-транспортёра, взаимодействующие с лигандом в каждом кадре траектории молекулярной динамики.

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn712959

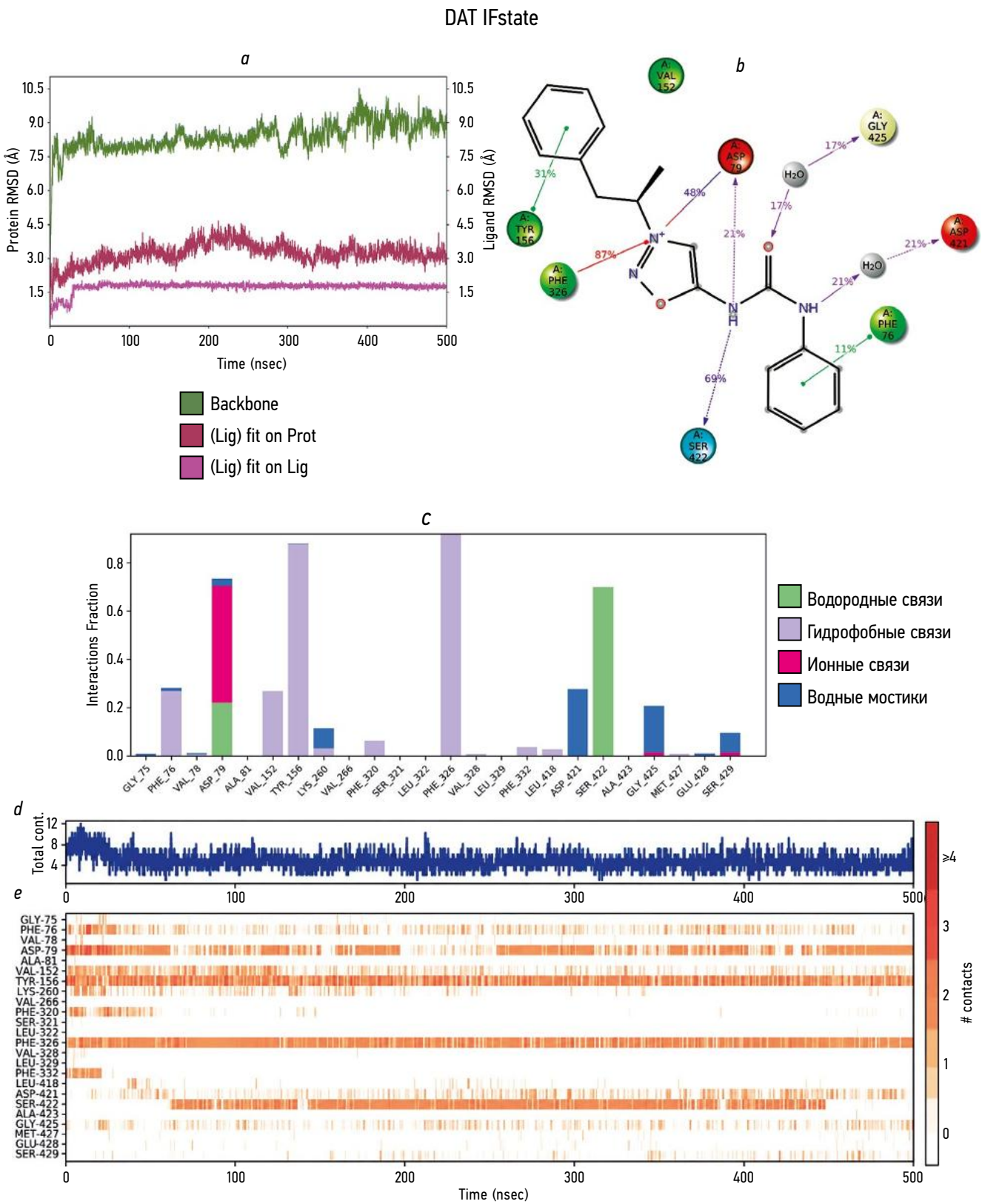


Fig. 2. Results of a 500-ns molecular dynamics simulation of dopamine transporter–mesocarb complexes: *a*, root mean square deviation (RMSD); the left Y-axis represents protein RMSD; the right Y-axis represents ligand RMSD: green, backbone RMSD; burgundy, "Lig fit Prot" plot showing the RMSD of ligand heavy atoms (excluding hydrogens) after aligning the protein–ligand complex to the backbone of the reference frame; pink, "Lig fit Lig" plot demonstrating the ligand RMSD measured relative to its conformation in the reference frame; *b*, interaction map of the ligand atoms with the amino acid residues of the transporter protein, including only those contacts that persisted for more than 10% of the simulation time; *c*, interaction (contact) diagram between the transporter protein and the ligand; the Y-axis shows the fraction of simulation time during which each specific interaction was maintained, normalized to the total simulation time; *d*, a timeline representation of the interactions and contacts (H-bonds, Hydrophobic, Ionic, Water bridges), showing the total number of specific contacts the protein makes with the ligand over the course of the trajectory (500 ns); *e*, amino acid residues of the transporter protein interacting with the ligand in each frame of the molecular dynamics trajectory.

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn712959

РЕЗУЛЬТАТЫ

Получены полноатомные модели ДАТ в состояниях OFstate и IFstate. Лиганды, молекула холестерина и ионы Na^+/Cl^- в обоих состояниях, а также молекула додецил-β-D-мальтозида в состоянии IFstate были сохранены в моделях для последующих симуляций молекулярной динамики. Для определения участков траектории молекулярной динамики, на которых можно ожидать перехода лиганда от сайтов S1/S2 к аллостерическому участку связывания, проведён сравнительный анализ аминокислотного состава известных сайтов связывания ДАТ для различных лигандов [32]. Большинство аминокислот, составляющих участки S1 и S2, являются общими для обоих сайтов (остатки 79, 81, 149, 152, 153, 155/156, 320, 321/323, 326, 422, 423, 426, 427), тогда как аллостерический участок расположен гораздо ближе к внеклеточным воротам (остатки 80, 81, 84, 85, 88, 155, 156, 159, 384, 285, 465, 466, 472-477, 480, 544, 547-549, 550, 551, 555, 556, 560, 564) [32].

Лиганд из исходной модели использовали для приготовления рецепторной сетки, после чего докинг по протоколу Induced-Fit выполняли в ортостерическом связывающем кармане сайта S1/S2 [32]. Позы с наилучшими значениями XP GlideScore в состояниях OFstate и IFstate (–12,36 и –11,83 ккал/моль соответственно) отобраны для дальнейшей симуляции молекулярной динамики. Визуальный осмотр всех сгенерированных поз подтвердил репрезентативность отобранных.

Симуляция молекулярной динамики в течение 500 нс продемонстрировала стабильность комплексов ДАТ–мезокарб в обоих конформационных состояниях белка (рис. 2). Важно отметить, что мезокарб не покидал карман сайта S1/S2 в течение всей симуляции.

Интерфейс взаимодействия ДАТ в конформации OFstate формировался преимущественно за счёт гидрофобных контактов. Остаток Phe326 стабилизировал бензольное и оксадиазольное кольца с одной стороны молекулы мезокарба посредством π–π-стекинга, тогда как Phe320 связывал другое бензольное кольцо лиганда. Кроме того, Ala480 образовывал водородную связь с атомом кислорода, находящимся в гидрофобном окружении (см. рис. 2). В IFstate конформации ДАТ обнаружен прочный солевой мостик между Asp79 и атомом азота оксадиазольного кольца. Тот же атом азота дополнительно взаимодействовал с Phe326 через π–катионную связь. Бензольные кольца удерживались остатками Phe76 и Tyr156 за счёт π–π-стекинга, Ser422 формировал водородную связь с атомом азота, а Gly425 образовывал водный мостик с атомом кислорода. Таким образом, характер взаимодействий ДАТ в состоянии IFstate существенно отличался от такового в OFstate.

Рассчитанное по методу MM/GBSA среднее значение свободной энергии связывания (ΔG_{bind}) для мезокарба с ДАТ в конформации IFstate почти вдвое больше по модулю, чем в OFstate и составило –45,2 ккал/моль и –27,7 ккал/моль соответственно, после цикла моделирования молекулярной динамики продолжительностью 500 нс. Проанализирована динамика водородной связи Asp79–Tyr156 в стабильных интервалах траекторий молекулярной динамики ДАТ в OFstate и IFstate. Для анализа выбраны следующие интервалы: OFstate — 30–500 нс, IFstate — 100–500 нс. Водородная связь между Asp79 и Tyr156 сохранялась в течение 97,0% (OFstate) и 89,4% (IFstate) выбранного отрезка времени.

Для определения того, связывается ли мезокарб преимущественно с ДАТ в конфигурации IFstate или OFstate, в белковую молекулу внедрили две известные мутации, смещающие конформационное равновесие транспортёра: Tyr156Phe — равновесие смещается в сторону OFstate, и Tyr335Ala — в сторону IFstate [33–35]. Чтобы проанализировать влияние этих мутаций на связывание мезокарба, проведён сайт-специфический мутагенез ДАТ в состоянии OFstate. В качестве контроля использовали кокаин[⊗]. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии различий в аффинности между кокаином[⊗] и мезокарбом: сила связывания обеих молекул почти одинаково снижалась при введении каждой из мутаций. Однако влияние на стабильность комплексов существенно отличалось: мутация Tyr156Phe не влияла на комплекс ДАТ–кокаин[⊗], но значительно дестабилизировала комплекс ДАТ–мезокарб, тогда как замена Tyr335Ala нарушала стабильность комплекса с кокаином[⊗] при незначительном влиянии на комплекс с мезокарбом (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы в литературе активно обсуждают разделение иДАТ на «типичные» (например, кокаин[⊗] и амфетамин[⊗]) и «атипичные» (модафинил[φ],

Таблица 1. Влияние сайт-специфического мутагенеза дофаминового транспортёра в OFstate конформации на связывание лигандов
Table 1. Effect of site-specific mutagenesis of the dopamine transporter in the OF-state conformation on ligand binding

Мутация	ΔАффинность, ккал/моль		ΔСтабильность, ккал/моль	
	Кокаин[⊗]	Мезокарб	Кокаин[⊗]	Мезокарб
Tyr156Phe	9,87	10,74	7,45	33,32
Tyr335Ala	10,17	11,14	32,07	6,51

Примечание. [⊗] оборот вещества запрещён на территории Российской Федерации.

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn712959

бупропион[∅]) [12]. Считается, что использование «типичных» иДАТ ассоциировано с высоким риском развития аддикции, тогда как приём «атипичных» препаратов связан с низким риском злоупотребления [12]. В этой логике с клинической точки зрения предпочтительной является разработка именно «атипичных» иДАТ [33]. Молекулярной основой различий между ингибиторами двух категорий служат отличающиеся способы связывания и взаимодействия в комплексе ДАТ–лиганд [34, 36, 37]. «Типичные» соединения преимущественно связываются с ДАТ в OFstate состоянии, тогда как «атипичные» ингибиторы, как предполагают, в основном взаимодействуют с IFstate конформацией белка или индуцируют его переход из метастабильного состояния в закрытое [36].

Кроме того, благодаря недавнему обнаружению аллостерических сайтов связывания на переносчиках моноаминов, предсказано существование ещё одной группы лигандов, влияющих на ДАТ, — аллостерических модуляторов [38]. Подобно аллостерическим модуляторам рецепторов, такого рода лиганды могут либо усиливать функцию (положительные модуляторы), либо ослаблять её (негативные модуляторы) [38], при этом фармакодинамические эффекты негативных аллостерических модуляторов ДАТ полностью совпадают с таковыми иДАТ. Первый представитель этого класса соединений, KM82, описан в 2019 году [39]. Той же группой исследователей *in silico* для мезокарба показано аналогичное взаимодействие с аллостерическим сайтом связывания [13]. В ходе проведённого в настоящем исследовании моделирования молекулярной динамики ожидаемого перехода от сайта S1/S2 к аллостерическому сайту не произошло ни в одном из состояний ДАТ: отображение обнаруженных контактов на временной шкале оставалось стабильным, а связи в пределах ортостерических сайтов сохранялись на протяжении всего периода симуляции (500 нс; см. рис. 2). Этот результат контрастирует с данными S. Aggarwal и соавт. [13], которые наблюдали смещение мезокарба в аллостерический участок в течение цикла моделирования молекулярной динамики продолжительностью 300 нс, несмотря на использование тех же белковых моделей и того же начального участка для докинга, что и в нашем исследовании. Можно предположить, что ключевое расхождение результатов обусловлено рядом методических различий:

1. в нашей работе применён протокол Induced-Fit, позволяющий оптимизировать боковые цепи рецептора в радиусе 5 Å от лиганда, тогда как в исследовании S. Aggarwal и соавт. [13], судя по описанию, использовали стандартный жёсткий докинг без индуцированной подгонки; протокол Induced-Fit обеспечивает более физиологичную стартовую конформацию, что, вероятно, предотвращает артефактный уход лиганда в аллостерический карман;
2. мы использовали силовое поле OPLS4 [20], которое точнее описывает электростатические и ван-дер-ваальсовы взаимодействия для гетероциклических соединений, чем более ранние версии (OPLS2005 или CHARMM), применявшиеся S. Aggarwal и соавт. [13];
3. состав мембраны (POPC при 300 K) и ионная сила (0,15 M NaCl), использованные в нашей модели для имитации физиологических условий, могут отличаться от применённых S. Aggarwal и соавт. [13]; липидные среды и концентрации солей влияют на динамику белка и доступность аллостерического сайта;
4. в настоящей работе лиганд был тщательно подготовлен: сгенерированы все возможные таутомеры и состояния ионизации в модуле Epik при pH 7,0±2,0; возможные отличия в протонировании мезокарба могли существенно изменить его водородно-связывающие свойства;
5. важным фактором является стереоизомерная форма мезокарба, которая существенно влияет на ориентацию лиганда в связывающем кармане и его склонность к переходу в аллостерический участок; в ходе докинга наилучшие показатели XP GlideScore продемонстрировал (R)-энантиомер, который и использовали во всех последующих симуляциях, тогда как в работе S. Aggarwal и соавт. [13] стереоизомерная специфичность не обсуждается и не уточняется, какой именно энантиомер был выбран для расчётов;
6. проведённая симуляция (500 нс) на 67% длиннее, чем в работе S. Aggarwal и соавт. [13], однако за это время мы не наблюдали даже кратковременных переходов лиганда в аллостерический участок, вследствие чего маловероятно, что такой переход произойдёт при дальнейшем моделировании; кроме того, различные алгоритмы кластеризации и пороговые критерии контактов могут приводить к ложной регистрации «перехода», если лиганд лишь эпизодически касается аллостерического кармана.

Таким образом, стабильная позиция мезокарба в сайте S1/S2 в нашем исследовании обусловлена более тщательной подготовкой комплекса и подтверждена более длительной траекторией симуляции молекулярной динамики.

Важно подчеркнуть, что в настоящем исследовании мы не ограничились только моделированием молекулярной динамики, но также провели сайт-специфический мутагенез (Tyr156Phe, Tyr335Ala), использованный ранее для оценки конформационных предпочтений лигандов [33–35]. Полученные изменения стабильности комплекса (см. табл. 1) свидетельствуют, что мезокарб чувствителен к этим мутациям иным образом, чем кокаин[⊗]: мутация Tyr156Phe, смещающая равновесие в сторону OFstate, значительно дестабилизировала комплекс ДАТ–мезокарб, тогда как мутация Tyr335Ala, способствующая IFstate, почти не влияла на стабильность комплекса, что согласуется с нашим выводом о предпочтительности

[∅] в РФ лекарственное средство исключено из официального Регистра лекарственных средств.

IFstate конформации ДАТ для мезокарба. Однако следует отметить, что само изменение конформации белка ДАТ при внедрении мутаций в настоящей работе не оценивали. Тем не менее значительное снижение стабильности комплекса указывает на уменьшение энергии связывания лиганда при мутации Tyr156Phe, что является предпосылкой для последующего поиска более стабильной конформации. В работе S. Aggarwal и соавт. [13] подобный мутагенез не проводили, то есть результаты настоящего исследования служат независимым подтверждением именно ортостерического механизма в случае мезокарба.

Далее мы проверили, с какой конформацией ДАТ мезокарб предпочтительно образует комплекс. Полученные *in silico* результаты, включая значения ΔG_{bind} (–45,2 против –27,7 ккал/моль), указывают на сродство к IFstate конформации ДАТ, почти вдвое превышающее таковое к OFstate. Это также позволяет предварительно отнести мезокарб к модафинил-подобным «атипичным» ингибиторам.

Ранее продемонстрировано, что «типичные» и «атипичные» иДАТ взаимодействуют с молекулярной мишенью по-разному. T. Beuming и соавт. [40] установили, что наличие или отсутствие водородной связи между Asp79 и Tyr156 в комплексе ДАТ–иДАТ служит индикатором конформационного сдвига, индуцированного лигандом [36, 40]. Высококонсервативный остаток тирозина (Tyr156) в трансмембранном домене TM3 взаимодействует с дофамином, связывающимся с сайтом S1, а также участвует в формировании ворот канала, образованных остатками Arg85, Phe320 и Asp476, которые отделяют сайты S1 и S2 друг от друга. Когда дофамин связывается в участке S1, образование водородной связи между атомами кислорода боковой цепи Asp79 и гидроксильной группой Tyr156 способствует закрытию ворот, защищая тем самым связанный субстрат от проникновения воды из внеклеточного пространства [40]. Следовательно, наличие водородной связи Asp79–Tyr156 характерно для так называемого «закрытого наружу» состояния. Также установлено, что такие «атипичные» иДАТ, как модафинил$^{\varphi}$ и бупропион$^{\varnothing}$, хотя и связываются с ортостерическими сайтами S1/S2, подобно «типичным» препаратам, сохраняют водородную связь Asp79–Tyr156 и фиксируют ворота в закрытом состоянии. Напротив, классические иДАТ, такие как d-метилфенидат$^{\varphi}$ и кокаиноподобные ингибиторы, разрушают эту водородную связь, индуцируя тем самым конформацию OFstate при связывании в сайте S2 или S1 [36].

В настоящей работе при моделировании молекулярной динамики водородная связь Asp79–Tyr156 сохранялась на протяжении 97,0% (OFstate) и 89,4% (IFstate) времени, что указывает на фиксацию ворот в закрытом состоянии. Таким образом, мезокарб демонстрирует профиль взаимодействий, сходный с модафинилом$^{\varphi}$, а его ингибирующее действие соответствует профилю действия «атипичных» иДАТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассчитанные структурные характеристики комплекса ДАТ–мезокарб позволяют предположить, что на уровне молекулярного механизма данный стимулятор проявляет свойства, характерные именно для «атипичных» иДАТ. Сродство мезокарба к ДАТ в конформации IFstate почти вдвое выше, чем в OFstate. При этом мутация Tyr335Ala, сдвигающая конформационное равновесие в сторону IFstate, лишь незначительно влияет на стабильность комплекса. Кроме того, сохранение водородной связи Asp79–Tyr156 при связывании мезокарба и стабилизация ворот ДАТ в закрытом состоянии характеризуют предпочтительную конфигурацию транспортёра, аналогичную наблюдаемой для модафинила$^{\varphi}$. Следует отметить, что представленные результаты получены только расчётными методами, зависящими от выбранных моделей, протоколов и параметров моделирования молекулярной динамики. Также следует учитывать ограничения метода MM/GBSA, в частности его чувствительность к длине траектории и отсутствие учёта десольватации и энтропии. Исходя из вышесказанного, для подтверждения «атипичного» механизма действия мезокарба необходимо проведение дополнительных экспериментальных исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Д.С. Буг — работа с данными, визуализация, написание черновика рукописи, программное обеспечение; Н.В. Петухова — работа с данными, визуализация, определение концепции, пересмотр и редактирование рукописи, руководство исследованием; И.А. Черепанов — определение концепции; И.М. Суханов — определение концепции, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи, руководство исследованием. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках Государственного задания № 53.8 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими организациями), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При проведении исследования и создании настоящей статьи авторы не использовали ранее полученные и опубликованные сведения (данные, текст, иллюстрации).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, представлены в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали один внешний рецензент, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: D.S. Bug: data curation, visualization, writing—original draft, software; N.V. Petukhova: data curation, visualization, conceptualization, writing—review & editing, supervision; I.A. Cherepanov: conceptualization;

I.M. Sukhanov: conceptualization, writing—original draft, writing—review & editing, supervision. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding sources: The work was part of State Assignment No. 53.8 of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously obtained or published material (text, images, or data) was used in this study or article.

Data availability statement: All data obtained in this study are available in the article.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article

Provenance and peer-review: This article was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer-review process involved one external reviewer, a member of the Editorial Council, and the in-house science editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Cody JT. Precursor medications as a source of methamphetamine and/or amphetamine positive drug testing results. *J Occup Environ Med*. 2002;44(5):435–450. doi: 10.1097/00043764-200205000-00012 EDN: YJKMEQ

2. Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev*. 2011;63(1):182–217. doi: 10.1124/pr.110.002642 EDN: OKQFPT

3. Savchenko A, Targa G, Fesenko Z, et al. Dopamine transporter deficient rodents: Perspectives and limitations for neuroscience. *Biomolecules*. 2023;13(5):806. doi: 10.3390/biom13050806 EDN: AXOWSO

4. Bug DS, Khotnyuk AI, Petukhova NV, Sukhanov IM. Comparison of human and *Danio rerio* dopamine transporters *in silico*. *Psychopharmacology and Addic-tion Biology*. 2026;17(1):31–40. doi: 10.17816/phbn696099 EDN: LZLJDI

5. Roberts CA, Jones A, Sumnall H, et al. How effective are pharmaceuticals for cognitive enhancement in healthy adults? A series of meta-analyses of cognitive performance during acute administration of modafinil, methylphenidate and D-amphetamine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020;38:40–62. doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.07.002 EDN: QNWKBT

6. Maher S, Donlon E, Mullane G, et al. Treatment of apathy in Parkinson's disease and implications for underlying pathophysiology. *J Clin Med*. 2024;13(8):2216. doi: 10.3390/jcm13082216 EDN: STEGOU

7. Huot P, Fox SH, Brotchie JM. Dopamine reuptake inhibitors in Parkinson's disease: A review of nonhuman primate studies and clinical trials. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;357(3):562–569. doi: 10.1124/jpet.116.232371 EDN: WUYJYF

8. Zou MF, Cao J, Abramyan AM, et al. Structure–activity relationship studies on a series of 3α-[bis(4-fluorophenyl)methoxy]tropanes and 3α-[bis(4-fluorophenyl)methylamino]tropanes as novel atypical dopamine transporter (DAT) inhibitors for the treatment of cocaine use disorders. *J Med Chem*. 2017;60(24):10172–10187. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b01454

9. Mashkovskii MD, Altshuller RA, Avrutskii GYa, et al. Experimental and clinical study of a new psychostimulant, sydnocarb. *Journal of Neuropathology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 1971;(11):1704–1709. (In Russ.)

10. Gainetdinov RR, Sotnikova TD, Grekhova TV, Rayevsky KS. Effects of a psychostimulant drug sydnocarb on rat brain dopaminergic transmission in vivo. *Eur J Pharmacol*. 1997;340(1):53–58. doi: 10.1016/S0014-2999(97)01407-6 EDN: LEHYUN

11. Gruner JA, Mathiasen JR, Flood DG, Gasior M. Characterization of pharmacological and wake-promoting properties of the dopaminergic stimulant sydnocarb in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;337(2):380–390. doi: 10.1124/jpet.111.178947 EDN: OKTGUP

12. Sukhanov IM, Dravolina OA, Petukhova NV, et al. Features of the dopamine transporter as a pharmacological target. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2026;89(4):3–10. doi: 10.30906/0869-2092-2026-89-4-3-10 EDN: NLKMVG

13. Aggarwal S, Cheng MH, Salvino JM, et al. Functional characterization of the dopaminergic psychostimulant sydnocarb as an allosteric modulator of the human dopamine transporter. *Biomedicines*. 2021;9(6):634. doi: 10.3390/biomedicines9060634 EDN: JXUDOG

14. Jumper J, Evans R, Pritzel A, et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*. 2021;596(7873):583–589. doi: 10.1038/s41586-021-03819-2 EDN: GEXUCN

15. Cheng MH, Block E, Hu F, et al. Insights into the modulation of dopamine transporter function by amphetamine, orphenadrine, and cocaine binding. *Front Neurol*. 2015;6:134. doi: 10.3389/fneur.2015.00134

16. Sastry GM, Adzhigirey M, Day T, et al. Protein and ligand preparation: parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments. *J Comput Aided Mol Des*. 2013;27(3):221–234. doi: 10.1007/s10822-013-9644-8 EDN: RKKCWN

17. Jacobson MP, Pincus DL, Rapp CS, et al. A hierarchical approach to all-atom protein loop prediction. *Proteins*. 2004;55(2):351–367. doi: 10.1002/prot.10613

18. Jacobson MP, Friesner RA, Xiang Z, Honig B. On the role of the crystal environment in determining protein side-chain conformations. *J Mol Biol*. 2002;320(3):597–608. doi: 10.1016/S0022-2836(02)00470-9 EDN: BCTLUL

19. Greenwood JR, Calkins D, Sullivan AP, Shelley JC. Towards the comprehensive, rapid, and accurate prediction of the favorable tautomeric states of drug-like molecules in aqueous solution. *J Comput Aided Mol Des*. 2010;24(6–7):591–604. doi: 10.1007/s10822-010-9349-1 EDN: OXMFXY

20. Lu C, Wu C, Ghoreishi D, et al. OPLS4: Improving force field accuracy on challenging regimes of chemical space. *J Chem Theory Comput*. 2021;17(7):4291–4300. doi: 10.1021/acs.jctc.1c00302 EDN: ROXRCC

21. Aggarwal S, Mortensen OV. Overview of monoamine transporters. *Curr Protoc Pharmacol*. 2017;79:12.16.1–12.16.17. doi: 10.1002/cpph.32

22. Quick M, Abramyan AM, Wiriyasermkul P, et al. The LeuT-fold neurotransmitter:sodium symporter MhsT has two substrate sites. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(34):E7924–E7931. doi: 10.1073/pnas.1717444115

23. Shi L, Quick M, Zhao Y, et al. The mechanism of a neurotransmitter:sodium symporter—inward release of Na+ and substrate is triggered by substrate in a second binding site. *Mol Cell*. 2008;30(6):667–677. doi: 10.1016/j.molcel.2008.05.008

24. Halgren TA, Murphy RB, Friesner RA, et al. Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 2. Enrichment factors in database screening. *J Med Chem*. 2004;47(7):1750–1759. doi: 10.1021/jm030644s
25. Friesner RA, Murphy RB, Repasky MP, et al. Extra precision glide: docking and scoring incorporating a model of hydrophobic enclosure for protein-ligand complexes. *J Med Chem*. 2006;49(21):6177–6196. doi: 10.1021/jm051256o
26. Bowers KJ, Chow DE, Xu H, et al. Scalable algorithms for molecular dynamics simulations on commodity clusters. In: *SC '06: Proceedings of the 2006 ACM/IEEE Conference on Supercomputing, Tampa, FL, USA*, 2006. P. 43–43. doi: 10.1109/SC.2006.54
27. Jorgensen WL, Chandrasekhar J, Madura JD, et al. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *J Chem Phys*. 1983;79(2):926–935. doi: 10.1063/1.445869 EDN: SPCGQR
28. Nosé S. A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods. *J Chem Phys*. 1984;81(1):511–519. doi: 10.1063/1.447334
29. Greenidge PA, Kramer C, Mozziconacci JC, Wolf RM. MM/GBSA binding energy prediction on the PDBbind data set: successes, failures, and directions for further improvement. *J Chem Inf Model*. 2013;53(1):201–209. doi: 10.1021/ci300425v EDN: YDEPQH
30. Lyne PD, Lamb ML, Saeh JC. Accurate prediction of the relative potencies of members of a series of kinase inhibitors using molecular docking and MM-GBSA scoring. *J Med Chem*. 2006;49(16):4805–4808. doi: 10.1021/jm060522a
31. Beard H, Cholleti A, Pearlman D, et al. Applying physics-based scoring to calculate free energies of binding for single amino acid mutations in protein-protein complexes. *PLoS One*. 2013;8(12):e82849. doi: 10.1371/journal.pone.0082849
32. Nepal B, Das S, Reith ME, Kortagere S. Overview of the structure and function of the dopamine transporter and its protein interactions. *Front Physiol*. 2023;14:1150355. doi: 10.3389/fphys.2023.1150355 EDN: FESQGF
33. Abramyan AM, Stolzenberg S, Li Z, et al. The isomeric preference of an atypical dopamine transporter inhibitor contributes to its selection of the transporter conformation. *ACS Chem Neurosci*. 2017;8(8):1735–1746. doi: 10.1021/acschemneuro.7b00094
34. Loland CJ, Mereu M, Okunola OM, et al. R-modafinil (armodafinil): a unique dopamine uptake inhibitor and potential medication for psychostimulant abuse. *Biol Psychiatry*. 2012;72(5):405–413. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.03.022
35. Loland CJ, Grånäs C, Javitch JA, Gether U. Identification of intracellular residues in the dopamine transporter critical for regulation of transporter conformation and cocaine binding. *J Biol Chem*. 2004;279(5):3228–3238. doi: 10.1074/jbc.M304755200
36. Schmitt KC, Reith ME. The atypical stimulant and nootropic modafinil interacts with the dopamine transporter in a different manner than classical cocaine-like inhibitors. *PLoS One*. 2011;6(10):e25790. doi: 10.1371/journal.pone.0025790
37. Hersey M, Bartole MK, Jones CS, et al. Are there prevalent sex differences in psychostimulant use disorder? A focus on the potential therapeutic efficacy of atypical dopamine uptake inhibitors. *Molecules*. 2023;28(13):5270. doi: 10.3390/molecules28135270 EDN: EGEEDK
38. Niello M, Gradisch R, Loland CJ, et al. Allosteric modulation of neurotransmitter transporters as a therapeutic strategy. *Trends Pharmacol Sci*. 2020;41(7):446–463. doi: 10.1016/j.tips.2020.04.006 EDN: MNEYQQ
39. Aggarwal S, Liu X, Rice C, et al. Identification of a novel allosteric modulator of the human dopamine transporter. *ACS Chem Neurosci*. 2019;10(8):3718–3730. doi: 10.1021/acschemneuro.9b00262
40. Beuming T, Kniazeff J, Bergmann ML, et al. The binding sites for cocaine and dopamine in the dopamine transporter overlap. *Nat Neurosci*. 2008;11(7):780–789. doi: 10.1038/nn.2146

ОБ АВТОРАХ

***Буг Дмитрий Сергеевич;**
адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8;
ORCID: 0000-0002-5849-1311;
eLibrary SPIN: 9802-8817;
e-mail: bug.dmitrii@yandex.ru

Петухова Наталья Витальевна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0001-6397-824X;
eLibrary SPIN: 5392-7166;
e-mail: nvp23bioinfo@gmail.com

Черепанов Илья Александрович, канд. хим. наук;
ORCID: 0000-0002-6410-9772;
eLibrary SPIN: 7331-7023;
e-mail: cherepan@ineos.ac.ru

Суханов Илья Михайлович, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0001-9251-9923;
eLibrary SPIN: 4397-0365;
e-mail: ilia.sukhanov@gmail.com

AUTHOR INFO

***Dmitrii S. Bug;**
address: 6-8 L'va Tolstogo st, Saint Petersburg, Russia, 197022;
ORCID: 0000-0002-5849-1311;
eLibrary SPIN: 9802-8817;
e-mail: bug.dmitrii@yandex.ru

Natalia V. Petukhova, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0001-6397-824X;
eLibrary SPIN: 5392-7166;
e-mail: nvp23bioinfo@gmail.com

Ilya A. Cherepanov, Cand. Sci. (Chemistry);
ORCID: 0000-0002-6410-9772;
eLibrary SPIN: 7331-7023;
e-mail: cherepan@ineos.ac.ru

Ilya M. Sukhanov, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-9251-9923;
eLibrary SPIN: 4397-0365;
e-mail: ilia.sukhanov@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn707500 EDN: KMGGCP

К 80-летию академика РАН Сергея Борисовича Середенина

Е.А. Вальдман

Российское научное общество фармакологов, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Сергей Борисович Середенин — выдающийся российский учёный, внёсший значительный вклад в развитие фундаментальной и прикладной фармакологии. Его научный путь тесно связан с созданием экспериментально-фармакогенетической методологии и разработкой на её основе средств фармакологической коррекции тревожно-депрессивных расстройств и нейродегенеративных заболеваний.

Исследования под руководством С.Б. Середенина начались в 1970-х годах, когда в науке ещё только формировались представления о генетическом контроле реакций страха. Под его руководством впервые разработана и внедрена в исследовательскую практику система экспериментальных моделей для изучения особенностей реакции на стресс у инбредных и гибридных лабораторных животных. Именно эти исследования способствовали пониманию того, что действие анксиолитиков зависит от генетически детерминированного фенотипа поведения. Выявленная взаимосвязь оказалась универсальной, прослеживалась у разных видов животных, а затем получила подтверждение и у человека. Научная концепция зависимости фармакологических эффектов от фенотипа реакции на эмоциональный стресс легла в основу новых подходов к индивидуализации терапии нейротропными средствами. Именно в исследованиях, проведённых под руководством С.Б. Середенина, обоснована необходимость учёта фенотипа реакции на стресс при выборе тактики лечения пациентов. Такой подход особенно важен для медицины экстремальных состояний, военной и авиакосмической медицины, где необходимо обеспечить эффективность психотропной терапии без выраженных нежелательных и побочных эффектов.

С.Б. Середенин известен и как организатор науки. На протяжении 50 лет он руководил лабораторией фармакологической генетики и 25 лет возглавлял Научно-исследовательский институтом фармакологии имени В.В. Закусова. Кроме того, Сергей Борисович создал научную школу, подготовившую целую плеяду талантливых специалистов; при его непосредственном участии выполнены междисциплинарные исследования и организованы международные научные проекты.

Под руководством С.Б. Середенина в медицинскую практику внедрены широко применяющиеся лекарственные препараты: Афобазол®, Ноопепт®, Селанк®, Ранквилон®.

За выдающиеся успехи в науке С.Б. Середенин отмечен Государственными премиями СССР и Российской Федерации, удостоен высоких ведомственных и государственных наград, а также избран академиком Российской академии наук. Его вклад в развитие российской и мировой фармакологии по праву можно считать уникальным.

Коллеги и единомышленники от всей души поздравляют Сергея Борисовича с юбилеем!

Ключевые слова: С.Б. Середенин; фармакология; фармакогенетика; анксиолитики; нейропротекция.

Как цитировать

Вальдман Е.А. К 80-летию академика РАН Сергея Борисовича Середенина // Психофармакология и биологическая наркология. 2026. Т. 17, № 2. С. 119–127. DOI: 10.17816/phbn707500 EDN: KMGGCP

Рукопись получена: 16.05.2026 **Рукопись одобрена:** 02.06.2026 **Опубликована online:** 26.06.2026

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2026

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn707500 EDN: KMGGCP

On the 80th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Sergey Borisovich Seredenin

Elena A. Valdman

Russian Scientific Society of Pharmacologists, Moscow, Russia

ABSTRACT

Sergey Borisovich Seredenin is an outstanding Russian scientist who has made a significant contribution to the development of fundamental and applied pharmacology. His scientific path is closely connected with the creation of an experimental pharmacogenetic methodology and the development, on its basis, of agents for the pharmacological correction of anxiety-depressive disorders and neurodegenerative diseases.

Studies under the supervision of S. B. Seredenin began in the 1970s, when the concept of genetic control of fear reactions was only beginning to take shape. Under his supervision, a system of experimental models was developed and introduced into research practice for the first time, making it possible to study stress-response characteristics in inbred and hybrid laboratory animals. It was these studies that contributed to the understanding that the effect of anxiolytics depends on a genetically determined behavioral phenotype. This relationship proved to be universal, was traced across different animal species, and was subsequently confirmed in humans.

The scientific concept of the dependence of pharmacological effects on the phenotype of the response to emotional stress formed the basis of new approaches to the individualization of therapy with neurotropic agents. It was in the studies conducted under the supervision of S. B. Seredenin that the need to consider the stress-response phenotype when choosing treatment tactics was substantiated. This approach is especially important for the medicine of extreme conditions, military and aerospace medicine, where it is necessary to ensure the efficacy of psychotropic therapy without pronounced adverse and side effects.

S. B. Seredenin is also known as an organizer of science. For 50 years, he headed the laboratory of pharmacological genetics, and for 25 years he led the V. V. Zakusov Research Institute of Pharmacology. In addition, Sergey Borisovich created a scientific school that has trained a whole galaxy of talented specialists; interdisciplinary research has been carried out with his direct involvement, and international scientific projects have been organized.

Under the supervision of S. B. Seredenin, widely used drugs have been introduced into medical practice: Afobazol, Noopept, Selank, and Rankvilon. For outstanding achievements in science, S. B. Seredenin was awarded State Prizes of the USSR and the Russian Federation, received high departmental and state awards, and was elected an academician of the Russian Academy of Sciences. His contribution to the development of Russian and world pharmacology can rightly be considered unique.

Colleagues and associates sincerely congratulate Sergey Borisovich on his anniversary!

Keywords: S.B. Seredenin; pharmacology; pharmacogenetics; anxiolytics; neuroprotection.

To cite this article

Valdman EA. On the 80th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Sergey Borisovich Seredenin. *Psychopharmacology and Addiction Biology*. 2026;17(2):119–127. DOI: 10.17816/phbn707500 EDN: KMGGCP

Received: 16.05.2026 **Accepted:** 02.06.2026 **Published online:** 26.06.2026

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2026

Сергей Борисович Середенин родился 15 марта 1946 года в Москве (рис. 1).

Отец — Борис Владимирович Середенин (1911–1964) полковник-инженер, выпускник Военной академии бронетанковых войск имени И.В. Сталина. В 1941–1943 годах в составе Кантемировской дивизии участвовал в боях под Москвой, Воронежем и Сталинградом, в сражении под Прохоровкой, был тяжело ранен в декабре 1943 года; в 1945–1961 годах он служил в Москве; в 1962–1963 годах работал инженером в Институте медико-биологических проблем, создававшемся на территориальной базе бывшего танкового завода.

Мать — Авакова Тамара Сергеевна (1921–2004) врач-невропатолог. В период Великой Отечественной войны обучалась в объединённом медицинском институте в Москве в коллективе преподавателей и студентов, отказавшихся от эвакуации; впоследствии, в течение многих лет, заведовала отделениями неврологии московских городских клинических больниц № 52 и № 55.

С.Б. Середенин в 1961 году начал работать санитаром московской медсанчасти № 61 и одновременно учился в школе рабочей молодёжи, которую окончил с серебряной медалью. В 1963 году он поступил во 2-й Московский медицинский институт имени Н.И. Пирогова (2-й ММИ им. Н.И. Пирогова) на вновь открывшийся медико-биологический факультет, который окончил в 1969 году с дипломом врача-биофизика. Затем Сергей Борисович обучался в аспирантуре, работал младшим научным сотрудником, ассистентом кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии, а в 1972 году защитил кандидатскую диссертацию. В декабре 1973 года ректором 2-го ММИ им. Н.И. Пирогова академиком Академии медицинских наук (АМН) СССР Ю.М. Лопухиным был издан приказ о создании лаборатории фармакологической генетики и назначении её заведующим С.Б. Середенина.

Во 2-м ММИ им Н.И. Пирогова Сергей Борисович Середенин, помимо научной и преподавательской деятельности, занимался ответственной общественной работой: в 1968–1971 годах он был избран вторым, а в 1971–1973 годах — первым секретарём комитета Всесоюзного ленинского коммунистического союза молодёжи, работал в секторе науки в составе парткома института, а в 1975–1981 годах возглавлял отдел международных связей. Неоценимый опыт, приобретённый за эти годы, способствовал дальнейшему росту Сергея Борисовича как учёного и организатора науки.

В 1986 году приказом Министра здравоохранения СССР он был переведён на должность заместителя директора по научной работе Института фармакологии АМН СССР, директором которого являлся академик АМН СССР А.В. Вальдман. Тем же приказом в Институт фармакологии передана лаборатория фармакогенетики, руководимая С.Б. Середениным. В 1991 году Сергей Борисович стал директором Института фармакологии и возглавлял его до 2016 года; в период с 2016 по 2023 год он являлся



Рис. 1. Академик Российской академии наук Сергей Борисович Середенин. Фотография из личного архива автора.

Fig. 1. Academician of the Russian Academy of Sciences Sergey Borisovich Seredenin (from the author's personal archive).

научным руководителем Института, а с 2024 года работал в ФГБУ «Центр стратегического планирования» ФМБА России, где стал инициатором создания отдела психофармакологии.

В 1983 году С.Б. Середенин защитил докторскую диссертацию. В 1993 году он был избран членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук (РАМН), в 1997 — академиком РАМН, в 2008 — академиком Национальной академии Республики Армения, а в 2011 году — академиком Российской академии наук (отделение физиологии). В 1980 году Сергей Борисович удостоен Государственной премии СССР, в 1998 году — Государственной премии Российской Федерации; в 2003 году награждён Орденом Почёта, а в 2022 году — Орденом Александра Невского.

С.Б. Середенин удостоен премии РАМН за лучшую научную работу по нейрофармакологии, премии им. Н.П. Кравкова, а также отмечен юбилейной медалью «300 лет Российской академии наук» и медалью имени профессора В.К. фон Анрепа «За выдающиеся достижения в медико-биологических науках и анестезиологии и реаниматологии».

Жена Сергея Борисовича — Середенина (Шевченко) Наталья Михайловна, врач-невролог; старшая дочь — Середенина Тамара Сергеевна — окончила медико-биологический факультет 2-го ММИ им. Н.И. Пирогова, кандидат медицинских наук, работает руководителем научной группы в компании AC Immune (Швейцария); младшая дочь — Гончарова (Середенина) Варвара Сергеевна — окончила лечебный факультет 2-го ММИ им. Н.И. Пирогова, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии этого вуза.

Научные исследования в области нейропсихофармакологии С.Б. Середенин начал в 1973 году в рамках

программы, определённой директивными органами СССР. Научная составляющая программы заключалась в изыскании средств и методов регуляции эмоционально-стрессовых реакций (ЭСР). Проблема разрабатывалась рядом учреждений СССР, включая 2-й ММИ им. Н.И. Пирогова; головной организацией являлся Институт фармакологии АМН СССР, который в тот период возглавлял академик АМН СССР В.В. Закусов.

В своих статьях и докладах в качестве концептуальной основы фундаментальных исследований лаборатории фармакогенетики С.Б. Середенин рассматривал сформировавшиеся к тому времени представления о генетическом контроле ответов на стрессовые воздействия. Решающий вклад в развитие этого направления в СССР внёс академик Академии наук СССР Д.К. Беляев. Другой важной предпосылкой развития этих представлений стали труды академика АМН СССР А.В. Вальдмана, в которых он провёл глубокий анализ и обобщил результаты физиологических исследований, продемонстрировавших сходство нейрохимических механизмов эмоционального стресса у млекопитающих, включая человека. Идея С.Б. Середенина заключалась в том, что различия в ответах на стресс зависят от фенотипических особенностей лежащих в их основе механизмов, а именно они являются мишенью действия анксиолитиков. Поэтому фармакологический эффект при различных поведенческих ЭСР не может быть одинаковым.

В 50-летней истории исследований лаборатории фармакологической генетики можно выделить несколько этапов. В 1970-е годы в мире в качестве транквилизаторов использовали преимущественно бензодиазепиновые соединения; в этом ряду вёлся поиск и отечественных препаратов. Соединения-кандидаты, синтезированные в Одесском государственном университете и Физико-химическом институте Академии наук Украинской ССР, изучали в Институте фармакологии АМН СССР, а их анализ с позиций фармакогенетики проводили во 2-м ММИ им. Н.И. Пирогова.

НАУЧНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ С.Б. СЕРЕДЕНИНА

Разработка экспериментально-фармакогенетической методологии — изучение зависимости эффектов бензодиазепинов от фенотипа стрессовой реакции

Научная деятельность С.Б. Середенина связана с разработкой экспериментальной модели. Исходя из работ лаборатории Д.К. Беляева, были отобраны инбредные линии мышей C57BL/6 и BALB/c, для которых характерно противоположное поведение в тестах, основанных на предъявлении новой обстановки. В ярко освещённом «открытом поле» (ОП) мыши C57BL/6 демонстрировали высокую исследовательскую и двигательную активность, тогда как мыши BALB/c — реакцию замирания с повышенной частотой дефекации. Применение фармакогенетической методологии позволило С.Б. Середенину впервые показать, что при «активной» реакции на стресс (мыши C57BL/6) бензодиазепины оказывают дозозависимое седативное действие, а при реакции замирания (мыши BALB/c) в низких дозах проявляют анксиолитический и активирующий эффекты. Таким образом, было доказано, что качественный эффект бензодиазепинов и, в частности, бромдигидрохлорфенилбензодиазепина (Феназепама®) зависит от фенотипа ЭСР [1, 2]. Для исключения видовой специфичности обнаруженных различий в рамках научного сотрудничества со специалистами Университета Северной Каролины (США) в лаборатории фармакогенетики была организована работа на инбредных линиях крыс MNRA и MR, похожих по фенотипу поведения в ОП на мышей C57BL/6 и BALB/c соответственно. Межлинейные различия в эффектах бензодиазепинов у крыс оказались сходными с обнаруженными ранее у мышей. Для экстраполяции полученных результатов на гетерозиготную популяцию беспородных крыс разделили по типу поведения в ОП, повторив первый этап работы по селекции MNRA и MR линий; зависимость преимущественно седативного либо анксиолитического действия от типа ответа на стрессовое воздействие подтвердилась. Таким образом, было сформулировано научное положение о закономерности индивидуальных реакций на бензодиазепины и их зависимости от фенотипа стрессового ответа [3].

В 70–80-е годы обобщение клинических и амбулаторных данных об эффектах бензодиазепинов позволило сделать заключение о едином континууме их действия, включающем анксиолитическое, седативное и миорелаксирущее действие, а также ряд побочных реакций. В связи с этим в фармакотерапии, особенно в области экстремальной медицины, возникла задача достижения анксиолитического эффекта без седации. Основываясь на результатах экспериментальных исследований и канонических положениях фармакогенетики, С.Б. Середенин пытался найти критерии индивидуального назначения бензодиазепинов для достижения анксиоселективности.

Благодаря развитию фармакогенетической методологии в лаборатории получены F1-гибриды мышей C57BL/6 и BALB/c. Удачной находкой оказалось, что у потомков первого поколения фенотип поведения в ОП и ответ на Феназепам® совпали с таковыми у мышей C57BL/6. На этой модели определены некоторые показатели ЭСР, включая уровень адренокортикотропного гормона и кортикостерона; некоторые другие гормональные и биохимические параметры ЭСР также оказались сходными у мышей C57BL/6 и F1-гибридов, близких по поведению в ОП, и значительно отличались от соответствующих показателей у мышей BALB/c [4]. В исследованиях линий крыс MR и MNRA были получены типирующие показатели электроэнцефалограммы [5]. Таким образом, фармакогенетические исследования определили направления отбора

параметров ЭСР для прогнозирования эффектов бензодиазепинов, то есть биохимические и физиологические признаки, характеризующие фенотип стрессового ответа.

В 1970-е годы большое внимание уделяли генетическому контролю фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. В отношении Феназепама® этот аспект также был рассмотрен с использованием экспериментально-фармакогенетической методологии. В качестве воздействия, ответ на которое не имеет генетически обусловленных различий, были выбраны судороги, индуцированные пентилентетразолом. В этом случае противосудорожное действие Феназепама® оказалось более выраженным у мышей C57BL/6 по сравнению с BALB/c и F1-гибридами, при этом у последних препарат метаболизировался более интенсивно. В совокупности полученные данные позволили заключить, что существуют как минимум две группы несвязанных генов, контролирующих качественные и количественные различия в эффектах транквилизаторов.

Для проверки возможности экстраполяции полученных данных на человека С.Б. Середенин организовал три лабораторных исследования с участием здоровых добровольцев. Участники выполняли работу, требующую высокого уровня напряжения и внимания, в условиях воздействия модельных стрессовых факторов. Группа плацебо разделилась на две подгруппы — участники, выполнившие задание успешно и недостаточно успешно. Применение бензодиазепинов в низких дозах снизило продуктивность деятельности у «успешных» добровольцев и повысило или не изменило её у «неуспешных». Таким образом, были получены данные, соответствующие закономерностям, ранее установленным в фармакогенетических экспериментах.

Одно из таких исследований проведено в рамках российско-американской программы медико-биологического обеспечения космических полётов «Наука–НАСА». Поскольку Феназепам® включили в набор лекарственных средств, использующихся в экстремальных обстоятельствах на борту космической станции «Мир», стояла задача спрогнозировать характер действия препарата — преимущественно анксиолитический либо седативный эффект у лиц, отобранных для космического полёта. Из добровольцев была составлена «обучающая» выборка. Каждого участника обследовали по комплексу из более чем 200 количественных психологических, психофизиологических и биохимических параметров. Ни по одному из отдельных показателей группы «успешных» и «неуспешных» участников не различались. Однако применение многомерного метода математической статистики — линейного пошагового дискриминантного анализа — позволило разделить эти подгруппы на основе только психологических методов с вероятностью 100% или только биохимических — также с точностью 100%. Во второй фазе эксперимента обследовали 5 кандидатов в космонавты; у них оценили тот же комплекс показателей, что позволило предсказать характер действия Феназепама® — преимущественно анксиолитический или седативный. У 4 из 5 обследованных кандидатов реакция на Феназепам® была предсказана правильно. Сходные результаты в последующих исследованиях получены у пациентов с тревожными расстройствами [6].

Подробное описание этой работы не случайно. Её результаты подтвердили возможность типирования эволюционно закреплённых индивидуальных различий в ответах человека на стрессовое воздействие, что важно как с теоретических позиций, так и с точки зрения решения задач оптимизации обучения, профессионального отбора, а также учёта особенностей эмоционально-стрессового реагирования в разнообразных аспектах деятельности человека.

Результаты, полученные в лаборатории фармакогенетики на небольшой выборке, дали высокую точность прогнозирования эффекта бензодиазепиновых транквилизаторов. Однако стало очевидным, что в широкой медицинской практике использованные методы не могут быть реализованы ввиду большой трудоёмкости и недостижимости получения однозначного результата.

Заключения, сделанные С.Б. Середениным в «догеномную» эру, получили подтверждение при анализе многочисленных попыток генотипирования мультифакториальных заболеваний и эффектов лекарственных средств, проводимых в последние два десятилетия. Ни одно фармакогеномное исследование при полигенном контроле фенотипа не дало практических результатов.

Тем не менее, С.Б. Середенин продолжал поиск возможностей селективного анксиолитического воздействия. Одним из первых фармакогенетиков он начал анализировать генетический контроль фармакодинамических процессов.

Восстановление стресс-индуцированного падения бензодиазепиновой рецепции как механизм селективного анксиолитического действия

Последующие исследования были направлены на изучение механизмов формирования межлинейных различий в действии бензодиазепинов. Первый анализ связывания Феназепама® с рецепторами у мышей с разной реакцией на транквилизатор не выявил различий. Однако был получен иной результат, важный как с позиций физиологии, так и фармакологии. Оказалось, что у инбредных мышей, «активных» в стрессовой ситуации, связывающая способность бензодиазепинового участка рецептора γ-аминомасляной кислоты типа А ($ГАМК_А$ рецептора) не изменяется в условиях ОП, а у мышей с выраженной реакцией страха существенно снижается. Этот феномен, названный «стресс-индуцированным падением бензодиазепиновой рецепции», обнаружен в конце 1970-х годов после открытия бензодиазепин-связывающего участка $ГАМК_А$ рецептора, в различных моделях и независимо

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn707500

в нескольких лабораториях. С.Б. Середенину принадлежит приоритет в изучении этого явления с позиций фармакологической мишени.

Значимыми оказались и дополнительные находки. Так, разрабатываемый в Институте фармакологии АМН СССР антиоксидант сукцинат этилметилгидроксипиридина проявил анксиолитические свойства, которые, как было установлено в лаборатории фармакогенетики, сопровождались увеличением связывающей способности бензодиазепинового участка $ГАМК_А$ рецептора. Другой, казавшийся парадоксальным, результат получили при изучении гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробензодиазепина (Гидазепама®), бензодиазепинового соединения — кандидата в дневные транквилизаторы. В отличие от других бензодиазепинов, Гидазепам® в определённом диапазоне концентраций не вытеснял [^{3}H]-диазепам, а, наоборот, увеличивал связывание радиолиганда с рецепторами. Именно для Гидазепама® характерен диапазон доз, в которых его анксиолитическое действие не сопровождается седативным эффектом [7].

Таким образом, в лаборатории фармакогенетики установлены три группы фактов: стресс-индуцированное падение бензодиазепиновой рецепции, сопряжённость анксиолитического эффекта препарата с антиоксидантными свойствами и повышением рецепции в бензодиазепиновом участке $ГАМК_А$ рецептора, а также селективное анксиолитическое действие Гидазепама® в низких дозах, сопровождающееся стимуляцией бензодиазепинового связывания. На основании анализа этих данных, С.Б. Середенин выдвинул гипотезу о том, что искомое соединение, способное препятствовать стресс-индуцированному падению бензодиазепиновой рецепции, должно обладать и селективным анксиолитическим действием. Доказав, что изменения в рецепции бензодиазепинов при стрессовом воздействии происходят практически мгновенно, Сергей Борисович связал этот процесс с мембрано-рецепторными взаимодействиями, поэтому поиск анксиолитика с подобными свойствами проводили среди производных меркаптобензимидазола. В итоге гипотеза получила подтверждение: было найдено соединение — фабомотизол, способное восстанавливать нарушенную при стрессе связывающую способность бензодиазепинового сайта $ГАМК_А$ рецептора и обладающее анксиолитическим действием, не сопровождающимся седацией, миорелаксацией и другими побочными эффектами бензодиазепинов. По предложению С.Б. Середенина это препарат назвали Афобазол®. Препарат внедрён в медицинскую практику [8].

Разработка лекарственных препаратов с использованием экспериментально-фармакогенетической методологии

В качестве следующего этапа научных исследований С.Б. Середенина можно выделить применение разработанной им экспериментально-фармакогенетической методологии для выявления анксиолитических свойств перспективных соединений, находившихся на стадии разработки в НИИ фармакологии РАМН. В их числе: созданный под руководством А.П. Сколдинова, Т.А. Гудашевой и Р.У. Островской дипептидный аналог пирацетама — омберацетам (Ноопепт®); разработанный под руководством А.В. Вальдмана и Н.Ф. Мясоедова аналог тафтсина — селанк, обладающий свойствами стимулятора когнитивных функций; препарат адамантилбромфениламина (бромантан), созданный под руководством Ю.Г. Бобкова и И.С. Морозова. В лаборатории фармакогенетики в спектре действия этих соединений выявлен анксиолитический компонент, что определило их преимущества перед существующими препаратами соответствующих фармакологических групп. Глубокие нейрохимические и фармакогеномные исследования позволили выявить ранее неизвестные механизмы действия, вновь охарактеризовать их фармакологический потенциал, а также обеспечить патентную защиту. В результате все три препарата внедрены в медицинскую практику [9, 10].

Поиск новых фармакологических мишеней

Последующие научные исследования С.Б. Середенина связаны с теоретическим обоснованием новых фармакологических мишеней, регуляция которых может обеспечить селективное анксиолитическое, антидепрессивное и нейропротекторное действие при острых нарушениях мозгового кровообращения и нейродегенеративных заболеваниях.

Установлено первичное взаимодействие фабомотизола с мелатониновыми рецепторами типа 1, МТ3-сайтом связывания (хинонредуктазой 2), сигма-1 рецепторами (белками-шаперонами) и моноаминоксидазой типа А [11], а также изучен вклад молекулярных мишеней в анксиолитический и нейропротекторный эффекты препарата [12, 13]. Фабомотизол оказался первым используемым в медицинской практике фармакологическим регулятором сигма-1 рецепторов, что позволило экспериментально обосновать целесообразность его применения для цитопротекции при различных патологиях [11, 14–16]. Следует отметить, что фабомотизол является одним из немногих российских препаратов, изучаемых в фармакологических исследованиях за рубежом [17–20].

В серии исследований, проведённых в лаборатории фамакогенетики, выявлено взаимодействие сигма-1 шаперона с $ГАМК_А$ рецепторами, что открывает новую фармакологическую стратегию рецепторной регуляции [21]. Доказана возможность использования хинонредуктазы 2, участвующей в регуляции содержания свободнорадикальных форм катехоламинов, в качестве фармакологической мишени [22].

Развёрнут также цикл исследований по созданию миметиков нейротрофинов, включая фактор роста

нервов (NGF, Nerve Growth Factor) и нейротрофический фактор мозга (BDNF, Brain-Derived Neurotrophic Factor). Под руководством С.Б. Середенина и Т.А. Гудашевой синтезированы и фармакологически изучены димерные дипептидные миметики, а также определены перспективы создания на их основе нейропротекторных и антидепрессивных препаратов. Соединения защищены патентами Российской Федерации, США, Китая, Европейского Союза и Индии.

Кроме того, синтезированы и изучены лиганды транслокаторного белка (TSPO, 18-кДа белка), для которых доказаны анксиолитические и антидепрессивные свойства [23–25]. Под торговым наименованием Ранквилон® в медицинскую практику внедрён анксиолитик, влияющий на холецистокининовые рецепторы [26].

Следует отметить, что во всех исследованиях по созданию новых препаратов, проводимых под руководством С.Б. Середенина, особое внимание уделяется выявлению первичных взаимодействий и анализу пострецепторных путей передачи сигнала, обеспечивающих активацию эффекторных белков и эпигенетическую регуляцию.

Организация науки и развитие международного сотрудничества

Результаты научных работ С.Б. Середенина представлены в 557 публикациях в изданиях, входящих в ядро Российского индекса научного цитирования (РИНЦ); 342 статьи зарегистрированы в базе PubMed; индекс Хирша по данным Web of Science (WoS) составляет 25, по данным ядра РИНЦ — 33. Работы С.Б. Середенина процитированы в зарубежной научной литературе 2196 раз (WoS), в изданиях ядра РИНЦ — 5547 раз; он является соавтором 5 монографий и 110 патентов, 16 из которых получили практическое применение в учреждениях реального сектора экономики.

Доктора и кандидаты наук, подготовленные С.Б. Середениным, успешно работают в научных институтах России, Беларуси, Армении, США, Канады и Турции.

В 2001 году Сергей Борисович организовал в Российском государственном медицинском университете им. Н.И. Пирогова первую в стране кафедру фармакологической генетики. В 2004 году выпущено учебное пособие «Лекции по фармакогенетике» [27]. В течение семи лет после её основания на кафедре, при активном участии ведущих специалистов НИИ фармакологии имени В.В. Закусова, обучались студенты медико-биологического факультета. Однако с течением времени, наблюдая за развитием мировой фармакогенетики, С.Б. Середенин пришёл к выводу, что она стала не просто направлением современной фармакологии, но и её основой. В связи с этим им было принято решение передать курс на кафедру молекулярной фармакологии. Справедливость этого вывода косвенно подтверждается избранием в 2018 году на конгрессе в Киото (Япония) президентом Всемирного общества фармакологов (IUPHAR, International Union of Basic and Clinical Pharmacology) профессора I. Cascorbi — специалиста по фармакогенетике.

На протяжении многих лет С.Б. Середенин возглавлял Российское научное общество фармакологов (РНОФ): с 1986 года в должности вице-президента, а с 2007 по 2023 год — президента Общества. В этот период в рамках деятельности НИИ фармакологии имени В.В. Закусова и РНОФ активно развивалось международное научное сотрудничество: проводились совместные исследования, а также обмен специалистами с университетами Алабамы, Северной Каролины, Миннесоты и Колорадо (США), Хельсинки и Куопио (Финляндия), а также с научными центрами Италии в Риме, Милане, Генуе и Вероне.

Работы С.Б. Середенина в области фармакогенетики эмоционального стресса получили признание не только в нашей стране, но и за рубежом. Совместно с руководителем научного центра компании Glaxo (Верона, Италия) профессором D. Gaviraghi в 1999 году С.Б. Середенин организовал симпозиум по данной проблеме в рамках 2-го Европейского конгресса фармакологов (EPHAR) в Будапеште (Венгрия). В 2001 году Сергей Борисович выступил с пленарной лекцией на 3-м Европейском конгрессе фармакологов в Лионе (Франция). С 1990 года он является членом Международной коллегии по нейропсихофармакологии (CINP, Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum); его работы включены в четырёхтомное издание CINP, посвящённое истории мировой психофармакологии. В качестве представителя CINP в России С.Б. Середенин организовал ряд симпозиумов с участием ведущих мировых специалистов в области психофармакологии в Москве, Санкт-Петербурге, Казани, Новосибирске, Томске и Иркутске. Большое значение для профессионального сообщества Европы и России имела и 5-я региональная конференция Европейской коллегии по нейропсихофармакологии (ECNP, European College of Neuropsychopharmacology), проведённая по инициативе С.Б. Середенина в 2005 году в Москве и собравшая более 900 участников, включая 380 зарубежных учёных. В 2013 году в Москве С.Б. Середенин организовал Международный симпозиум «Посттравматические стрессовые расстройства», на котором выступили ведущие российские и зарубежные специалисты, имеющие опыт работы в условиях военных действий и природных катастроф. Важное место в научной жизни занимают также конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам», проводимые под руководством С.Б. Середенина с 1990 года.

С.Б. Середенин всегда ставил перед собой и коллегами задачу быть на передовых рубежах мировой фармакологии. Публикации последних лет в ведущих отечественных и зарубежных изданиях свидетельствуют о сохранении и росте научного потенциала созданной им научной школы [12, 13, 21, 28–31].

В завершение следует отметить, что статья приурочена к Всероссийской конференции «Интеграция

физиологических и фармакологических исследований — основа совершенствования фармакотерапии», посвящённой 80-летию академика РАН С.Б. Середенина. Коллеги и единомышленники от всей души поздравляют Сергея Борисовича с юбилеем!

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад автора. Е.А. Вальдман — определение концепции, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи. Автор одобрил рукопись (версию для публикации), а также согласился нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Автор заявляет об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими организациями), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей статьи автор не использовал ранее полученные и опубликованные сведения (данные, текст, иллюстрации).

Доступ к данным. Неприменимо, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа направлена в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: E.A. Valdman: conceptualization, writing—original draft, writing—review & editing. The author approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The author has no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously obtained or published material (text, images, or data) was used in this study or article.

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, as no new data was collected or created.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article

Provenance and peer-review: This article was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer-review process involved two external reviewers, a member of the Editorial Board, and the in-house science editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Mashkovskii MD, Seredenin SB, Al'tshuler RA, et al. Genetic dependence of pharmacological effects of certain psychotropic preparations. *Pharm Chem J*. 1980;14:277–279. doi: 10.1007/BF00777390 EDN: XKYXOA

2. Seredenin SB, Vedernikov AA. Effect of psychotropic drugs on behavior of inbred mice under emotional stress. *Bull Exp Biol Med*. 1979;88(7):714–716 doi: 10.1007/BF00804773

3. Seredenin SB, Longo V, Gaviraghi G, editors. *Biological basis of individual sensitivity to psychotropic drugs*. Edinburgh: Graffham Press; 1994. ISBN: 978-1-85886-014-5

4. Seredenin SB, Blednov YA, Badyshtov BA, Schevchenko NM. Hereditary traits of animals with different types of reaction to stress and benzodiazepine tranquilizers. In: *Drug dependence and emotional behavior*. Valdman AV, editor. Boston: Springer; 1986. P.49–77. doi: 10.1007/978-1-4684-1656-5_3

5. Kozhechkin SN, Viglinskaya IV, Seredenin SB, et al. Effect of new anxiolytic CM-346 on bioelectrical activity of cerebral cortex in MR and MNRA rats. *Bull Exp Biol Med*. 1999;128:1090–1093. doi: 10.1007/BF02433407 EDN: RQGRTJ

6. Seredenin SB, Voronina TA, Neznamov GG, Zherdev VP. *Phenazepam: 25 years of medical practice*. Moscow: Nauka; 2007. (In Russ.) EDN: WLXCID

7. Seredenin SB, Blednov YuA, Durnev AD, Gordey ML. Pharmacological study and evaluation of the mutagenic properties of gidazepam. In: *Gidazepam*. Andronati SA, editor. Kiev: Naukova dumka; 1992. P. 92–103. (In Russ.)

8. Seredenin SB, Voronina TA, Neznamov GG, et al. The pharmacogenetic concept of anxiolytic selectivity. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 1998;11:3–9. (In Russ.)

9. Chekina KS, Yarkova MA, Seredenin SB. Benzodiazepine reception in C57BL/6 and BALB/c mice depending on the type of stress factor. *Bull Exp Biol Med*. 2009;148(4):606–608. doi: 10.1007/s10517-010-0775-9 EDN: MUEHBP

10. Yarkova MA. Analysis of the binding capacity of the benzodiazepine site of GABAA receptor in mice C57BL/6 and BALB/c pretreated with anxiolytics. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2011;74(8):3–7. doi: 10.30906/0869-2092-2011-74-8-3-7 EDN: TNJYXL

11. Seredenin SB, Voronin MV. Neuroreceptor mechanisms involved in the action of afobazole. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2009;72(1):3–11. EDN: TNKDHH

12. Voronin MV, Kadnikov IA, Voronkov DN, Seredenin SB. Chaperone Sigma1R mediates the neuroprotective action of afobazole in the 6-OHDA model of Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2019;9(1):17020. doi: 10.1038/s41598-019-53413-w EDN: MIAMJI

13. Voronin MV, Vakhitova YV, Tsypysheva IP, et al. Involvement of chaperone Sigma1R in the anxiolytic effect of fabomotizole. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5455. doi: 10.3390/ijms22115455 EDN: USGFRL

14. Seredenin SB, Antipova TA, Voronin MV, et al. Interaction of afobazole with sigma1-receptors. *Bull Exp Biol Med*. 2009;148(1):42–44. doi: 10.1007/s10517-009-0624-x EDN: MWZCWV

15. Gorbatova DM, Nemova EP, Solomina AS, et al. Prenatal effects of peat combustion products and afobazole correction thereof in the rat progeny. *Bull Exp Biol Med*. 2015;158(5):654–658. doi: 10.1007/s10517-015-2809-5 EDN: WQCPYP

16. Kraineva VA, Seredenin SB. Neuroprotective properties of afobazole in repeated hemorrhagic stroke modeling in aged rats. *Bull Exp Biol Med*. 2010;149(2):204–207. doi: 10.1007/s10517-010-0908-1 EDN: MXGGCP

17. Behensky AA, Yasny IE, Shuster AM, et al. Stimulation of sigma receptors with afobazole blocks activation of microglia and reduces toxicity caused by amyloid-β25-35. *J Pharmac Exp Ther*. 2013;347(2):458–467. doi: 10.1124/jpet.113.208348 EDN: SKWTYL

18. Behensky AA, Yasny IE, Shuster AM, et al. Afobazole activation of σ-1 receptors modulates neuronal responses to amyloid-β25-35. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;347(2):468–477. doi: 10.1124/jpet.113.208330 EDN: SKWTAZ
19. Cuevas J, Behensky A, Deng W, Katnik C. Afobazole modulates neuronal response to ischemia and acidosis via activation of sigma-1 receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;339(1):152–160. doi: 10.1124/jpet.111.182774 EDN: PHCJLF
20. Cuevas J, Rodriguez A, Behensky A, Katnik C. Afobazole modulates microglial function via activation of both sigma-1 and sigma-2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;339(1):161–172. doi: 10.1124/jpet.111.182816 EDN: PHKGPV
21. Voronin MV, Shangin SV, Litvinova SA, et al. Pharmacological analysis of GABAA receptor and Sigma1R chaperone interaction: research report I-Investigation of the anxiolytic, anticonvulsant and hypnotic effects of allosteric GABAA receptors' ligands. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9580. doi: 10.3390/ijms24119580 EDN: JRJNDH
22. Kadnikov IA, Voronin MV, Seredenin SB. Cytoprotective effect of afobazole and its main metabolite M-11. *Bull Exp Biol Med*. 2015;159(1):44–47. doi: 10.1007/s10517-015-2886-9 EDN: VAFEIL
23. Patent RUS №2572076 C2/ 27.12.2015. Byul. 36. Seredenin SB, Mokrov GV, Gudasheva TA, et al. *1-arylpyrrolo[1,2a]pyrazine-3-carboxamides with neuropsychotropic activity*. Available from: https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002572076_20151227_C2_RU/ (In Russ.) EDN: CMUQMU
24. Gudasheva TA, Deeva OA, Pantileev AS, et al. The new dipeptide TSPO ligands: design, synthesis and structure-anxiolytic activity relationship. *Molecules*. 2020;25(21):5132. doi: 10.3390/molecules25215132 EDN: FADXAG
25. Mokrov GV, Deeva OA, Gudasheva TA, et al. Design, synthesis and anxiolytic-like activity of 1-arylpyrrolo[1,2-a]pyrazine-3-carboxamides. *Bioorg Med Chem*. 2015;23(13):3368–3378. doi: 10.1016/j.bmc.2015.04.049 EDN: UFABJT
26. Neznamov GG, Dorofeeva OA, Metlina MV, et al. Results of a clinical study of a new anxiolytic, a blocker of central cholecystokinin receptors. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(8):53–60. doi: 10.17116/jnevro201911908153 EDN: SXTTNR
27. Seredenin SB, Valdman EA, Yarkova MA, et al. *Lectures on pharmacogenetics*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2004. ISBN: 5-89481-248-8 EDN: QLFXSV
28. Kadnikov IA, Verbovaya ER, Voronkov DN, et al. Deferred administration of afobazole induces Sigma1R-dependent restoration of striatal dopamine content in a mouse model of parkinson's disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7620. doi: 10.3390/ijms21207620 EDN: EFSRJR
29. Kadnikov IA, Voronkov DN, Voronin MV, Seredenin SB. Analysis of quinone reductase 2 implication in mechanism of antiparkinsonian action of afobazole. *Neurochem J*. 2020;14:227–234. doi: 10.1134/S1819712420010110 EDN: FIBAJM
30. Voronin MV, Abramova EV, Verbovaya ER, et al. Chaperone-dependent mechanisms as a pharmacological target for neuroprotection. *Int J Mol Sci*. 2023;24(1):823. doi: 10.3390/ijms24010823 EDN: WAIKGC
31. Voronin MV, Vakhitova YV, Seredenin SB. Chaperone Sigma1R and antidepressant effect. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7088. doi: 10.3390/ijms21197088 EDN: HIBBAA

ОБ АВТОРЕ

Елена Артуровна Вальдман, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 125375, Москва, Леонтьевский пер., д. 2А, стр. 1;
ORCID: 0000-0001-9716-499X;
eLibrary SPIN: 6806-3799;
e-mail: evaldman@mail.ru

AUTHOR INFO

Elena A. Valdman, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
address: 2A Leontievsky aly, bldg 1, Moscow, Russia, 125375;
ORCID: 0000-0001-9716-499X;
eLibrary SPIN: 6806-3799;
e-mail: evaldman@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author