



# А так ли был прав Крепелин? Попытка прояснить взаимосвязь между шизофренией и биполярным аффективным расстройством

А.Р. Асадуллин<sup>1</sup>✉, И.С. Ефремов<sup>1,2</sup>, Ф.Ш. Шагиахметов<sup>3</sup>, Р.Р. Борукаев<sup>4</sup>, И.В. Колыванова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, Россия;

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup> ООО «Анджелини Фарма Рус», Москва, Россия

✉ droar@yandex.ru

## Аннотация

Биологический взгляд на развитие психических заболеваний описан со времен Гиппократ в его гуморальной теории, рассматривая мозг как место происхождения всех эмоций и, таким образом, отвергал более ранние теории, утверждавшие, что психические явления обусловлены божественным вмешательством. Впоследствии его идеи трансформировались в том числе и в утверждение Крепелина, который описал психическое расстройство как «закономерный биологический процесс», на основе которого предложил делить заболевания на две большие группы – *dementia praecox* и *la folie circulaire*. В основе разделения лежали нарушения интеллекта, которые более выражены у пациентов с шизофренией, чем у пациентов с биполярным расстройством. Современные исследования обнаружили значительное клиническое и генетическое сходство между двумя расстройствами. Но, в отличие от шизофрении, у людей с биполярным расстройством данные не указывают на снижение интеллекта, и даже напротив, риск развития биполярного расстройства связан с более высоким преморбидным IQ. Можем ли мы предположить, что гены, которые определяют это когнитивное различие, – это просто те гены и их мутации, которые определяют более низкий IQ в общей популяции, а не гены, связанные с болезнью. Другим общим феноменом, выявленным в современности, является высокая эффективность антипсихотиков при обоих заболеваниях. Большую эффективность и безопасность демонстрируют современные антипсихотики, которые мы обсудим в данной статье.

**Ключевые слова:** шизофрения, биполярное аффективное расстройство, когниция, антипсихотики, лurasидон.

**Для цитирования:** Асадуллин А.Р., Ефремов И.С., Шагиахметов Ф.Ш., Борукаев Р.Р., Колыванова И.В. А так ли был прав Крепелин? Попытка прояснить взаимосвязь между шизофренией и биполярным аффективным расстройством. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (6): 20–28. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00267

## So, was Kraepelin right? An attempt to clarify the relationship between schizophrenia and bipolar disorder

Azat R. Asadullin<sup>1</sup>✉, Ilya S. Efremov<sup>1,2</sup>, Farid Sh. Shagiakhmetov<sup>3</sup>, Rustam R. Borukaev<sup>4</sup>, Irina V. Kolyvanova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

<sup>2</sup> Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia;

<sup>3</sup> Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia;

<sup>4</sup> Angelini Pharma Rus, Moscow, Russia

\*droar@yandex.ru

## Abstract

Biological view of the development of mental disorders was described back in the days of Hippocrates in his humoral theory considering the brain as a place of origin of all emotions and therefore rejecting the earlier theories suggesting that psychic phenomena resulted from divine intervention. Later his ideas transformed to produce, inter alia, the Kraepelin's allegation. Kraepelin described mental disorder as a “natural biological process” and suggested to divide mental disorders into two large groups, *dementia praecox* and *la folie circulaire*, based on this allegation. Differentiation was based on intellectual impairment that was more severe in patients with schizophrenia than in patients with bipolar disorder. Current research has revealed considerable clinical and genetic similarity of two disorders. However, in contrast to schizophrenia, the data of patients with bipolar disorder indicate no intellectual impairment. Furthermore, the risk of bipolar disorder is associated with higher premorbid IQ. Can we suppose that the genes that determine such cognitive differences are just genes and their mutations that determine lower IQ in the general population, but not the disease-associated genes? High efficacy of antipsychotics against both disorders is the other common phenomenon revealed in modern times. Modern antipsychotics that will be discussed in this paper show higher efficacy and safety.

**Key words:** schizophrenia, bipolar disorder, cognition, antipsychotics, lurasidone.

**For citation:** Asadullin A.R., Efremov I.S., Shagiakhmetov F.Sh., Borukaev R.R., Kolyvanova I.V. So, was Kraepelin right? An attempt to clarify the relationship between schizophrenia and bipolar disorder. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (6): 20–28 (In Russ.).

DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00267

Биологический взгляд на развитие психических заболеваний описан со времен Гиппократ в его гуморальной теории, где доминирующей концепцией патогенности была «черная желчь» – некое биологиче-

ское «вещество», которое вовлечено в процесс формирования психического заболевания, как минимум меланхолии (депрессии). Кроме того, Гиппократ рассматривал мозг как место происхождения всех эмоций, от-

вергая таким образом более ранние теории, утверждающие, что психические явления обусловлены божественным вмешательством, попутно отметив, что колебания настроения иногда имеют сезонный характер. Таким образом, медицинское мышление древних греков представляет собой одну из самых ранних попыток перейти от демонической или божественной этиологии к пониманию лежащих в основе биологических причин различных расстройств. Эпоха возрождения и учения Парацельса (1391–1431), который также описал манию как эпизодическое заболевание, все же более «соматизировали» психические расстройства. Зачатки биологической теории психических болезней стали появляться на рубеже XVI–XVII вв., однако при этом акцент делался на описании симптоматики, а не на биологических объяснениях причин. Принято считать, что поворот в понимании биологической причины развития психических заболеваний в XIX в. совершил Вильгельм Гринингер (1817–1868), призвав к клиническим и патофизиологическим исследованиям, основанным на предположении, что «психическое заболевание – это заболевание мозга». Теория Гринингера довольно упрощенно представлена в литературе, он придерживался весьма дифференцированного взгляда на проблему сомато- и психогенеза ментальных расстройств и придавал больший вес соматическим факторам в генезе того состояния, что позже было названо «эндогенным психозом». Карл Людвиг Кальбаум (1828–1899), известный нам как ученый, описавший кататонию и гебефрению, продолжил традиции французской психопатологии, яркие представители которой – Фальре и Бейлем – во 2-й половине XIX в. разработали клинко-психопатологический метод исследования. В своей работе «Клинко-диагностические точки зрения в психопатологии» Кальбаум изложил квинтэссенцию своей позиции, определив роль клинического диагноза и обозначив отличия между симптомокомплексами и самим заболеванием. Кальбаум впервые предположил, что пациенты с одинаковым диагнозом имеют схожие симптомы, их общую этиологию и отметил, что у этих пациентов должен быть одинаковый терапевтический ответ на конкретные вмешательства и общий прогноз. Саму же центральную идею психиатрической «сущности болезни» продолжил Эмиль Крепелин (1856–1926), предположив в своей известной работе «Исследование проявлений психического заболевания», что основные признаки всех психотических расстройств в конечном итоге будут классифицированы в «естественной», т.е. преимущественно биологической системе. Именно тогда Крепелин впервые описал, что психическая болезнь – это «закономерный биологический процесс, разделяющийся на несколько видов, имеющих каждый определенную этиологию, характерные физические и психические признаки, типическое течение, патологоанатомическую основу и тесно связанный с самой сущностью процесса заранее предопределенный исход». Чуть позже, опираясь на это воззрение, он приступил к исследованию медицинских документов и отчетов двух

крупных психиатрических клиник (Пфорцхайма и Эммендингена) и предложил делить заболевания на две большие группы: *dementia praecox* и *la folie circulaire*. Крепелин выступил 27 ноября 1898 г. с докладом «О диагнозе и прогнозе *Dementia praecox*» на 29-м съезде психиатров Юго-Западной Германии в городе Гейдельберг. И именно это фундаментальное разделение Крепелином «маниакально-депрессивного помешательства» и «раннего слабоумия», основанное на симптоматике, течении и семейном анамнезе, составляющее основу современной психиатрической нозологии, мы и попробуем оспорить в своей статье.

До настоящего времени шизофрения и биполярное расстройство рассматриваются как отдельные нозологические единицы, а их рубрификация основана на различных клинических проявлениях [1, 2].

Несмотря на «крепелиновское» различие между шизофренией и биполярным расстройством, а также современные категориальные и деменсиональные классификации DSM-5 и МКБ-10 (МКБ-11), между этими заболеваниями существует значительное совпадение.

Один из интересных феноменов – это высокая коморбидность обоих заболеваний с зависимостью от психоактивных веществ (ПАВ) и частая инициация обострения, связанная с приемом ПАВ [3]. Исследование E.V. Rognli и соавт. (2023 г.) норвежского регистра пациентов с диагнозом «психоз, вызванный употреблением психоактивных веществ» с 2010 по 2015 г. (n=3187) обнаружило, что совокупные показатели перехода от психоза, вызванного употреблением ПАВ, к расстройствам шизофренического спектра были практически равны показателям перехода к биполярному расстройству [4]. Наиболее часто с рецидивом обоих заболеваний был связан каннабис. Потребление каннабиса повышало риск шизофрении в 2,3–2,8 раза и биполярного расстройства – в 2,5 раза [5, 6].

Известно, что оба заболевания – это наследуемые расстройства, и был достигнут значительный прогресс в выявлении идентичных полиморфных вариантов генов, которые составляют по разным данным до 85% [7]. Консорциум психиатрической геномики (PGC), проводя крупномасштабные исследования общегеномных ассоциаций (GWASs) шизофрении и биполярного расстройства, с целью выявить геномные локусы риска, идентифицировал 108 и 30 независимых локусов риска шизофрении и риска биполярного расстройства, а также обнаружил высокую степень полигенности и высокое генетическое перекрытие ( $r_g = 0,7–0,8$ ) [8]. По данным консорциума Brainstorm (2018 г.), исследовавшего 1 191 588 человек, существует общий генетический риск различной степени между рядом психических расстройств (шизофренией, эпилепсией, депрессией, болезнью Альцгеймера, генерализованным тревожным расстройством, биполярным аффективным расстройством – БАП и рядом других), при этом самая сильная корреляция ( $r_g = 0,60–0,68$ ) наблюдается между шизофренией и биполярным расстройством (Brainstorm Consortium) [9]. Однако для обоих расстройств взаимо-

действие между генетическими факторами риска и факторами окружающей среды также недостаточно изучено. Остаются вопросы относительно механизмов, посредством которых факторы риска оказывают свое воздействие [10].

Высокая генетическая связь между шизофренией и биполярным расстройством доказывает, что генетические факторы риска шизофрении и биполярного расстройства не соответствуют их современным клинико-диагностическим границам. Существующие данные указывают на то, что расстройства шизофренического спектра (включая шизофрению, шизоаффективное расстройство) и биполярное расстройство имеют общие клинические особенности, генетические факторы риска, аберрации мозга и когнитивный дефицит (Не Q.).

Одним из наиболее общепринятых различий между людьми с шизофренией и биполярным расстройством является большее нарушение когнитивного аппарата у первых и сохранность у вторых, что и легло в основу разделения двух заболеваний Крепелином [11]. Сетевые анализы выявили в целом сходные группы симптомов и обнаружили, что когнитивные показатели и дефицит социального познания снижен у лиц с шизофренией, и это может иметь отчетливые патофизиологические основы [12]. При этом нейрокогнитивный дефицит хорошо известен как важный фактор, определяющий функциональный исход при психозе, который связан с общими аномалиями мозга по всему спектру шизофрении и расстройств настроения, вероятно, подчеркивая сходные когнитивные профили, клинические характеристики и уменьшение серого вещества при разных диагнозах.

Коэффициент интеллекта (IQ) у пациентов с шизофренией ниже по сравнению со здоровыми контрольными группами, при этом пациенты с биполярным расстройством занимают промежуточное положение между ними. Более низкий преморбидный IQ хорошо документирован при шизофрении рядом исследований, показывающих задержки в развитии [13]. Как было описано ранее, снижение когнитивного потенциала и прогрессирующий характер шизофрении были признаны более 100 лет назад и отражены в диагностическом определении раннего слабоумия Эмиля Крепелина, что фактически и легло в основу дихотомии [14]. В то же время это клиническое наблюдение не было подтверждено посмертными исследованиями neuropathology шизофрении, а многочисленные исследования не выявили гистопатологических признаков нейродегенерации – основного патофизиологического процесса, характеризующего такие расстройства мозга, как болезнь Альцгеймера, Паркинсона и другие формы деменции [15].

Поскольку скорость обработки информации является компонентом многих когнитивных функций, дефицит в этой области может отражать нарушения в других функциях более высокого порядка. Например, пациенты с шизофренией могут подходить к тестам скорости обработки, таким как кодирование символов, менее полно, чем контрольные группы здоровых лиц и лиц с

биполярным расстройством [16]. Учитывая существование серьезных нарушений низкоуровневых процессов и наличие дефицитов во многих областях, можно утверждать, что когнитивные нарушения при шизофрении лучше всего концептуализировать как генерализованный дефицит [17]. Таким образом, до сих пор неясно, существуют ли различные формы когнитивных нарушений у разных пациентов или это общее нарушение, которое дифференциально выражено из-за различий в преморбидной когнитивной способности. В отличие от шизофрении, у людей с биполярным расстройством данные не указывают на когнитивное снижение в начале болезни, и даже напротив, риск развития биполярного расстройства в основном связан с более высоким преморбидным IQ [18]. Дальнейшие исследования показали, что у лиц с чрезвычайно высокими или низкими школьными оценками более вероятно диагностирование биполярного расстройства в более позднем возрасте по сравнению с их сверстниками со средней успеваемостью, причем корреляция между биполярным расстройством и IQ не является линейной. Исследования генетического риска отражают вышеупомянутые результаты, показывая, что риск развития шизофрении связан с более низким IQ, в то время как более высокое функционирование связано с риском развития биполярного расстройства [19]. Однако в исследовании 252 410, а позже и более 500 тыс. жителей Британии, С. Williams и соавт. (2022 г.) предоставили убедительные доказательства того, что у высокоинтеллектуальных людей психических расстройств не больше, чем у среднего населения, и, в свою очередь, высокий интеллект даже выступает в качестве защитного фактора при общей тревожности и посттравматическом стрессовом расстройстве [20, 21]. Аналогично V. Shevchenko и соавт. (2023 г.) в рамках исследования EDEN (n=2002) не обнаружили связи между показателями индекса интеллекта и шкалами психопатологии и не подтвердили гипотезу о том, что показатели высокого интеллекта являются факторами риска психопатологии у детей и подростков [22]. Результаты, полученные K. Ohi и соавт. (2022 г.), показывают, что когнитивные нарушения при шизофрении частично определяются генетической нагрузкой, но при БАР подобных ассоциаций не выявляется [11]. Вполне вероятно, что гены, которые определяют это когнитивное различие, – это просто те гены и их мутации, которые определяют более низкий IQ в общей популяции, а не гены, связанные с болезнью. Тогда, это предположение наводит на мысль, что механизмы когнитивных изменений при шизофрении, по крайней мере, частично независимы от тех, которые предрасполагают к постановке диагноза самой шизофрении. Таким образом, с большой долей вероятности можно утверждать, что большая часть отличий двух заболеваний, которая в итоге приводит к выраженной степени когнитивных нарушений при шизофрении, опосредована генами, контролирующими интеллект, а не генами, ассоциированными с заболеванием «шизофрения».

Исследования пациентов с биполярными расстройствами, проведенные в 93 психиатрических клиниках Германии в 2009 г. (n=1815) и 2018 г. (n=2032), показали, что по сравнению с 2009 г. к 2018 г. наблюдалось снижение доли назначений стабилизаторов настроения (с 58,6% до 49,5%), особенно лития (с 31,4% до 26,2%), и увеличение назначения антипсихотиков (38,4% – в 2009 г. и 53,1% – в 2018 г.) и антидепрессантов (32,6% – в 2009 г. и 45,1% – в 2018 г.) с умеренным увеличением доли комбинированной терапии с 39,3% до 41% [23].

Препараты, которые мы называем «нейролептиками» или антипсихотиками, были введены в психиатрию в 1950-х годах. Первым из них был хлорпромазин. Фактически Жан Деле и Пьер Деникер были первооткрывателями специфического антипсихотического эффекта [24]. С тех пор нейролептики используются как для купирования острых психотических или маниакальных эпизодов, так и в качестве долгосрочного лечения людей с диагнозами «шизофрения» и «биполярное аффективное расстройство» [25–27].

Сама же дофаминовая гипотеза шизофрении и БАР возникла примерно через 20 лет после открытия эффектов хлорпромазина в 1970-х годах [28, 29]. Она постулирует общую гиперактивацию дофаминергической нейротрансмиссии в мезолимбической дофаминергической системе. Аналогичным образом считается, что в основе развития маниакальных симптомов также лежит гипердофаминергия. Однако в основе депрессивной фазы заболевания может лежать гиподофаминергическое состояние. Таким образом, было высказано предположение, что противоположные изменения дофаминергической функции лежат в основе противоположных аффективных полюсов биполярного расстройства [28, 29].

Дофаминергический дисбаланс при шизофрении не исчерпывается гиперактивацией мезолимбической нейротрансмиссии. Негативные и когнитивные симптомы шизофрении связывают со сниженной активностью дофаминергической нейротрансмиссии в лобной коре. В отличие от стриарных регионов, где преобладают D2-рецепторы, основным подтипом рецепторов, опосредующим эффекты дофамина в префронтальной коре, является D1. Обнаружено, что тяжесть когнитивных и негативных симптомов у пациентов с шизофренией коррелирует со снижением количества D1-рецепторов в этой зоне [30, 31].

Исследование с использованием позитронно-эмиссионной томографии выявило снижение количества D1-рецепторов в лобной коре (но не в полосатом теле) и у пациентов с биполярным расстройством, что указывает на региональные особенности в распределении D1-рецепторов, очень схожие с таковыми при шизофрении [32]. Кроме того, исследования с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии показали снижение активации вентрального стриатума (центра положительного эмоционального подкрепления) и префронтальной коры в ответ на положительные эмоциональные стимулы у биполярных пациентов

как в фазу депрессии, так и в фазу эутимии [33, 34]. Очень схожие изменения активности нейронных контуров вознаграждения в вентральном стриатуме и лобной коре обнаружены при шизофрении [35–37].

Уровень дофамина играет ключевую роль в регуляции настроения. Известно, что истощение пресинаптического депо дофамина за счет блокады пресинаптических везикул резерпином или за счет блокады фермента синтеза дофамина вызывает депрессию как у здоровых лиц, так и у эутимных пациентов с большим депрессивным расстройством [28].

Несмотря на то что стимуляция D2-рецепторов агонистами оказывает антидепрессивное действие, блокада D2-рецепторов высоко селективными нейролептиками сама по себе не депрессогенна. Это свидетельствует о том, что в регуляции настроения участвуют и другие рецепторы дофамина (прежде всего подтип D1).

Антиманиакальное действие антипсихотиков связано с блокадой D2-рецепторов. Однако существующие данные свидетельствуют о том, что стабилизаторы настроения также снижают дофаминергическую нейротрансмиссию либо за счет снижения пресинаптического синтеза дофамина, в случае применения вальпроата, либо за счет ослабления постсинаптической (внутриклеточной) передачи сигнала от дофаминового рецептора в случае применения лития [38, 39].

Тем не менее основными препаратами для лечения острой мании остаются D2-антагонисты. Все атипичные антипсихотики одобрены для лечения шизофрении. Из современных атипичных антипсихотиков для лечения биполярной мании в России одобрены оланзапин, рисперидон, палиперидон, кветиапин, арипипразол, zipрасидон и карипразин. Для монотерапии биполярной депрессии – только луразидон, карипразин и кветиапин.

Учитывая разнообразие современных атипичных антипсихотиков и их приблизительно одинаковую эффективность, на первый план выходят различия в профиле переносимости, поскольку именно он определяет долгосрочный комплаенс [40, 41].

Так, появление антипсихотиков II поколения (атипичных) снизило распространенность экстрапирамидных симптомов и поздних дискинезий, но привело к увеличению риска кардиометаболических побочных эффектов [42]. Клозапин и оланзапин могут вызывать наибольшее увеличение массы тела и уровня глюкозы в крови, повышая риск развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых катастроф (в следствие гиперлипидемии), из-за наибольшего сродства этих антипсихотиков к 5-HT<sub>2C</sub>-серотониновым и H<sub>1</sub>-гистаминовым рецепторам с одновременным характером взаимодействия с ними по типу обратного агонизма. Самое значительное увеличение массы тела наблюдается в течение первых 6 нед лечения [43]. Луразидон, zipрасидон и парциальные D2-агонисты несут наименьший риск развития кардиометаболических побочных эффектов [44, 45]. Zipрасидон, амисульприд и сертиндол вызывают наибольшее удлинение интервала QTc, хотя

в остальном амисульприд очень хорошо переносится, (за исключением выраженной гиперпролактинемии) [44]. Рисперидон и палиперидон (активный метаболит рисперидона) имеют наиболее высокие показатели дозозависимого риска экстрапирамидных симптомов. Амисульприд, сульпирид, рисперидон и палиперидон вызывают наибольшее повышение уровня пролактина. Особенно нежелательна гиперпролактинемия в подростковом возрасте, поскольку ведет к развитию гипогонадизма и отставанию в половом развитии. Напомним, что длительная гиперпролактинемия чревата развитием не только гинекомастии и галактореи, но также является самостоятельным фактором развития резистентной депрессии [46, 47], сексуальных нарушений, снижает выработку половых гормонов, ведет к аменорее у пациентов женского пола, деминерализации костной ткани и увеличивает частоту переломов костей у пожилых. Таким образом, хроническая гиперпролактинемия требует обязательной коррекции полными (каберголин), либо парциальными (арипипразол) D2-агонистами [48, 49].

Эволюция атипичных антипсихотиков, как и эволюция антидепрессантов, шла в последние десятилетия по пути создания более селективных в плане задействуемых мишеней препаратов с целью улучшения их переносимости. Ввиду неселективности фармакодинамического профиля трициклических антидепрессантов и традиционных нейролептиков (антипсихотиков I поколения) это поколение препаратов считалось фармакологически «грязным» (dirty), в том смысле, что нежелательные мишени (off-targets), определяющие возникновение побочных эффектов, как бы «загрязняли» терапевтический эффект. «Грязными» считались в первую очередь такие свойства молекул, как способность блокировать М-холинергические (холинолитические эффекты) и альфа-1 адренергические рецепторы (ортостатическая гипотензия), что осложняло использование хлорпромазина и клозапина. Усовершенствование молекулы клозапина привело к созданию антипсихотиков II поколения – оланзапина и кветиапина («пинов») с уменьшенной (но не отсутствующей) способностью связываться с этими рецепторами. Дальнейшее снижение связывания с H1-гистаминными рецепторами привело к созданию линейки «донов» – рисперидон, палиперидон, zipрасидон. Тем не менее «доны» значительно чаще, чем «пины», вызывали экстрапирамидные нарушения и гиперпролактинемия, что, казалось, невозможно преодолеть за счет дальнейшего повышения селективности, ведь оба побочных эффекта связаны с той же мишенью, которая определяет основное терапевтическое действие. Одним из выходов из сложившейся ситуации стало изменение характера взаимодействия антипсихотиков с D2-рецептором, а именно использование парциального агонизма. С учетом того, что парциальные D2-агонисты были практически полностью лишены способности связываться со всеми вышеперечисленными нежелательными мишенями и имели принципиально иной характер взаимодействия с

D2-рецептором, арипипразол, по мнению некоторых авторов, стал первым представителем антипсихотиков III поколения [50]. Сравнивая профиль рецепторного связывания антипсихотиков II и III поколения, можно сделать вывод, что фармакодинамика первых все же значительно «богаче» за счет взаимодействия с релевантными антидепрессивному и прокогнитивному действию мишенями: 5-НТ<sub>2А</sub>, 5-НТ<sub>2С</sub>, 5-НТ<sub>6</sub>, 5-НТ<sub>7</sub> серотониновые и альфа-2-адренергические рецепторы. Терапевтический же потенциал в отношении симптомов шизофрении самого по себе парциального D2-агонизма дискутабелен. Некоторые авторы спекулируют на тему того, что парциальный D2-агонизм восполняет префронтальную гиподофаминергию, наблюдаемую при шизофрении, выступая в роли стимулятора дофаминергической нейротрансмиссии в областях со сниженным дофаминергическим тонусом и в роли антагониста – в условиях чрезмерного повышения уровня дофамина, забывая о том, что выраженность нейрокогнитивного дефицита при шизофрении коррелирует со снижением количества D1-, но не D2-рецепторов в префронтальной коре [30, 31]. Более того, на животных показано, что дозы арипипразола, эквивалентные антипсихотическим у человека, вызывают снижение количества дофамина в PFC, вероятно, за счет активации пресинаптических D2-ауторецепторов [51].

Главной отличительной чертой антипсихотиков I и II поколения является на порядок более высокое сродство последних к серотониновым рецепторам 5-НТ<sub>2А</sub> подтипа по сравнению с D2-рецепторами. С этим связывают меньший риск развития экстрапирамидных симптомов и большую эффективность атипичных антипсихотиков в отношении негативных симптомов шизофрении по сравнению с антипсихотиками I поколения. Собственно, в этом и заключалась та «атипичность», на основании которой и было выделено II поколение антипсихотиков [50]. В то же время связывание всех трех парциальных D2-агонистов (арипипразол, брекспипразол и карипразин) с 5-НТ<sub>2А</sub> рецепторами значительно ниже, чем с D2-рецепторами. То есть по соотношению аффинностей 5-НТ<sub>2А</sub>/D2 они схожи с типичными нейролептиками. Единственным свойством, которое до сих пор роднит антипсихотики III поколения с некоторыми антипсихотиками II поколения (кветиапин, zipразидон, луразидон) и отличает от антипсихотиков I поколения, является парциальный агонизм в отношении 5-НТ<sub>1А</sub> серотониновых рецепторов [50].

Для разграничения нежелательных мишеней и мишеней, определяющих те или иные механизмы терапевтической эффективности, S. Stahl (2009 г.) предложил термин «multifunctional drug» в качестве новой концепции в психофармакологии [52]. Если понятие «неселективности» связывалось с «dirty pharmacology» (от англ. dirty – грязный), то понятие «мультифункциональности» должно характеризовать «rich pharmacology» (от англ. rich – богатый). «Богатство» фармакодинамики антипсихотиков II поколения безусловно имеет клиническую ценность с точки зрения, прежде всего, их

---

антидепрессивного, антинегативного и прокогнитивного потенциала.

Попытка сохранить терапевтически ценные мишени, избавившись от нежелательных мишеней в процессе дальнейшего совершенствования линейки «донов», привела к созданию луразидона. Риск развития метаболических нарушений, дневной седации и ортостатической гипотензии на фоне луразидона сопоставим с таковым при применении парциальных D2-агонистов и плацебо. Гиперпролактинемия, индуцированная антипсихотиками, встречается в целом у 70% пациентов с шизофренией, в зависимости от применяемых препаратов [53]. Степень повышения уровня пролактина зависит от оккупированности D2-рецепторов в гипофизе, который не находится за гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ). Низкая способность проникать через ГЭБ определяет более высокую концентрацию некоторых антипсихотиков (амисульприд, сульпирид, рисперидон, палиперидон, галоперидол) в гипофизе, чем в стриатуме [54–56]. Луразидон очевидно значительно лучше других «донов» проникает через ГЭБ, поэтому не несет значимого риска гиперпролактинемии. Наиболее частой нежелательной реакцией остается лишь акатизия. Таким образом, с учетом механизма действия и переносимости, луразидон и парциальные D2-агонисты можно объединить в одну группу как «чистые мультифункциональные» (не взаимодействующие с нежелательными мишенями) антипсихотики. При этом луразидон среди них обладает наиболее «богатым» фармакодинамическим профилем, сохраняя «классическую» атипичность, связанную с большей блокадой 5-HT<sub>2A</sub> серотониновых рецепторов.

Имея более высокое сродство к 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторам чем к D2, луразидон в то же время лишен значимого аффинитета к 5-HT<sub>2C</sub>- и H<sub>1</sub>-рецепторам, что определяет его метаболически нейтральный профиль переносимости. Динамика массы тела, а также показателей липидного профиля (общий холестерин, липопротеины низкой плотности, триглицериды) на фоне лечения луразидоном и плацебо значимо не различалась. В то же время у пациентов, набравших массу тела на оланзапине, через полгода после перевода на луразидон масса тела и показатели липидного обмена снизились до схожих с таковыми в группах луразидона и плацебо [57]. Величина снижения массы тела и липидных показателей, наблюдавшаяся после перехода с оланзапина на луразидон в этом исследовании, предполагает, что луразидон следует рассматривать в качестве альтернативного антипсихотика у пациентов с увеличением массы тела или дислипидемией, вызванными другими антипсихотическими препаратами.

Лечение луразидоном в дозах 80 мг/сут и 160 мг/сут, принимаемых в вечернее время, было связано со снижением дневной сонливости (снижение общего балла по шкале Эпворта), в то время как лечение кветиапином было связано со значительным увеличением дневной сонливости по сравнению как с обеими дозами луразидона, так и с плацебо [58].

---

В специально проведенном исследовании интервала QT с участием пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством не наблюдалось удлинение интервала QTc > 480 мс даже на дозе луразидона 600 мг/сут, при максимальной одобренной 160 мг/сут [59].

Луразидон (Латуда) одобрен для лечения шизофрении у взрослых и подростков с 13 лет и депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве I типа у взрослых и детей с 10 лет. Мультифункциональный рецепторный профиль, определяющий выраженный антидепрессивный и прокогнитивный потенциал луразидона складывается, вероятно, из синергизма блокады 5-HT<sub>7</sub>- и стимуляции (парциальный агонист) 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов, что определяет значимое повышение дофаминергической нейротрансмиссии в префронтальной коре [60]. Также важным является, что, в отличие от других антипсихотиков II поколения, луразидон не блокирует D<sub>1</sub>-рецепторы, оставляя их свободными для реализации антинегативного потенциала, связанного с активацией дофаминергической нейротрансмиссии в префронтальной коре [61, 62]. Аффинитет луразидона к 5-HT<sub>7</sub>-рецепторам выше, чем к D<sub>2</sub>-рецепторам, примерно в 3,5 раза. Это, вероятно, определяет эффективность субантипсихотической дозы луразидона 20 мг/сут при биполярной депрессии. Минимальная антипсихотическая (обеспечивающая ≥60% занятость D<sub>2</sub>-рецепторов в стриатуме) доза луразидона составляет 40 мг для взрослого человека [63]. Среди всех атипичных антипсихотиков (кроме азенапина) луразидон имеет самый высокий аффинитет к 5-HT<sub>7</sub>-рецепторам [61, 62]. Для сравнения, аффинитет луразидона к 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторам в 2 раза выше, чем у антидепрессанта вортиоксетина, а в отношении 5-HT<sub>7</sub>-рецепторов превосходит его в 40 раз [64].

Эффективные суточные дозы луразидона при шизофрении составляют 40–160 мг, при биполярной депрессии – 20–120 мг. Луразидон имеет зависимую от пищи биодоступность, по этой причине его следует принимать во время или после еды. В связи с этим в случае недостаточной эффективности препарата следует уточнить действительно ли пациент принимает его с едой. Период полувыведения луразидона составляет 20–40 ч, что определяет возможность принимать препарат один раз в сутки, обычно вечером. Равновесная концентрация препарата в крови устанавливается через 7 дней.

## Заключение

Таким образом, шизофрения и биполярное расстройство значительно пересекаются с точки зрения симптомов, семейных паттернов, генов риска, исхода и реакции на лечение [27]. В целом представленные здесь данные подтвердили мнение о том, что шизофрения и

биполярное расстройство находятся в континууме тяжести нарушений, при этом биполярное расстройство ближе к норме, а шизофрения находится на самом тяжелом конце патологии.

Шизофрения и БАР имеют много общих клинических признаков, включая нарушения настроения, мышления, восприятия и социального функционирования, и они часто сопровождаются когнитивными нарушениями. Существует обширное генетическое перекрытие между шизофренией и БАР, в соответствии с их высокой степенью клинического перекрытия. Результаты семейных исследований и исследований близнецов показывают, что генетическая предрасположенность к шизофрении и БАР находится примерно в одинаковых пределах, а молекулярно-генетические исследования выявили редкие и распространенные аллели, влияющие как на шизофрению, так и на БАР. Кроме того, на основании свидетельств значительного, но не полного совпадения генетического риска между этими двумя расстройствами была выдвинута гипотеза, что генетические варианты, повышающие риск развития этих расстройств, влияют на развитие мозга, приводя к появлению схожих симптомов [65]. Тем не менее полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) последовательно обнаруживал значительные отрицательные общегеномные корреляции между шизофренией и БАР [11, 66] и касался локусов генов, общих для шизофрении и интеллекта [18, 20]. Были выявлены биологические процессы, связанные с развитием нервной системы, синаптической целостностью и нейротрансмиссией; аналогичный анализ для БАР и интеллекта не показал такой общности. В целом исследования демонстрируют, что оба заболевания максимально разделяют генетические влияния на интеллект, что позволяет по-новому взглянуть на их генетическую архитектуру [12, 19, 22].

Шизофрения и биполярное расстройство характеризуются сокращением серого и белого вещества. Ограничения в визуализации головного мозга побудили исследователей использовать оптическую когерентную томографию, определив схожесть в истончении слоя сетчатки, которое соответствует классической атрофии серого и белого вещества, наблюдаемой при нейровизуализации у пациентов с обоими диагнозами [67].

Луразидон показал многообещающую эффективность и безопасность при лечении шизофрении и биполярной депрессии. А его «богатый» рецепторный и благоприятный метаболический профиль переносимости делают его препаратом первого выбора в лечении этих расстройств как у взрослых, так и у детей.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. Angst J, Ajdacic-Gross V, Rössler W. Bipolar disorders in ICD-11: current status and strengths. *Int J Bipolar Disorders*. 2020; (80): 1–5.
2. Krawczyk P, Świącicki Ł. ICD-11 vs. ICD-10—a review of updates and novelties introduced in the latest version of the WHO International Classification of Diseases. *Psychiatr Pol*. 2020; 54 (1): 7–20.

3. Асадуллин А.Р., Гасенко К.А. Потенциальная роль антипсихотиков третьего поколения в снижении зависимости у пациентов с биполярным расстройством. Современная терапия психических расстройств. 2023; (1): 15–22.
- Asadullin AR, Gasenko KA. The potential role of third-generation antipsychotics in reducing dependence in patients with bipolar disorder. *Modern Therapy of Mental Disorders*. 2023; (1): 15–22 (in Russian).
4. Rognli EB et al. Transition from substance-induced psychosis to schizophrenia spectrum disorder or bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2023; 180 (6): 437–44.
5. Kuhns L et al. Associations between cannabis use, cannabis use disorder, and mood disorders: longitudinal, genetic, and neurocognitive evidence. *Psychopharmacology*. 2022; 239 (5): 1231–49.
6. Крупицкий Е.М., Ахметова Э.А., Асадуллин А.Р. Фармакогенетика химических зависимостей. Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2019; (4–1): 12–20.
- Krupitsky EM, Akhmetova EA, Asadullin AR. Pharmacogenetics of chemical dependencies. *Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev*. 2019; (4–1): 12–20 (in Russian).
7. Tarzian M et al. Lurasidone for Treating Schizophrenia and Bipolar Depression: A Review of Its Efficacy. *Cureus*. 2023; 15 (4).
8. Stahl EA et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nature genetics*. 2019; 51 (5): 793–803.
9. Brainstorm Consortium et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science*. 2018; 360 (6395).
10. Rybakowski JK. Application of Antipsychotic Drugs in Mood Disorders. *Brain Sciences*. 2023; 13 (3): 414.
11. Ohi K et al. Cognitive performances across individuals at high genetic risk for schizophrenia, high genetic risk for bipolar disorder, and low genetic risks: a combined polygenic risk score approach. *Psychological Medicine*. 2022; 1–10.
12. Fett AKJ et al. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neuroscience Biobehavioral Rev*. 2011; 35 (3): 573–88.
13. Bora E. Neurodevelopmental origin of cognitive impairment in schizophrenia. *Psychological medicine*. 2015; 45 (1): 1–9.
14. Гашкаримов В.Р. и др. Структура инсомнии и ее связь с выраженностью психопатологических симптомов у людей с шизофренией (пилотное исследование). Психическое здоровье. 2021; (7): 36–42.
- Gashkarimov VR et al. The structure of insomnia and its relationship with the severity of psychopathological symptoms in people with schizophrenia (pilot study). *Mental Health*. 2021; (7): 36–42 (in Russian).
15. Stone WS et al. Neurodegenerative model of schizophrenia: Growing evidence to support a revisit. *Schizophrenia Res*. 2022; 243: 154–62.
16. Knowles EEM et al. The puzzle of processing speed, memory, and executive function impairments in schizophrenia: Fitting the pieces together. *Biological psychiatry*. 2015; 78 (11): 786–93.
17. Li J et al. New insight in the cross-talk between microglia and schizophrenia: From the perspective of neurodevelopment. *Frontiers in Psychiatry*. 2023; 14: 26–32.
18. Smeland OB et al. Genome-wide analysis reveals extensive genetic overlap between schizophrenia, bipolar disorder, and intelligence. *Molecular psychiatry*. 2020; 25 (4): 844–53.
19. Karpinski RI et al. High intelligence: A risk factor for psychological and physiological overexcitabilities. *Intelligence*. 2018; 66: 8–23.
20. Williams CM et al. High Intelligence is not a Risk Factor for Mental Health Disorders. *medRxiv*. 2022.05.26.22275621: 22–27.
21. Williams CM et al. High intelligence is not associated with a greater propensity for mental health disorders. *Eur Psychiatry*. 2023; 66 (1): 13–8.
22. Shevchenko V et al. Relations between intelligence index score discrepancies and psychopathology symptoms in the EDEN mother-child birth cohort. *Intelligence*. 2023; 98: 101753.
23. Bohlken J, Bauer M, Kostev K. Drug treatment for patients with bipolar disorders in psychiatric practices in Germany in 2009 and 2018. *Psychiatry Research*. 2020; 289: 29–65.
24. Braslow JT, Marder SR. History of psychopharmacology. *Annual review of clinical psychology*. 2019; 15: 25–50.
25. Nasyrova RF et al. The role of D-Serine and D-aspartate in the pathogenesis and therapy of treatment-resistant schizophrenia. *Nutrients*. 2022; 14 (23): 5142.
26. Ishigooka J et al. Lurasidone in the long-term treatment of bipolar i depression: a 28-week open label extension study. *J Affective Disorders*. 2021; 281: 160–7.
27. Shnyder NA et al. Genetic predisposition to schizophrenia and depressive disorder comorbidity. *Genes*. 2022; (13): 3: 457.
28. Ashok AH, Marques TR, Jauhar S et al. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment. *Mol Psychiatry*. 2017; 22 (5): 666–79. DOI: 10.1038/mp.2017.16. PMID: 28289283; PMID: PMC5401767.
29. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway. *Schizophr Bull*. 2009; 35 (3): 549–62. DOI: 10.1093/schbul/sbp006. PMID: 19325164; PMID: PMC2669582.
30. Kubo Y, Suhara T, Suzuki K et al. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature*. 1997; 385: 634–6.
31. Kosaka J, Takahashi H, Ito H et al. Decreased binding of [<sup>11</sup>C]NNC112 and [<sup>11</sup>C]SCH23390 in patients with chronic schizophrenia. *Life Sciences*. 2010; 86 (21–22): 814–8.
32. Suhara T, Nakayama K, Inoue O et al. D1 dopamine receptor binding in mood disorders measured by positron emission tomography. *Psychopharmacology*. 1992; 106: 14–8.
33. Redlich R, Dohm K, Grotegerd D et al. Reward processing in unipolar and bipolar depression: a functional MRI study. *Neuropsychopharmacology*. 2015; 40: 1–28.
34. Yip SW, Worhunsky PD, Rogers RD, Goodwin GM. Hypoactivation of the ventral and dorsal striatum during reward and loss anticipation in antipsychotic and mood stabilizer-naïve bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2015; 40: 658–66.
35. Hagele C, Schlagenhaut F, Rapp M et al. Dimensional psychiatry: reward dysfunction and depressive mood across psychiatric disorders. *Psychopharmacology*. 2015; 232: 331–41.
36. Radua J, Schmidt A, Borgwardt S et al. Ventral striatal activation during reward processing in psychosis: a neurofunctional meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72: 1243–51.
37. Yan C, Yang T, Yu QJ et al. Rostral medial prefrontal dysfunctions and consummatory pleasure in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Psychiatry Res*. 2015; 231: 187–96.
38. Yatham LN et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2018; 20 (2): 97–170.
39. Beaulieu JM, Sotnikova TD, Yao WD et al. Lithium antagonizes dopamine-dependent behaviors mediated by an AKT/glycogen synthase kinase 3 signaling cascade. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 5099–104.
40. Haddad PM, Correll CU. The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018; 8 (11): 303–18. DOI: 10.1177/2045125318781475. PMID: 30344997; PMID: PMC6180374.
41. Faden J. How do we select an antipsychotic for those with schizophrenia? *Exp Opin Ther Targets*. 2019; 20 (18): 2195–9. DOI: 10.1080/14656566.2019.1674284
42. Caroff SN, Hurford I, Lybrand J et al. Movement disorders induced by antipsychotic drugs: implications of the CATIE schizophrenia trial. *Neurol Clin*. 2011; 29 (1): 127,48,viii.
43. Bak M, Franssen A, Janssen J et al. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9 (4): e94112.
44. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019; 394 (10202): 939–51.
45. Zhang Y, Liu Y, Su Y et al. The metabolic side effects of 12 antipsychotic drugs used for the treatment of schizophrenia on glucose: a network meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2017; 17 (1): 373,017-1539-0.
46. Gomes J, Sousa A, Lima G. Hyperprolactinemia: Effect On Mood? *Eur Psychiatry*. 2015; (30) (Suppl. 1): 714. ISSN 0924-9338. DOI: 10.1016/S0924-9338(15)30564-2
47. Faron-Górecka A, Latocha K, Pabian P et al. The Involvement of Prolactin in Stress-Related Disorders. *Int J Environmental Res Public Health*. 2023; 20 (4): 3257. DOI: 10.3390/ijerph20043257
48. Cavallaro R, Cocchi F, Angelone SM et al. Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65 (2): 187–90. DOI: 10.4088/jcp.v65n0207. PMID: 15003071.
49. Meng M, Li W, Zhang S et al. Using aripiprazole to reduce antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of currently available randomized controlled trials. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2015; 27 (1): 4–17. DOI: 10.11919/j.issn.1002-0829.215014
50. Mailman RB, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des*. 2010; 16 (5): 488–501. DOI: 10.2174/138161210790361461. PMID: 19909227; PMID: PMC2958217.
51. Tanahashi S, Yamamura S, Nakagawa M et al. Dopamine D2 and serotonin 5-HT1A receptors mediate the actions of aripiprazole in mesocortical and mesoaccumbens transmission. *Neuropharmacology*. 2012; 62 (2): 765–74. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.08.031
52. Stahl SM. Multifunctional drugs: a novel concept for psychopharmacology. *CNS Spectr*. 2009; 14 (2): 71–3. DOI: 10.1017/s1092852900000213. PMID: 19238121.
53. Inder WJ, Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011; 45: 830–7. DOI: 10.3109/00048674.2011.589044

54. Bressan RA, Erlandsson K, Spencer EP et al. Prolactinemia is uncoupled from central D2/D3 dopamine receptor occupancy in amisulpride treated patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 175 (3): 367–73. DOI: 10.1007/s00213-004-1826-6. PMID: 14997280.
55. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics—a review. *Human Psychopharmacology: Clin Exp* 2010; 25 (4): 281–97. DOI: 10.1002/hup.1116
56. Dehelean L, Romosan AM, Papava I et al. Prolactin response to antipsychotics: An inpatient study. *PLoS One*. 2020; 15 (2): e0228648. DOI: 10.1371/journal.pone.0228648. PMID: 32017792; PMCID: PMC6999917.
57. Stahl SM, Cucchiari J, Simonelli D et al. Effectiveness of lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with lurasidone, olanzapine, or placebo: a 6-month, open-label, extension study. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74 (5): 507–15. DOI: 10.4088/JCP.12mo08084. PMID: 23541189.
58. Loebel A, Cucchiari J, Sarma K et al. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *Schizophr Res*. 2013; 145 (1–3): 101–9. DOI: 10.1016/j.schres.2013.01.009. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23415311.
59. Latuda Assessment report (EMA/113836/2014). Rev05.13. Page: 124–136/147. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/latuda-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/latuda-epar-public-assessment-report_en.pdf)
60. Huang M, Horiguchi M, Felix AR, Meltzer HY. 5-HT1A and 5-HT7 receptors contribute to lurasidone-induced dopamine efflux. *Neuroreport*. 2012; 23 (7): 436–40. DOI: 10.1097/WNR.0b013e328352de40. PMID: 22415605.
61. Ishibashi T et al. Pharmacological Profile of Lurasidone, a Novel Antipsychotic Agent with Potent 5-Hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A Receptor Activity. *J Pharmacol Experimental Therapeutics*. 2010; 334 (1): 171–81.
62. Shahid M, Walker GB, Zorn SH, Wong EH. Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature. *J Psychopharmacol*. 2009; 23 (1): 65–73. DOI: 10.1177/0269881107082944. PMID: 18308814.
63. Wong DF, Kuwabara H, Brašić JR, Stock T et al. Determination of dopamine D2 receptor occupancy by lurasidone using positron emission tomography in healthy male subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013; 229 (2): 245–52. DOI: 10.1007/s00213-013-3103-z. PMID: 23649882.
64. Шагиахметов Ф., Анохин П., Шамакина И. Вортиоксетин: механизмы мультимодальности и клиническая эффективность. Социальная и клиническая психиатрия. 2016; (4). Shagiakhmetov F, Anokhin P, Shamakina I. Vortioxetine: mechanisms of multimodality and clinical efficacy. *Social and Clinical Psychiatry*. 2016; (4) (in Russian).
65. Clifton NE et al. Dynamic expression of genes associated with schizophrenia and bipolar disorder across development. *Translational psychiatry*. 2019; 9 (1): 74.
66. Robinson N, Bergen SE. Environmental risk factors for schizophrenia and bipolar disorder and their relationship to genetic risk: current knowledge and future directions. *Frontiers Genetics*. 2021; 12: 68–76.
67. Lizano P et al. A meta-analysis of retinal cytoarchitectural abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia bulletin*. 2020; 46 (1): 43–53.
68. Citrome L, Cucchiari J, Sarma K et al. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012; 27 (3): 165–76. DOI: 10.1097/YIC.0b013e32835281ef. PMID: 22395527.
69. George SR, Watanabe M, Di Paolo T et al. The functional state of the dopamine receptor in the anterior pituitary is in the high-affinity form. *Endocrinology*. 1985; 117: 690–7.
70. Howes OD, Kambaitz J, Kim E et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 2012; 69 (8): 776–86. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.169. PMID: 22474070; PMCID: PMC3730746.
71. Meyer JM, Mao Y, Pikalov A et al. Weight change during long-term treatment with lurasidone: pooled analysis of studies in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015; 30 (6): 342–50. DOI: 10.1097/YIC.000000000000091. PMID: 26196189; PMCID: PMC4593468.
72. Okubo R et al. Current limitations and candidate potential of 5-HT7 receptor antagonism in psychiatric pharmacotherapy. *Frontiers Psychiatry*. 2021; (12): 623684.
73. Pearson GD, Wong DF, Tune LE et al. In vivo D2 dopamine receptor density in psychotic and nonpsychotic patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52: 471–7.
74. Seeman P. All roads to schizophrenia lead to dopamine supersensitivity and elevated dopamine D2(high) receptors. *CNS Neurosci Ther*. 2011; 17 (2): 118–32.
75. Seeman P, Schwarz J, Chen JF et al. Psychosis pathways converge via D2high dopamine receptors. *Synapse*. 2006; 60: 319–46.
76. Wong DF, Pearlson GD, Tune LE et al. Quantification of neuroreceptors in the living human brain: IV. Effect of aging and elevations of D2-like receptors in schizophrenia and bipolar illness. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1997; 17: 331–42.
77. Yatham LN, Liddle PF, Lam RW et al. PET study of the effects of valproate on dopamine D(2) receptors in neuroleptic- and mood-stabilizer-naive patients with nonpsychotic mania. *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 1718–23.
78. Yatham LN, Liddle PF, Shiah IS et al. PET study of [(18)F]6-fluoro-L-dopa uptake in neuroleptic- and mood-stabilizer-naive first-episode nonpsychotic mania: effects of treatment with divalproex sodium. *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 768–74.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Асадуллин Азат Раилевич** – д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет». E-mail: droar@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7148-4485

**Ефремов Илья Сергеевич** – канд. мед. наук, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», зам. директора центра молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий». E-mail: efremovilya102@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9994-8656; Scopus Author ID: 57321168900

**Шагиахметов Фарид Шамилевич** – канд. мед. наук, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского». E-mail: f.shagiakhmetov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3130-3149

**Борухаев Рустам Русланович** – канд. мед. наук, ООО «Анджелини Фарма Рус». E-mail: rustam.borukaev@angelinipharma.com; ORCID: 0000-0001-6080-7293

**Кольванова Ирина Валерьевна** – ООО «Анджелини Фарма Рус». E-mail: irina.kolyvanova@angelinipharma.com; ORCID: 0000-0003-0785-7288

Поступила в редакцию: 02.10.2023

Поступила после рецензирования: 04.10.2023

Принята к публикации: 05.10.2023

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Azat R. Asadullin** – Dr. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: droar@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7148-4485

**Ilya S. Efremov** – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University, Ufa University of Science and Technology. E-mail: efremovilya102@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9994-8656; Scopus Author ID: 57321168900

**Farid Sh. Shagiakhmetov** – Cand. Sci. (Med.), Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology. E-mail: f.shagiakhmetov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3130-3149

**Rustam R. Borukaev** – Cand. Sci. (Med.), Angelini Pharma Rus. E-mail: rustam.borukaev@angelinipharma.com; ORCID: 0000-0001-6080-7293

**Irina V. Kolyvanova** – Angelini Pharma Rus. E-mail: irina.kolyvanova@angelinipharma.com; ORCID: 0000-0003-0785-7288

Received: 02.10.2023

Revised: 04.10.2023

Accepted: 05.10.2023