

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

ТОМ 16 ВЫПУСК 3 2025



**PSYCHOPHARMACOLOGY
AND ADDICTION BIOLOGY**

VOLUME 16 ISSUE 3 2025

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 (г. 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

ИНДЕКСАЦИЯ

elibrary.ru
Lens
OpenAlex
CrossRef
Dimensions

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 × 90¹/₈. 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 № 5-13903-1v. Подписано в печать 21.11.2025.
Дата выхода в свет 28.11.2025

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

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

Том 16 | Выпуск 3 | 2025

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

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

Главный редактор

Крупичкий 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

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

Ганопольский 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

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 Эльвна, 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

Ройк 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

Сиволоп 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»

16+

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

elibrary.ru
Lens
OpenAlex
CrossRef
Dimensions

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.V. Repyeva*
Copyeditor: *D.V. Tsvirkun*
Translator: *Elena O. Kondratyeva*
Proofreader: *D.V. Tsvirkun*
Layout editor: *O.V. Novikova*

PSYCHOPHARMACOLOGY AND ADDICTION BIOLOGY

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

Volume 16 | Issue 3 | 2025

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




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
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




-  Битва вокруг «пищевой зависимости» 145
R.H. Lustig
-  Воспалительные биомаркеры как инструмент персонализации терапии при расстройствах, связанных с употреблением алкоголя 161
С.И. Соколова, В.Ю. Скрябин, Л.К. Ардаматская, А.В. Масыкин
-  Обоснование для комплексной нутриентной поддержки при шизофрении: краткий научный обзор 173
Т.В. Жилиева, Г.Э. Мазо

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



-  Варианты терапии психозов, индуцированных приёмом синтетических катинонов («солей»): результаты пилотного наблюдательного исследования 181
М.А. Винникова, В.В. Северцев
-  Кросс-секционное исследование риска когнитивных нарушений на фоне COVID-19 и прогностическая шкала для выбора психофармакотерапии пациентов амбулаторного звена 193
М.Ю. Сорокин, Е.С. Герасимчук, Н.Б. Лутова, Е.Ю. Зубова

CONTENTS

REVIEWS

-  The battle over “food addiction”. Translation into Russian 145
R.H. Lustig
-  Inflammatory Biomarkers as a Tool for Personalized Therapy in Alcohol-Related Disorders 161
S.I. Sokolova, V.Yu. Skryabin, L.K. Ardamatskaya, A.V. Masyakin
-  Rationale for Integrated Nutrient Support in Schizophrenia: A Brief Review 173
T.V. Zhilyaeva, G.E. Mazo

ORIGINAL STUDY ARTICLES

-  Therapeutic Approaches to Psychoses Induced by Synthetic Cathinones (“Bath Salts”):
Findings From a Pilot Observational Study 181
M.A. Vinnikova, V.V. Severtsev
-  Cross-Sectional Study of the Risk of Cognitive Impairment Associated With COVID-19 and a Prognostic Scale
for Psychopharmacotherapy Selection in Outpatient Settings 193
M.Yu. Sorokin, E.S. Gerasimchuk, N.B. Lutova, E.Yu. Zubova

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn691855>

EDN: HFODQE

Битва вокруг «пищевой зависимости»

R.H. Lustig^{1,2}¹ Department of Pediatrics, University of California San Francisco, Сан-Франциско, штат Калифорния, США;² Institute for Health Policy Studies, University of California San Francisco, Сан-Франциско, штат Калифорния, США

АННОТАЦИЯ

Несмотря на десятилетия исследований в области питания, ожирения и сахарного диабета, а также на растущую распространённость и тяжесть практически всех хронических метаболических нарушений, научное сообщество всё ещё не может прийти к консенсусу относительно существования и достоверности феномена «пищевой зависимости». Противники этой концепции приводят множество аргументов: 1) еда необходима для выживания (или «свежий» лозунг «пища — это лекарство»); 2) стигматизация людей с ожирением как «психически больных» недопустима; 3) людям с ожирением следует придерживаться принципа «личной ответственности»; 4) имеющиеся данные фрагментарны и недостаточно убедительны; 5) это корреляция, а не причинно-следственная связь; 6) все одинаково подвержены риску, но не все зависимы; 7) отсутствие «абстиненции»; 8) это не «пищевая зависимость», а «зависимость от процесса употребления пищи». И хотя все эти аргументы справедливы, с каждым годом в здравоохранении направляется всё больше средств на лечение заболеваний, связанных с нарушением питания. В то время как различные употребляемые вещества, (например, никотин, кокаин*, героин*, алкоголь), несомненно, вызывают зависимость, утверждение о том, что отдельные компоненты пищи (например, сахар и кофеин) или собственно пища (например, ультрапереработанные продукты питания) соответствуют тем же критериям, некоторые учёные считают преувеличением. Количество симпозиумов по пищевой зависимости растёт, а дискуссии в научных журналах не прекращаются. Определение зависимости включает в себя множество критериев: демографические данные органов здравоохранения, биохимические маркеры, данные визуализационных методов, результаты доклинических и клинических исследований, а также экономические факторы. Ни один из этих критериев не оказался достаточно убедительным для достижения консенсуса. Тем не менее важнейшим условием научного признания остаётся описание механизма. В этой статье рассмотрены: история разногласий; данные о продуктах питания, обладающих наибольшим аддитивным потенциалом; два механизма патогенеза пищевой зависимости и их связь с наиболее вероятными «виновниками» подобной зависимости; роль пищевой промышленности в распространении ложных представлений. Всё это служит основой для поиска рационального выхода из сложившейся ситуации.

Настоящая статья является русскоязычным переводом оригинальной публикации Lustig RH. The battle over “food addiction”. *Front Psychiatry*. 2025;16:1621742. doi: 10.3389/fpsyt.2025.1621742 под редакцией проф. Э.Э. Звартау и К.В. Азизовой.

Ключевые слова: пищевая зависимость; сахар; инсулин; дофамин; лептин; пищевая промышленность; ультрапереработанные пищевые продукты.

Как цитировать

Lustig RH. Битва вокруг «пищевой зависимости» // Психофармакология и биологическая наркология. 2025. Т. 16, № 3. С. 145–160. DOI: 10.17816/phbn691855 EDN: HFODQE

* вещество запрещено на территории РФ.

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn691855>

EDN: HFODQE

The battle over “food addiction”. Translation into Russian

Robert H. Lustig^{1,2}¹ Department of Pediatrics, University of California San Francisco, San Francisco, CA, United States;² Institute for Health Policy Studies, University of California San Francisco, San Francisco, CA, United States

ABSTRACT

Despite decades of nutrition, obesity, and diabetes research, and worsening prevalences and severities of virtually every chronic metabolic disease, the scientific community remains divided over the existence and veracity of the concept of food addiction. There are numerous rationalizations — 1) you need food to survive, (of which “Food is Medicine” is the latest mantra); 2) people with obesity should not be stigmatized as “mentally ill”; 3) people with obesity should instead adhere to “personal responsibility”; 4) the data are incomplete and not strong enough; 5) it's correlation but not causation; 6) everyone is exposed, but not everyone is addicted; 7) there is no “withdrawal” phenotype; and 8) it's not “food addiction” but “eating addiction”. All are in play, yet more health care dollars are diverted to the treatment of food-related disease every year. While various ingestible chemicals (e.g. nicotine, cocaine, heroin, alcohol) are clearly addictive, it appears to be a stretch by some scientists to argue that individual substances found in food (e.g. sugar, caffeine), or the food itself (e.g. ultraprocessed food), rise to meet the same criteria. Symposia on food addiction proliferate and journal debates continue. The definition of addiction consists of numerous criteria, including public health demographics, biochemistry, imaging, animal trials, clinical trials, and economics. None of these have proven to be “slam dunks” to align a general consensus. But paramount for scientific acceptance is the delineation of mechanism. This article will review the history of the controversy, the data on which foods are most likely to be addictive, the two mechanisms involved in the pathogenesis of food addiction and relate it to the most likely culprits, and the role of the food industry in promulgating false narratives, in order to provide a rational way forward from this debate. This article is a Russian-language translation of the original publication [Lustig RH. The battle over “food addiction”. *Front Psychiatry*. 2025;16:1621742. doi: 10.3389/fpsyt.2025.1621742, prepared under the editorial supervision of Prof. E.E. Zvartau and K.V. Azizova.

Keywords: food addiction; sugar; insulin; dopamine; leptin; food industry; ultraprocessed foods.

To cite this article

Lustig RH. The battle over “food addiction”. Translation into Russian. *Psychopharmacology and Addiction Biology*. 2025;16(3):145–160. DOI: 10.17816/phbn691855
EDN: HFODQE

Received: 01.09.2025

Accepted: 01.10.2025

Published online: 06.11.2025

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время на неинфекционные заболевания в США приходится 72% смертельных исходов [1] и 75% затрат в сфере здравоохранения [2]. Ключевая роль диеты западного образца в развитии такого рода пандемий неоспорима — этот факт признали даже компании, производящие газированные напитки [3]. Во всех странах, перенимающих западный тип питания, наблюдается рост распространённости одних и тех же заболеваний и увеличение связанных с ними расходов. Возникает вопрос, что с этим делать? Прежде всего, следует разобраться, в чём причина — в количестве или в качестве продуктов? Это отнюдь не праздный вопрос. Количество зависит от потребителя, то есть относится к зоне личной ответственности, тогда как качество определяют производители и это уже зона ответственности системы здравоохранения. Но что, если качество влияет на количество? В таком случае каждую из этих позиций можно считать состоятельной. Очевидно, что еда, доставляющая наслаждение, действительно «непреодолимо вкусная» и большинство людей просто не могут перестать её есть. Почему? Потому что им нравится? Или, потому что они хотят? Или потому, что такая еда стала необходимостью для организма? В научной среде этот спор, похоже, зашёл в тупик после появления концепции «пищевой зависимости», согласно которой определённые пищевые продукты действуют на мозг как наркотики, когда биохимически обусловленное влечение к потреблению сильнее сдерживающих когнитивных сигналов мозга [4].

Поделись личным мнением — я действительно считаю, что определённые вещества в пище вызывают зависимость. Я пришёл к этому выводу постепенно, опираясь на собственные исследования и данные других учёных. После открытия лептина в 1994 году мне казалось, что развитие ожирения можно объяснить нарушением гомеостаза энергетического обмена, однако к 2009 году я понял, что эта теория, к сожалению, несостоятельна. С тех пор наука не стояла на месте. Я являюсь членом рабочей группы Международной консенсусной конференции по вопросам пищевой зависимости (International Food Addiction Consensus Conference, IFACC). Цель нашей работы — убедить Всемирную организацию здравоохранения (World Health Organization) и Американскую психиатрическую ассоциацию (American Psychiatric Association) включить концепцию «пищевой зависимости» в классификаторы психических заболеваний. Поэтому я решил написать эту статью, не претендуя при этом на беспристрастность, поскольку я сам полностью уверовал в эту концепцию. Тем не менее, я постараюсь подробно изложить аргументы своих оппонентов в этом затянувшемся споре.

В ходе исследований удалось установить, что продукты, которые мы обычно встречаем в природе, не вызывают зависимости. Скорее очистка и смешивание определённых веществ и ингредиентов, а также удаление клетчатки усиливают способность некоторых видов пищи

вызывать пристрастие. Благодаря этим данным научное сообщество признало неточность теории общей «пищевой зависимости» и взяло на вооружение концепцию «зависимости от ультрапереработанных продуктов». Однако критики по-прежнему не смолкают.

ИСТОРИЯ СПОРА О «ПИЩЕВОЙ ЗАВИСИМОСТИ»

Первое упоминание концепции «пищевой зависимости» относится к 1956 году, когда американский врач и исследователь Терон Рэндольф (Theront Randolph) вскользь обозначил её при описании алкогольной зависимости [5]. Это неудивительно, поскольку биохимические процессы, способность вызывать удовольствие и социальные аспекты употребления сахара и алкоголя практически идентичны [6]. Однако концепция «пищевой зависимости» изначально не была принята психиатрами и даже сегодня вызывает большой скептицизм. Например, в «Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам» IV издания (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV), опубликованном в 1993 году, указано, что обязательными диагностическими критериями «расстройства вследствие употребления психоактивных веществ» являются формирование толерантности и абстинентный синдром. Однако ни один ингредиент, содержащийся в пище (за исключением кофеина и этанола), не вызывает явных признаков абстиненции. По мере того, как проблемы в сфере здравоохранения, связанные с зависимостью, становились всё более серьёзными, её определение естественным образом расширялось. Некоторые исследователи утверждали, что определённые компоненты переработанных пищевых продуктов, в частности «фастфуда», вызывают зависимость, подобную зависимости от никотина, алкоголя, кокаина* и героина* [7]. В «Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам» V издания (DSM-5), опубликованном в 2013 году, классификация синдрома зависимости была пересмотрена. В частности, были добавлены «поведенческие зависимости», не имеющие биохимического компонента абстинентного синдрома (например, расстройства вследствие пристрастия к азартным играм, компьютерным играм, социальным сетям, порнографии). Таким образом, в DSM-5 [8] содержится пересмотренный набор критериев, который включает «психическую зависимость» и в большей степени соответствует концепции пищевой зависимости. К таким критериям относятся:

- 1) непреодолимая тяга к объекту зависимости (веществу или действию);
- 2) продолжение употребления (поведения), приводящее к невыполнению основных обязанностей (на работе, в учебном заведении, дома);

* вещество запрещено на территории РФ.

- 3) продолжение употребления (поведения) в ситуациях, связанных с физической опасностью (например, при управлении транспортным средством);
- 4) продолжение употребления (поведения), несмотря на проблемы в социальных и межличностных отношениях, которые возникают или усугубляются вследствие употребления (поведения);
- 5) употребление в большем объёме (более интенсивное/вовлечённое поведение) и в течение более длительного времени, чем предполагалось;
- 6) попытки прекратить или контролировать употребление (поведение);
- 7) трата времени на поиск возможности употребления (реализации поведения) или восстановление после такого употребления (поведения);
- 8) нарушение повседневной деятельности вследствие употребления (поведения);
- 9) продолжение употребления (поведения), несмотря на пагубные последствия.

Следующий научный прорыв в этой области произошёл в 2008 году благодаря работе Николь Авены (Nicole Avena) в лаборатории Барта Хобеля (Bart Hoebel) в Принстонском университете. В ходе экспериментов на животных установлено, что сахар удовлетворяет четырём критериям, характеризующим зависимость: переедание, абстинентный синдром, патологическое влечение и перекрёстная сенсibilизация к другим аддиктивным веществам [9]. Это простимулировало активную научную деятельность в данной области в 2009–2010 гг., в разгар эпидемии ожирения, когда психиатр из Университета Флориды Марк Голд (Mark Gold) заявил о себе, выпустив две монографии, посвящённые пищевой зависимости [10, 11]. Однако вместо признания автор получил негативную оценку коллег. Группа под руководством психиатра из Кембриджа Пола Флетчера (Paul Fletcher) прямо оспорила предложенную модель зависимости при ожирении [12], аргументируя свою позицию тем, что еда не может вызывать патологического влечения, поскольку она необходима для выживания. Как следствие, между Николь Авеной и кембриджской группой разгорелась дискуссия, точку в которой поставить так и не удалось [13, 14].

В 2009 году Эшли Гирхардт (Ashley Gearhardt) и Келли Браун (Kelly Brown) из Йельского университета выдвинули предположение о формировании аддикции при западном типе питания [15], что приводит к избыточному потреблению пищи. Йельская шкала пищевой зависимости (Yale Food Addiction Scale, YFAS) идентифицирует определённые продукты питания как обладающие аддиктивными свойствами [16]. Данные, полученные при применении шкалы YFAS у детей, также указывают на распространённость пищевой зависимости, особенно среди молодых людей с ожирением [17]. Несмотря на всеобщее признание феномена толерантности к ультрапереработанным продуктам (УПП) у человека, вопрос о существовании синдрома

отмены остаётся открытым и вызывает оживлённые споры. Данные о синдроме отмены носят отрывочный и несистематизированный характер [18], однако учёные разработали шкалу, позволяющую оценивать тяжесть синдрома отмены УПП (Highly Processed Food Withdrawal Scale, ProWS) как у взрослых [19], так и у детей [20]. Несмотря на то, что эмпирические данные о синдроме отмены сахара у человека представляются достаточными [21], их подтверждение остаётся одним из научных приоритетов. Для выполнения этой задачи группа учёных Калифорнийского университета Сан-Франциско (University of California, San Francisco, UCSF), в которую входит автор, использовала антагонист опиоидных рецепторов налтрексон в качестве индикатора «вознаграждения» и обнаружила феномен, названный «влечением к вознаграждающему приёму пищи» (Reward Eating Drive, RED). Этот феномен объясняет поведение людей с ожирением, для которых, по всей видимости, характерна чрезмерная реакция на гедонистические пищевые стимулы [22, 23]. Более того, в ходе экспериментов с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) другие исследователи установили, что за восприятие сладкого вкуса как привлекательного или непривлекательного ответственна префронтальная кора [24]. Согласно представленным данным, налтрексон влияет на эндогенный фон опиоидных пептидов, опосредующих указанные влечения, что подтверждает концепцию пищевой зависимости.

Однако эпидемиологические данные и сведения о механизме действия не убедили скептиков. Группа европейских учёных под названием NeuroFAST не принимает концепцию пищевой зависимости [25] и называет пагубное влечение к «гипервкусной» еде «зависимостью от процесса употребления пищи» (food eating addiction) [26], подчеркивая, что это явление определяется поведением, а не самими пищевыми продуктами. Несмотря на внешнее сходство понятий, различие нельзя назвать семантическим: если это «пищевая зависимость», то ответственность за такого рода расстройства несёт пищевая промышленность, а если это «зависимость от процесса употребления пищи», то виноваты потребители. Исследователи из группы NeuroFAST утверждают, что даже если некоторые продукты и активируют систему вознаграждения в мозге, они не вызывают зависимости, а те, которые вызывают, не рассматриваются как пища. В частности, эта группа учёных заявляет: «В настоящее время нет доказательств того, что конкретные продукты, ингредиенты или пищевые добавки вызывают у человека биохимическую зависимость (единственным известным на данный момент исключением считается кофеин, который посредством определённых механизмов может вызывать привыкание). Подчёркнём, что мы не относим алкогольные напитки к продуктам питания, несмотря на то что один грамм этанола имеет энергетическую ценность, равную 7 ккал» [27].

В группе NeuroFAST считают, что кофеин обладает аддиктивным потенциалом, но не считают его фактором,

вызывающим пищевую зависимость. Алкалоиды ксантина естественным образом присутствуют во многих продуктах питания, однако Управление США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) классифицирует кофеин как пищевую добавку. Кофеин также является лекарственным средством — он применяется у недоношенных новорождённых с недоразвитием нервной системы, поскольку, связываясь с аденозиновыми рецепторами, стимулирует центральную нервную систему (ЦНС) и предотвращает центральное апноэ сна. Эксперты группы NeuroFAST также согласны с тем, что алкоголь вызывает зависимость, но и для него делают исключение. Натуральные дрожжи постоянно ферментируют фрукты, способствуя их созреванию, пока они находятся на стебле растений [28]. Однако в группе NeuroFAST считают, что очищенный алкоголь не относится к продуктам питания, а скорее принадлежит к лекарственным средствам (так, до внедрения токолитиков его применяли у женщин для предотвращения преждевременных родов).

Эксперты ещё одной европейской группы, связанной с рынком пищевой промышленности, проанализировали влияние определённых продуктов на предмет «зависимости от потребления пищи» в когорте студентов университета. В этом исследовании увеличение массы тела считали показателем пищевой зависимости. Авторы пришли к заключению, что жиры и сахара одинаково влияют на набор массы тела [29]. Однако увеличение массы тела нельзя считать надёжным критерием пищевой зависимости, поскольку у некоторых подростков, страдающих этим расстройством, масса тела остаётся нормальной [30]. Другая возможная причина отказа признать пищевую зависимость психическим заболеванием заключается в фенотипическом сходстве с компульсивным перееданием [31]. Многие клиницисты, не согласные с концепцией пищевой зависимости, специализируются в области расстройств пищевого поведения. Однако методы, применяемые при этих двух состояниях, существенно различаются: при пищевой зависимости требуется отказ от определённых продуктов, тогда как при расстройстве пищевого поведения пациенту не нужно ограничивать употребление каких-либо конкретных составляющих рациона. Следовательно, здесь критически важна дифференциальная диагностика, поскольку от точности диагноза зависит выбор лечения.

В 2021 году Эшли Герхардт (Ashley Gearhardt) и Йоханнес Хебебранд (Johannes Hebebrand) из группы NeuroFAST обсуждали концепцию пищевой зависимости в журнале *American Journal of Clinical Nutrition* [32, 33]. Однако оппоненты так и не пришли к общему мнению. Хебебранд заявил: «Доказательств того, что определённые продукты способствуют формированию аддиктивного пищевого поведения, не существует». Другими словами, ни один продукт питания не вызывает специфической зависимости. В свою очередь Герхардт привёл следующий аргумент:

«Ультрапереработанные продукты — это сложные вещества, полученные с помощью методов инженерии, путём сочетания более насыщенных ингредиентов (например, рафинированных углеводов, жиров) и добавок (например, соли) с целью неестественного усиления сигналов вознаграждения в головном мозге». Иными словами, биохимическая зависимость возникает не в результате употребления отдельных соединений, а скорее при ультрапереработке определённых ингредиентов в новую форму.

СХОДСТВО МЕЖДУ ПИЩЕВОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ И ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Нора Волков (Nora Volkow) описала сходство нейробиологии пищевой зависимости и зависимости от психоактивных веществ, что послужило основой для признания этой концепции [34]. Сигнальный путь, связанный с получением удовольствия от употребления вкусной пищи и психоактивных веществ, проходит от вентральной области покрышки (Ventral Tegmental Area, VTA) до прилежащего ядра (Nucleus Accumbens, NAc). Считается, что эта система вознаграждения сформировалась в ходе эволюции для подкрепления поведения, направленного на продолжение рода, — полового поведения и отношения к пище [35]. В исследованиях пищевой зависимости основное внимание уделяется перекрывающимся нейронным системам, способным подкреплять употребление как психоактивных веществ, так и пищи [36]. Передача нервных импульсов в мезолимбическом дофаминовом пути между VTA и NAc считается центральным звеном системы вознаграждения как для пищевого поведения, так и для злоупотребления психоактивными веществами. Стимуляция дофаминовых нейронов в NAc подкрепляет как приём пищи, так и употребление психоактивных веществ [37] и алкоголя [38]. Подкрепляющий эффект дофамина связан со стимуляцией дофаминовых D₂-рецепторов. Считается, что передача сигнала в дофаминергических проводящих путях играет двойственную роль в контроле питания: с одной стороны, она ингибирует нормальное питание через действие на гипоталамус, а с другой — усиливает удовольствие от употребления пищи посредством влияния на NAc (подробное описание этих механизмов приведено ниже).

ЗАВИСИМОСТЬ ОТ УЛЬТРАПЕРЕРАБОТАННЫХ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ

Если и существует категория продуктов питания, которая с наибольшей вероятностью вызывает аддиктивное поведение, то это ультрапереработанные пищевые продукты. Определение УПП остаётся спорным. Карлос

Монтейро (Carlos Monteiro) из Университета Сан-Паулу разработал классификацию NOVA, которая позволяет разделить продукты питания по степени переработки, а не по содержанию питательных веществ [39, 40]. NOVA включает четыре класса, которые можно проиллюстрировать на примере яблока: NOVA 1 — непереработанные продукты, например яблоко, сорванное с дерева; NOVA 2 — переработанные пищевые ингредиенты, например яблочные дольки; NOVA 3 — умеренно переработанные продукты, например яблочное пюре; NOVA 4 — ультрапереработанные продукты, например яблочный пирог из кафе быстрого питания. Многочисленные исследования подтвердили эпидемиологическое значение употребления продуктов питания, относящихся к 4-му классу NOVA [41–44]. Однако до сих пор ведутся споры о точности системы NOVA при оценке токсичности подобных продуктов, поскольку некоторые виды переработки либо полезны (например, использование йодированной соли в составе хлеба), либо не изучены (например, добавление аскорбиновой кислоты в качестве антиоксиданта в квашеную капусту). Более того, результаты метаанализа данных об общей смертности и употреблении продуктов разных категорий по классификации NOVA свидетельствуют о том, что только подслащенные сахаром напитки и ультрапереработанные мясные продукты напрямую способствуют развитию заболеваний [45].

Тем не менее, по мнению Эшли Герхардта, ультрапереработка служит основанием и механизмом для объяснения зависимости от УПП, поскольку такие продукты содержат комбинации ингредиентов с аддитивным потенциалом, которые утратили свою основу из клетчатки [46]. Как смешивание пищевых ингредиентов, так и увеличение скорости их усвоения могут способствовать получению комбинации, которая вызывает зависимость и приводит к высокому содержанию соответствующих веществ в крови (например, как в случае безалкогольных напитков), тогда как сами по себе отдельные компоненты из природных источников могут не вызывать привыкания (например, сахарный тростник) [47].

ВЫЗЫВАЕТ ЛИ ФАСТФУД ЗАВИСИМОСТЬ?

Если еда содержит вещества, обладающие аддитивным потенциалом, или если обработка компонентов пищи приводит к зависимости, то наиболее ярко это будет проявляться при употреблении блюд быстрого питания — фастфуда. Фастфуд содержит четыре компонента, способность которых вызывать удовольствие подробно изучена — это соль, жир, кофеин и сахар [48].

Соль

Потребление соли человеком традиционно считается приобретённой привычкой [49], а не зависимостью.

Предпочтение солёной пищи, вероятно, формируется в раннем детстве. У младенцев в возрасте от четырёх до шести месяцев предпочтения, связанные с содержанием соли, формируются в соответствии с концентрацией натрия в грудном молоке или воде, используемой для приготовления смеси, а также в продуктах питания [50]. Предпочтение солёной пищи связано с потреблением большего количества калорий, поскольку высококалорийные блюда фастфуда содержат относительно много соли [57], что отчасти объясняется использованием её в качестве консерванта для увеличения срока годности. Например, результаты исследования с участием подростков из Кореи указывают на связь между частым употреблением фастфуда и предпочтением более солёных вариантов традиционных блюд [51]. В другом исследовании, включавшем 27 пациентов с синдромом отмены опиатов (преимущественно оксикодона), наблюдали статистически значимое увеличение потребления фастфуда и повышение массы тела в течение 60 дней [52], что свидетельствует о «переносе» зависимости. С другой стороны, результаты исследований подтверждают, что человек может изменить свои предпочтения и потреблять менее солёные продукты питания. Это было установлено в исследованиях с участием подростков, из школьного меню которых исключили солёную пиццу, а также у взрослых пациентов с артериальной гипертензией, которым предложили придерживаться диеты с низким содержанием натрия в течение 8–12 недель [49]. Кроме того, хорошо известно, что при низком содержании натрия потребление соли строго регулируется организмом. Например, у пациентов с солётерющей формой врождённой гиперплазии надпочечников, которая сопровождается недостаточной выработкой минералокортикоида альдостерона, всегда наблюдается синдром потери соли, что существенно влияет на потребление хлорида натрия такими пациентами [53] пока им не будет назначена необходимая доза флудрокортизона. Представление о том, что уровень потребления натрия человеком является «физиологической константой», использовалось в качестве основного аргумента для критики недавних усилий Министерства здравоохранения Великобритании по резкому сокращению потребления натрия [54]. Тем не менее, правительство страны провело секретную массовую кампанию по снижению потребления соли населением на 30%, после чего частота развития артериальной гипертензии и инсультов уменьшилась на 40% без каких-либо признаков синдрома отмены [55].

Жир

Высокое содержание жира в фастфуде критически важно для достижения вкусовых качеств, которые активируют систему вознаграждения в мозге. Возможно, в популяции существует фенотип, характеризующийся предпочтением продуктов питания с высоким содержанием жира и слабым чувством насыщения после их употребления,

что может служить фактором риска развития ожирения [56]. Однако так называемые «продукты с высоким содержанием жира», которые часто нравятся людям, почти всегда богаты углеводами (например, картофельные чипсы, пицца или печенье). Действительно, добавление сахара существенно усиливает предпочтение жирной пищи у лиц с нормальной массой тела, при этом предел роста такого предпочтения по мере увеличения содержания жира не выявлен [57]. Таким образом, сочетание высокого содержания жира и сахара, вероятно, стимулирует аддитивное переключение более интенсивно, чем только высокое содержание жира. Однако способность жирной пищи активировать систему вознаграждения, по-видимому, строго зависит от одновременного потребления углеводов, так как низкоуглеводные высокожировые (Low-carbohydrate High-fat LCHF) [58] и кетогенные диеты [59] неизменно вызывают уменьшение потребления калорий, значительное снижение массы тела и разрешение метаболического синдрома.

Некоторые учёные считают, что пищевой жир сам по себе обладает аддитивными свойствами. Для проведения дифференциального анализа с использованием фМРТ оценивали влияние потребления жиров и сахара как по отдельности, так и вместе (с учётом количества калорий) на активность мозга [60]. Употребление молочных коктейлей с высоким содержанием жира повышало активность мозга в хвостатом ядре и зонах соматосенсорной коры (постцентральной извилине, гиппокампе, нижней лобной извилине), отвечающих за обработку сигналов из ротовой полости и формирование вкусовых ощущений. В то же время сахар увеличивал активность в островковой доле, простирающейся до скорлупы мозга, Роландовой борозде и таламусе (зоны восприятия вкусовых ощущений) и усиливал «вознаграждение». Кроме того, по мере увеличения содержания сахара активность в этих зонах становилась более интенсивной, тогда как увеличение содержания жира не изменяло амплитуду сигналов. Другими словами, жир усиливает эффект сахара, но именно сахар активирует систему вознаграждения.

Кофеин

Кофеин можно назвать «моделью психоактивного вещества», вызывающего зависимость у человека [61], поскольку он удовлетворяет критериям DSM-IV и DSM-5 в отношении толерантности, физической абстиненции и психической зависимости у детей [62], подростков [63] и взрослых [64]. В период абстиненции наблюдаются головная боль [64], утомляемость и снижение работоспособности [62]. В то время как подростки и дети получают кофеин из безалкогольных напитков и горячего шоколада, взрослые получают большую часть кофеина из кофе и чая [65]. Энергетическая ценность безалкогольных напитков составляет в среднем 239 калорий, кроме того, они содержат большое количество сахара [66]. Производители безалкогольных напитков указывают кофеин

в качестве ароматизатора, но при слепом сравнении только 8% лиц, часто употребляющих газированные напитки, могут определить разницу между колой с кофеином и колой без кофеина [67]. Таким образом, функция кофеина в газированных напитках, вероятнее всего, заключается в усилении привлекательности напитка и без того очень приятного (с высоким содержанием сахара) для потребителя. У лиц, зависимых от кофеина, эти напитки могут служить поводом для посещения ресторанов быстрого питания и покупки фастфуда [68].

АРГУМЕНТЫ ПРОТИВ САХАРА

Теперь давайте обсудим роль сахара. Результаты систематического обзора литературы свидетельствуют о том, что ультрапереработанные продукты обладают самым высоким аддитивным потенциалом из-за добавленного в них сахара [4]. Среди компонентов пищевых продуктов, за исключением кофеина, сахар имеет самый высокий балл по шкале YFAS [46]. Пищевой сахар состоит из двух молекул (глюкозы и фруктозы), входящих в его состав практически в равном соотношении. Несмотря на эквивалентную калорийность (4,1 ккал/г), фруктоза и глюкоза метаболизируются по-разному. В отличие от глюкозы, фруктоза не подавляет выработку гормона грелина в желудке [69], что способствует сохранению сигналов голода. Результаты сравнения двух моносахаридов указывают на более высокий риск перекармливания при употреблении фруктозы по сравнению с глюкозой [70]. Следовательно, можно предположить, что именно молекула фруктозы служит компонентом, который вызывает как реакцию вознаграждения, так и зависимость. Через указанные механизмы фруктоза способствует перекармливанию независимо от энергетических потребностей организма [71]. Добавленный сахар (и особенно фруктоза, входящая в его состав) активирует систему вознаграждения в мозге, что в крайних случаях приводит к зависимости [48]. Возможно, именно поэтому 58% добавленного сахара, потребляемого европейцами, содержится в ультрапереработанных продуктах питания [72].

Хотя глюкоза и фруктоза являются наиболее распространёнными моносахаридами, их метаболизм в организме и головном мозге существенно различается. Глюкоза даёт нам энергию для жизни. Она настолько важна, что если не поступает в организм с пищей, печень вырабатывает её самостоятельно (этот процесс называется глюконеогенезом). Фруктоза, напротив, хотя и служит источником энергии, в остальном утратила свою основную функцию. Среди эукариот нет ни одного организма, в котором происходили бы биохимические реакции, требующие обязательного участия фруктозы. Наше исследование показало, что, когда фруктоза поступает в организм в количестве, превышающем способность печени метаболизировать её в цикле трикарбоновых кислот, остаток превращается в жир, который накапливается в печени.

Это способствует развитию инсулинорезистентности и, как следствие, неинфекционных заболеваний [73–75]. Добавление безалкогольного сладкого напитка к фастфуду увеличивает содержание сахара в 10 раз. Согласно результатам многофакторного анализа продаж фастфуда, изменения индекса массы тела коррелируют только с потреблением безалкогольных газированных сладких напитков и не связаны с продуктами, содержащими животные жиры [76].

Исследования на животных

Несмотря на то, что концепция существования зависимости от сахара у человека остаётся спорной [32, 33], критерии такой зависимости чётко прослеживаются у грызунов [77]. Пероральное введение сахарозы стимулирует экспрессию гена раннего ответа *c-Fos* в вентральной области покрышки (VTA), что свидетельствует об активации системы вознаграждения [78]. Более того, инфузия сахарозы непосредственно в прилежащее ядро (NAc) снижает активность дофаминовых и μ -опиоидных рецепторов, подобно морфину [79], а результаты исследований с использованием фМРТ указывают на формирование устойчивых нейронных путей аддикции [80]. Введение сахарозы грызунам вызывает изменения поведения, характерные для зависимости, то есть переедание, абстиненцию, непреодолимое влечение и перекрёстную сенситизацию к другим психоактивным веществам [9]. В одном часто цитируемом исследовании на крысах интенсивность сигналов вознаграждения при употреблении сладкого превзошла тот же показатель при употреблении кокаина¹ [81]. Согласно недавним наблюдениям М. Minère и соавт. [82], даже когда животные находятся в состоянии насыщения сахароза увеличивает у них концентрацию β -эндорфина в таламусе и снижает концентрацию альфа-меланоцит-стимулирующего гормона в дугообразном ядре (Arcuate nucleus), что инициирует чрезмерное потребление калорий [82].

Визуализирующие исследования

Исследования у человека с использованием метода фМРТ продемонстрировали, что глюкоза и фруктоза действуют в разных зонах мозга и их эффекты также различаются. Джонатан Пюрнелл (Jonathan Purnell) первым исследовал эту дихотомию путём внутривенного введения каждого из двух сахаров и измерения в головном мозге сигнала, зависящего от уровня оксигенации крови (Blood oxygenation level-dependent, BOLD). Глюкоза повышала активность зон коры, отвечающих за исполнительные функции, тогда как фруктоза подавляла сигнал, поступающий из этих зон [83]. Кэтрин Пейдж (Katherine Page) пошла ещё дальше и использовала напиток с глюкозой или фруктозой. Она обнаружила, что после приёма глюкозы регионарный мозговой кровоток снизился в гипоталамусе, таламусе, островковой доле, передней поясной коре и полосатом теле (зонах, отвечающих за аппетит

и «вознаграждение»), тогда как после приёма фруктозы регионарный мозговой кровоток снижался в таламусе, гиппокампе, задней поясной коре, веретенообразной извилине и зрительной коре [84]. Беттина Вёльнерханссен (Bettina Wölnerhanssen) продемонстрировала, что, в отличие от глюкозы, после употребления фруктозы отсутствует чувство насыщения или наполненности желудка, а результаты фМРТ указывают на активность лимбической системы (миндалевидного тела, гиппокампа, орбитофронтальной коры) [85]. Результаты исследований Ани Ястребофф (Ania Jastreboff) свидетельствуют о том, что эффект приёма фруктозы на дофаминовую активацию прилежащего ядра существенно снижен у молодых людей с ожирением [86]. Согласно данным других исследований, потребление фруктозы также сопровождается отсутствием чувства насыщения или наполненности желудка по сравнению с потреблением глюкозы. Наконец, было проведено исследование, в котором оценивали влияние потребления жира и сахара как по отдельности, так и вместе (с учётом количества калорий) на показатели фМРТ [60]. Молочные коктейли с высоким содержанием жира повышали активность мозга в хвостатом ядре и зонах соматосенсорной коры, отвечающих за обработку сигналов из ротовой полости (постцентральной извилины, гиппокампа, нижней лобной извилины). В то же время сахар увеличивал активность в островковой доле, простирающейся до скорлупы мозга, Роландовой борозде и таламусе (зоны восприятия вкусовых ощущений). Более того, увеличение содержания сахара усиливало активность в этих зонах, однако увеличение содержания жира не влияло на уровень их активации. Другими словами, жир усиливает эффект сахара, но именно сахар активизирует нейронные пути вознаграждения и вкусовых ощущений. Тем не менее результаты недавних исследований указывают на отсутствие устойчивой связи между содержанием сахара в молочных коктейлях и дофаминовой реакцией мозга [87].

Клинические исследования

Ранее сахар использовали для достижения обезболивающего эффекта при иссечении крайней плоти у новорождённых [88], что указывает на связь между содержанием сахара и эндогенным опиоидным фоном. Действительно, по словам людей, которые сами признают, что страдают пищевой зависимостью, отказ от сахара сопровождается «раздражительностью», «тремором», «тревогой» и «депрессией» [18] — симптомами, которые характерны для синдрома отмены опиатов. В других исследованиях сахар применяли для лечения психической зависимости [89]. Непреодолимое влечение к сахару может существенно варьировать в зависимости от возраста, фазы менструального цикла и времени суток [90]. «Перенос зависимости» с алкоголя на сахар можно наблюдать на любом собрании «Анонимных алкоголиков», где в качестве заменителей всегда присутствуют энергетики, шоколадные брауни и пирожные.

Экономические исследования

Аддитивный потенциал сахара заметен даже в области экономики. Например, спрос на кофе неэластичен, то есть повышение цены не приводит к значительному снижению потребления. Когда в 2014 году цены на кофе резко подскочили из-за сокращения поставок, продажи сети Starbucks несколько не изменились благодаря способности напитка вызывать удовольствие [91]. Среди потребительских товаров безалкогольные напитки занимают второе место по неэластичности спроса, уступая только фастфуду [92]. В Мексике, когда из-за введённого налога цены на газированные напитки повысились на 10%, их потребление снизилось всего на 7,6%, что свидетельствует о наличии биохимической потребности, которая поддерживает повышенное потребление. Аналогичное снижение спроса было отмечено через 5 лет после введения налога на газированные напитки в Сан-Франциско [93].

ДВА МЕХАНИЗМА ЗАВИСИМОСТИ ОТ САХАРА

Непрямой путь зависимости – ингибирование сигнального пути лептина

Хроническое потребление фруктозы приводит к *de novo* липогенезу в печени, что сопровождается её жировой дистрофией [94] и гипертриглицеридемией [95]. Триглицериды, содержащиеся в сыворотке крови, блокируют способность лептина проникать через гематоэнцефалический барьер [96], что препятствует его связыванию с рецепторами лептина в VTA и подавлению передачи сигнала в дофаминергических мезолимбических проводящих путях у грызунов [97] и человека [98], тем самым усиливая «вознаграждение». Однако хроническая дофаминовая стимуляция снижает активность дофаминовых D₂-рецепторов [99], способствуя развитию толерантности и синдрома отмены [100].

По имеющимся данным, хроническая гиперинсулинемия вызывает формирование резистентности к лептину, хотя этот вопрос до сих пор остаётся предметом дискуссий [101]. Концентрации инсулина и лептина служат важными сигналами для ЦНС о долгосрочном энергетическом гомеостазе в периферических тканях. Оба гормона секретируются в периоды, когда запасы энергии в организме достаточны, их рецепторы локализуются в одних и тех же нейронах вентромедиального ядра гипоталамуса и VTA [102] и оба имеют схожие анорексигенные эффекты при быстром введении в спинномозговую жидкость. Однако их хроническое воздействие приводит к другому физиологическому результату.

Под действием высоких концентраций инсулина *in vitro* нейроны, экспрессирующие проопиомеланокортин, перестают реагировать на введение лептина, что приводит к развитию резистентности к лептину [100]. Для пострецепторных путей передачи сигнала от инсулинового рецептора и рецептора лептина характерны три уровня

пересечения, которые в случае активации ингибируют сигнальный путь лептина через субстрат инсулинового рецептора 2 (Insulin Receptor Substrate 2, IRS-2) [103], тирозиную протеинфосфатазу-1B (Protein Tyrosine Phosphatase 1B, PTP-1B) [104] и фосфоинозитол-3-киназу (Phosphoinositide 3-Kinase, PI3K) [105]. Кроме того, инсулин индуцирует экспрессию супрессора цитокинового сигнала 3 (Suppressor of Cytokine Signaling-3, SOCS3) [106], который ингибирует сигнальный путь лептина; у мышей с нокаутом SOCS3 повышается чувствительность к лептину [107]. Таким образом, периферическая инсулинорезистентность и гиперинсулинемия могут изменять активность передачи сигналов лептина в ЦНС, что способствует дальнейшему увеличению массы тела [108].

Несмотря на то, что инсулин и лептин связываются с разными рецепторами в нейронах вентромедиального ядра гипоталамуса и VTA, они активируют один и тот же сигнальный каскад — субстрат инсулинового рецептора 2 (IRS2)/фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) [109], а следовательно, гиперинсулинемия может препятствовать передаче сигналов лептина. Кроме того, транспорт лептина через гематоэнцефалический барьер нарушается при гипертриглицеридемии, которая развивается при голодании и в случае инсулинорезистентности, ассоциированной с ожирением [96]. Поскольку сигнальный путь лептина позволяет мозгу получать информацию о запасах жиров, резистентность к лептину в вентромедиальном ядре гипоталамуса активирует «сигнальный путь голодания» и способствует увеличению потребления калорий. Одновременно с этим резистентность к лептину в VTA активирует «сигнальный путь удовольствия», что усиливает «вознаграждение» при приёме пищи. У большинства лиц с ожирением отмечается хроническая гиперинсулинемия с нарушением регуляции сигнального пути лептина, что приводит к «голоданию мозга» [105]. Это состояние препятствует формированию отрицательной обратной связи, которая в нормальных физиологических условиях подавляет потребление пищи [110]. Таким образом, ожирение можно считать следствием хронической гиперинсулинемии, которая препятствует передаче сигналов лептина в вентромедиальном ядре гипоталамуса или VTA, либо в обеих структурах одновременно [111]. В итоге система инсулин-лептин парадоксальным образом формирует петлю положительной обратной связи или «порочный круг» при ожирении [109]. Влечение к еде и аппетит усиливаются, а масса тела увеличивается, несмотря на избыток запасов энергии в периферических тканях.

Прямой механизм зависимости — стимуляция высвобождения дофамина в вентральной области покрышки (VTA)

Сигнальный путь, связанный с чувством удовольствия, который обеспечивает «вознаграждение» при приёме пищи (не связанном с потребностью в энергии), начинается

в VTA и заканчивается в прилежащем ядре. Передача нервных импульсов в дофаминергических путях, идущих от VTA к NAc, опосредует «вознаграждающие» свойства пищи [112], особенно в условиях стресса [113]. Вкусовая привлекательность доступной пищи ещё больше нарушает физиологические сигналы насыщения и мотивирует человека к потреблению энергии независимо от энергетических потребностей [114]. Компulsive потребление пищи представляет собой рефлекторную реакцию на стимуляцию этого сигнального пути вознаграждения, что подтверждается увеличением потребления пищи после микроинъекции морфина в NAc [115].

После употребления сладких продуктов в NAc происходит мобилизация опиоидов и дофамина, в результате чего в этой области формируются устойчивые сигнальные пути аддикции, которые можно идентифицировать с помощью фМРТ [80]. И наоборот, применение лекарственных препаратов, которые блокируют D_2 -рецепторы (например, антипсихотических средств), связано с более высоким риском развития ожирения [116]. При моделировании зависимости у грызунов усиление аддиктивного поведения и реакции удовольствия, опосредованной «вознаграждением» от приёма пищи, измеренное по уровню высвобождения дофамина и активации дофаминовых рецепторов, выражено сильнее после периода ограничения питания [117].

У лиц с ожирением количество дофаминовых D_2 -рецепторов обратно пропорционально индексу массы тела, что указывает на наличие толерантности и усиливает потребность в постоянном приёме пищи для обеспечения избыточной стимуляции угнетённых нейронных сетей. У молодых людей с ожирением эффект приёма фруктозы на дофаминовую активацию в NAc существенно ослаблен, что дополнительно подтверждает подавление дофаминовых рецепторов [86], которое считается нейроанатомическим коррелятом толерантности.

Фруктоза также оказывает прямое влияние на увеличение потребления калорий. Усиление вкусовой привлекательности пищи за счёт добавления сахарозы ослабляет физиологические сигналы насыщения и служит мотивацией для потребления пищи независимо от энергетических потребностей [114, 118]. Например, инфузия сахарозы непосредственно в NAc снижает количество D_2 -рецепторов и μ -опиоидных рецепторов, подобно действию морфина [79]. Как сладкие, так и жирные продукты мобилизуют опиоиды и дофамин в NAc и способствуют формированию в этой области устойчивых сигнальных путей патологического влечения, которые можно выявить с помощью фМРТ [80, 115]. Кроме того, в моделях на животных периодическое введение сахара в течение 3 недель может вызывать изменения поведения, характерные для зависимости, то есть переедание, абстиненцию и тревогу, патологическое влечение и перекрёстную сенсibilизацию к другим психоактивным веществам [9].

Результаты нейрофармакологических исследований свидетельствуют о снижении количества D_2 -рецепторов в NAc, что согласуется с формированием путей вознаграждения и изменениями поведения, типичными для зависимости. Несмотря на обилие разрозненных свидетельств существования «сахарной зависимости» у человека, пока не ясно, отражает ли этот «порочный круг» потребления фруктозы простую привычку или полноценную зависимость.

РОЛЬ ПИЩЕВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Сахар добавляют в пищу в виде сахарозы, кукурузного сиропа с высоким содержанием фруктозы, мёда, кленового сиропа или сиропа агавы. Предполагается, что каждый из этих продуктов содержит равное количество глюкозы и фруктозы, однако в последнее время по этому поводу возникает всё больше вопросов, так как анализ газированных напитков, продающихся в магазинах Лос-Анджелеса, показал, что содержание фруктозы в них достигает 65% [119]. Эта разница может иметь значение, поскольку фруктоза вызывает более выраженную реакцию вознаграждения, чем глюкоза. Вопрос заключается в том, увеличивают ли производители содержание фруктозы намеренно, чтобы стимулировать чрезмерное потребление. Аналогичные тенденции наблюдались и в табачной промышленности, представители которой намеренно манипулировали содержанием никотина в сигаретах, чтобы поддерживать потребление и превратить как можно больше людей в «активных курильщиков» [120]. Пищевая промышленность прибегает к аналогичным уловкам, в результате чего доля калорий в УПП, приходящихся на добавленный сахар, увеличилась до 58%. Согласно результатам анализа, недавно проведённого Терой Фаццино (Tera Fazzino), в период с 1965 по 2002 год табачные компании приобретали предприятия пищевой промышленности, чтобы применить аналогичную стратегию для увеличения содержания сахара в определённых продуктах и придания им исключительной вкусовой привлекательности с целью повышения потребления и, соответственно, продаж [121]. Интересно, что в развивающихся странах компания Nestlé увеличила содержание сахара в смесях для детей младшего возраста без каких-либо объяснений [122]. Такие примеры свидетельствуют о том, что представители пищевой промышленности знают, что делают, когда добавляют в продукты сахар и делают это в собственных интересах, а не ради общего блага. В то же время эти компании не стесняются оперировать такими понятиями, как «государство-няня» и «личная ответственность», чтобы снять с себя вину за использование «сахарной зависимости» для стимулирования продаж и, в конечном итоге, за эпидемию хронических заболеваний [123].

СБЛИЖЕНИЕ ПОЗИЦИЙ В ОТНОШЕНИИ «ПИЩЕВОЙ ЗАВИСИМОСТИ» И «ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОЦЕССА УПОТРЕБЛЕНИЯ ПИЩИ»

Согласно результатам систематических обзоров литературы, ультрапереработанные продукты питания обладают самым высоким аддитивным потенциалом из-за содержания добавленного сахара. Несмотря на то, что сам по себе сахар не удовлетворяет критериям классической толерантности и синдрома отмены, указанным в DSM-IV, он очевидно соответствует требованиям DSM-5 — толерантности и зависимости (то есть употребление несмотря на понимание и признание пагубных последствий). Тем не менее «пищевая зависимость» как нозологическая форма отсутствует в DSM-5.

Как же примирить эти две противоположные гипотезы о «пищевой зависимости» и «зависимости от процесса употребления пищи»? Похоже, что из всех пищевых ингредиентов, широко применяемых в составе УПП, сахар и кофеин обладают аддитивным потенциалом. Но, если сахар является «пищей», необходимой для выживания, как он может вызывать зависимость? Листья коки считают в Боливии лекарственным средством, но кокаин* — наркотик. Мак снотворный относили к лекарственным средствам, но морфин — тоже наркотик. Кофеин содержится в кофе (который многие люди воспринимают как целебный напиток), но концентрированный кофеин (например, в средствах для похудения) — это наркотик. В древности сахар был пряностью. В эру промышленной революции он стал добавкой. Теперь он очищен и перешёл в класс «наркотиков». Очищенная сахароза — это то же соединение, которое содержится во фруктах, но без клетчатки и в кристаллизованной форме, что позволяет достичь большей степени чистоты. Процесс очистки превратил сахар из «пищи» в «наркотик», подобно алкоголю и кофеину [33]. Подобно этим вызывающим зависимость веществам, сахар считается пищевой добавкой, а пищевые добавки — это наркотик. Кроме того, сахар входит в состав 74% продуктов питания [124], потому что гиганты рынка знают, что, когда они его добавляют, мы покупаем больше.

Группа NeuroFAST задаётся вопросом, как еда может вызывать привыкание, если она необходима для выживания. Ответ заключается в том, что часть продуктов не относится к категории «необходимых». Нам нужны незаменимые питательные вещества, которые организм не может синтезировать из других нутриентов, но есть только четыре класса соединений, которые действительно «незаменимы»: незаменимые аминокислоты (9 из 20 входящих в состав белков); незаменимые жирные кислоты (такие как омега-3 и линолевая кислота); витамины

и биологически активные вещества; минералы. Ни одна из этих групп незаменимых питательных веществ не вызывает даже лёгкой зависимости. Среди веществ, содержащихся в пище и вызывающих удовольствие, только алкоголь, кофеин и сахар обладают аддитивным потенциалом. Но это пищевые добавки, а не продукты питания.

Как же примирить противоречивые концепции о «пищевой зависимости» и «зависимости от процесса употребления пищи»? На самом деле обе стороны говорят о «зависимости от пищевых добавок», которые усиливают эффекты друг друга, что способствует увеличению потребления. Когда в пищу добавляются вещества, которые организм не способен усвоить, мы болеем. Алкоголь всегда был пищевой добавкой; кофеин в концентрации выше 0,02% (например, в напитках типа колы) также классифицируется как пищевая добавка. В ходе исследований было установлено, что, поскольку биохимическая потребность в сахаре отсутствует, он тоже является пищевой добавкой, которая способствует формированию зависимости, чрезмерному потреблению и развитию неинфекционных заболеваний.

РЕЗЮМЕ И ВОЗМОЖНЫЕ РЕШЕНИЯ

УПП вызывают зависимость, поскольку содержат сахар (который является пищевой добавкой), и эта зависимость усугубляется добавлением соли и жира, которые усиливают значимость и привлекательность сахара. Поэтому борьба с пищевой зависимостью сводится к вопросу «что такое пища?». Словарь Уэбстера (Webster's Dictionary) определяет «пищу» как «субстрат, способствующий росту организма или выработке в нём энергии». Фруктоза не участвует ни в одном из этих процессов и фактически препятствует как росту, так и выработке энергии [125]. Поэтому сахар не соответствует определению «пищи». Скорее его следует отнести к пищевым добавкам, как кофеин и алкоголь (мы даже называем его «добавленным сахаром»), которые также входят в состав пищи и также вызывают зависимость. Следовательно, обе стороны этого конфликта могли бы объединиться вокруг концепции зависимости от пищевых добавок, воплощением которой служат УПП [47].

Предполагаю, что яростная полемика на эту тему будет продолжаться до тех пор, пока стороны не придут к общему мнению и пока в этом будут замешаны деньги. Используя материалы библиотеки отраслевых документов Калифорнийского университета Сан-Франциско¹, мои коллеги установили, что представители пищевой промышленности уже много лет знают, что сахар, а значит и УПП, токсичны и вызывают зависимость [126].

* вещество запрещено на территории РФ.

¹ UCSF Industry Documents Library. Available at: <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/home/>

Тем не менее они продолжают бороться в судах и апеллируют к общественному мнению, выступая против «государства-нигилизма» и требуя «личной ответственности» [123]. Однако наука всё быстрее приближает нас к истине и её общему признанию. Надеюсь, что результаты исследований с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), направленных на оценку активности дофаминовых рецепторов в ответ на употребление определённых пищевых компонентов и обнаружение связи между этой активностью и системной абстиненцией, дополнят данные о механизмах действия таких пищевых компонентов и подтвердят аддитивный потенциал УПП. Хотя, конечно, некоторым критикам и этого будет мало. Взаимодополняющий характер научных данных в отношении всех четырёх упомянутых аспектов, безусловно, подкрепляет концепцию зависимости от УПП как отдельной нозологической формы. Мы ожидаем, что Американская психиатрическая ассоциация и Всемирная организация здравоохранения в скором времени включат «зависимость от ультрапереработанных продуктов питания» в DSM-6 и Международную классификацию болезней 11-го пересмотра соответственно, присвоив ей отдельный диагностический код, чтобы страховые компании возмещали расходы на лечение, а мы, наконец, смогли бы поставить точку в этом споре и перейти от дискуссий к сложной работе по исправлению ситуации в пищевой промышленности на благо человечества.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Robert H. Lustig — определение концепции, работа с данными, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Источники финансирования. Автор декларирует отсутствие финансирования при проведении исследования и/или публикации статьи.

Заявление о конфликте интересов. Автор заявляет, что исследование было проведено в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых

отношений, которые могут быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Генеративный искусственный интеллект. Автор заявляет, что при создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Замещающий текст (*alt text*), представленный в статье рядом с рисунками, был сгенерирован издательством *Frontiers* с помощью технологии искусственного интеллекта. Издательство предприняло все возможные меры для обеспечения точности данных, включая проверку авторами там, где это было возможно. Если у вас есть замечания, пожалуйста, свяжитесь с издательством.

Примечание издателя. Все утверждения, изложенные в этой статье, являются исключительно мнением авторов и не обязательно отражают позицию аффилированных организаций, издателя, редакторов и рецензентов. Издатель не гарантирует достоверности и не подтверждает никаких положений в отношении любого продукта, который может оцениваться в настоящей статье, или заявлений, сделанных его производителем.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: R.H. Lustig: conceptualization, data curation, writing—original draft, writing—review & editing.

Funding sources: The authors declare no external funding was received for the study or article.

Disclosure of interests: The author declares that the study was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Generative AI use statement: The author states that no generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

The alternative text (*alt text*) presented alongside the figures in this article was generated by the *Frontiers* publishing office using artificial intelligence technology. The publisher has taken every possible measure to ensure the accuracy of this content, including verification by the authors whenever possible. If you have any concerns or comments, please contact the publisher.

Disclaimer: The views expressed in this article are solely those of the author and do not necessarily represent the views of their affiliated institutions, publisher, editors, or reviewers. The publisher does not guarantee or endorse any product that may be evaluated in this article or any claim made by its manufacturer.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. GBD 2016 causes of death collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1151–1210. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9 EDN: YHYECL
2. Vreman RA, Goodell AJ, Rodriguez LA, et al. Health and economic benefits of reducing sugar intake in the USA, including effects via non-alcoholic fatty liver disease: a microsimulation model. *BMJ Open*. 2017;7(8):e0103543. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013543 EDN: YFMVVM
3. Barlow P, Serôdio P, Ruskin G, et al. Science organisations and Coca-Cola's 'war' with the public health community: insights from an internal industry document. *J Epidemiol Community Health*. 2018;72(9):761–763. doi: 10.1136/jech-2017-210375
4. Gordon EL, Ariel-Donges AH, Bauman V, Merlo LJ. What is the evidence for “food addiction?” A systematic review. *Nutrients*. 2018;10(4):477. doi: 10.3390/nu10040477
5. Randolph TG. The descriptive features of food addiction. Addictive eating and drinking. *Q J Stud Alcohol*. 1956;17(2):198–224. doi: 10.15288/qjsa.1956.17.198
6. Lustig RH. Fructose: metabolic, hedonic, and societal parallels with ethanol. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(9):1307–1321. doi: 10.1016/j.jada.2010.06.008
7. Fortuna JL. The obesity epidemic and food addiction: clinical similarities to drug dependence. *J Psychoactive Drugs*. 2012;44(1):56–63. doi: 10.1080/02791072.2012.662092
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Washington: American Psychiatric Association Publishing; 2013. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596
9. Avena NM, Rada P, Hoebel BG. Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(1):20–39. doi: 10.1016/j.neubiorev.2007.04.019

10. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. Food addiction: An examination of the diagnostic criteria for dependence. *J Addict Med*. 2009;3(1):1–7. doi: 10.1097/ADM.0b013e318193c993
11. Blumenthal DM, Gold MS. Neurobiology of food addiction. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(4):359–365. doi: 10.1097/MCO.0b013e32833ad4d4
12. Ziauddeen H, Farooqi IS, Fletcher PC. Obesity and the brain: how convincing is the addiction model? *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(4):279–286. doi: 10.1038/nrn3212
13. Avena NM, Gearhardt AN, Gold MS, et al. Tossing the baby out with the bathwater after a brief rinse? The potential downside of dismissing food addiction based on limited data. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(7):514. doi: 10.1038/nrn3212-c1
14. Ziauddeen H, Farooqi IS, Fletcher PC. Food addiction: is there a baby in the bathwater? *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:514. doi: 10.1038/nrn3212-c2
15. Gearhardt AN, Grilo CM, DiLeone RJ, et al. Can food be addictive? Public health and policy implications. *Addiction*. 2011;106(7):1208–1212. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03301.x
16. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. Preliminary validation of the Yale Food Addiction Scale. *Appetite*. 2009;52(2):430–436. doi: 10.1016/j.appet.2008.12.003
17. Gearhardt AN, Roberto CA, Seamans MJ, et al. Preliminary validation of the Yale Food Addiction Scale for children. *Eat Behav*. 2013;14(4):508–512. doi: 10.1016/j.eatbeh.2013.07.002
18. Ifland JR, Preuss HG, Marcus MT, et al. Refined food addiction: a classic substance use disorder. *Med Hypotheses*. 2009;72(5):518–526. doi: 10.1016/j.mehy.2008.11.035 EDN: MHEBCD
19. Schulte EM, Smeal JK, Lewis J, Gearhardt AN. Development of the highly processed food withdrawal scale. *Appetite*. 2018;131:148–154. doi: 10.1016/j.appet.2018.09.013
20. Parnarouskis L, Schulte EM, Lumeng JC, Gearhardt AN. Development of the highly processed food withdrawal scale for children. *Appetite*. 2020;147:104553. doi: 10.1016/j.appet.2019.104553 EDN: HIEFPK
21. Parnarouskis L, Leventhal AM, Ferguson SG, Gearhardt AN. Withdrawal: A key consideration in evaluating whether highly processed foods are addictive. *Obes Rev*. 2022;23(11):e13507. doi: 10.1111/obr.13507 EDN: WQVHX
22. Mason AE, Laraia B, Daubenmier J, et al. Putting the brakes on the “drive to eat”: Pilot effects of naltrexone and reward-based eating on food cravings among obese women. *Eat Behav*. 2015;19:53–56. doi: 10.1016/j.eatbeh.2015.06.008
23. Epel ES, Tomiyama AJ, Mason AE, et al. The reward-based eating drive scale: a self-report index of reward-based eating. *PLoS One*. 2014;9(6):e101350. doi: 10.1371/journal.pone.0101350
24. Rudenga KJ, Small DM. Ventromedial prefrontal cortex response to concentrated sucrose reflects liking rather than sweet quality coding. *Chem Senses*. 2013;38(7):585–594. doi: 10.1093/chemse/bjt029 EDN: YBJXKJ
25. Albayrak O, Wölflé SM, Hebebrand J. Does food addiction exist? A phenomenological discussion based on the psychiatric classification of substance-related disorders and addiction. *Obes Facts*. 2012;5(2):165–179. doi: 10.1159/000338310
26. Hebebrand J, Albayrak O, Adan R, et al. “Eating addiction”, rather than “food addiction”, better captures addictive-like eating behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47:295–306. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.08.016
27. NeuroFAST. NeuroFAST consensus opinion on food addiction. 2014. Available at: <http://www.neurofast.eu/consensus> Accessed: September 24, 2020.
28. Pesis E. The role of the anaerobic metabolites, acetaldehyde and ethanol, in fruit ripening, enhancement of fruit quality and fruit deterioration. *Postharvest Biology and Technology*. 2005;37(1):1–19. doi: 10.1016/j.postharvbio.2005.03.001
29. Markus CR, Rogers PJ, Brouns F, Schepers R. Eating dependence and weight gain; no human evidence for a ‘sugar-addiction’ model of overweight. *Appetite*. 2017;114:64–72. doi: 10.1016/j.appet.2017.03.024
30. Taş Torun Y, İçen S, Gül H, Döğer E. A cross-sectional study on the correlates of food addiction symptoms in adolescents seeking treatment for obesity: eating attitudes and gender differences. *J Addict Dis*. 2022;40(3):326–335. doi: 10.1080/10550887.2021.1990638 EDN: GIKUYX
31. Radin RM, Dileo R, Lustig RH, Epel ES. Biology of appetite, weight, and overeating: Metabolic, psychological, and behavioral influences and clinical directions. In: Schneiderman N, Smith TW, Anderson NB, et al., editors. *APA Handbook of Health Psychology*. Washington: American Psychological Association; 2025. P. 367–386. doi: 10.1037/0000394-017
32. Hebebrand J, Gearhardt AN. The concept of “food addiction” helps inform the understanding of overeating and obesity: NO. *Am J Clin Nutr*. 2021;113(2):268–273. doi: 10.1093/ajcn/nqaa344 EDN: WMHGGW
33. Gearhardt AN, Hebebrand J. The concept of “food addiction” helps inform the understanding of overeating and obesity: YES. *Am J Clin Nutr*. 2021;113(2):263–267. doi: 10.1093/ajcn/nqaa343 EDN: TOSNYJ
34. Lindgren E, Gray K, Miller G, et al. Food addiction: A common neurobiological mechanism with drug abuse. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018;23(5):811–836. doi: 10.2741/4618
35. Lutter M, Nestler EJ. Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *J Nutr*. 2009;139(3):629–632. doi: 10.3945/jn.108.097618
36. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Telang F. Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2008;363(1507):3191–3200. doi: 10.1098/rstb.2008.0107
37. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. Role of dopamine in drug reinforcement and addiction in humans: results from imaging studies. *Behav Pharmacol*. 2002;13(5–6):355–366. doi: 10.1097/00008877-200209000-00008
38. Boileau I, Assaad JM, Pihl RO, et al. Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens. *Synapse*. 2003;49(4):226–231. doi: 10.1002/syn.10226
39. Monteiro CA. Nutrition and health. The issue is not food, nor nutrients, so much as processing. *Public Health Nutr*. 2009;12(5):729–731. doi: 10.1017/S1368980009005291
40. Moubarac JC, Parra DC, Cannon G, Monteiro CA. Food classification systems based on food processing: Significance and implications for policies and actions. A systematic literature review and assessment. *Curr Obes Rep*. 2014;3(2):256–272. doi: 10.1007/s13679-014-0092-0 EDN: ZBWZHX
41. Marrón-Ponce JA, Flores M, Cediel G, et al. Associations between consumption of ultra-processed foods and intake of nutrients related to chronic non-communicable diseases in Mexico. *J Acad Nutr Diet*. 2019;119(11):1852–1865. doi: 10.1016/j.jand.2019.04.020

42. Fiolet T, Srour B, Sellem L, et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ*. 2018;360:k322. doi: 10.1136/bmj.k322
43. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, Andrianasolo RM, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ*. 2019;365:l1451. doi: 10.1136/bmj.l1451
44. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, et al. Ultraprocessed food consumption and risk of type 2 diabetes among participants of the nutriNet-santéProspective cohort. *JAMA Intern Med*. 2020;180(2):283–291. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.5942 EDN: DZFYFT
45. Taneri PE, Wehrli F, Roa-Díaz ZM, et al. Association between ultra-processed food intake and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2022;191(7):1323–1335. doi: 10.1093/aje/kwac039 EDN: XVFFFM
46. Schulte EM, Avena NM, Gearhardt AN. Which foods may be addictive? The roles of processing, fat content, and glycemic load. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117959. doi: 10.1371/journal.pone.0117959
47. Chazelas E, Druésne-Pecollo N, Esseddik Y, et al. Exposure to food additive mixtures in 106,000 French adults from the NutriNet-Santé cohort. *Sci Rep*. 2021;11(1):19680. doi: 10.1038/s41598-021-98496-6 EDN: CTRFZM
48. Garber AK, Lustig RH. Is fast food addictive? *Curr Drug Abuse Rev*. 2011;4(3):146–162. doi: 10.2174/1874473711104030146
49. Mattes RD. The taste for salt in humans. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(suppl 2):692S–697S. doi: 10.1093/ajcn/65.2.692S
50. Harris G, Booth DA. Infants' preference for salt in food: Its dependence upon recent dietary experience. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*. 1987;5(2):94–104. doi: 10.1080/02646838708403479
51. Kim GH, Lee HM. Frequent consumption of certain fast foods may be associated with an enhanced preference for salt taste. *J Hum Nutr Diet*. 2009;22(5):475–480. doi: 10.1111/j.1365-277X.2009.00984.x
52. Cocores JA, Gold MS. The salted food addiction hypothesis may explain overeating and the obesity epidemic. *Med Hypotheses*. 2009;73:892–899. doi: 10.1016/j.mehy.2009.06.049
53. Kochli A, Tenenbaum-Rakover Y, Leshem M. Increased salt appetite in patients with congenital adrenal hyperplasia 21-hydroxylase deficiency. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288(6):R1673–R1681. doi: 10.1152/ajpregu.00713.2004
54. McCarron DA, Geerling JC, Kazaks AG, Stern JS. Can dietary sodium intake be modified by public policy? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(11):1878–1882. doi: 10.2215/CJN.04660709 EDN: GTGJMU
55. He FJ, Pombo-Rodrigues S, Macgregor GA. Salt reduction in England from 2003 to 2011: its relationship to blood pressure, stroke and ischaemic heart disease mortality. *BMJ Open*. 2014;4:e004549. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004549 EDN: SPJIYZ
56. Blundell JE, Stubbs RJ, Golding C, et al. Resistance and susceptibility to weight gain: individual variability in response to a high- fat diet. *Physiol Behav*. 2005;86:614–622. doi: 10.1016/j.physbeh.2005.08.052
57. Drewnowski A, Greenwood MR. Cream and sugar: human preferences for high- fat foods. *Physiol Behav*. 1983;30:629–633. doi: 10.1016/0031-9384(83)90232-9
58. Hu T, Mills KT, Yao L, et al. Effects of low- carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol*. 2012;176(suppl 7):S44–54. doi: 10.1093/aje/kws264
59. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(8):789–796. doi: 10.1038/ejcn.2013.116
60. Stice E, Burger KS, Yokum S. Relative ability of fat and sugar tastes to activate reward, gustatory, and somatosensory regions. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(6):1377–1384. doi: 10.3945/ajcn.113.069443
61. Griffiths RR, Chausmer AL. Caffeine as a model drug of dependence: recent developments in understanding caffeine withdrawal, the caffeine dependence syndrome, and caffeine negative reinforcement. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 2000;20(5):223–231.
62. Bernstein GA, Carroll ME, Dean NW, et al. Caffeine withdrawal in normal school-age children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37(8):858–865. doi: 10.1097/00004583-199808000-00016 EDN: GYCADJ
63. Bernstein GA, Carroll ME, Thuras PD, et al. Caffeine dependence in teenagers. *Drug Alcohol Depend*. 2002;66(1):1–6. doi: 10.1016/S0376-8716(01)00181-8
64. Couturier EG, Laman DM, van Duijn MA, van Duijn H. Influence of caffeine and caffeine withdrawal on headache and cerebral blood flow velocities. *Cephalalgia*. 1997;17(3):188–190. doi: 10.1046/j.1468-2982.1997.1703188.x
65. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, et al. Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam*. 2003;20(1):1–30. doi: 10.1080/0265203021000007840
66. Huang C, Dumanovsky T, Silver LD, et al. Calories from beverages purchased at 2 major coffee chains in New York City, 2007. *Prev Chronic Dis*. 2009;6(4):A118.
67. Griffiths RR, Vernotica EM. Is caffeine a flavoring agent in cola soft drinks? *Arch Fam Med*. 2000;9(8):727–734. doi: 10.1001/archfami.9.8.727
68. Dumanovsky T, Nonas CA, Huang CY, et al. What people buy from fast-food restaurants: caloric content and menu item selection, New York City 2007. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(7):1369–1374. doi: 10.1038/oby.2009.90
69. Teff KL, Elliott SS, Tschöp M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2963–2972. doi: 10.1210/jc.2003-031855
70. Rorabaugh JM, Stratford JM, Zahniser NR. Differences in bingeing behavior and cocaine reward following intermittent access to sucrose, glucose or fructose solutions. *Neuroscience*. 2015;301:213–220. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.015
71. Lindqvist A, Baelemans A, Erlanson-Albertsson C. Effects of sucrose, glucose and fructose on peripheral and central appetite signals. *Regul Pept*. 2008;150(1–3):26–32. doi: 10.1016/j.regpep.2008.06.008
72. Monteiro CA, Moubarac JC, Levy RB, et al. Household availability of ultra-processed foods and obesity in nineteen European countries. *Public Health Nutr*. 2018;21(1):18–26. doi: 10.1017/S1368980017001379
73. Lustig RH, Mulligan K, Noworolski SM, et al. Isocaloric fructose restriction and metabolic improvement in children with obesity and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(2):453–460. doi: 10.1002/oby.21371
74. Gugliucci A, Lustig RH, Caccavello R, et al. Short-term isocaloric fructose restriction lowers apoC-III levels and yields less atherogenic lipoprotein profiles in children with obesity

- and metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2016;253:171–177. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.048
75. Schwarz JM, Noworolski SM, Erkin-Cakmak A, et al. Effects of dietary fructose restriction on liver fat, de novo lipogenesis, and insulin kinetics in children with obesity. *Gastroenterology*. 2017;153(3):743–752. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.043
76. De Vogli R, Kouvonen A, Gimeno D. The influence of market deregulation on fast food consumption and body mass index: a cross-national time series analysis. *Bull World Health Organ*. 2014;92(2):99–107A. doi: 10.2471/BLT.13.120287
77. Wiss DA, Criscitelli K, Gold M, Avena N. Preclinical evidence for the addiction potential of highly palatable foods: Current developments related to maternal influence. *Appetite*. 2017;115:19–27. doi: 10.1016/j.appet.2016.12.019 EDN: KTQSN
78. Dela Cruz JA, Coke T, Bodnar RJ. Simultaneous detection of c-Fos activation from mesolimbic and mesocortical dopamine reward sites following naive sugar and fat ingestion in rats. *J Vis Exp*. 2016;(114):53897. doi: 10.3791/53897
79. Spangler R, Wittkowski KM, Goddard NL, et al. Opiate-like effects of sugar on gene expression in reward areas of the rat brain. *Brain Res Mol Brain Res*. 2004;124(2):134–142. doi: 10.1016/j.molbrainres.2004.02.013
80. Pelchat ML, Johnson A, Chan R, et al. Images of desire: food-craving activation during fMRI. *Neuroimage*. 2004;23(4):1486–1493. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.08.023
81. Lenoir M, Serre F, Cantin L, Ahmed SH. Intense sweetness surpasses cocaine reward. *PLoS One*. 2007;2(8):e698. doi: 10.1371/journal.pone.0000698
82. Minère M, Wilhelms H, Kuzmanovic B, et al. Thalamic opioids from POMC satiety neurons switch on sugar appetite. *Science*. 2025;387(6735):750–758. doi: 10.1126/science.adp1510
83. Purnell JQ, Klopfenstein BA, Stevens AA, et al. Brain functional magnetic resonance imaging response to glucose and fructose infusions in humans. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(3):229–234. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01340.x EDN: OAOMAT
84. Page KA, Chan O, Arora J, et al. Effects of fructose vs glucose on regional cerebral blood flow in brain regions involved with appetite and reward pathways. *JAMA*. 2013;309(1):63–70. doi: 10.1001/jama.2012.116975
85. Wölnerhanssen BK, Meyer-Gerspach AC, Schmidt A, et al. Dissociable behavioral, physiological and neural effects of acute glucose and fructose ingestion: A pilot study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130280. doi: 10.1371/journal.pone.0130280
86. Jastreboff AM, Sinha R, Arora J, et al. Altered brain response to drinking glucose and fructose in obese adolescents. *Diabetes*. 2016;65(7):1929–1939. doi: 10.2337/db15-1216
87. Darcey VL, Guo J, Chi M, Chung ST, et al. Brain dopamine responses to ultra-processed milkshakes are highly variable and not significantly related to adiposity in humans. *Cell Metab*. 2025;37(3):616–628.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2025.02.002
88. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A, et al. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):CD001069. doi: 10.1002/14651858.CD001069.pub5
89. Corsica JA, Spring BJ. Carbohydrate craving: a double-blind, placebo-controlled test of the self-medication hypothesis. *Eat Behav*. 2008;9(4):447–454. doi: 10.1016/j.eatbeh.2008.07.004
90. Benton D. The plausibility of sugar addiction and its role in obesity and eating disorders. *Clin Nutr*. 2010;29(3):288–303. doi: 10.1016/j.clnu.2009.12.001
91. Chayka K. Why coffee shortages won't change the price of your Frappuccino [Internet]. Pacific Standard; 2014. Available at: <https://psmag.com/economics/coffee-shortages-wont-change-price-frappuccino-87107>
92. Andreyeva T, Long MW, Brownell KD. The impact of food prices on consumption: a systematic review of research on the price elasticity of demand for food. *Am J Public Health*. 2010;100(2):216–222. doi: 10.2105/AJPH.2008.151415
93. Kaplan S, White JS, Madsen KA, et al. Evaluation of changes in prices and purchases following implementation of sugar-sweetened beverage taxes across the US. *JAMA Health Forum*. 2024;5(1):e234737. doi: 10.1001/jamahealthforum.2023.4737 EDN: LUNTCW
94. Softic S, Cohen DE, Kahn CR. Role of dietary fructose and hepatic de novo lipogenesis in fatty liver disease. *Dig Dis Sci*. 2016;61(5):1282–1293. doi: 10.1007/s10620-016-4054-0 EDN: PTESJD
95. Teff KL, Grudziak J, Townsend RR, et al. Endocrine and metabolic effects of consuming fructose- and glucose-sweetened beverages with meals in obese men and women: influence of insulin resistance on plasma triglyceride responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1562–1569. doi: 10.1210/jc.2008-2192
96. Banks WA, Coon AB, Robinson SM, et al. Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier. *Diabetes*. 2004;53(5):1253–1260. doi: 10.2337/diabetes.53.5.1253
97. Hommel JD, Trinko R, Sears RM, et al. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron*. 2006;51(6):801–810. doi: 10.1016/j.neuron.2006.08.023
98. Jastreboff AM, Sinha R, Lacadie C, et al. Neural correlates of stress- and food cue-induced food craving in obesity: association with insulin levels. *Diabetes Care*. 2013;36(2):394–402. doi: 10.2337/dc12-1112
99. Nader MA, Czoty PW, Gould RW, Riddick NV. Review. Positron emission tomography imaging studies of dopamine receptors in primate models of addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2008;363(1507):3223–3232. doi: 10.1098/rstb.2008.0092
100. Hill JW, Williams KW, Ye C, et al. Acute effects of leptin require PI3K signaling in hypothalamic proopiomelanocortin neurons in mice. *J Clin Invest*. 2008;118(5):1796–1805. doi: 10.1172/JCI32964 EDN: MLPNXF
101. Münzberg H, Myers MG Jr. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat Neurosci*. 2005;8(5):566–570. doi: 10.1038/nn1454
102. Figlewicz DP, Evans SB, Murphy J, et al. Expression of receptors for insulin and leptin in the ventral tegmental area/substantia nigra (VTA/SN) of the rat. *Brain Res*. 2003;964(1):107–115. doi: 10.1016/S0006-8993(02)04087-8 EDN: BDQMRZ
103. Lin X, Taguchi A, Park S, et al. Dysregulation of insulin receptor substrate 2 in beta cells and brain causes obesity and diabetes. *J Clin Invest*. 2004;114(7):908–916. doi: 10.1172/JCI22217
104. Zabolotny JM, Bence-Hanulec KK, Stricker-Krongrad A, et al. PTP1B regulates leptin signal transduction in vivo. *Dev Cell*. 2002;2(4):489–495. doi: 10.1016/S1534-5807(02)00148-X
105. Lustig RH. Childhood obesity: behavioral aberration or biochemical drive? Reinterpreting the First Law of Thermodynamics. *Nat Clin Pract Endo Metab*. 2006;2(8):447–458. doi: 10.1038/ncpendmet0220
106. Emanuelli B, Peraldi P, Filloux C, et al. SOCS-3 is an insulin-induced negative regulator of insulin signaling. *J Biol Chem*. 2000;275(21):15985–15991. doi: 10.1074/jbc.275.21.15985

107. Mori H, Hanada R, Hanada T, et al. Socs3 deficiency in the brain elevates leptin sensitivity and confers resistance to diet-induced obesity. *Nat Med*. 2004;10(7):739–743. doi: 10.1038/nm1071
108. Mietus-Snyder ML, Lustig RH. Childhood obesity: adrift in the 'limbic triangle'. *Ann Rev Med*. 2008;59:147–162. doi: 10.1146/annurev.med.59.103106.105628
109. Niswender KD, Schwartz MW. Insulin and leptin revisited: adiposity signals with overlapping physiological and intracellular signaling capabilities. *Front Neuroendocrinol*. 2003;24(1):1–10. doi: 10.1016/S0091-3022(02)00105-X
110. Farooqi IS, Bullmore E, Keogh J, et al. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science*. 2007;317(5843):1355. doi: 10.1126/science.1144599
111. Yu YH. Making sense of metabolic obesity and hedonic obesity. *J Diabetes*. 2017;9(7):656–666. doi: 10.1111/1753-0407.12529
112. Kelley AE, Berridge KC. The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. *J Neurosci*. 2002;22(9):3306–3311. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-09-03306.2002
113. Dallman MF, Pecoraro NC, la Fleur SE. Chronic stress and comfort foods: self-medication and abdominal obesity. *Brain Behav Immun*. 2005;19(4):275–280. doi: 10.1016/j.bbi.2004.11.004
114. Erlanson-Albertsson C. How palatable food disrupts appetite regulation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;97(2):61–73. doi: 10.1111/j.1742-7843.2005.pto_179.x
115. Kelley AE, Bakshi VP, Haber SN, et al. Opioid modulation of taste hedonics within the ventral striatum. *Physiol Behav*. 2002;76(3):365–377. doi: 10.1016/S0031-9384(02)00751-5
116. Volkow ND, Wise RA. How can drug addiction help us understand obesity? *Nat Neurosci*. 2005;8(5):555–560. doi: 10.1038/nn1452
117. Carr KD, Tsimberg Y, Berman Y, Yamamoto N. Evidence of increased dopamine receptor signaling in food-restricted rats. *Neuroscience*. 2003;119(4):1157–1167. doi: 10.1016/S0306-4522(03)00227-6 EDN: BJFUWR
118. Pelchat ML. Of human bondage: food craving, obsession, compulsion, and addiction. *Physiol Behav*. 2002;76(3):347–352. doi: 10.1016/S0031-9384(02)00757-6
119. Ventura EE, Davis JN, Goran MI. Sugar content of popular sweetened beverages based on objective laboratory analysis: focus on fructose content. *Obesity*. 2011;19(4):868–874. doi: 10.1038/oby2010.255
120. Small v. Lorillard Tobacco Co., 720 N.E.2d 892, 94 N.Y.2d 43, 698 N.Y.S.2d 615 (N.Y. 1999).
121. Fazzino TL, Jun D, Chollet-Hinton L, Bjorlie K. US tobacco companies selectively disseminated hyper-palatable foods into the US food system: Empirical evidence and current implications. *Addiction*. 2024;119(1):62–71. doi: 10.1111/add.16332 EDN: SCKHMY
122. Public Eye. Sugar: for Nestlé, not all babies are equal [Internet]. Public Eye. 17 April 2024. Available at: <https://www.publiceye.ch/en/media-corner/press-releases/detail/sugar-for-nestle-not-all-babies-are-equal> Accessed: April 29, 2024.
123. Lustig RH. "Nine Gluttony and sloth? Personal responsibility versus the true cause of obesity". In: Robert N, Schiebinger P, Schiebinger L, editors. *Ignorance unmasked: Essays in the new science of agnotology*. Stanford: Stanford University Press; 2025. P:133–146. doi: 10.1515/9781503643963-010
124. Ng SW, Slining MM, Popkin BM. Use of caloric and noncaloric sweeteners in US consumer packaged foods 2005–2009. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(11):1828–34.e1–6. doi: 10.1016/j.jand.2012.07.009
125. Lustig RH. Ultraprocessed food: addictive, toxic, and ready for regulation. *Nutrients*. 2020;12(11):3401. doi: 10.3390/nu12113401 EDN: TWQXXV
126. Nguyen KH, Glantz SA, Palmer CN, Schmidt LA. Transferring racial/ethnic marketing strategies from tobacco to food corporations: Philip Morris and Kraft General Foods. *Am J Public Health*. 2020;110(3):329–336. doi: 10.2105/AJPH.2019.305482 EDN: FMTXHX

ОБ АВТОРАХ

*Robert H. Lustig;

Адрес: 550 16th Street, #4669;
Сан-Франциско, Калифорния, США 94158;
ORCID: 0000-0001-6983-2639;
e-mail: Robert.Lustig@ucsf.edu

AUTHORS INFO

*Robert H. Lustig;

Address: 550 16th Street, #4669;
San Francisco, CA, United States 94158;
ORCID: 0000-0001-6983-2639;
e-mail: Robert.Lustig@ucsf.edu

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn690538>

EDN: VXRRLRT

Воспалительные биомаркеры как инструмент персонализации терапии при расстройствах, связанных с употреблением алкоголя

С.И. Соколова, В.Ю. Скрыбин, Л.К. Ардаматская, А.В. Масыкин

Московский научно-практический центр наркологии, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

В обзоре рассмотрен потенциал использования воспалительных биомаркеров для персонализации терапии при расстройствах, связанных с употреблением алкоголя, включая синдром отмены алкоголя. Проведён целенаправленный обзор клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов, найденных в базах данных PubMed, Scopus и Web of Science и опубликованных в период с января 2000 г. по июль 2025 г. Наиболее воспроизводимыми оказались изменения уровней интерлейкина-6 (IL-6), IL-18, фактора некроза опухоли α (TNF- α), С-реактивного белка (СРБ) и маркеров эндотоксемии. Повышение содержания этих маркеров при хроническом употреблении алкоголя и на ранних этапах после отмены ассоциируется с большей тяжестью синдрома отмены алкоголя, риском делирия и судорог, нарушениями сна и когнитивными дефицитами, инфекционными осложнениями и неблагоприятной годичной выживаемостью. В течение 1–4 недель воздержания большинство провоспалительных показателей снижается, однако часть остаётся повышенной. СРБ модифицирует клинический и нейровизуализационный ответ на терапию с нейроиммунным механизмом действия; содержание СРБ в периферической крови коррелирует с фронтальным холиновым сигналом по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии (^1H -MRS) и предсказывает потребление алкоголя в ближайший недельный период (по поведенческим метрикам, таким как число тяжёлых дней употребления). Избыточная доля REM-сна (Rapid Eye Movement) связана с активностью TNF- α и предвосхищает рецидив. Иммуногенетические вариации, такие как полиморфизм гена *IL17RB* и компонентов пути NF- κB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), ассоциированы с ответом на поддерживающую фармакотерапию и с риском возобновления употребления алкоголя. Совокупность имеющихся данных обосновывает целесообразность использования панелей воспалительных биомаркеров для ранней стратификации риска, мониторинга качества ремиссии, подбора пациентов для иммунонаправленного вмешательства и коррекции кишечной проницаемости. Основными ограничениями исследований в данной области остаются малые и гетерогенные выборки и недостаток стандартизации панелей, а следовательно, необходимо проведение крупных продольных исследований с тщательным фенотипированием пациентов.

Ключевые слова: расстройства, вызванные алкоголем; абстинентный синдром; нейровоспаление; цитокины; С-реактивный белок; персонализированная медицина.

Как цитировать

Соколова С.И., Скрыбин В.Ю., Ардаматская Л.К., Масыкин А.В. Воспалительные биомаркеры как инструмент персонализации терапии при расстройствах, связанных с употреблением алкоголя // Психофармакология и биологическая наркология. 2025. Т. 16, № 3. С. 161–172. DOI: 10.17816/phbn690538 EDN: VXRRLRT

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn690538>

EDN: VXRLRT

Inflammatory Biomarkers as a Tool for Personalized Therapy in Alcohol-Related Disorders

Svetlana I. Sokolova, Valentin Yu. Skryabin, Liliya K. Ardamatskaya, Anton V. Masyakin

Moscow Research and Practical Centre for Narcology, Moscow, Russia

ABSTRACT

This review examines the potential of inflammatory biomarkers to support the personalization of therapy in alcohol-related disorders, including alcohol withdrawal syndrome. A targeted review of clinical studies, systematic reviews, and meta-analyses published in PubMed, Scopus, and Web of Science databases between January 2000 and July 2025 was conducted. The most consistently reproducible findings include alterations in interleukin-6 (IL-6), IL-18, tumor necrosis factor α (TNF- α), C-reactive protein (CRP), and markers of endotoxemia. Elevated levels of these biomarkers during chronic alcohol use and early after cessation are associated with greater severity of alcohol withdrawal syndrome, risk of delirium and seizures, sleep disturbances, cognitive impairments, infectious complications, and unfavorable one-year survival outcomes. Most proinflammatory indicators decline within 1–4 weeks of abstinence; however, some remain elevated. CRP influences both clinical and neuroimaging responses to treatments with neuroimmune mechanisms of action; peripheral CRP concentration correlates with the frontal choline peak on proton magnetic resonance spectroscopy (^1H -MRS) and predicts short-term alcohol consumption (behavioral metrics such as number of heavy drinking days). Excessive REM sleep (Rapid Eye Movement) is associated with TNF- α activity and predicts relapse. Immunogenetic variations, including polymorphisms in the *IL17RB* gene and components of the NF- κ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) pathway, are associated with response to maintenance pharmacotherapy and risk of returning to alcohol use. The collective evidence supports the use of inflammatory biomarker panels for early risk stratification, monitoring remission quality, identifying candidates for immune-targeted interventions, and for the correction of intestinal permeability. The main limitations of studies in this area include small and heterogeneous samples and insufficient standardization of panels, underscoring the need for large, longitudinal studies with detailed patient phenotyping.

Keywords: alcohol-related disorders; alcohol withdrawal syndrome; neuroinflammation; cytokines; C-reactive protein; personalized medicine.

To cite this article

Sokolova SI, Skryabin VYu, Ardamatskaya LK, Masyakin AV. Inflammatory Biomarkers as a Tool for Personalized Therapy in Alcohol-Related Disorders. *Psychopharmacology and Addiction Biology*. 2025;16(3):161–172. DOI: 10.17816/phbn690538 EDN: VXRLRT

Received: 18.09.2025

Accepted: 10.10.2025

Published online: 26.10.2025

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы нейровоспаление рассматривается как ключевой патогенетический механизм, опосредующий как острые, так и хронические эффекты алкоголя на центральную нервную систему (ЦНС), включая формирование зависимости и синдрома отмены алкоголя (СОА). За последнее десятилетие показано, что расстройства, вызванные употреблением алкоголя, сопровождаются устойчивым дисбалансом нейроиммунной регуляции: алкоголь активирует врождённые иммунные пути — TLR/HMGB1 (Toll-like receptors / High Mobility Group Box 1) и NF-κB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), изменяет экспрессию нейроиммунных генов и реактивность микроглии. В результате модуляция контуров вознаграждения и контроля поддерживает поведенческие фенотипы зависимости [1, 2]. Установлено, что алкоголь индуцирует как системное, так и локальное (в ЦНС) воспаление, нарушая баланс продукции провоспалительных [интерлейкин-1β (IL-1β), IL-6, фактор некроза опухоли-α (Tumor Necrosis Factor alpha, TNF-α)] и противовоспалительных (IL-10) цитокинов. Через микроглиальную и астроцитарную реактивность и TLR/HMGB1-сигнальный путь эти медиаторы изменяют активность контуров вознаграждения и контроля [1, 2], а также влияют на нейроэндокринную регуляцию и связанные с ней аффективно-когнитивные фенотипы [3]. В отечественных научных обзорах подчёркивается, что системное воспаление с участием IL-6, TNF-α и С-реактивного белка (СРБ) сопряжено с психопатологией и соматической коморбидностью, а также с когнитивной дисфункцией, что согласуется с нейроиммунной моделью, используемой в нашем обзоре [4]. Для IL-6 показана контекстная дихотомия: классическая передача сигнала через комплекс IL-6R/gp130 связана с регенеративными и нейропротективными эффектами, тогда как трансигналинг — с провоспалительным ответом. Эту особенность важно учитывать при интерпретации данных, описывающих расстройства, связанные с употреблением алкоголя (РУА) [5].

Отмена алкоголя, особенно после длительного периода злоупотребления, сопровождается дисрегуляцией провоспалительных каскадов и сдвигом иммунного баланса в сторону превалирования провоспалительного ответа, что клинически ассоциируется с более тяжёлым течением СОА, включая риск делирия и судорог. В ранний период отмены для пациентов с РУА характерны повышенный уровень IL-6 и TNF-α и тенденция к снижению IL-6 в течение первых 1–2 недель после прекращения приёма алкоголя. Содержание компонентов TNF-сигнального пути (рецепторов TNFR1/TNFR2) при алкогольном делирии выше, чем при неосложнённом СОА [6–10]. В некоторых работах противовоспалительная регуляция с участием IL-10 в ответ на отмену алкоголя выглядит недостаточной на фоне доминирования

провоспалительных процессов. Однако в клинических исследованиях направление изменений содержания IL-10 варьирует, поэтому в данном случае более корректно говорить о дисбалансе с преобладанием провоспалительного тона [7]. Такие иммунные изменения связаны с выраженностью аффективных симптомов, степенью нарушений сна и когнитивного дефицита, что увеличивает риск рецидива [3, 7, 11].

Клинические исследования показывают, что у пациентов с РУА происходят стойкие изменения концентраций отдельных цитокинов как в периферической крови, так и в спинномозговой жидкости [12]. Причём эти показатели зависят от стадии заболевания, интенсивности и продолжительности употребления алкоголя, а также от сопутствующих состояний, включая инфекции и заболевания печени [13]. Содержание IL-6 и TNF-α демонстрирует наиболее существенное и стойкое повышение при тяжёлом СОА, тогда как уровень IL-10, напротив, часто снижается, что усугубляет провоспалительный сдвиг [7, 13, 14].

Существование феномена тренированного иммунитета микроглии, при котором повторное воздействие стрессоров вызывает более быстрый и выраженный воспалительный ответ, подтверждено в доклинических исследованиях [15–17]. В контексте РУА микроглиальная «примированность» и стойкая нейроиммунная активация обсуждаются как механизмы поддержания патологических контуров вознаграждения и контроля [1, 2].

Ряд исследований подтверждает, что высокие уровни IL-6/TNF-α и компонентов TNF-сигнального пути ассоциированы с большей тяжестью СОА и риском делирия и судорог [8–10]. Таким образом, системный и локальный воспалительные ответы при РУА не только отражают глубину патофизиологических процессов, но и могут быть использованы для стратификации пациентов по риску осложнённого течения СОА.

В контексте развития персонализированной медицины изучение серийных (временных) изменений панелей цитокинов при СОА открывает перспективы создания прогностических моделей, позволяющих индивидуализировать терапевтические подходы, включая назначение противовоспалительных или иммуномодулирующих средств в качестве адъювантной терапии и мониторинг биомаркеров для своевременной коррекции лечения. Систематизация имеющихся данных о механизмах и клиническом значении цитокинового дисбаланса является необходимым этапом для разработки новых стратегий профилактики осложнений, снижения тяжести СОА и предотвращения рецидивов. Настоящий обзор суммирует современные представления о роли цитокинов в патогенезе алкогольной зависимости и синдрома отмены, акцентируя внимание на их возможном клиническом применении для диагностики, прогнозирования и терапии.

ПОИСК ПУБЛИКАЦИЙ

Данный обзор выполнен в формате целенаправленного поиска и анализа научных публикаций, посвящённых роли цитокинов в патогенезе алкогольной зависимости и СОА. Поиск проводили в международных библиографических базах данных PubMed, Scopus и Web of Science. Поиск был ограничен публикациями за период с января 2000 г. по июль 2025 г. включительно. В поисковые запросы включали комбинации ключевых слов и медицинских предметных рубрик (MeSH-рубрики): “alcohol withdrawal syndrome”, “alcohol use disorder”, “cytokines”, “neuroinflammation”, “IL-1 β ”, “IL-6”, “TNF- α ”, “IL-10”, “biomarkers”, “pathophysiology”. Дополнительно провели ручной поиск по спискам литературы релевантных публикаций.

В анализ включили: оригинальные клинические исследования — наблюдательные и рандомизированные клинические исследования, проспективные и ретроспективные наблюдения; релевантные метаанализы и систематические обзоры, в которых проведена оценка уровней цитокинов в сыворотке или плазме крови, либо в спинномозговой жидкости у пациентов с РУА, включая СОА; работы, содержащие данные о динамике последовательных изменений уровней цитокинов во времени в зависимости от тяжести СОА, наличия осложнений (делирия, судорожного синдрома) или исхода заболевания; исследования, рассматривающие патофизиологические механизмы нейровоспаления и его роль в изменениях нейронной передачи сигналов при РУА.

Исключены: статьи, посвящённые только экспериментальным моделям на животных без клинической верификации результатов; работы, в которых отсутствуют данные о конкретных цитокинах; публикации на языках, адекватный по точности перевод которых был невозможен.

СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ УПОТРЕБЛЕНИИ АЛКОГОЛЯ И ЕГО ОТМЕНЕ

У пациентов с РУА, даже в отсутствии клинически выраженного поражения печени, происходит селективное повышение содержания IL-6 в сыворотке крови, тогда как концентрации IL-8, IL-10, IL-12 и TNF- α часто остаются на уровне контрольных значений. Это указывает на раннюю и относительно автономную активацию оси IL-6 на системном уровне и её участие в патогенезе алкогольной зависимости [13]. Поперечные исследования показывают, что у мужчин с диагностированным РУА в период отмены алкоголя повышаются уровни циркулирующего TNF- α и СРБ по сравнению со здоровой контрольной группой. При этом краткосрочное поведенческое вмешательство, направленное на модификацию

когнитивных предвзятостей, не изменяет эти показатели, что свидетельствует об устойчивости провоспалительного фона в ранней ремиссии и ограниченной чувствительности данных маркеров к краткосрочным немедикаментозным тренировочным воздействиям [14].

Дополнительным подтверждением системного воспалительного сдвига служит повышение концентрации матриксной металлопротеиназы-9 в сыворотке крови у пациентов с длительным употреблением алкоголя по сравнению с контрольной группой. Матриксная металлопротеиназа-9 служит маркером ремоделирования внеклеточного матрикса и сосудистой стенки, повышение её уровня в сыворотке крови отмечается независимо от стандартных печёночных ферментов, что свидетельствует о вкладе сосудисто-воспалительного компонента в общесоматический профиль алкогольной болезни [18].

Кишечно-печёночная ось служит ключевым источником системных провоспалительных стимулов у пациентов, поступающих на детоксикацию. Уже на исходном этапе у них выявляются признаки эндотоксемии, повышено содержание маркеров повреждения гепатоцитов и уровень TNF- α . Двухнедельное воздержание от приёма алкоголя снижает у таких пациентов уровень липополисахарида в крови, причём снижение содержания эндотоксина опережает уменьшение цитокератина-18, что указывает на причинную роль транслокации бактериальных продуктов в инициации и поддержании системного воспаления при алкогольной болезни печени [19]. В обследованной когорте доля участников с исходно повышенными показателями печёночного повреждения достигала двух третей, при этом у женщин сдвиги в маркерах повреждения гепатоцитов выражены сильнее, несмотря на меньший средний уровень употребления алкоголя, что свидетельствует о межполовых различиях в уязвимости к алкогольно-индуцированному воспалительному и цитолитическому ответу [19]. Одновременно провоспалительные процессы происходят и в жировой ткани. У пациентов с алкогольной болезнью печени регистрируется повышенная экспрессия хемокинов и компонентов инфламмасомы в тканях печени. При этом экспрессия IL-6 и хемокина CCL2 в подкожной жировой клетчатке коррелирует с тяжестью повреждений печени [20]. Более того, даже одна неделя воздержания от употребления алкоголя ассоциирована со снижением экспрессии IL-18, CCL2 и остеопонтина в жировой ткани, а также со сдвигом поляризации тканевых макрофагов в сторону противовоспалительного фенотипа. Эти данные свидетельствуют о частичной обратимости системного воспалительного каскада на фоне прекращения употребления алкоголя. Кроме того, они позволяют рассматривать жировую ткань как активный источник провоспалительных сигналов, способный поддерживать системный воспалительный фон и влиять на течение алкогольной болезни печени, а опосредованно — и на нейровоспалительные механизмы [20].

Лонгитудинальные исследования в клиниках детоксикации показывают, что ранняя фаза отмены сопровождается согласованным повышением содержания провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF- α в плазме крови в сочетании с ухудшением биохимических печёночных показателей и снижением когнитивной эффективности. В то же время, воздержание от употребления алкоголя в течение четырёх недель существенно снижает уровень большинства провоспалительных маркеров крови, нормализует печёночные пробы и улучшает показатели внимания и исполнительных функций. Всё это подтверждает клиническую значимость мониторинга воспалительных биомаркеров в первые недели ремиссии [7]. Однако в период ранней ремиссии уровни провоспалительных медиаторов TNF- α и СРБ остаются повышенными по сравнению со здоровыми лицами, что свидетельствует о хроническом поддержании воспалительного тонуса, который не может быть устранён одномоментно при помощи поведенческих вмешательств и требует применения таргетных биологических подходов [14]. На этапе острой отмены у пациентов, поступающих в отделения неотложной помощи, характерный системный воспалительный профиль часто сочетается с выраженными метаболическими нарушениями, включая гипомagneмию, повышение уровней лактата и СРБ. При этом низкая концентрация магния ассоциирована с более тяжёлым течением СОА и повышенной годичной летальностью, что подчёркивает прогностическую ценность совместного анализа воспалительных и метаболических параметров при первичном стратифицированном ведении таких пациентов [21]. В этой же когорте повышение СРБ и снижение концентрации альбумина сочетаются с неблагоприятными исходами в течение года, что подтверждает возможность использования СРБ как интегрального индикатора системного воспаления и риска осложнённого течения СОА [21]. Связь уровня IL-6/TNF- α в ночное время с архитектурой сна, а также эффект антагонизации TNF- α на REM (Rapid Eye Movement) фазу сна обсуждаются ниже.

Роль СРБ как устойчивого индикатора системного воспаления подтверждается в исследованиях фармакотерапии. Исходно высокий уровень СРБ модифицирует клинический и нейровизуализационный ответы на ибудиласт*, что сопровождается меньшей интенсивностью потребления алкоголя и снижением реактивности лобно-стриарных структур на алкогольные стимулы. Наличие такой взаимосвязи позволяет рассматривать СРБ как стратификационный маркер при выборе пациентов для иммунонеправленных вмешательств [22]. Однако в расширенном 12-недельном рандомизированном клиническом исследовании у пациентов с РУА, принимавших ибудиласт* (50 мг 2 раза в сутки), действие препарата не превосходило плацебо по доле тяжёлых дней употребления алкоголя и не повлияло на периферические маркеры воспаления,

что свидетельствует в пользу необходимости предварительной биомаркерной стратификации пациентов [23]. Дополнительно, мультиомный подход выявил генетические варианты рецептора интерлейкина-17B (IL-17B), ассоциированные с ответом на акампролат* и риском рецидива, причём экспрессия компонентов NF- κ B-сигнального пути выше у пациентов, возобновивших употребление алкоголя. Эти данные указывают на значимость врождённой иммунной вариативности в формировании системного воспалительного профиля и определении фармакологической чувствительности [24].

Важным аспектом интерпретации уровней цитокинов является учёт потенциальных смешивающих факторов. Клинические данные свидетельствуют о том, что у пациентов с СОА, употребляющих никотин (курение, бездымный табак), концентрации TNF- α , IL-17A, IL-1 β , IL-8 и моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) статистически значимо ниже, чем у лиц, не употребляющих никотин, даже после многофакторной корректировки на возраст, пол, сопутствующие воспалительные состояния, тяжесть зависимости, физическую активность и индекс массы тела [25]. При этом уровни IL-6 и антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL-1ra) не различаются между группами, но положительно коррелируют с индексом массы тела и окружностью талии, а также повышены у лиц с низкой физической активностью. Уровень СРБ продемонстрировал корреляцию с IL-10, TNF- α , IL-6 и IL-1ra. Кроме того, наблюдалась тенденция к снижению уровня интерферона-гамма (IFN- γ) по мере увеличения продолжительности абстиненции. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что статус употребления никотина, антропометрические показатели (индекс массы тела и окружность талии), уровень физической активности и время, прошедшее с момента последнего употребления алкоголя, являются важными ковариатами, которые необходимо учитывать при сборе данных и статистическом моделировании связи между воспалительными биомаркерами и клиническими исходами при РУА.

Отечественные авторы подчёркивают, что с точки зрения клинко-лабораторной интерпретации изолированная оценка одного маркера уступает интегральным панелям, включающим цитокины, белки глии и другие показатели [26]. Совокупность клинических данных свидетельствует о том, что системные провоспалительные медиаторы — в первую очередь IL-6, TNF- α , СРБ, IL-18 и показатели эндотоксемии — формируют устойчивый воспроизводимый профиль при хроническом употреблении алкоголя и в раннем периоде СОА. Развивающиеся процессы частично обратимы на фоне воздержания и демонстрируют выраженные связи с функциональными показателями сна, когнитивными нарушениями, инфекционными осложнениями и летальностью, что оправдывает их использование для динамического мониторинга и стратификации риска в клинической практике ведения пациентов с алкогольной зависимостью [7, 13, 20].

* Лекарственное средство не зарегистрировано на территории Российской Федерации.

СВЯЗЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ С НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕМ И АРХИТЕКТУРОЙ СНА, РОЛЬ КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ И ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Клинические исследования последовательно показывают, что системные провоспалительные сдвиги при РУА сопровождаются нейровоспалительными изменениями и нарушениями регуляции сна, а также дисфункцией стресс-реактивных нейроэндокринных контуров [11].

Динамика системных воспалительных маркеров в ответ на острое воздействие алкоголя имеет высокую воспроизводимость. Экспериментальные исследования с контролируемым пероральным приёмом алкоголя у хронических потребителей демонстрируют, что концентрация IL-6 в плазме достоверно возрастает уже через ~3 часа после нагрузки, достигает пика и остаётся повышенной, тогда как уровень TNF- α значимо снижается [27]. Такой характерный сдвиг (повышение IL-6 на фоне снижения TNF- α) после пероральной нагрузки алкоголем у тяжёлых потребителей [27] концептуально согласуется с данными доклинических исследований о быстрой нейроиммунной перестройке — изменении транскрипционных программ микроглии и астроцитов при воздействии воспалительных стимулов [1, 2]. Количество данных об острых транскрипционных сдвигах в ЦНС у человека при алкогольной нагрузке ограничено, а имеющиеся выводы основаны на доклинических исследованиях.

На уровне клеточных механизмов ключевым эффектом выступает микроглия. Именно транскрипционная и эпигенетическая перенастройка микроглии при воздействии психоактивных веществ, включая алкоголь, поддерживает повышенную реактивность и изменяет регуляцию нейронных сетей, связанных с вознаграждением и контролем поведения, что способствует формированию аддиктивного поведения [28]. Совокупность клинических и доклинических данных свидетельствует о том, что воспалительные процессы ассоциированы с ухудшением когнитивных функций при РУА, причём вклад микроглии рассматривается как центральный для поддержания нейровоспалительного состояния [11]. IL-6 в ЦНС модулирует передачу нервного сигнала (дофаминергическую, серотонинергическую и кинурениновый путь), оси стресс-реакции и когнитивные функции, опосредуя влияние периферического воспаления на поведение при РУА [5]. Русскоязычные авторы обзорных статей дополнительно связывают повышенное содержание провоспалительных медиаторов (прежде всего IL-6 и TNF- α) с нарушениями внимания, рабочей памяти и исполнительных функций, то есть делают акцент на неблагоприятных когнитивных исходах при РУА [29].

Связь системных цитокинов с архитектурой сна в рамках СОА показана в работе, где провели ночной

серийный забор крови и полисомнографию [30]. Установлено, что у пациентов с СОА повышаются ночные уровни IL-6 и TNF- α на фоне удлинения латентности сна и относительного увеличения доли REM-сна по сравнению с контрольной группой. При экспериментальном нарушении сна подъёмы IL-6 усиливаются, а уровень IL-6 перед сном коррелирует с латентностью засыпания, тогда как уровень IL-6 в 3 часа ночи коррелирует с продолжительностью REM-сна во второй половине ночи [30]. Причинная роль TNF-сигнального каскада подтверждена фармакологическим вмешательством: однократная антагонизация TNF- α этанерцептом — рекомбинантным растворимым рецептором p75-Fc (крупная молекула, вводится подкожно и не проникает через гемато-энцефалический барьер при системном введении) — у мужчин с РУА в состоянии воздержания приводит к статистически значимому снижению доли и продолжительности REM-сна до уровней, приближающихся к показателям у здоровых лиц. Индивидуальные концентрации циркулирующего растворимого рецептора TNFRII отрицательно коррелируют с процентом REM-сна [31]. Эти данные имеют существенное клиническое значение, поскольку нарушения сна устойчиво связаны с риском рецидива, а их воспалительная составляющая делает возможной иммуномодуляторную коррекцию [30, 31].

Взаимодействие нейроэндокринной и иммунной систем при хроническом употреблении алкоголя характеризуется изменённой реактивностью лимфоцитарных опиоидергических и стресс-ассоциированных каскадов на центральные стрессовые стимулы. У лиц с РУА исходная экспрессия мРНК проопиомеланокортина в лимфоцитах периферической крови повышена. При этом на фоне внутривенного введения кортикотропин-рилизинг-фактора наблюдается не ожидаемое повышение уровня мРНК проопиомеланокортина в лимфоцитах периферической крови, как у контрольных лиц, а его снижение, что интерпретируется как нарушение нейроэндокринно-иммунной оси у таких пациентов [32]. Одновременно зафиксировано повышение продукции антагониста рецептора IL-1 в ответ на липополисахарид, что указывает на хроническую активацию врождённого иммунитета и его взаимодействие со стресс-системой [32]. В периперационной модели у пациентов с длительной историей употребления алкоголя до операции выявлено сниженное соотношение Т-хелперов (Th1/Th2), а после хирургического стресса — подавление цитотоксических ответов и сдвиг в сторону повышенной секреции IL-10 на фоне снижения соотношения IFN- γ /IL-10. Такие изменения сопровождаются большей частотой инфекций и свидетельствуют о роли системного иммунного дисбаланса в нарушении адаптации к стрессу в данной популяции [33]. Эти наблюдения согласуются с представлением, что хроническое воспаление и стресс-реакции взаимно потенцируют друг друга и через периферические медиаторы влияют на центральные механизмы регуляции поведения [32, 33].

Связь между периферическим воспалением и нейровоспалительными процессами также подтверждается работами, сочетающими измерение периферических биомаркеров с неинвазивными центральными индикаторами. В плацебо-контролируемом исследовании ибудиласта* у пациентов с РYA отмечено умеренное снижение СРБ и соотношения TNF- α /IL-10, а по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии $^1\text{H-MRS}$ — снижение уровня холин-содержащих соединений в белом веществе лобных долей головного мозга и тенденция к снижению мио-инозитола в передней поясной коре. При этом периферический СРБ положительно коррелирует с фронтальным холиновым сигналом по $^1\text{H-MRS}$; комбинация этих показателей имеет предиктивную связь с употреблением алкоголя в последующую неделю (по поведенческим метрикам). Обнаруженная корреляция указывает на связь периферической воспалительной нагрузки с маркерами метаболизма глии и клеточных мембран в ЦНС и их значимое влияние на поведение [34]. Последующий анализ показал, что исходно высокий уровень СРБ модифицирует нейрональный ответ на алкогольные стимулы — происходит ослабление реактивности в кластере, включающем левую нижнюю лобную извилину и правый дорсальный стриатум, что увязывает системное воспаление с центральной обработкой триггеров, влияющих на риск рецидива [22].

Устойчивый провоспалительный фон формируется системными источниками, такими как кишечная эндотоксемия и воспаление жировой ткани. Этот фон способен поддерживать нейровоспалительную активность через гуморальные и клеточные механизмы [19, 20]. У пациентов, поступающих на детоксикацию, повышение содержания липополисахарида сочетается с ростом циркулирующего TNF- α и содержания маркеров некротического повреждения печени. Двухнедельное воздержание от употребления алкоголя снижает эндотоксемию быстрее, чем уровень маркеров цитолиза, что подчёркивает роль кишечной проницаемости как ведущего фактора системного воспаления в этой популяции [19]. Кроме того, в подкожной жировой ткани у пациентов с алкогольной болезнью печени повышена экспрессия хемокинов и компонентов инфламмасомы, причём уже через неделю воздержания от приёма алкоголя снижается экспрессия IL-18, хемокина CCL2 и остеопонтина, а также смещается поляризация макрофагов в сторону противовоспалительного фенотипа, что свидетельствует о частичной обратимости периферической воспалительной активности [20]. Хотя эти исследования фокусируются на периферических тканях, их результаты обозначают правдоподобный механизм влияния периферической воспалительной среды на мозговые сети через известные цитокиновые и нейроэндокринные пути [19, 20]. Кроме того, адипоциты являются источником IL-6, а ожирение и метаболические сдвиги поддерживают системный провоспалительный фон — ещё одно

периферическое патогенетическое звено, релевантное для РYA [5].

Наконец, повышенный уровень ряда воспалительных маркеров в ранней ремиссии указывает на ограниченную эффективность исключительно поведенческих вмешательств для быстрой коррекции воспалительного тонуса. Так, у мужчин с РYA в состоянии воздержания уровни TNF- α и СРБ остаются повышенными по сравнению со здоровыми лицами и не изменяются в ходе трёхнедельной тренировки когнитивных предвзятостей. Это наблюдение контрастирует с результатами фармакологических работ, где наблюдали модификацию как периферических, так и центральных показателей, и дополнительно аргументирует необходимость биомаркерной стратификации пациентов при выборе нейроиммунных подходов [14, 22, 34]. В совокупности представленные данные поддерживают интегральную модель, в которой системные цитокины и связанные с ними медиаторы сочетаются с микроглиальной реактивностью, нарушают архитектуру сна и изменяют стресс-реактивные нейроэндокринные механизмы, тем самым способствуя поддержанию патологических форм поведения и увеличивая риск рецидива при РYA [11, 30, 31].

ЦИТОКИНЫ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ МАРКЕРЫ КАК ПРЕДИКТОРЫ И ИНСТРУМЕНТЫ СТРАТИФИКАЦИИ

Клинические данные позволяют рассматривать ряд воспалительных медиаторов и связанных с ними показателей как предикторы неблагоприятного течения СОА и общего прогноза при РYA, а также как основание для стратификации пациентов при выборе лечебной тактики. У пациентов с расстройствами, связанными с употреблением алкоголя, уже на доклинической стадии поражения печени определяется избирательное повышение уровня IL-6 в сыворотке, что делает его удобным маркером для раннего выявления системного воспалительного сдвига и оценки риска последующей декомпенсации без необходимости опоры на печёночные показатели [13]. При этом содержание системных индикаторов — TNF- α и СРБ — остаётся стабильно повышенным у абстинентных пациентов по сравнению со здоровыми лицами и не изменяется под влиянием краткосрочных поведенческих вмешательств, что подтверждает стабильность этих маркеров и их пригодность для предварительной стратификации воспалительного фона в ранней ремиссии [14]. В дополнение к цитокинам, повышение концентрации матриксной металлопротеиназы-9 в сыворотке крови у пациентов с длительным употреблением алкоголя отражает сосудисто-воспалительный компонент и может использоваться для оценки долговременного сердечно-сосудистого риска, что позволяет выйти за пределы оценки сугубо гепатотропных

последствий [18]. Показатели эндотоксемии и воспаления жировой ткани дополняют прогностическую модель. У пациентов, поступающих на детоксикацию, повышенные исходные уровни липополисахарида и TNF- α сочетаются с маркерами повреждения гепатоцитов. При двухнедельном воздержании от приёма алкоголя содержание липополисахарида снижается быстрее, чем цитоцератин-18, что позволяет рассматривать показатель эндотоксемии как ранний индикатор благоприятного ответа на воздержание и как маркер для мониторинга эффективности коррекции кишечной проницаемости [19]. В подкожной жировой клетчатке повышение экспрессии IL-18, CCL2 и остеопонтина связано с выраженностью печёночного воспаления. Уже через неделю воздержания их уровни снижаются на фоне смещения поляризации макрофагов в сторону противовоспалительного фенотипа, что делает эти маркеры удобными суррогатными показателями системного воспалительного бремени и его обратимости [20]. Временная динамика панелей цитокинов при переходе от ранней отмены к четырёхнедельной ремиссии — снижение содержания большинства провоспалительных медиаторов, сопровождающееся улучшением когнитивных и печёночных показателей — может служить инструментом мониторинга качества ремиссии и коррекции интенсивности наблюдения [7]. Отдельного внимания заслуживают интегральные воспалительно-метаболические маркеры, связанные с исходами. В когорте пациентов с СОА, обратившихся в отделение неотложной помощи, низкая концентрация магния на фоне повышенных уровней СРБ и лактата ассоциирована с неблагоприятным прогнозом однолетней выживаемости. При повторных обращениях у пациентов вновь обнаруживалась гипомagneмия, ассоциированная со 100% летальностью в пределах года, что позволяет рассматривать магний, СРБ и лактат как простые и доступные индикаторы высокого риска смертности в острый период [21]. Биологически это ожидаемо — IL-6 индуцирует печёночный синтез белков острой фазы, включая СРБ, поэтому последний служит прокси-маркером IL-6-опосредованного воспаления [5]. В том же исследовании с повышенной смертностью были связаны мужской пол, низкий индекс массы тела, высокая максимальная оценка по шкале тяжести СОА, низкий уровень альбумина. Такая панель маркеров позволяет формировать стратификационные профили для прогнозирования и оптимизации распределения ресурсов, основываясь на сочетании воспалительных и клинических показателей [21]. В периоперационном контексте у пациентов с длительной историей употребления алкоголя предоперационное снижение соотношения Th1/Th2, повышение IL-1 β и усиленная продукция антагониста рецептора IL-1 после стимуляции липополисахаридом, а также послеоперационное снижение соотношения IFN- γ /IL-10 сопровождаются двукратным увеличением частоты инфекционных осложнений. Эти

данные подтверждают прикладное значение иммунного профилирования для прогнозирования осложнений и принятия решений о профилактике [33].

Помимо прогнозирования течения РУА и риска осложнённого СОА, воспалительные показатели также полезны для стратификации фармакотерапии. В программе рандомизированного клинического исследования ибудиласта* исходно высокий СРБ ассоциирован с лучшим клиническим ответом и ослаблением реактивности на стимулы, связанные с алкоголем, в лобно-стриарных зонах [22]. Однако в 12-недельном рандомизированном клиническом исследовании препарат не превзошёл плацебо по первичной конечной точке и не изменил содержание периферических воспалительных маркеров [23].

Иммуногенетический профиль обеспечивает дополнительный уровень персонализации. Протеомика-информированное геномное исследование показало, что вариации в гене рецептора IL-17B ассоциированы как с уровнем циркулирующего рецептора, так и с клиническим ответом на акампросат*. При этом варианты аллели в совокупности демонстрируют защитный эффект относительно рецидива, тогда как базальная экспрессия субъединиц NF- κ B выше у пациентов, возобновивших употребление алкоголя, что обосновывает целесообразность использования иммуногенетических меток для подбора терапии и интерпретации рисков [24]. На поведенческом уровне биомаркером с подтверждённой прогностической валидностью выступает архитектура сна. Аномальное увеличение доли REM-сна у пациентов с СОА, связанное с активностью TNF-сигнального пути, рассматривается как предвестник рецидива, что обосновывает необходимость включения полисомнографических параметров в модели оценки риска, а также подтверждает их связь с воспалительными мишенями [31]. Наконец, динамика панели цитокинов в первые недели воздержания (снижение уровня большинства провоспалительных медиаторов) на фоне нормализации результатов когнитивных тестов создаёт основу для разработки алгоритмов мониторинга хода ремиссии и раннего выявления пациентов с «застевающим» воспалительным тоном, у которых целесообразно усиление противовоспалительных и реабилитационных мероприятий [7].

Таким образом, IL-6, TNF- α , СРБ, IL-18, показатели эндотоксемии и связанные с ними метаболические индикаторы (магний, лактат, альбумин), а также иммунноклеточные соотношения (Th1/Th2, IFN- γ /IL-10) и функциональные параметры (REM-сон, фронтальный холиновый сигнал) формируют воспроизводимый набор маркеров, который может быть применён для раннего выявления неблагоприятного профиля, прогнозирования осложнений и выбора целевых вмешательств, включая подбор пациентов на нейроиммунную фармакотерапию и коррекцию кишечной проницаемости.

ТРАНСЛЯЦИОННЫЕ СЛЕДСТВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЫ

Наличие воспроизводимых связей между IL-6, TNF- α , СРБ, IL-18, эндотоксемией и клиническими фенотипами (тяжесть СОА, нарушения сна, инфекционные осложнения) создаёт основу для пошаговой клиничко-лабораторной стратификации пациентов при первичном обращении и для последующего динамического мониторинга в первые недели воздержания [7, 13, 20]. Персонализация фармакотерапии на основе исходного воспалительного профиля представляется перспективной, поскольку у пациентов с повышенным СРБ наблюдается более выраженная клиническая и нейровизуализационная ответная реакция на терапию с нейроиммунным механизмом действия. Однако в нестратифицированной выборке преимущество ибудиласта* над плацебо по первичной конечной точке не было подтверждено [22, 23], что подчёркивает необходимость предварительного отбора пациентов по биомаркерам (например, по исходному уровню СРБ). Одновременная оценка периферических показателей и центральных индикаторов глиального метаболизма (по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии) демонстрирует сопряжённость этих показателей и их прогностическую ценность для ближайших поведенческих исходов, что может быть использовано при планировании наблюдения и определении интенсивности вмешательств [34]. Коррекция источников системного воспаления (кишечной проницаемости и воспаления жировой ткани) на фоне отмены алкоголя продемонстрировала раннюю обратимость эндотоксемии и изменений содержания тканевых провоспалительных маркеров [19, 20], что обосновывает целесообразность использования этого подхода в качестве вспомогательной терапии и для мониторинга. Вмешательства в сигнальный путь TNF- α нормализуют архитектуру сна в рамках СОА, что особенно важно из-за наличия связи между нарушениями сна и риском рецидива. Однако переносимость такого вмешательства и его долговременная эффективность требуют дальнейшей проверки в целевых группах пациентов [30, 31]. Выявление генетических маркеров иммунных путей (например, полиморфизмов гена *IL17RB*), ассоциированных с риском рецидива и чувствительностью к поддерживающей терапии, обеспечивает дополнительный уровень стратификации и обосновывает интеграцию иммуногенетических подходов с клиничко-лабораторными алгоритмами [22]. Вместе с тем значимая часть данных получена на выборках ограниченного объёма, с разной длительностью воздержания, преобладанием мужчин и гетерогенностью сопутствующих состояний. Влияние этих факторов ограничивает возможность экстраполяции результатов и подчёркивает необходимость проведения крупных, тщательно фенотипизированных, продольных исследований с применением

стандартизированных панелей биомаркеров и клинических исходов [11, 14, 23].

Важным методологическим требованием является строгая стандартизация протоколов оценки воспалительных биомаркеров. Во-первых, обязательная стратификация пациентов по статусу употребления никотина — курящие/пользующиеся бездымным табаком пациенты vs не употребляющие никотин. Необходимость такой стратификации связана с тем, что никотин ассоциирован со снижением уровней ключевых провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-17A, IL-1 β , IL-8, MCP-1, иногда IL-10), что может маскировать истинный воспалительный тонус и снижать чувствительность биомаркерных панелей у этой подгруппы пациентов [26]. Во-вторых, критически важна фиксация и учёт времени забора биоматериала относительно последнего приёма алкоголя. Острый подъём уровня IL-6 и снижение содержания TNF- α в крови развиваются уже через 3 часа после перорального приёма алкоголя. Поэтому для обеспечения сопоставимости результатов исследований острых эффектов при СОА необходим либо строгий контроль времени последнего употребления алкоголя перед забором крови, либо использование стандартизированного временного окна (~3 часа). Учёт всех факторов (никотиновый статус, индекс массы тела, физическая активность, продолжительность абстиненции, строгое время забора крови) наряду с тщательным фенотипированием пациентов должен стать стандартом в будущих исследованиях для минимизации систематических смещений и гетерогенности данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совокупность имеющихся данных указывает на устойчивый провоспалительный контур при РУА, формирующийся уже на ранних стадиях и сохраняющийся в фазе отмены. Наиболее воспроизводимыми являются изменения содержания IL-6, TNF- α , СРБ, IL-18, маркеров эндотоксемии, а также ассоциированных с ними метаболических индикаторов — магния, лактата, альбумина. Такой периферический контур характеризуется признаками нейровоспаления, нарушениями архитектуры сна и нейроэндокринной регуляции, что связано с осложнениями СОА и повышенным риском рецидива.

На практике это обосновывает применение поэтапной клиничко-лабораторной стратификации, включающей: серийные измерения цитокинов, СРБ и показателей эндотоксемии в первые недели воздержания от приёма алкоголя; учёт REM-параметров сна и иммунноклеточных соотношений (Th1/Th2, IFN- γ /IL-10); персонализацию терапии с опорой на биомаркеры, включая подбор пациентов для нейроиммунной терапии и коррекции кишечной проницаемости. Предварительные данные указывают на то, что исходно высокий уровень СРБ ассоциирован с лучшим ответом на ибудиласт* по поведенческим и нейровизуализационным метрикам. Однако

в нестратифицированной выборке преимущество этого препарата над плацебо не показано. Применение иммуногенетических маркеров (например, *IL17RB* и компонентов NF-κB) повышает уровень персонализации, но требует валидации. В качестве основных ограничений в данной области можно назвать малые и гетерогенные выборки, переменную длительность воздержания и сопутствующие патологии, что обуславливает необходимость проведения крупных продольных исследований со стандартными временными точками и панелями биомаркеров.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. С.И. Соколова — определение концепции, проведение исследования, работа с данными, структурирование, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; В.Ю. Скрябин — определение концепции, проведение исследования, работа с данными, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; Л.К. Ардаматская — работа с данными, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; А.В. Масыкин — проведение исследования, 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, гарантируя 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 опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима.

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: S.I. Sokolova: conceptualization, investigation, data curation, writing—original draft, writing—review & editing; V.Yu. Skryabin: conceptualization, investigation, data curation, writing—original draft, writing—review & editing; L.K. Ardamatskaya: data curation, writing—original draft, writing—review & editing; A.V. Masyakin: investigation, 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.

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 and the in-house science editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Crews FT, Vetreno RP. Neuroimmune basis of alcoholic brain damage. *Int Rev Neurobiol.* 2014;118:315–357. doi: 10.1016/B978-0-12-801284-0.00010-5
2. Erickson EK, Grantham EK, Warden AS, Harris RA. Neuroimmune signaling in alcohol use disorder. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019;177:34–60. doi: 10.1016/j.pbb.2018.12.007 EDN: GCGBQH
3. Kazmi N, Wallen GR, Yang L, et al. An exploratory study of pro-inflammatory cytokines in individuals with alcohol use disorder: MCP-1 and IL-8 associated with alcohol consumption, sleep quality, anxiety, depression, and liver biomarkers. *Front Psychiatry.* 2022;13:931280. doi: 10.3389/fpsy.2022.931280 EDN: AODIUY
4. Mazo GE, Dubinina EE, Krizhanovskii AS. Inflammation and depression: The role of oxidative stress, hormonal and cellular factors. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2014;114(1):80–84. EDN: RWLDUL
5. Rukavishnikov GV, Zhilyaeva TV, Dubinina EE, Mazo GE. Interleukin-6 role in schizophrenia pathological mechanisms. *Neirokimiya.* 2023;40(1):23–29. doi: 10.31857/S1027813323010168 EDN: ERAKSD
6. Heberlein A, Käser M, Lichtinghagen R, et al. TNF-α and IL-6 serum levels: neurobiological markers of alcohol consumption in alcohol-dependent patients? *Alcohol.* 2014;48(7):671–676. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.08.003
7. Yen CH, Ho PS, Yeh YW, et al. Differential cytokine levels between early withdrawal and remission states in patients with alcohol dependence. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;76:183–191. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.10.015
8. Hsu SH, Kao CF, Chang HM, et al. Blood cytokine levels in patients with alcohol dependence during early withdrawal treatment. *Taiwanese Journal of Psychiatry (Taipei).* 2023;37(4):175–181. doi: 10.4103/tpsy.tpsy_31_23 EDN: AMVNB1
9. Hsu SH, Huang MC, Liu TH, et al. TNFR1 and TNFR2 levels in patients with severe alcohol use disorder undergoing withdrawal and their relationship with delirium tremens. *Brain Behav Immun.* 2025;129:409–415. doi: 10.1016/j.bbi.2025.06.024
10. Melamud MM, Bobrik DV, Brit PI, et al. Biochemical, hematological, inflammatory, and gut permeability biomarkers in patients with alcohol withdrawal syndrome with and without delirium tremens. *J Clin Med.* 2024;13(10):2776. doi: 10.3390/jcm13102776 EDN: IHWPPU

11. Coppens V, Morrens M, Destoop M, Dom G. The interplay of inflammatory processes and cognition in alcohol use disorders—a systematic review. *Front Psychiatry*. 2019;10:632. doi: 10.3389/fpsy.2019.00632
12. Adams C, Perry N, Conigrave J, et al. Central markers of neuroinflammation in alcohol use disorder: a meta-analysis of neuroimaging, cerebral spinal fluid, and postmortem studies. *Alcohol Clin Exp Res (Hoboken)*. 2023;47(2):197–208. doi: 10.1111/acer.14992 EDN: FCDOXM
13. Nicolaou C, Chatzipanagiotou S, Tzivos D, et al. Serum cytokine concentrations in alcohol-dependent individuals without liver disease. *Alcohol*. 2004;32(3):243–247. doi: 10.1016/j.alcohol.2004.02.004
14. Portelli J, Wiers CE, Li X, et al. Peripheral proinflammatory markers are upregulated in abstinent alcohol-dependent patients but are not affected by cognitive bias modification: Preliminary findings. *Drug Alcohol Depend*. 2019;204:107553. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.107553
15. Wendeln AC, Degenhardt K, Kaurani L, et al. Innate immune memory in the brain shapes neurological disease hallmarks. *Nature*. 2018;556(7701):332–338. doi: 10.1038/s41586-018-0023-4 EDN: YHQZAT
16. Neher JJ, Cunningham C. Priming microglia for innate immune memory in the brain. *Trends Immunol*. 2019;40(4):358–374. doi: 10.1016/j.it.2019.02.001
17. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):375–388. doi: 10.1038/s41577-020-0285-6 EDN: HJBHOV
18. Sillanaukee P, Kalela A, Seppä K, et al. Matrix metalloproteinase-9 is elevated in serum of alcohol abusers. *Eur J Clin Invest*. 2002;32(4):225–229. doi: 10.1046/j.1365-2362.2002.00975.x EDN: BAGQFB
19. Kirpich IA, McClain CJ, Vatsalya V, et al. Liver injury and endotoxemia in male and female alcohol-dependent individuals admitted to an alcohol treatment program. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017;41(4):747–757. doi: 10.1111/acer.13346 EDN: YYMDFB
20. Voican CS, Njiké-Nakseu M, Boujedidi H, et al. Alcohol withdrawal alleviates adipose tissue inflammation in patients with alcoholic liver disease. *Liver Int*. 2015;35(3):967–978. doi: 10.1111/liv.12575
21. Maguire D, Talwar D, Burns A, et al. A prospective evaluation of thiamine and magnesium status in relation to clinicopathological characteristics and 1-year mortality in patients with alcohol withdrawal syndrome. *J Transl Med*. 2019;17(1):384. doi: 10.1186/s12967-019-02141-w EDN: BIIESF
22. Grodin EN, Meredith LR, Burnette EM, et al. Baseline C-reactive protein levels are predictive of treatment response to a neuroimmune modulator in individuals with an alcohol use disorder: a preliminary study. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2023;49(3):333–344. doi: 10.1080/00952990.2022.2124918 EDN: RYOTHQ
23. Ray LA, Meredith LR, Grodin EN, et al. A neuroimmune modulator for alcohol use disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2025;8(4):e257523. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.7523
24. Ho MF, Zhang C, Cohan JS, et al. IL17RB genetic variants are associated with acamprosate treatment response in patients with alcohol use disorder: a proteomics-informed genomics study. *Brain Behav Immun*. 2024;120:304–314. doi: 10.1016/j.bbi.2024.06.007 EDN: EQSMXW
25. Bolstad I, Lien L, Moe JS, et al. Inflammatory cytokines in alcohol use disorder patients are lower in smokers and users of smokeless tobacco. *Alcohol Clin Exp Res (Hoboken)*. 2023;47(7):1352–1363. doi: 10.1111/acer.15103 EDN: FZYUNF
26. Generalov VO, Obodzinskaya TE, Sadykov TR, et al. Neuroinflammatory part of the systemic inflammatory process in the development of neurodegenerative conditions. *Psychiatry (Moscow)*. 2023;21(5):17–24. doi: 10.30629/2618-6667-2023-21-5-17-24 EDN: WLOTTT
27. Lee MR, Abshire KM, Farokhnia M, et al. Effect of oral alcohol administration on plasma cytokine concentrations in heavy drinking individuals. *Drug Alcohol Depend*. 2021;225:108771. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2021.108771 EDN: VNLCNU
28. Vilca SJ, Margetts AV, Pollock TA, Tuesta LM. Transcriptional and epigenetic regulation of microglia in substance use disorders. *Mol Cell Neurosci*. 2023;125:103838. doi: 10.1016/j.mcn.2023.103838 EDN: EKBIIO
29. Yanushko MG, Shamanina MV. Neuroinflammation factors and cognitive deficits in recurrent depression: the search for pathogenetic and therapeutic targets. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2024;(4):22–28. doi: 10.21265/PSYPH.2024.61.34.003 EDN: HJPSRO
30. Irwin M, Rinetti G, Redwine L, et al. Nocturnal proinflammatory cytokine-associated sleep disturbances in abstinent African American alcoholics. *Brain Behav Immun*. 2004;18(4):349–360. doi: 10.1016/j.bbi.2004.02.001
31. Irwin MR, Olmstead R, Valladares EM, et al. Tumor necrosis factor antagonism normalizes rapid eye movement sleep in alcohol dependence. *Biol Psychiatry*. 2009;66(2):191–195. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.12.004
32. Rosenberger P, Mühlbauer E, Weissmüller T, et al. Decreased proopiomelanocortin mRNA in lymphocytes of chronic alcoholics after intravenous human corticotropin releasing factor injection. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27(11):1693–1700. doi: 10.1097/01.ALC.0000095636.44770.55
33. Spies CD, von Dossow V, Eggers V, et al. Altered cell-mediated immunity and increased postoperative infection rate in long-term alcoholic patients. *Anesthesiology*. 2004;100(5):1088–1100. doi: 10.1097/00000542-200405000-00010 EDN: PJFUFJ
34. Grodin EN, Nieto SJ, Meredith LR, et al. Effects of ibudilast on central and peripheral markers of inflammation in alcohol use disorder: A randomized clinical trial. *Addict Biol*. 2022;27(4):e13182. doi: 10.1111/adb.13182 EDN: NINYVU

ОБ АВТОРАХ

***Соколова Светлана Игоревна;**

адрес: Россия, 109390, Москва, ул. Люблинская, д. 37/1;

ORCID: 0009-0005-7352-4686;

eLibrary SPIN: 1871-6615;

e-mail: sokolova.sveta5@mail.ru

Скрябин Валентин Юрьевич, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-4942-8556;

eLibrary SPIN: 4895-5285;

e-mail: sardonios@yandex.ru

Ардяматская Лилия Константиновна, канд. мед. наук;

ORCID: 0009-0000-9299-4951;

e-mail: ardamatskaya@gmail.com

Масякин Антон Валерьевич, д-р мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-9614-7343;

eLibrary SPIN: 8427-5025;

e-mail: mnpcn@zdrav.mos.ru

AUTHORS INFO

***Svetlana I. Sokolova;**

address: 37/1 Lyublinskaya st, Moscow, Russia, 109390;

ORCID: 0009-0005-7352-4686;

eLibrary SPIN: 1871-6615;

e-mail: sokolova.sveta5@mail.ru

Valentin Yu. Skryabin, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-4942-8556;

eLibrary SPIN: 4895-5285;

e-mail: sardonios@yandex.ru

Liliya K. Ardamatskaya, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0009-0000-9299-4951;

e-mail: ardamatskaya@gmail.com

Anton V. Masyakin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0002-9614-7343;

eLibrary SPIN: 8427-5025;

e-mail: mnpcn@zdrav.mos.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn690601>

EDN: MTZBFB

Обоснование для комплексной нутриентной поддержки при шизофрении: краткий научный обзор

Т.В. Жилиева^{1,2}, Г.Э. Мазо²

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия;

² Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Шизофрения — хроническое инвалидизирующее заболевание, наиболее трудно поддающееся стандартной психофармакотерапии. В течение нескольких десятилетий в качестве этиопатогенетических факторов этого состояния изучаются дефициты различных нутриентов, устранение которых может, гипотетически, способствовать оптимизации терапии. Цель данного краткого обзора — обобщить имеющиеся литературные данные о потенциальном синергическом эффекте коррекции нарушений метаболизма фолатов, редокс-дисбаланса и дефицита витамина D при шизофрении. В обзоре рассмотрены результаты исследований, демонстрирующих общие патогенетические механизмы этих биохимических нарушений и их комплексный вклад в этиологию и патогенез шизофрении. Проведённый обзор литературы и анализ нескольких точек пересечения метаболических путей фолатов, обмена витамина D и окислительного стресса позволили авторам предложить обоснование для комплексной нутриентной поддержки при шизофрении. Гипотетически, использование комбинированного подхода с назначением метилфолата, витамина D и предшественника синтеза восстановленного глутатиона (N-ацетилцистеина) может быть более эффективной стратегией, чем применение каждого из них по отдельности, что требует специальных клинических исследований — эффекты применения триады этих веществ в настоящее время не изучены. Однако именно комбинированное применение может быть обосновано с точки зрения патогенеза шизофрении, учитывая взаимосвязь метаболических путей, общность механизмов действия, а также наличие нескольких точек приложения в патогенезе.

Ключевые слова: шизофрения; метаболизм фолатов; редокс-дисбаланс; дефицит витамина D.

Как цитировать

Жилиева Т.В., Мазо Г.Э. Обоснование для комплексной нутриентной поддержки при шизофрении: краткий научный обзор // Психофармакология и биологическая наркология. 2025. Т. 16, № 3. С. 173–179. DOI: 10.17816/phbn690601 EDN: MTZBFB

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn690601>

EDN: MTZBFB

Rationale for Integrated Nutrient Support in Schizophrenia: A Brief Review

Tatyana V. Zhilyaeva^{1,2}, Galina E. Mazo²¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;² V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic and disabling disorder that often shows limited response to standard psychopharmacotherapy. For several decades, deficiencies of various nutrients have been investigated as etiopathogenetic factors of this condition, with the hypothesis that their correction may contribute to treatment optimization. This brief review aimed to summarize existing research data on the potential synergistic effects of correcting folate metabolism disturbances, redox imbalance, and vitamin D deficiency in schizophrenia. This review examines studies demonstrating shared pathogenetic mechanisms underlying these biochemical abnormalities and their combined contribution to the etiology and pathogenesis of schizophrenia. The research data review and analysis of several points of intersection among folate metabolic pathways, vitamin D metabolism, and oxidative stress enabled the authors to propose a rationale for integrated nutrient support in schizophrenia. Hypothetically, a combined approach involving methylfolate, vitamin D, and a precursor of reduced glutathione synthesis (N-acetylcysteine) may be a more effective strategy than the use of each agent individually. However, this hypothesis requires dedicated clinical studies, as the effects of the triad have not yet been studied. Nonetheless, the combined approach may be justified based on the pathogenesis of schizophrenia, given the interrelation of metabolic pathways, shared mechanisms of action, and several potential therapeutic targets.

Keywords: schizophrenia; folate metabolism; redox imbalance; vitamin D deficiency.

To cite this article

Zhilyaeva TV, Mazo GE. Rationale for Integrated Nutrient Support in Schizophrenia: A Brief Review. *Psychopharmacology and Addiction Biology*. 2025;16(3):173–179.

DOI: 10.17816/phbn690601 EDN: MTZBFB

Received: 21.09.2025

Accepted: 13.10.2025

Published online: 24.10.2025

Шизофрения — хроническое инвалидизирующее заболевание, наиболее трудно поддающееся стандартной психофармакотерапии. В течение нескольких десятилетий в качестве этиопатогенетических факторов этого состояния изучаются дефициты различных нутриентов, устранение которых может, гипотетически, способствовать оптимизации терапии. Цель данного краткого обзора — обобщить имеющиеся литературные данные о потенциальном синергическом эффекте коррекции нарушений метаболизма фолатов, редокс-дисбаланса и дефицита витамина D при шизофрении.

НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ФОЛАТОВ

В многочисленных исследованиях и метаанализах показано, что у пациентов с целым рядом психических расстройств, включая шизофрению, чаще, чем в общей популяции, выявляются нарушения обмена фолатов [1–3]. В экспериментальных и клинических испытаниях подтверждено, что обнаруженные биохимические нарушения имеют этиопатогенетическое значение и ассоциированы с наиболее трудно поддающимися терапии клиническими проявлениями — негативными и когнитивными симптомами шизофрении [4]. Гипотетически, дефицит фолатов может приводить:

- к нарушениям метилирования ДНК;
- к нарушениям процессов синтеза и утилизации нейротрансмиттеров при участии S-аденозилметионина — метионин синтезируется при участии метильных групп, донором которых являются фолаты;
- к снижению синтеза тетрагидробиоптерина — ключевого кофактора синтеза моноаминовых нейротрансмиттеров (дофамина, норадреналина и серотонина), а также глутамата;
- к повышению уровня гомоцистеина — аминокислоты, которая в избыточных количествах обладает нейротоксическими свойствами [1–3].

К настоящему времени проведено большое число исследований, подтверждающих, что коррекция нарушений обмена фолатов у пациентов с шизофренией способствует улучшению отдельных клинических показателей, а в некоторых случаях — и целого комплекса клинических проявлений. Показано, что восполнение дефицита фолатов при шизофрении ослабляет негативные и когнитивные симптомы [5–7]. Во многих работах фолаты применяли в комбинации с витамином B₁₂, так как последний участвует в их метаболизме, однако убедительных данных о пользе применения B₁₂ при шизофрении получено не было [5–7]. При этом установлено, что метилфолат обладает преимуществом перед обычной фолиевой кислотой за счёт большей биодоступности, особенно у носителей генетических полиморфизмов ключевого фермента фолатного цикла — метилентетрагидрофолатредуктазы [8–10]. В отдельных

метаанализах продемонстрировано, что среди пациентов с шизофренией генетические факторы риска нарушений обмена фолатов встречаются чаще, чем в общей популяции [3].

РЕДОКС-ДИСБАЛАНС И ДЕФИЦИТ ВОССТАНОВЛЕННОГО ГЛУТАТИОНА

Ещё одно направление исследований биохимических маркеров шизофрении — изучение связи различных кластеров симптомов заболевания с редокс-дисбалансом. Значительное количество работ продемонстрировало, что при шизофрении чаще, чем в общей популяции, выявляются маркеры окислительного стресса, в частности, дефицит восстановленного глутатиона (GSH) [11, 12]. Большинство выявленных в отдельных исследованиях биохимических особенностей у пациентов с шизофренией было подтверждено в обширных метаанализах, объединяющих многочисленные выборки пациентов и контрольных групп. Отдельные авторы продемонстрировали этиопатогенетическое значение дефицита GSH и его связь с негативными и когнитивными симптомами шизофрении [13]. N-ацетилцистеин, предшественник синтеза GSH, зарекомендовал себя как эффективное средство аугментации антипсихотической терапии, позволяющее ослабить симптомы и улучшить когнитивные функции при шизофрении [14–17].

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D

Ещё один активно изучающийся в контексте нейрхимии при шизофрении нутриент — витамин D, дефицит которого широко распространён на территории России. Несколько направлений исследований демонстрируют связь между дефицитом витамина D и риском развития шизофрении. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что шизофрения чаще встречается у родившихся зимой и весной, а её распространённость растёт с увеличением географической широты [18]. Эти данные, в сочетании с наблюдениями о том, что темнокожие представители меньшинств, проживающие в холодных странах, подвержены более высокому риску развития шизофрении [19], позволили выдвинуть гипотезу о том, что низкий уровень витамина D (особенно в раннем возрасте) может быть связан с повышенным риском заболевания [20]. Исследование, основанное на анализе сухих пятен крови новорождённых в Дании, подтвердило эту гипотезу [21]: по сравнению с новорождёнными в четвёртом квинтиле (концентрация витамина D 40,5–50,9 нмоль/л), у новорождённых в каждом из трёх нижних квинтилей наблюдали повышение риска развития шизофрении в два раза.

У пациентов с психозом уровень витамина D ниже, чем у лиц контрольной группы, даже при первом проявлении психоза [22–24]. Мини-метаанализ подтвердил,

что у пациентов с шизофренией уровень витамина D ниже, чем у здоровых лиц контрольной группы, со средним размером эффекта [25]. Систематический обзор, основанный на семи исследованиях, подтвердил, что у пациентов с психозом значительно чаще наблюдается сниженный уровень витамина D по сравнению с контрольной группой [26]. В некоторых исследованиях показано, что уровень витамина D обратно коррелирует с риском возникновения депрессии и негативными симптомами у пациентов с психозом [27]. Исследование, проведённое в Великобритании ($n=3182$), выявило связь между низким уровнем витамина D у 9-летних детей и повышенным риском развития психотических симптомов в подростковом возрасте (средний возраст 14 лет) [28]. Крупное популяционное исследование шведских женщин ($n=33\ 623$) выявило значительно более высокий риск психотических переживаний у женщин с низким потреблением витамина D [29]. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что низкий уровень витамина D не только нарушает раннее развитие мозга, но и может негативно сказаться на его функционировании в более поздние периоды.

Проспективное исследование когорты новорождённых в Финляндии показало, что приём добавок витамина D в течение первого года жизни снижает риск последующего развития шизофрении у мальчиков [30].

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ

В литературе встречаются сообщения о возможном окислении фолатов при их избытке в условиях окислительного стресса и токсическом действии продуктов их окисления [31]. В этом случае комбинированное применение фолатов и антиоксидантов может оказывать дополнительный протективный эффект, который до настоящего времени не изучался.

B. Regland и соавт. [32] предположили, что нарушения процессов метилирования при шизофрении могут быть связаны с дефицитом функции фермента метионин-аденозилтрансферазы в условиях окислительного стресса и недостатка GSH, являющегося кофактором этого фермента [32]. В таком случае применение при шизофрении доноров метилирования, например метилфолата, совместно с предшественником синтеза GSH — N-ацетилцистеином — является перспективным направлением для дальнейших клинических исследований, поскольку ранее каждый из этих подходов по отдельности продемонстрировал эффективность в коррекции ряда симптомов заболевания.

Два кросс-секционных исследования показали, что при психозе уровень витамина D обратно пропорционален уровню такого маркера воспаления, как С-реактивный белок [33, 34]. Поскольку воспаление является патофизиологическим процессом, сопровождающимся

окислительным стрессом, эти два механизма патогенеза, по сути, не делимы.

В целом ряде исследований показано, что витамин D регулирует фолатные рецепторы/клеточные транспортеры, осуществляющие поступление фолатов в ткани, в том числе в клетки мозга через гематоэнцефалический барьер [35–37]. Таким образом, дефицит витамина D непосредственно взаимосвязан с метаболизмом фолатов.

В настоящее время много исследований посвящено роли кишечной микробиоты в этиопатогенезе психических расстройств. В связи с этим значительный интерес представляют данные о способности кишечной микробиоты синтезировать фолаты [38] и о роли пробиотических микроорганизмов в этом синтезе [39, 40]. При этом существует большой объём данных, свидетельствующих о взаимосвязи витамина D с кишечной микробиотой [41]: «Вероятно, адекватный уровень витамина D является важным фактором улучшения состава микробиоты кишечника. Необходимы дополнительные исследования для подтверждения возможных механизмов, лежащих в основе этого явления» [*перевод авторов*]. В другом обзоре G. Murdaca и соавт. [42] сообщают, что «Дефицит витамина D глубоко влияет на микробиом, изменяя состав микробиома и целостность эпителиального барьера кишечника. Он также влияет на иммунную систему, главным образом через рецептор витамина D (VDR)» [*перевод авторов*]. Таким образом, дефицит витамина D взаимосвязан с нарушениями обмена фолатов как минимум посредством двух механизмов — через влияние на микробиоту, синтезирующую фолаты, и путём влияния на транспорт фолатов клеточными рецепторами, в том числе через гематоэнцефалический барьер.

Кроме того, существует обширный пласт исследований, посвящённых связи между дефицитом витамина D и окислительным стрессом, а также антиоксидантным свойствам этого витамина [43–45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метилфолат и N-ацетилцистеин в рекомендациях The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) имеют категорию А при шизофрении. В отношении витамина D авторы данных рекомендаций более осторожны: «Маловероятно, что это принесёт пользу тем, у кого кожа достаточно подвержена воздействию солнечного света не в зимний период и/или при потреблении с пищей» [*перевод авторов*] [46].

Известно, что у большинства пациентов с шизофренией выявляются комплексные биохимические отклонения, среди которых нарушения обмена фолатов и окислительный стресс встречаются наиболее часто [47]. При этом дефицит витамина D для России является масштабной проблемой, поскольку он затрагивает 55,96% случаев в выборке многоцентрового российского исследования, а уровень дефицита и недостаточности регистрируется в 84,01% случаев [48].

Таким образом, можно предположить, что у пациентов с шизофренией комплексная коррекция широко распространенных биохимических отклонений, имеющих общие точки пересечения, позволит получить наиболее практически (клинически) значимый результат. Использование комбинированного подхода, включающего назначение метилфолата, витамина D и предшественника синтеза GSH (N-ацетилцистеина), может быть более эффективной стратегией, чем применение каждого из них по отдельности, что, однако, требует проведения специальных клинических исследований. Хотя прямых исследований триады этих веществ в настоящее время нет, их комбинированное применение может быть обосновано с точки зрения патогенеза шизофрении, учитывая взаимосвязь метаболических путей, общность механизмов действия, а также наличие разных точек приложения в патогенезе. Одним из наиболее перспективных направлений для дальнейшей разработки может служить персонализированный подход, включающий индивидуальную лабораторную оценку комплекса рассматриваемых биохимических факторов перед осуществлением вмешательства. Кроме того, с клинической точки зрения представляется актуальным выяснить какие именно кластеры симптомов шизофрении наиболее подвержены модификации при использовании предложенного комплексного подхода.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Т.В. Жилиева — определение концепции, написание черновика рукописи; Г.Э. Мазо — 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. 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. Не применимо (обзор литературы).

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

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: T.V. Zhilyeva: conceptualization, writing—original draft; G.E. Mazo: 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: 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: Not applicable, as this is a descriptive review.

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 two external reviewers, a member of the Editorial Board, and the in-house science editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Wang D, Zhai JX, Liu DW. Serum folate levels in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2016;235:83–89. doi: 10.1016/j.psychres.2015.11.045
2. Numata S, Kinoshita M, Tajima A, et al. Evaluation of an association between plasma total homocysteine and schizophrenia by a Mendelian randomization analysis. *BMC Med Genet.* 2015;16:54. doi: 10.1186/s12881-015-0197-7 EDN: UOPVRR
3. Nishi A, Numata S, Tajima A, et al. Meta-analyses of blood homocysteine levels for gender and genetic association studies of the MTHFR C677T polymorphism in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2014;40(5):1154–1163. doi: 10.1093/schbul/sbt154 EDN: UQXYQP
4. Goff DC, Bottiglieri T, Arning E, et al. Folate, homocysteine, and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004;161(9):1705–1708. doi: 10.1176/appi.ajp.161.9.1705
5. Roffman JL, Lamberti JS, Achtyes E, et al. Randomized multicenter investigation of folate plus vitamin B12 supplementation in schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(5):481–489. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.900
6. Brown HE, Roffman JL. Vitamin supplementation in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs.* 2014;28(7):611–622. doi: 10.1007/s40263-014-0172-4 EDN: WRWFMW
7. Levine J, Stahl Z, Sela BA, et al. Homocysteine-reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hyperhomocysteinemia. *Biol Psychiatry.* 2006;60(3):265–269. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.10.009
8. Roffman JL, Petruzzi LJ, Tanner AS, et al. Biochemical, physiological and clinical effects of l-methylfolate in schizophrenia: a randomized controlled trial. *Mol Psychiatry.* 2018;23(2):316–322. doi: 10.1038/mp.2017.41
9. Leeming RJ. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. *Lancet.* 1990;336(8720):953–954. doi: 10.1016/0140-6736(90)92332-c
10. Hill M, Shannahan K, Jasinski S, et al. Folate supplementation in schizophrenia: a possible role for MTHFR genotype. *Schizophr Res.* 2011;127(1-3):41–45. doi: 10.1016/j.schres.2010.12.006
11. González-Blanco L, García-Portilla MP, García-Álvarez L, et al. Oxidative stress biomarkers and clinical dimensions in first 10 years

- of schizophrenia. Biomarcadores de estrés oxidativo y dimensiones clínicas en los 10 primeros años de esquizofrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2018;11(3):130–140. doi: 10.1016/j.rpsm.2018.03.003 EDN: CJJDL
12. Do KQ, Trabesinger AH, Kirsten-Krüger M, et al. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *Eur J Neurosci*. 2000;12(10):3721–3728. doi: 10.1046/j.1460-9568.2000.00229.x EDN: ETUKKT
13. Matsuzawa D, Obata T, Shirayama Y, et al. Negative correlation between brain glutathione level and negative symptoms in schizophrenia: a 3T 1H-MRS study. *PLoS One*. 2008;3(4):e1944. doi: 10.1371/journal.pone.0001944
14. Rossell SL, Francis PS, Galletly C, et al. N-acetylcysteine (NAC) in schizophrenia resistant to clozapine: a double blind randomised placebo controlled trial targeting negative symptoms. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1):320. doi: 10.1186/s12888-016-1030-3 EDN: OJCRAR
15. Dean OM, Mancuso SG, Bush AI, et al. Benefits of adjunctive N-acetylcysteine in a sub-group of clozapine-treated individuals diagnosed with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2015;230(3):982–983. doi: 10.1016/j.psychres.2015.10.037
16. Farokhnia M, Azarkolah A, Adinehfar F, et al. N-acetylcysteine as an adjunct to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol*. 2013;36(6):185–192. doi: 10.1097/WNF.0000000000000001
17. Deepmala, Slattery J, Kumar N, et al. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;55:294–321. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.04.015 EDN: UWUSSB
18. Davies G, Welham J, Chant D, et al. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2003;29(3):587–593. doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a007030
19. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry*. 2005;162(1):12–24. doi: 10.1176/appi.ajp.162.1.12
20. McGrath JJ, Burne TH, Féron F, et al. Developmental vitamin D deficiency and risk of schizophrenia: a 10-year update. *Schizophr Bull*. 2010;36(6):1073–1078. doi: 10.1093/schbul/sbq101
21. McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, et al. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(9):889–894. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.110
22. Itzhaky D, Amital D, Gorden K, et al. Low serum vitamin D concentrations in patients with schizophrenia. *Isr Med Assoc J*. 2012;14(2):88–92.
23. Crews M, Lally J, Gardner-Sood P, et al. Vitamin D deficiency in first episode psychosis: a case-control study. *Schizophr Res*. 2013;150(2–3):533–537. doi: 10.1016/j.schres.2013.08.036
24. Lally J, Gardner-Sood P, Firdosi M, et al. Clinical correlates of vitamin D deficiency in established psychosis. *BMC Psychiatry*. 2016;16:76. doi: 10.1186/s12888-016-0780-2 EDN: GOWNCZ
25. Valipour G, Saneei P, Esmailzadeh A. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3863–3872. doi: 10.1210/jc.2014-1887 EDN: UUKFXV
26. Belvederi Murri M, Respino M, Masotti M, et al. Vitamin D and psychosis: mini meta-analysis. *Schizophr Res*. 2013;150(1):235–239. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.017
27. Nerhus M, Berg AO, Kvitland LR, et al. Low vitamin D is associated with negative and depressive symptoms in psychotic disorders. *Schizophr Res*. 2016;178(1–3):44–49. doi: 10.1016/j.schres.2016.08.024
28. Tolppanen AM, Sayers A, Fraser WD, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 and D2 and non-clinical psychotic experiences in childhood. *PLoS One*. 2012;7(7):e41575. doi: 10.1371/journal.pone.0041575
29. Hedelin M, Löf M, Olsson M, et al. Dietary intake of fish, omega-3, omega-6 polyunsaturated fatty acids and vitamin D and the prevalence of psychotic-like symptoms in a cohort of 33,000 women from the general population. *BMC Psychiatry*. 2010;10:38. doi: 10.1186/1471-244X-10-38 EDN: ZDRUAO
30. McGrath J, Saari K, Hakko H, et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res*. 2004;67(2–3):237–245. doi: 10.1016/j.schres.2003.08.005
31. Lally J, Gardner-Sood P, Firdosi M, et al. Clinical correlates of vitamin D deficiency in established psychosis. *BMC Psychiatry*. 2016;16:76. doi: 10.1186/s12888-016-0780-2 EDN: GOWNCZ
32. Morellato AE, Umansky C, Pontel LB. The toxic side of one-carbon metabolism and epigenetics. *Redox Biol*. 2021;40:101850. doi: 10.1016/j.redox.2020.101850 EDN: YALIFG
33. Regland B, Abrahamsson L, Blennow K, et al. CSF-methionine is elevated in psychotic patients. *J Neural Transm (Vienna)*. 2004;111(5):631–640. doi: 10.1007/s00702-004-0128-9 EDN: EANWXF
34. Zhu DM, Liu Y, Zhang AG, et al. High levels of vitamin D in relation to reduced risk of schizophrenia with elevated C-reactive protein. *Psychiatry Res*. 2015;228(3):565–570. doi: 10.1016/j.psychres.2015.05.051
35. Alam C, Hoque MT, Finnell RH, et al. Regulation of reduced folate carrier (RFC) by vitamin D receptor at the blood-brain barrier. *Mol Pharm*. 2017;14(11):3848–3858. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00572
36. Eloranta JJ, Zair ZM, Hiller C, et al. Vitamin D3 and its nuclear receptor increase the expression and activity of the human proton-coupled folate transporter. *Mol Pharmacol*. 2009;76(5):1062–1071. doi: 10.1124/mol.109.055392
37. Alam C, Aufreiter S, Georgiou CJ, et al. Upregulation of reduced folate carrier by vitamin D enhances brain folate uptake in mice lacking folate receptor alpha. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(35):17531–17540. doi: 10.1073/pnas.1907077116
38. Kok DE, Steegenga WT, McKay JA. Folate and epigenetics: why we should not forget bacterial biosynthesis. *Epigenomics*. 2018;10(9):1147–1150. doi: 10.2217/epi-2018-0117
39. Rossi M, Amaretti A, Raimondi S. Folate production by probiotic bacteria. *Nutrients*. 2011;3(1):118–134. doi: 10.3390/nu3010118 EDN: PHDRNT
40. Mölzer C, Wilson HM, Kuffova L, Forrester JV. A Role for folate in microbiome-linked control of autoimmunity. *J Immunol Res*. 2021;2021:9998200. doi: 10.1155/2021/9998200 EDN: EYGYRO
41. Tangestani H, Boroujeni HK, Djafarian K, et al. Vitamin D and the gut microbiota: a narrative literature review. *Clin Nutr Res*. 2021;10(3):181–191. doi: 10.7762/cnr.2021.10.3.181 EDN: BUUQZN
42. Murdaca G, Gerosa A, Paladin F, et al. Vitamin D and microbiota: Is there a link with allergies? *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4288. doi: 10.3390/ijms22084288 EDN: ZRMEEX
43. Sepidarkish M, Farsi F, Akbari-Fakhrabadi M, et al. The effect of vitamin D supplementation on oxidative stress parameters:

A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res.* 2019;139:141–152. doi: 10.1016/j.phrs.2018.11.011

44. Motamed S, Nikooyeh B, Kashanian M, et al. Evaluation of the efficacy of two doses of vitamin D supplementation on glycemic, lipidemic and oxidative stress biomarkers during pregnancy: a randomized clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):619. doi: 10.1186/s12884-020-03311-1 EDN: MMOEDY

45. Motamed S, Nikooyeh B, Anari R, et al. The effect of vitamin D supplementation on oxidative stress and inflammatory biomarkers in pregnant women: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):816. doi: 10.1186/s12884-022-05132-w EDN: UGBGFC

46. Sarris J, Ravindran A, Yatham LN, et al. Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and

phytoceuticals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. *World J Biol Psychiatry.* 2022;23(6):424–455. doi: 10.1080/15622975.2021.2013041 EDN: XPRXRF

47. Zhilyaeva TV, Piatoikina AS, Kasyanov ED et al. Biochemical disturbances in schizophrenia—a «window of opportunity». *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology.* 2022;56(4):52–62. doi: 10.31363/2313-7053-2022-56-4-52-62 EDN: AGEDSS

48. Avdeeva VA, Suplotova LA, Pigarova EA, et al. Vitamin d deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(2):84–92. doi: 10.14341/probl12736 EDN: ZETUE

ОБ АВТОРАХ

***Жиляева Татьяна Владимировна**, д-р мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 603000, Нижний Новгород, пл. Минина
и Пожарского, д. 10/1;
ORCID: 0000-0001-6155-1007;
eLibrary SPIN: 7477-9182;
e-mail: bizet@inbox.ru.ru

Мазо Галина Элевна, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0001-7910-9129;
eLibrary SPIN: 1361-6333;
e-mail: galina-mazo@yandex.ru

AUTHORS INFO

***Tatyana V. Zhilyaeva**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
address: 10/1 Minin and Pozharsky sq,
Nizhny Novgorod, Russia, 603000;
ORCID: 0000-0001-6155-1007;
eLibrary SPIN: 7477-9182;
e-mail: bizet@inbox.ru.ru

Galina E. Mazo, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-7910-9129;
eLibrary SPIN: 1361-6333;
e-mail: galina-mazo@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn691267>

EDN: AWKLMO

Варианты терапии психозов, индуцированных приёмом синтетических катинонов («солей»): результаты пилотного наблюдательного исследования

М.А. Винникова¹, В.В. Северцев^{1,2}¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, Москва, Россия;² Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Психотические расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ — это гетерогенная группа психических расстройств, включающая в себя как интоксикационные, так и эндогенные психозы, манифестировавшие на фоне приёма психоактивных веществ. Выбор оптимальной терапии таких психозов — сложная задача. Несмотря на чрезвычайную актуальность вопроса терапии психозов, вызванных синтетическими катинонами, в существующих исследованиях лечебные тактики представлены лишь в виде описания, без дополнительного анализа. В данной статье представлена систематизация используемых подходов к лечению психозов, связанных с употреблением синтетических катинонов.

Цель исследования — определить возможные тактики лечения катинон-индуцированных психозов, а также выявить взаимосвязь между используемой тактикой, формой психоза, его длительностью, динамикой продуктивной симптоматики и выраженностью когнитивных нарушений.

Методы. В исследовании приняли участие 98 пациентов старше 18 лет с психотическими расстройствами, у которых с помощью газовой хромато-масс-спектрометрии в биологических средах были обнаружены синтетические катиноны или их метаболиты. Для объективизации оценки тяжести и динамики психотической симптоматики в 1 и 10-е сутки психоза применяли шкалу Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). После разрешения психоза, то есть после исчезновения бреда и/или галлюцинаций, когнитивные нарушения оценивали по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE).

Результаты. Описаны четыре основные терапевтические тактики: базовая тактика с применением инфузионной терапии и бензодиазепинов; две тактики, в рамках которых базовая тактика дополняется применением типичных или атипичных антипсихотиков; тактика, включающая применение форсированного диуреза и пропофола. Обнаружено, что длительность психоза в основном обусловлена его формой, а не лечебной тактикой. Баллы по шкале BPRS на 1 и 10-е сутки лечения статистически значимо различаются ($F=347,5$; $pANOVA < 0,0001$). При использовании базовой тактики баллы по шкале BPRS снижаются на 52,1% ($q=2,732$; $pTukey < 0,0001$), тактики типичных антипсихотиков — на 45,0% ($q=3,020$; $pTukey < 0,0001$), тактики с применением атипичных антипсихотиков — на 22,2% ($q=3,874$; $pTukey=0,0074$), тактики с применением форсированного диуреза и средств для наркоза — на 53,3% ($q=3,139$; $pTukey < 0,0001$). Анализ оценок по шкале MMSE показал, что после купирования психотической симптоматики средний балл составляет $25,9 \pm 0,75$; межгрупповой дисперсионный анализ не выявил статистически значимых различий ($F=0,6731$; $R^2=0,02060$; $pANOVA=0,5706$).

Заключение. Стандартизация подходов к лечению психозов, вызванных употреблением психоактивных веществ — важный этап формирования траектории помощи таким пациентам. В нашем исследовании систематизированы подходы к терапии таких состояний и проведено сравнение отдельных психометрических показателей при разных лечебных тактиках.

Ключевые слова: синтетические катиноны; психоз; лечение; ПАВ-индуцированный психоз; интоксикационный психоз.

Как цитировать

Винникова М.А., Северцев В.В. Варианты терапии психозов, индуцированных приёмом синтетических катинонов («солей»): результаты пилотного наблюдательного исследования // Психофармакология и биологическая наркология. 2025. Т. 16, № 3. С. 181–191. DOI: 10.17816/phbn691267 EDN: AWKLMO

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn691267>

EDN: AWKLMO

Therapeutic Approaches to Psychoses Induced by Synthetic Cathinones (“Bath Salts”): Findings From a Pilot Observational Study

Maria A. Vinnikova¹, Vsevolod V. Severtsev^{1,2}¹ The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia;² Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Substance-induced psychotic disorders constitute a heterogeneous group of psychiatric conditions that include both intoxication-related psychoses and endogenous psychoses occurring during psychoactive substance use. Selecting an optimal therapy for such psychoses remains challenging. Despite the critical importance of managing synthetic cathinone-induced psychoses, existing studies typically describe therapeutic strategies and lack a comparative analysis. This article systematizes current approaches to managing psychoses associated with the use of synthetic cathinones.

AIM: This study aimed to determine potential therapeutic strategies for cathinone-induced psychoses and to identify associations between treatment approaches, psychosis subtype, duration of psychotic symptoms, changes in positive symptoms, and severity of cognitive impairment.

METHODS: The study included 98 patients >18 years with psychotic disorders. Synthetic cathinones or their metabolites were detected in biological samples using gas chromatography–mass spectrometry. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) was used to assess the severity and trends in psychotic symptoms on days 1 and 10 of psychosis. Upon resolution of psychosis, defined as cessation of delusions and/or hallucinations, cognitive impairment was evaluated using the Mini-Mental State Examination (MMSE) scale.

RESULTS: Four principal therapeutic strategies were identified: a basic strategy incorporating infusion therapy and benzodiazepines; two strategies combining basic regimen with either typical or atypical antipsychotics; and a strategy involving forced diuresis and propofol. Psychosis duration was found to be determined primarily by psychosis subtype rather than therapeutic strategy. BPRS scores on days 1 and 10 differed significantly ($F = 347.5$; $p_{ANOVA} < 0.0001$). BPRS scores decreased by 52.1% with the basic strategy ($q = 2.732$; $p_{Tukey} < 0.0001$); by 45.0% with typical-antipsychotic strategy ($q = 3.020$; $p_{Tukey} < 0.0001$); by 22.2% with atypical-antipsychotic strategy ($q = 3.874$; $p_{Tukey} = 0.0074$); by 53.3% with the strategy combining forced diuresis and anesthetic agents ($q = 3.139$; $p_{Tukey} < 0.0001$). Analysis of MMSE scores showed that after the resolution of psychotic symptoms, the mean score was 25.9 ± 0.75 . Between-group ANOVA revealed no significant differences ($F = 0.6731$; $R^2 = 0.02060$; $p_{ANOVA} = 0.5706$).

CONCLUSION: Standardizing therapeutic approaches to psychoses induced by psychoactive substances is an essential step toward establishing effective clinical pathways for these patients. This study systematizes therapeutic approaches and compares selected psychometric parameters across different treatment strategies.

Keywords: synthetic cathinones; psychosis; treatment; substance-induced psychosis; intoxication psychosis.

To cite this article

Vinnikova MA, Severtsev VV. Therapeutic Approaches to Psychoses Induced by Synthetic Cathinones (“Bath Salts”): Findings From a Pilot Observational Study. *Psychopharmacology and Addiction Biology*. 2025;16(3):181–191. DOI: 10.17816/phbn691267 EDN: AWKLMO

ОБОСНОВАНИЕ

Психотические расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ (ПАВ) — это гетерогенная группа расстройств, включающая в себя как интоксикационные, так и эндогенные психозы, манифестировавшие на фоне приёма ПАВ [1, 2]. Синтетические катиноны (СКат) — вещества, относящиеся к группе психостимуляторов [3]. Среди всех СКат в России особенно распространены мефедрон* и альфа-пирролидиновалерофенон* [4]. Их употребление приводит к развитию психотических расстройств в 20–60% случаев [5]. В доступных публикациях, как правило, клинические особенности СКат-индуцированных психозов описаны недифференцированно, без разделения на характерные формы. В качестве основных клинических проявлений таких психозов указываются психомоторное возбуждение, спутанное сознание, галлюцинации, агрессивное поведение (в том числе суицидальное), бред преследования, бред воздействия, кататонический синдром и делирий [5–7].

Выбор оптимальной терапии таких психозов — сложная задача [1, 2]. Несмотря на чрезвычайную актуальность проблемы, на момент написания статьи авторами не обнаружено публикаций, содержащих результаты исследований подходов к лечению психотических расстройств, связанных с употреблением СКат, в зависимости от клинической картины психоза. В систематическом обзоре, опубликованном в 2024 году и посвящённом психотическим расстройствам, вызванным СКат, авторы отмечают, что о проводимом лечении сообщается только в 16 из 32 исследований, а результаты лечения сравнить затруднительно из-за гетерогенности дизайнов исследований [5]. В отдельных работах упомянуто, что для лечения использовали инфузионную терапию [8, 9], антипсихотики [10–12], бензодиазепины [9–13], средства для наркоза [10], некоторым пациентам проводили искусственную вентиляцию лёгких [10–13] и даже кишечный лаваж [13]. В данной статье представлена систематизация используемых подходов к лечению психозов, связанных с употреблением СКат.

Цель исследования — определить тактики, применяемые при лечении катинон-индуцированных психозов, а также выявить взаимосвязь между используемой тактикой, формой психоза, его длительностью, динамикой продуктивной симптоматики и выраженностью когнитивных нарушений.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование является проспективным, наблюдательным, многоцентровым.

* вещество запрещено на территории РФ.

Условия проведения исследования

В исследование включены пациенты, проходившие лечение в отделении неотложной наркологической помощи и линейном наркологическом отделении ГБУЗ «МНПЦ Наркологии ДЗМ», а также в отделении острых отравлений НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского с января 2021 г. по май 2022 г., при условии, что их состояние позволяло провести осмотр врачом-исследователем. Включённые в исследование пациенты оставались под наблюдением в течение всего периода госпитализации. Оценку состояния пациентов проводили в 1-е сутки госпитализации, на 10-е сутки лечения и в момент выхода из психоза, то есть после прекращения бреда и/или галлюцинаций. Сбор данных проводили клиничко-описательным методом, включающим изучение анамнеза, выяснение жалоб пациента, наблюдение за его психическим и соматическим состоянием в динамике. Данные пациента заносили в индивидуальную регистрационную карту, включавшую социо-демографическую информацию, клинические особенности психоза, используемую фармакотерапию, время начала и завершения наблюдения, результаты параметрических исследований. Состояние пациента оценивал один из исследователей — квалифицированный врач-психиатр-нарколог. Верификацию употребления СКат проводили методом газовой хромато-масс-спектрометрии мочи.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст старше 18 лет, подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании, обнаружение в организме СКат или их метаболитов, а также соответствие критериям одного из следующих диагнозов по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: «F15.0 Острая интоксикация стимуляторами», «F15.2 Синдром зависимости от стимуляторов», «F15.3 Синдром отмены психостимуляторов», «F15.5 Психотическое расстройство, связанное с употреблением стимуляторов», «T40.9 Острое отравление другими психодислептиками».

Критерии не включения: ранее установленный диагноз «F20 Шизофрения», «F25 Шизоаффективное расстройство», «G40 Эпилепсия»; наличие острых или обострение хронических соматических и неврологических заболеваний, препятствующих участию в научном исследовании; обнаружение других психоактивных веществ при химикотоксикологическом анализе биологических сред; положительные результаты реакции Вассермана и анализа на вирус иммунодефицита человека; беременность.

Критерием исключения был отказ от продолжения участия в исследовании.

Описание критериев соответствия. Критерии включения и не включения были сформулированы исходя из цели исследования. Включение пациентов старше 18 лет обусловлено запланированным изучением взрослой популяции. Список диагнозов, по которым пациентов включали в исследование соответствует изучаемому

состоянию — психотическому расстройству, вызванному употреблением синтетических катинонов. Список критериев исключения сформирован с целью исключить из рассмотрения иные причины развития психотического расстройства, кроме психоза, индуцированного приёмом СКАТ.

Подбор участников в группы. На этапе поступления пациента в стационар производили скрининг, включение пациентов в исследование в соответствии с критериями включения/невключения и анализ клинической картины психозов. В зависимости от ведущего синдрома в картине психоза всех пациентов, включённых в исследование, разделили на 3 группы: 1 группа — пациенты с делириозной формой психоза (ДФП), 2 группа — с бредовой формой (БФП), 3 группа — с полиморфной (шизофреноподобной) формой (ПФП) [14].

ДФП проявлялась помрачением сознания, истинными галлюцинациями и выраженными соматовегетативными расстройствами, включая тахипноэ, тахикардию, артериальную гипертензию, мышечный гипертонус, гипергидроз. БФП протекала на фоне ясного сознания и проявлялась преимущественно бредом преследования, которому иногда сопутствовали отдельные иллюзии или простые галлюцинации по типу окликов и теней преследователей. ПФП (шизофреноподобная форма) проявлялась различными психопатологическими синдромами — аффективным (в основном маниакальным), паранойальным, параноидным, галлюцинаторно-параноидным.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования. Основные показатели — количество баллов по шкале краткой психиатрической оценки (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) на 10-е сутки госпитализации и длительность сохранения бреда и/или галлюцинаций.

Дополнительные показатели исследования. Дополнительным показателем было количество баллов по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE). Шкала позволяет оценить степень когнитивных нарушений после прекращения психотической симптоматики.

Методы измерения целевых показателей. Для объективизации оценки тяжести и динамики психотической симптоматики применяли шкалу BPRS в 1-е сутки психоза (при поступлении в стационар) и на 10-е сутки госпитализации [15, 16]. После разрешения психоза, то есть после исчезновения бреда и/или галлюцинаций, для оценки когнитивных нарушений использовали шкалу MMSE [17].

Шкала краткой психиатрической оценки BPRS предназначена преимущественно для количественной оценки психопатологической симптоматики у взрослых стационарных пациентов с острыми психозами, прежде всего с шизофренией. Шкала состоит из 18 доменов: соматическая озабоченность, тревога (психические проявления), эмоциональная отгороженность, нарушения мышления, чувство вины, напряжённость, манерность и поза, идеи величия, депрессивное настроение, враждебность, подозрительность, галлюцинации, моторная заторможенность, отказ от сотрудничества, необычные мысли, притупление

аффекта, возбуждение, дезориентация. Каждый из доменов оценивается по шкале от 1 до 7 баллов, где 1 — отсутствие признака, а 7 — крайняя степень выраженности, таким образом возможный суммарный балл находится в диапазоне от 18 до 126 [15, 16].

Краткая шкала оценки психического статуса MMSE используется для скрининга возможных когнитивных нарушений, в частности деменции. Шкала позволяет оценить следующие когнитивные функции: ориентацию, понимание речи, внимание и счёт, память, речь, зрительно-пространственные навыки. Диапазон возможных баллов от 0 до 30; значения 28–30 баллов соответствуют нормальным когнитивным функциям, баллы от 27 до 0 свидетельствуют о когнитивных нарушениях тем большей тяжести, чем меньше балл [17].

Анализ чувствительности

Анализ чувствительности не проводился.

Статистические процедуры

Предварительный расчёт размера выборки не проводился.

Количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3], поскольку распределение показателей отличалось от нормального. Сравнение трёх и более групп по количественному показателю выполняли с помощью критерия Краскела–Уоллиса (H), апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. При сравнении трёх и более зависимых совокупностей использовали непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера–Имана с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряжённости выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2), апостериорные сравнения — с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовали критерий Уилкоксона (W). Сравнение интервальных значений проводили методом однофакторного дисперсионного анализа (One-Way ANOVA), при наличии повторных измерений методом двухфакторного дисперсионного анализа (Two-Way ANOVA), множественные сравнения проводили с помощью теста Тьюки. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. Анализ проводили с использованием программ Prism 10 for macOS ver. 10.4.1 (GraphPad Software, США) и StatTech v. 4.8.5 (ООО «Статтех», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки

В исследовании приняли участие 98 пациентов, прошедших лечение в условиях круглосуточного стационара и выписанных с улучшением. Никто из пациентов не покинул исследование в связи с отказом от лечения.

Характеристики выборки

По гендерному составу в выборке преобладали мужчины — 59,2% ($n=58$), женщины составили 40,8% ($n=40$); медиана возраста — 30 [22; 33] лет. Описание характеристик лиц, не включённых в исследование, невозможно из-за отсутствия данных о них.

Основные результаты исследования

Мишенями терапевтических тактик у всех пациентов являлись: коррекция гемодинамических, реологических, электролитных нарушений; удаление из организма ПАВ и их метаболитов; купирование психомоторного возбуждения (седация) с целью снижения риска развития тяжёлых соматических нарушений (рабдомиолиза, острой почечной недостаточности) и обеспечения безопасности пациента и окружающих; купирование продуктивной психотической симптоматики.

Базовыми составляющими всех четырёх терапевтических тактик являются инфузионная терапия и назначение бензодиазепинов. Инфузионную терапию проводили путём внутривенного введения изотонических растворов, как правило, в объёме ($1,0 \pm 0,25$) л/сутки. При определённой клинической картине (описана ниже) использовали тактику форсированного диуреза. Проведение инфузионной терапии сочеталось с применением фуросемида в дозе (60 ± 20) мг/сутки с целью профилактики развития

отёка мозга. Из бензодиазепинов использовали: диазепам в дозе (15 ± 5) мг/сутки или бромдигидрохлорфенилбензодиазепин в дозе (6 ± 3) мг/сутки.

Анализ терапии СКат-индуцированных психозов позволил нам выделить четыре основные лечебные тактики:

- 1-я тактика — терапия с применением базового подхода, включающего проведение инфузионной терапии и назначение бензодиазепинов (БД); использована у 33 пациентов;
- 2-я тактика — терапия с добавлением к базовому подходу типичных антипсихотиков (ТА): галоперидола (8 ± 5) мг/сутки, дроперидола в дозе до (7 ± 3) мг/сутки; данная тактика использована у 27 пациентов;
- 3-я тактика — терапия с добавлением к базовому подходу атипичных антипсихотиков (АА): оланзапина (10 ± 3) мг/сутки, кветиапина (129 ± 8) мг/сутки; тактика использована у 13 пациентов;
- 4-я тактика — проведение форсированного диуреза в сочетании с пропифолом (ФД+ПР). Пациентам выполняли интубацию трахеи с переводом на искусственную вентиляцию лёгких, что подразумевало использование пропифола в дозе (1000 ± 300) мг/сутки. Форсированный диурез включал использование изотонических инфузионных растворов в объёме до 4 л/сутки и фуросемида (120 ± 20) мг/сутки; тактика использована у 25 пациентов (табл. 1).

Таблица 1. Общие демографические и клинические характеристики выборки пациентов с разделением на группы в зависимости от применявшейся терапевтической тактики

Table 1. General demographic and clinical characteristics of the patient sample, divided into groups depending on the therapeutic approach used

Показатель	Категории	Терапевтическая тактика				Значения статистики
		БД ($n=33$)	ТА ($n=27$)	АА ($n=13$)	ФД+ПР ($n=25$)	
Пол, количество пациентов (% выборки)	мужской	22 (66,7)	14 (51,9)	4 (30,8)	18 (72,0)	$\chi^2=7,411$ $df=3$ $p=0,060$
	женский	11 (33,3)	13 (48,1)	9 (69,2)	7 (28,0)	
Наркологический диагноз, количество пациентов (% выборки)	острая интоксикация	4 (12,1)	0	0	7 (28,0)	$\chi^2=20,064$ $df=9$ $p=0,018$
	I стадия зависимости	4 (12,1)	1 (3,7)	0	2 (8,0)	
	II стадия зависимости	23 (69,7)	26 (96,3)	13 (100,0)	16 (64,0)	
	III стадия зависимости	2 (6,1)	0	0	0	
Лечение у психиатра ранее, количество пациентов (% выборки)	нет	27 (81,8)	24 (88,9)	8 (61,5)	23 (92,0)	$\chi^2=6,552$ $df=3$ $p=0,088$
	да	6 (18,2)	3 (11,1)	5 (38,5)	2 (8,0)	
Лечение у нарколога ранее, количество пациентов (% выборки)	нет	28 (84,8)	18 (66,7)	4 (30,8)	21 (84,0)	$\chi^2=15,979$ $df=3$ $p=0,001$
	да	5 (15,2)	9 (33,3)	9 (69,2)	4 (16,0)	
Возраст, лет		32 [23; 33]	28 [22; 32]	28 [22; 31]	31 [22; 34]	$H=1,14$ $p=0,767$
Продолжительность зависимости, лет		5 [2; 11]	2 [1; 6]	6 [2; 8]	6 [2; 10]	$H=3,336$ $p=0,343$

Примечание. БД — проведение инфузионной терапии и назначение бензодиазепинов, ТА — добавление к бензодиазепинам типичных антипсихотиков, АА — добавление к бензодиазепинам атипичных антипсихотиков, ФД+ПР — проведение форсированного диуреза в сочетании с пропифолом; возраст и продолжительность зависимости представлены в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей — Ме [Q1; Q3]; χ^2 — значение критерия хи-квадрат Пирсона, H — значение критерия Краскела-Уоллиса, df — степени свободы, p — уровень значимости.

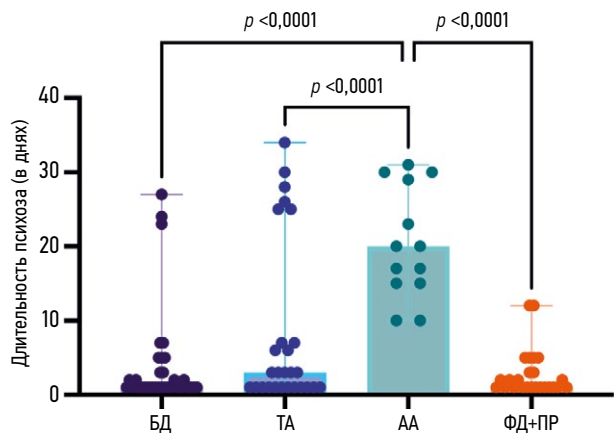


Рис. 1. Длительность психоза при разных тактиках лечения: БД — проведение инфузионной терапии и назначение бензодиазепинов, ТА — добавление к бензодиазепинам типичных антипсихотиков, АА — добавление к бензодиазепинам атипичных антипсихотиков, ФД+ПР — проведение форсированного диуреза в сочетании с пропофолом; значения *p* представлены по результатам однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с использованием пост-хок теста Тьюки.

Fig. 1. Duration of psychosis across therapeutic strategies: БД, infusion therapy and benzodiazepines; ТА, addition of typical antipsychotics to benzodiazepines; АА, addition of atypical antipsychotics to benzodiazepines; ФД+ПР, forced diuresis combined with propofol. *P*-values are presented according to one-way ANOVA with Tukey post hoc test.

Как видно из табл. 1 гендерный и возрастной состав в группах различался, но эти различия не были статистически значимыми. Большинство пациентов имело вторую стадию зависимости; ранее никто из них не обращался за помощью к врачу-психиатру или психиатру-наркологу. Средняя длительность наркологического заболевания в общей выборке составила 4 [1; 9] года.

Однофакторный дисперсионный анализ (рис. 1) продемонстрировал статистически значимые различия в длительности психоза в зависимости от используемой тактики лечения ($F=17,52$; $R^2=0,3586$; $p_{ANOVA}<0,0001$). При выборе тактики АА длительность СКат-индуцированного психоза составила (20,85±7,91) дней, в случае тактики ТА — (8,40±11,45) дней ($q=6,710$; $p_{Tukey}<0,0001$), при такти-

ке ФД+ПР — (2,84±3,11) дня ($q=9,490$; $p_{Tukey}<0,0001$), при тактике БД — (4,45±7,94) дня ($q=9,193$; $p_{Tukey}<0,0001$). Однако такой обобщённый анализ не в полной мере отражает специфику наблюдаемого явления, поэтому разная длительность психоза при использовании описанных тактик объясняется не столько выбранным подходом к лечению, сколько различиями в тяжести самого психоза.

В ранее опубликованных работах показано, что длительность психозов, вызванных употреблением СКат, значительно различается: средняя длительность делириозной формы не превышает 1 суток, бредовой формы — 7 суток, а полиморфной — 10 суток [14]. При этом, в нашем исследовании при различных формах психоза лечебные тактики использовались с разной частотой (табл. 2), поэтому далее длительность психоза указана отдельно для каждой его формы, а не только с учётом тактики лечения. Выбор той или иной терапевтической тактики обусловлен клиническими особенностями психозов и необходимостью воздействовать на различные психопатологические проявления.

Базовая тактика БД чаще всего применялась при ДФП — в 72,7% случаев ($n=24$); длительность данной формы психоза при использовании тактики БД составляет 1 [1; 3] сутки. Оценка по шкале BPRS показала, что в первые сутки выраженность психопатологической симптоматики у пациентов достигает 84 [73; 86] баллов, а на 10 сутки — 36 [30; 41] баллов ($W=7$; $p<0,001$). Такое быстрое и значимое изменение количества баллов по шкале BPRS, на наш взгляд, связано с одновременным уменьшением психомоторного возбуждения и психопатологических расстройств, что характерно для динамики делирии.

Значительно реже тактику БД использовали при БФП и ПФП, всего в 27,3% случаев. При БФП в 24,2% случаев ($n=8$) оценка по шкале BPRS показала менее выраженную психопатологическую симптоматику: 62 [54; 68] балла в первые сутки, 26 [22; 44] баллов на 10-е сутки ($W=0\times10^0$, $p<0,008$). На фоне лечения сначала происходила редукция

Таблица 2. Распределение пациентов по формам психоза в зависимости от использованной терапевтической тактики

Table 2. Distribution of patients by psychosis subtype depending on the therapeutic approach used

Форма психоза	Терапевтическая тактика				Значения статистики
	БД ($n=33$)	ТА ($n=27$)	АА ($n=13$)	ФД+ПР ($n=25$)	
Делириозная форма	24 (72,7)	14 (51,9)	0	19 (76,0)	$\chi^2=33,355$ $df=6$ $p<0,001$
Бредовая форма	8 (24,2)	4 (14,8)	5 (38,5)	0	
Полиморфная форма	1 (3,0)	9 (33,3)	8 (61,5)	6 (24,0)	

Примечание. БД — проведение инфузионной терапии и назначение бензодиазепинов, ТА — добавление к бензодиазепинам типичных антипсихотиков, АА — добавление к бензодиазепинам атипичных антипсихотиков, ФД+ПР — проведение форсированного диуреза в сочетании с пропофолом; данные представлены в виде количества пациентов (% выборки); χ^2 — значение критерия хи-квадрат Пирсона, df — степени свободы, p — уровень значимости.

Таблица 3. Результаты дисперсионного анализа ANOVA с применением теста Тьюки для межгруппового сравнения количества баллов по шкале краткой психиатрической оценки Brief Psychiatric Rating Scale при поступлении пациентов в стационар

Table 3. Results of ANOVA with Tukey post hoc test for intergroup comparison of Brief Psychiatric Rating Scale scores at hospital admission

Сравниваемые группы	Среднее 1	Среднее 2	Стандартная ошибка	<i>q</i>	<i>df</i>	Скорректированное значение <i>p</i>
AA vs TA	53,62	74,56	4,602	6,436	188	<0,0001
AA vs ФД+ПР	53,62	80,24	4,661	8,078	188	<0,0001
AA vs БД	53,62	70,82	4,464	5,450	188	<0,0001
ФД+ПР vs БД	80,24	70,82	3,614	3,687	188	0,0481

Примечание. БД — проведение инфузионной терапии и назначение бензодиазепинов, ТА — добавление к бензодиазепинам типичных антипсихотиков, АА — добавление к бензодиазепинам атипичных антипсихотиков, ФД+ПР — проведение форсированного диуреза в сочетании с пропופолом; Среднее 1 — среднее количество баллов по шкале краткой психиатрической оценки в первой группе, Среднее 2 — среднее количество баллов во второй группе, Стандартная ошибка — стандартная ошибка разницы между двумя средними значениями, *q* — значение теста Тьюки, *df* — степени свободы, Скорректированное значение *p* — значение *p* на основании теста Тьюки.

психомоторного возбуждения, а бред сохранялся в течение 1 [1; 7] суток.

Лишь в одном случае (3,0%) тактика БД была использована при ПФП, когда пациент испытывал галлюцинаторно-бредовые переживания на фоне ясного сознания, которые полностью редуцировались после сна, то есть в первые же сутки.

Вторая тактика — тактика ТА применялась также при всех формах психозов: при ДФП в 51,9% (*n*=14), при ПФП — в 33,3% (*n*=9), при БФП — в 14,8% (*n*=4) случаев. В отличие от базовой тактики БД, эту тактику использовали при большей степени выраженности галлюцинаторно-бредовой симптоматики и при равновыраженном или менее выраженном психомоторном возбуждении. Количество баллов по шкале BPRS у пациентов с ДФП в первые сутки составляет 76 [74; 85], на 10-е сутки 37 [34; 51] ($W=0 \times 10^0$; $p < 0,001$), а длительность психоза — 1 [1; 3] сутки; у пациентов с БФП в первые сутки баллы по шкале BPRS — 84 [82; 86], на 10-е сутки — 37 [29; 45] ($W=0 \times 10^0$; $p=0,125$), длительность психоза — 16 [1; 31] суток; у пациентов с ПФП в первые сутки баллы по шкале BPRS — 67 [61; 69], на 10-е сутки — 44 [41; 45] ($W=0 \times 10^0$; $p=0,004$), длительность психоза — 6 [3; 7] суток.

Третью тактику — тактику АА применяли при двух формах психозов: при ПФП — 61,5% случаев (*n*=8) и при БФП — 38,5% случаев (*n*=5). Данный подход продемонстрировал эффективность при умеренной выраженности психомоторного возбуждения с преобладанием в клинической картине бредовой и галлюцинаторно-параноидной симптоматики, которая, к тому же, отличается устойчивостью. Для редукции бредовой симптоматики потребовалось лечение не менее 10 дней. Количество баллов по шкале BPRS у пациентов с БФП в первые сутки составляет 59 [45; 59], на 10-е сутки — 38 [38; 38] ($W=0 \times 10^0$; $p=0,062$), длительность психоза — 17 [10; 17] суток; у пациентов с ПФП баллы по шкале BPRS в первые

сутки — 43 [32; 55], на 10-е сутки — 33 [25; 52] ($W=3$, $p=0,111$), длительность психоза — 26 [19; 31] суток.

Четвертую тактику — ФД+ПР также использовали при двух формах психозов: при ДФП — 76,0% (*n*=19) и при ПФП — 24,0% (*n*=6). Использование данной тактики оправдано при преобладании в клинической картине крайней степени выраженности психомоторного возбуждения и галлюцинаторно-параноидной симптоматики. Использование глубокой седации и форсированного диуреза позволяет в короткие сроки купировать психотическую симптоматику. Количество баллов по шкале BPRS у пациентов с ДФП в первые сутки составляет 80 [66; 87], на 10-е сутки — 33 [30; 34] ($W=0 \times 10^0$, $p < 0,001$), длительность психоза — 1 [1; 2] сутки; при ПФП в первые сутки баллы по шкале BPRS — 89 [83; 94], на 10-е сутки — 52 [38; 59] ($W=0 \times 10^0$, $p=0,031$), длительность психоза — 3 [2; 10] суток. На фоне проводимого лечения состояние пациентов быстро улучшалось, но после выхода из психоза у них более выражены аффективные и резидуальные психотические нарушения, что отражается на количестве баллов по шкале BPRS.

По результатам дисперсионного анализа выявлены статистически значимые различия между количеством баллов BPRS при поступлении пациентов в стационар (табл. 3). Наиболее высокие баллы BPRS выявлены у пациентов, которым назначали тактику ФД+ПР, а самые низкие — у пациентов с АА тактикой лечения. Статистически значимых различий в количестве баллов BPRS на 10-е сутки не обнаружено, что свидетельствует об эффективности всех применяемых тактик терапии (рис. 2).

Результаты сравнения выраженности психопатологических расстройств при использовании различных тактик терапии, проведенного с помощью двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA, также свидетельствуют об эффективности всех применяемых терапевтических подходов (см. рис. 2).

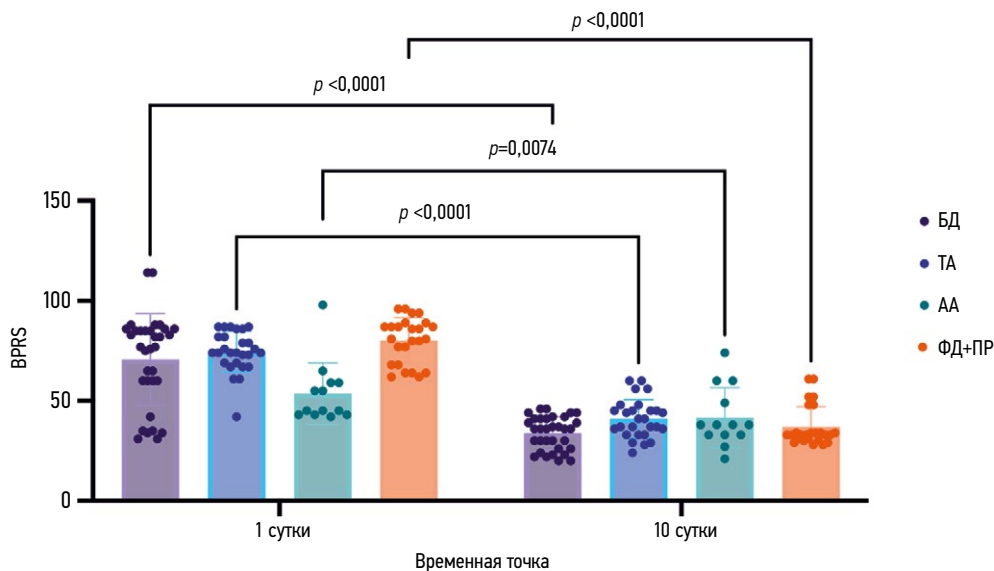


Рис. 2. Количество баллов по шкале краткой психиатрической оценки Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) при поступлении пациентов в стационар и после разрешения психоза: БД — проведение инфузионной терапии и назначение бензодиазепинов, ТА — добавление к бензодиазепинам типичных антипсихотиков, АА — добавление к бензодиазепинам атипичных антипсихотиков, ФД+ПР — проведение форсированного диуреза в сочетании с пропофолом; значения p представлены по результатам двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA.

Fig. 2. Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) scores at hospital admission and upon resolution of psychosis: БД, infusion therapy and benzodiazepines; ТА, addition of typical antipsychotics to benzodiazepines; АА, addition of atypical antipsychotics to benzodiazepines; ФД+ПР, forced diuresis combined with propofol. P -values are presented according to two-way ANOVA.

Таблица 4. Статистически значимые различия при внутригрупповом сравнении количества баллов по шкале краткой психиатрической оценки Brief Psychiatric Rating Scale между временными точками 1 и 10-е сутки (результаты дисперсионного анализа ANOVA с последующим применением теста Тьюки)

Table 4. Significant differences in intragroup comparison of Brief Psychiatric Rating Scale scores between Days 1 and 10 (ANOVA results with subsequent Tukey post hoc test)

Группа	Среднее 1	Среднее 2	Стандартная ошибка	q	df	Скорректированное значение p
БД	70,82	33,91	2,732	19,11	94	<0,0001
АА	53,62	41,69	4,353	3,874	94	0,0074
ТА	74,56	41,00	3,020	15,71	94	<0,0001
ФД+ПР	80,24	37,04	3,139	19,46	94	<0,0001

Примечание. БД — проведение инфузионной терапии и назначение бензодиазепинов, ТА — добавление к бензодиазепинам типичных антипсихотиков, АА — добавление к бензодиазепинам атипичных антипсихотиков, ФД+ПР — проведение форсированного диуреза в сочетании с пропофолом; Среднее 1 — среднее количество баллов по шкале краткой психиатрической оценки в 1-е сутки, Среднее 2 — среднее количество баллов на 10-е сутки, Стандартная ошибка — стандартная ошибка разницы между двумя средними значениями, q — значение теста Тьюки, df — степени свободы, Скорректированное значение p — значение p на основании теста Тьюки.

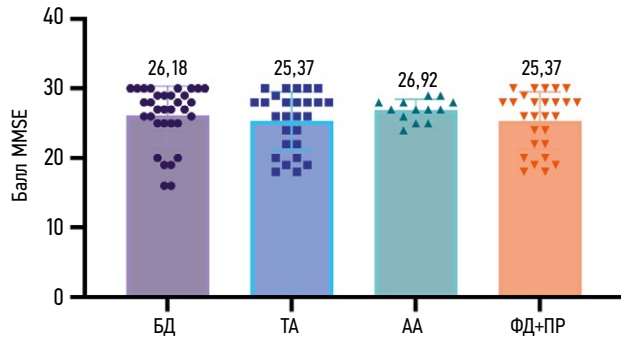


Рис. 3. Сравнение количества баллов по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE) после разрешения психоза в зависимости от тактики лечения: БД — проведение инфузионной терапии и назначение бензодиазепинов, ТА — добавление к бензодиазепинам типичных антипсихотиков, АА — добавление к бензодиазепинам атипичных антипсихотиков, ФД+ПР — проведение форсированного диуреза в сочетании с пропофолом.

Fig. 3. Mini-Mental State Examination (MMSE) scores after resolution of psychosis according to therapeutic strategy: БД, infusion therapy and benzodiazepines; ТА, addition of typical antipsychotics to benzodiazepines; АА, addition of atypical antipsychotics to benzodiazepines; ФД+ПР, forced diuresis combined with propofol.

Анализ динамики показателей BPRS между 1 и 10-ми сутками лечения выявил статистически значимые изменения ($F=347,5$, $p<0,0001$; табл. 4). Использование тактики БД снизило баллы BPRS на 52,1%, тактики ТА — на 45,0%, тактики АА — на 22,2%, тактики ФД+ПР — на 53,3%.

Дополнительные результаты исследования

Анализ показателей по шкале MMSE выявил, что после купирования психотической симптоматики средний балл составил $25,9\pm0,75$, что соответствует критериям лёгкого снижения когнитивных функций. Межгрупповой дисперсионный анализ не выявил статистически значимых различий, что свидетельствует об отсутствии связи между выявленными когнитивными нарушениями и применяемой терапевтической тактикой ($F=0,6731$, $R^2=0,02060$, $pANOVA=0,5706$; рис. 3).

Анализ чувствительности

Анализ чувствительности не проводился, число нежелательных реакций также не регистрировали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В результате проведённого исследования нами описаны четыре основные тактики терапии СКат-индуцированных психозов: базовая тактика с применением инфузионной терапии и бензодиазепинов; две тактики, в рамках которых базовая тактика дополняется применением типичных или атипичных антипсихотиков; тактика, включающая применение форсированного диуреза и пропופола.

Установлено, что длительность психоза статистически значимо отличается только у пациентов, получавших терапию в рамках тактики АА — психозы в этой группе пациентов длились дольше. Однако, как показал анализ в подгруппах, такие различия связаны в большей степени с характеристиками психоза, чем с тактикой лечения.

Кроме того, установлено, что все лечебные тактики эффективно снижают выраженность психотической симптоматики, что подтверждается значимым снижением количества баллов по шкале BPRS на 10-е сутки госпитализации.

Отмечено, что у всех пациентов, независимо от проводимого лечения, после разрешения психоза выявляются когнитивные расстройства.

Ограничения исследования

Исследование проведено с участием пациентов с психотическими расстройствами, связанными с употреблением СКат, проходивших лечение в двух стационарах г. Москвы. Основным ограничением исследования является его наблюдательный дизайн, в рамках которого

не подразумеваются рандомизация и плацебо-контроль. Выбор такого дизайна исследования обусловлен тяжестью состояния пациентов и невозможностью вмешательства в лечебный процесс. Следует отметить и сравнительно малый размер общей выборки, что обусловило ещё меньшее количество пациентов в подгруппах. Этот фактор мог повлиять на результаты статистического анализа, чего мы постарались избежать, применив более одного статистического критерия для оценки каждого из изучаемых параметров. Ещё одним ограничением является то, что в контексте впервые развившегося психоза, ассоциированного с употреблением ПАВ, могут наблюдаться как дебют шизофрении, так и интоксикационный психоз в классическом понимании. Эти два состояния имеют кардинально различные клинико-динамические особенности, например длительность и ответ на терапию, что существенно затрудняет прямую интерпретацию полученных результатов. Кроме того, стоит отметить, что психометрические возможности шкал BPRS и MMSE не валидированы в популяции пациентов с ПАВ-индуцированными психозами. Однако шкал, измеряющих искомые параметры и одновременно валидированных для данной популяции пациентов, в настоящий момент не существует. С учётом всех перечисленных факторов полученные данные следует интерпретировать с осторожностью, поскольку они требуют проверки на больших выборках пациентов в исследованиях с рандомизацией и контролем.

Интерпретация результатов исследования

Проанализировав лечебные тактики в зависимости от формы психоза мы установили, что базовая тактика БД может быть достаточной для многих пациентов. В случае выраженного психомоторного возбуждения, которое не купируется бензодиазепинами, возможно использовать тактики с применением типичных антипсихотиков или средств для наркоза в сочетании с форсированным диурезом. В случаях, когда психомоторное возбуждение выражено умеренно, а психопатологическая симптоматика выходит на первый план, целесообразно применение антипсихотиков. При этом выбор атипичных антипсихотиков предпочтителен, поскольку длительность их применения у пациентов с такой симптоматикой может быть большей. Кроме того, психозы, характеризующиеся «экзогенной» картиной — выраженным возбуждением и неспецифической психопатологической симптоматикой — проходят быстрее, а психопатологические расстройства уходят одновременно с возбуждением. Однако психозы с более выраженными психопатологическими расстройствами характеризуются более затяжным течением и требуют длительной терапии.

Выделенные нами тактики лечения соответствуют данным, полученным в других исследованиях. В большинстве из них авторы сообщают о применении бензодиазепинов, антипсихотиков и средств для наркоза [5]. В исследовании, где сравнивали медицинские характеристики пациентов

с психотическими расстройствами, развившимися на фоне приёма СКат и метамфетамина*, у пациентов со СКат-индуцированным психозом средний балл по шкале BPRS равен $71,7 \pm 13,8$ [18], что полностью согласуется с нашими данными — при поступлении в стационар общий средний балл по шкале BPRS составляет $71,0 \pm 20,0$. По результатам того же исследования [18] средняя длительность пребывания в неотложном отделении составила ($25,8 \pm 19,1$) часов, а более длительная госпитализация потребовалась 37,5% пациентов — ($29,1 \pm 19,9$) дней [18], что также согласуется с нашими результатами — средняя продолжительность госпитализации составила 4 [2; 7] суток, однако в некоторых случаях лечение продолжалось до 35 дней.

В данном исследовании прямое сравнение результатов лечения с данными других авторов затруднительно, однако наиболее близкой по изучаемой популяции является работа, посвящённая метамфетамин-индуцированным психозам, где сравнивали лечение арипипразолом и рisperидоном [19]. В этом исследовании показано, что независимо от используемого антипсихотика, на фоне лечения количество баллов по шкале BPRS статистически значимо снижаются к 10-м суткам [19]. Это соответствует полученным нами результатам, свидетельствующим о том, что все использованные тактики уменьшают психотическую симптоматику и снижают общий балл по шкале BPRS к 10-м суткам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Психотические расстройства, связанные с употреблением ПАВ, сопровождаются потенциально опасным поведением, в связи с чем представляют собой важную проблему как с медицинской, так и с социальной точки зрения. Стандартизация подходов к лечению ПАВ-индуцированных психозов — существенный этап формирования траектории помощи таким пациентам. В нашем исследовании впервые систематизированы подходы к терапии таких состояний и проведено сопоставление отдельных психометрических показателей с клиническими характеристиками и лечебными тактиками.

Полученные результаты позволяют предполагать, что, в связи с гетерогенностью ПАВ-индуцированных психозов, выбор тактики лечения определяется в первую очередь степенью выраженности психомоторного возбуждения и продуктивной психотической симптоматики.

Сравнение полученных результатов с другими работами в этой области продемонстрировало острую нехватку научных исследований, подробно описывающих лечение пациентов с ПАВ-индуцированными психозами, что подчёркивает необходимость дальнейшей работы в этом направлении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. М.А. Винникова — определение концепции, разработка методологии, руководство исследованием, пересмотр и редактирование рукописи; В.В. Северцев — определение концепции, проведение исследования, визуализация, анализ данных, написание черновика 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 проведено в соответствии с протоколом исследования, одобренным локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол № 33-20 от 25.11.2020). Все пациенты до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утверждённую в составе протокола исследования.

Согласие на публикацию. Неприменимо.

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. В настоящей работе использована часть собственных данных, заимствованных из диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук Северцева В.В.

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

Генеративный искусственный интеллект. Технологии генеративного искусственного интеллекта при создании рукописи не использовали.

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.

ADDITION INFORMATION

Author contributions: M.A. Vinnikova: conceptualization, methodology, supervision, writing—review & editing; V.V. Severtsev: conceptualization, investigation, visualization, formal analysis, writing—original draft. 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 under the study protocol approved by the local Ethics Committee of Sechenov University (Minutes No. 33-20 dated November 25, 2020). Prior to inclusion in the study, all participants signed informed consent form approved as part of the study protocol.

Consent for publication: Not applicable.

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: A portion of the author's own data used in this study was taken from the Candidate of Sciences thesis in Medicine of V.V. Severtsev.

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

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 two external reviewers, a member of the Editorial Board, and the in-house science editor.

* вещество запрещено на территории РФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Fedotov IA, Shustov DI. Substance-induced schizophrenia: possible pathogenetic mechanisms. *Neurology Bulletin*. 2025;57(1):46–53. doi: 10.17816/nb641882 EDN: EHKALZ
2. Ricci V, Ciavarella MC, Marrangone C, et al. Modern perspectives on psychoses: dissociation, automatism, and temporality across exogenous and endogenous dimensions. *Front Psychiatry*. 2025;16:1543673. doi: 10.3389/fpsyt.2025.1543673 EDN: SCLYBS
3. Riley AL, Nelson KH, To P, et al. Abuse potential and toxicity of the synthetic cathinones (i.e., “Bath salts”). *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;110:150–173. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.07.015 EDN: BBBFRS
4. Kinkulkina MA, Vinnikova MA, Severtsev VV. Psychotic disorders associated with the use of synthetic cathinones: a review of the literature. *Narcology*. 2021;20(7):52–60. doi: 10.25557/1682-8313.2021.07.52-60 EDN: BXELVL
5. Daswani RR, Choles CM, Kim DD, Barr AM. A systematic review and meta-analysis of synthetic cathinone use and psychosis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2024;241(5):875–896. doi: 10.1007/s00213-024-06569-x EDN: IUABQC
6. Daziani G, Lo Faro AF, Montana V, et al. Synthetic cathinones and neurotoxicity risks: A systematic review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6230. doi: 10.3390/ijms24076230 EDN: URMSCN
7. Taflaj B, La Maida N, Tittarelli R, et al. New psychoactive substances toxicity: A systematic review of acute and chronic psychiatric effects. *Int J Mol Sci*. 2024;25(17):9484. doi: 10.3390/ijms25179484 EDN: TOJPMB
8. Spiller HA, Ryan ML, Weston RG, Jansen J. Clinical experience with and analytical confirmation of “bath salts” and “legal highs” (synthetic cathinones) in the United States. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(6):499–505. doi: 10.3109/15563650.2011.590812 EDN: AJOLRB
9. Bäckberg M, Lindeman E, Beck O, Helander A. Characteristics of analytically confirmed 3-MMC-related intoxications from the Swedish STRIDA project. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53(1):46–53. doi: 10.3109/15563650.2014.981823 EDN: YWCUVP
10. Murphy CM, Dulaney AR, Beuhler MC, Kacinko S. “Bath salts” and “plant food” products: the experience of one Regional US Poison Center. *J Med Toxicol*. 2013;9(1):42–48. doi: 10.1007/s13181-012-0243-1 EDN: FOGLGJ
11. Beck O, Franzen L, Bäckberg M, et al. Intoxications involving MDPV in Sweden during 2010–2014: Results from the STRIDA project. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53(9):865–873. doi: 10.3109/15563650.2015.1089576
12. Weng TI, Chen HY, Chin LW, et al. Comparison of clinical characteristics between meth/amphetamine and synthetic cathinone users presented to the emergency department. *Clin Toxicol (Phila)*. 2022;60(8):926–932. doi: 10.1080/15563650.2022.2062376 EDN: BRGWJL
13. Chou HH, Hsieh CH, Chaou CH, et al. Synthetic cathinone poisoning from ingestion of drug-laced “instant coffee packets” in Taiwan. *Hum Exp Toxicol*. 2021;40(9):1403–1412. doi: 10.1177/0960327121996043 EDN: TGNPNRW
14. Severtsev VV, Budanova AA. Clinical forms of psychotic disorders associated with synthetic cathinones consumption. *Doctor.Ru*. 2023;22(6):21–27. doi: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-21-27 EDN: ILBLLN
15. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports*. 1962;10(3):799–812. doi: 10.2466/pr0.1962.10.3.799
16. Mosolov SN. *The psychometric scales for the assessment of schizophrenic symptomatology and the concept of positive and negative disorders*. Moscow: Novyy tsvet; 2001. (In Russ.) EDN: QITFGF
17. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
18. Lin CH, Chen JJ, Chan CH. Comparison of psychiatric and clinical profiles between people who use synthetic cathinones and methamphetamine. *J Clin Psychopharmacol*. 2023;43(2):122–130. doi: 10.1097/JCP.0000000000001649 EDN: LQCQUK
19. Wang G, Zhang Y, Zhang S, et al. Aripiprazole and risperidone for treatment of methamphetamine-associated psychosis in Chinese patients. *J Subst Abuse Treat*. 2016;62:84–88. doi: 10.1016/j.jsat.2015.11.009

ОБ АВТОРАХ

***Винникова Мария Алексеевна**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 117405, Москва, Варшавское ш., д. 170Г, к. 1;
ORCID: 0000-0003-3289-8786;
eLibrary SPIN: 3142-3017;
e-mail: mavinnikova@gmail.com

Северцев Всеволод Владиславович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-8712-3561;
eLibrary SPIN: 5969-2020;
e-mail: severtsevmed@gmail.com

AUTHORS INFO

***Maria A. Vinnikova**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
address: 170G Varshavskoe hwy, unit 1, Moscow, Russia, 117405;
ORCID: 0000-0003-3289-8786;
eLibrary SPIN: 3142-3017;
e-mail: mavinnikova@gmail.com

Vsevolod V. Severtsev, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-8712-3561;
eLibrary SPIN: 5969-2020;
e-mail: severtsevmed@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn694142>

EDN: X0IDRC

Кросс-секционное исследование риска когнитивных нарушений на фоне COVID-19 и прогностическая шкала для выбора психофармакотерапии пациентов амбулаторного звена

М.Ю. Сорокин, Е.С. Герасимчук, Н.Б. Лутова, Е.Ю. Зубова

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

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Когнитивные нарушения — это широко распространённая проблема, затрагивающая качество жизни пациентов и их социальное функционирование. Такие нарушения могут быть следствием как неврологических и психических, так и с соматических заболеваний — диабета и гипертонии, а также COVID-19 и постковидного синдрома. В последние годы внимание исследователей привлекает связь между когнитивными расстройствами и фармакотерапией, особенно с применением антипсихотических препаратов, которые могут усугублять когнитивный дефицит. Однако по-прежнему недостаточно сведений о предсказуемости подобных нарушений, необходимых для разработки рекомендаций по коррекции медикаментозной терапии с учётом риска появления когнитивных симптомов.

Цель исследования — определить количественные ассоциации факторов риска формирования когнитивных нарушений у пациентов на фоне переносимого ими COVID-19.

Методы. Одномоментное исследование проведено на выборке пациентов амбулаторной медицинской службы Санкт-Петербурга и Ленинградской области, обратившихся за помощью в связи с заболеванием COVID-19 в период с декабря 2020 г. по май 2021 г. Включение в исследование зависело от наличия письменного согласия и способности пациента выполнить необходимые методики. Исключали пациентов с острыми состояниями, тяжёлыми побочными эффектами фармакотерапии, а также при наличии предшествующих когнитивных нарушений. Актуальные когнитивные функции оценивали по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) с диагностическим порогом 25 баллов. Для прогноза использовали социально-демографические данные, анамнез заболеваний и частоту дыхательных движений.

Результаты. В исследование включено 66 пациентов (38 женщин и 28 мужчин). Медианный возраст составляет 39,5 [35,0; 60,0] лет; 14% участников имели клинически значимые когнитивные нарушения. Результаты логистической регрессии показали, что низкий уровень образования, возраст, наличие эндокринных заболеваний и частота дыхательных движений больше 22 в минуту ассоциированы с повышенным риском когнитивных нарушений; чувствительность модели 98,4%, специфичность 90%. Разработанная скоринговая шкала позволяет оценить риск без расчёта логит-функции, что упрощает её использование в клинической практике.

Заключение. Выявлены ассоциации социально-демографических и клинических факторов риска с развитием когнитивных нарушений у пациентов с COVID-19. Наиболее значимыми предикторами оказались низкий уровень образования и пожилой возраст, а наличие эндокринной коморбидности и повышенная частота дыхательных движений увеличивают вероятность когнитивных нарушений. Результаты можно учитывать при выборе тактики применения психофармакотерапии.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; COVID-19; оценка риска; коморбидность.

Как цитировать

Сорокин М.Ю., Герасимчук Е.С., Лутова Н.Б., Зубова Е.Ю. Кросс-секционное исследование риска когнитивных нарушений на фоне COVID-19 и прогностическая шкала для выбора психофармакотерапии пациентов амбулаторного звена // Психофармакология и биологическая наркология. 2025. Т. 16, № 3. С. 193–202. DOI: 10.17816/phbn694142 EDN: X0IDRC

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn694142>

EDN: X0IDRC

Cross-Sectional Study of the Risk of Cognitive Impairment Associated With COVID-19 and a Prognostic Scale for Psychopharmacotherapy Selection in Outpatient Settings

Mikhail Yu. Sorokin, Ekaterina S. Gerasimchuk, Natalia B. Lutova, Elena Yu. Zubova

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

ABSTRACT

BACKGROUND: Cognitive impairment is a widespread issue that affects patients' quality of life and social functioning. Such impairments may result from neurological and psychiatric disorders, as well as from somatic diseases such as diabetes and hypertension, and from COVID-19 and post-acute COVID-19 syndrome. In recent years, increasing attention has been paid to the relationship between cognitive impairment and pharmacotherapy, particularly the use of antipsychotic medications, which may worsen cognitive deficits. However, data enabling prediction of such impairments, necessary for developing recommendations for pharmacotherapy adjustment based on cognitive-risk profiles, remain insufficient.

AIM: This study aimed to identify quantitative associations between risk factors and the development of cognitive impairment in patients with COVID-19.

METHODS: This cross-sectional study included patients from outpatient medical services in Saint Petersburg and the Leningrad Region who sought assistance for COVID-19 between December 2020 and May 2021. Inclusion required written informed consent and the ability to complete all required study procedures. Exclusion criteria were acute medical conditions, severe adverse effects of pharmacotherapy, and preexisting cognitive impairment. Current cognitive functioning was assessed using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) with a diagnostic threshold of 25 points. Predictors included sociodemographic data, medical history, and respiratory rate.

RESULTS: The study involved 66 patients (38 women and 28 men). The median age was 39.5 years [35; 60], and 14% of participants demonstrated clinically significant cognitive impairment. Logistic regression analysis showed that lower educational attainment, older age, endocrine disorders, and a respiratory rate above 22 breaths per minute were associated with an increased risk of cognitive impairment. The model demonstrated a sensitivity of 98.4% and specificity of 90%. A scoring scale was developed to estimate risk without computing the logit function, thereby facilitating clinical usability.

CONCLUSION: Social-demographic and clinical risk factors associated with cognitive impairment were identified in patients with COVID-19. The most significant predictors were lower educational attainment and older age, whereas endocrine comorbidity and elevated respiratory rate increased the likelihood of cognitive impairment. These findings may be considered when selecting psychopharmacotherapeutic strategies.

Keywords: cognitive impairment; COVID-19; risk assessment; comorbidity.

To cite this article

Sorokin MYu, Gerasimchuk ES, Lutova NB, Zubova EYu. Cross-Sectional Study of the Risk of Cognitive Impairment Associated With COVID-19 and a Prognostic Scale for Psychopharmacotherapy Selection in Outpatient Settings. *Psychopharmacology and Addiction Biology*. 2025;16(3):193–202. DOI: 10.17816/phbn694142
EDN: X0IDRC

ОБОСНОВАНИЕ

Когнитивные нарушения представляют собой гетерогенную группу симптомов, возникающих при различных неврологических, соматических [1, 2] и психических заболеваниях [3, 4]. Нарушения когнитивных функций влияют на качество жизни пациентов и их социальное функционирование [5, 6]. Экономическое бремя, связанное с когнитивными нарушениями, включает в себя не только затраты на лечение, но и утрату трудоспособности и самостоятельности пациентов [7]. Результаты исследования Э.А. Мхитарян и соавт. [8], проведённого на российской выборке, подтверждают описанные ранее риски и обнаруживают существенную связь между когнитивными нарушениями и инвалидизацией. При этом современные методы, направленные на терапию когнитивных нарушений, не дают достаточных результатов [9–11].

В психиатрической и общемедицинской практике когнитивный дефицит может усугубляться проводимой фармакотерапией, в том числе при применении антипсихотических препаратов [12]. Это затрудняет разграничение первичных когнитивных расстройств, обусловленных течением заболевания, и вторичных расстройств, формирующихся под влиянием лекарственных средств. Пандемия COVID-19 продемонстрировала, что постинфекционные когнитивные расстройства являются частым осложнением и последствием воздействия факторов, повреждающих нервную систему — гипоксии, нейровоспаления и метаболических нарушений, связанных с лёгочной и полиорганной дисфункцией [13]. У значительной части таких пациентов возникает необходимость в назначении фармакотерапии в целом и психотропных средств в частности, что требует стратификации риска возникновения когнитивных нарушений [14] и предотвращения их ятрогенного усугубления. Таким образом, проблема оценки риска когнитивных нарушений, индуцированных или усиленных медикаментозным лечением, актуальна у пациентов с коморбидной соматической патологией, где исходные изменения зачастую доступны влиянию врача только косвенно и частично, при этом сами по себе они могут усиливать уязвимость центральной нервной системы [15, 16]. В этом случае медикаментозная терапия относится к прямым модифицируемым факторам риска в отношении когнитивных нарушений [15] и требует обоснованных рекомендаций и алгоритмов, позволяющих прогнозировать развитие когнитивных нарушений. Последнее остаётся сложной задачей, поскольку имеющиеся в текущий момент модели нередко включают не всегда доступные и ресурсоёмкие лабораторные тесты [17], а их алгоритмы, выделенные в рамках сложных математических моделей, не всегда применимы в клинической практике. Таким образом, существует потребность в простых и надёжных методах, позволяющих на ранних этапах лечения оценить риск возникновения когнитивных нарушений у пациентов, нуждающихся в психофармакологическом вмешательстве

и приоритизации отдельных препаратов. В этой связи представляется актуальной разработка прогностических моделей и соответствующих им скоринговых шкал на основе доступных социально-демографических и клинических параметров.

Цель исследования — определить количественные ассоциации факторов риска формирования когнитивных нарушений у пациентов на фоне переносимого ими COVID-19.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование на основе данных амбулаторной выборки пациентов, обратившихся в связи с соматическим заболеванием (COVID-19), потенциально требующим назначения фармакотерапии.

Условия проведения исследования

В исследовательскую группу включено 66 пациентов амбулаторной медицинской службы Санкт-Петербурга и Ленинградской области, из 198 обратившихся за помощью в связи с заболеванием COVID-19 в период с декабря 2020 г. по май 2021 г. Пациенты лично заполняли индивидуальные регистрационные карты исследования.

Критерии отбора

Критерии включения в исследование:

- 1) наличие письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании;
- 2) способность респондента понимать смысл исследования и выполнять необходимые методики в соответствии с дизайном работы;
- 3) обращение за первичной медико-санитарной или специализированной медицинской помощью в амбулаторное лечебно-профилактическое учреждение;
- 4) возраст от 18 до 90 лет.

Критерии невключения:

- 1) необходимость неотложной госпитализации на момент обращения в связи с тяжёлым общим состоянием;
- 2) наличие выраженных побочных эффектов на фоне проводимой фармакотерапии;
- 3) наличие сведений о клинически значимых когнитивных нарушениях, предшествовавших обращению, или ранее установленного диагноза «деменция».

Критерии исключения:

- 1) отказ респондента от участия в исследовании на любом этапе;
- 2) выявление критериев невключения на любом этапе исследования;
- 3) обострение психического или соматического состояния пациента;
- 4) неполное заполнение карты исследования.

Описание критериев соответствия. Наличие письменного добровольного информированного согласия являлось

обязательным условием участия в исследовании, поскольку оно подтверждает осведомлённость респондента о целях и процедуре исследования, что соответствует принципам Хельсинкской декларации. Способность участников понимать смысл исследования определял врач-исследователь на основании клинического интервью при первичном контакте. Ограничение исследовательской группы только пациентами, обратившимися за медицинской помощью в рамках амбулаторного звена, обеспечивает включение в исследование только участников с лёгким или средней тяжести течением COVID-19, не требующих стационарного лечения, что позволяет контролировать влияние госпитальных факторов на когнитивный статус. Возрастной диапазон от 18 до 90 лет выбран для включения в исследовательскую группу пациентов старшего возраста, для которых риски возникновения когнитивных нарушений особенно велики.

Среди критериев невключения необходимость в неотложной госпитализации отражает тяжесть общего состояния. Учёт этого фактора позволяет исключить из исследования пациентов с острым системным дистрессом, у которых когнитивная оценка не имеет диагностической валидности. Невключение в исследование пациентов с выраженными побочными эффектами фармакотерапии исключает из анализа случаи, в которых когнитивное снижение связано с нежелательным действием препаратов, то есть носит вторичный характер. Наличие предшествующих клинически значимых когнитивных нарушений или ранее установленного диагноза «деменция» также служило критерием невключения, чтобы предотвратить «зашумление» результатов исследования данными пациентов с хроническими нейродегенеративными процессами, не связанными с инфекционным процессом (COVID-19).

Отказ респондента от участия фиксировали на любом этапе исследования. Соответствие любому из критериев исключения вело к прекращению участия пациента в исследовании без его замещения. Обострение психического или соматического состояния во время наблюдения могло повлиять на выполнение когнитивных тестов и достоверность данных, поэтому такие случаи исключались. Неполное заполнение регистрационной карты рассматривали как нарушение протокола, поскольку неполные данные могли исказить результаты регрессионного анализа.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования. Основным показателем исследования является оценка когнитивных функций респондентов и регистрация случая при их клинически значимом снижении.

Дополнительные показатели исследования. В качестве дополнительных показателей, использованных при моделировании риска развития когнитивных нарушений, у пациентов фиксировали: социально-демографические данные — пол, возраст, уровень образования, семейное положение, трудовая занятость; анамнез сопутствующих

соматических и психических расстройств; частоту дыхательных движений (ЧДД) — показатель, служащий объективной мерой тяжести инфекционного процесса COVID-19.

Методы измерения целевых показателей. Для оценки уровня когнитивного функционирования применяли Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [18] в адаптации О.Б. Посохиной и А.Ю. Смирновой [19, 20]. Согласно рекомендациям, показатели по шкале MoCA в диапазоне от 26 до 30 баллов следует интерпретировать как нормальное когнитивное функционирование; максимальное значение по шкале MoCA — 30 баллов.

Социо-демографические и анамнестические данные собирали в рамках интервью, которое проводил врач-исследователь, и верифицировали по первичной медицинской документации. ЧДД измеряли при физикальном обследовании, значения более 22 в минуту расценивали как повышенные.

Статистические процедуры

Запланированный размер выборки. Согласно данным литературы, для проведения регрессионного анализа количество наблюдений на 1 предиктор должно составлять не менее 10 [21]. Соответственно, при проведении настоящего исследования для достижения статистической мощности достаточным являлся объём выборки в диапазоне от 40 до 60 респондентов.

Статистические методы. Статистическую обработку проводили при помощи свободного программного обеспечения jamovi версия 2.6.26 (The jamovi Project, Австралия). Распределения переменных оценивали при помощи визуального анализа гистограмм в сочетании с результатами критерия согласия Шапиро–Уилка. Количественные переменные приведены в виде Me [Q1; Q3], где Me — медиана, Q1 и Q3 — значения 25 и 75 квартилей соответственно; номинативные и порядковые данные приведены как количество участников и их доля от общей выборки в процентах. Для межгрупповых сравнений количественных показателей использовали U-тест Манна–Уитни, качественных — точный тест Фишера.

Для сочетанной оценки влияния предикторов на развитие когнитивных нарушений использован метод множественного регрессионного анализа. В качестве коэффицента детерминации в регрессионной модели использовали псевдо- R^2 -Макфаддена. Для проверки всеобъемлющей значимости модели применяли критерий χ^2 Пирсона. Итоговая регрессионная модель была получена при последовательном исключении незначимых предикторов.

Для построения скоринговой шкалы итоговую модель логистической регрессии преобразовали в линейную функцию, для чего регрессионные коэффициенты нормировали на наименьшее значение с последующим линейным преобразованием значений шкалы до 100 баллов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки

Последовательность формирования выборки представлена на рис. 1.

Характеристики выборки

В выборку включено 38 женщин (58%) и 28 мужчин (42%). Медианный возраст респондентов, вошедших в исследовательскую группу составил 39,5 [35,0; 60,0] лет; 22 участника исследования (33%) имели только среднее образование, 17 участников (26%) — среднее профессиональное, 2 участника (3%) — неоконченное высшее образование, 25 участников (38%) — высшее образование. В зарегистрированном браке на момент проведения исследования находились 34 респондента (51%), 5 участников (8%) сообщили о длительном совместном проживании с партнёром; 33 участника (50%) сообщили о наличии у них сопутствующих заболеваний. Медианное значение ЧДД составило 18 [17; 18] в минуту, при этом менее 23 движений в минуту зарегистрировано у 63 респондентов (95%). Медиана значений по шкале МоСА составила 29,5 [29,0; 31,0] балла. По шкале МоСА 9 человек (14%) имели клинически значимые когнитивные нарушения на фоне протекающей инфекции COVID-19. В табл. 1 представлены результаты сравнительного анализа исходных характеристик двух исследуемых групп: участники без клинически значимых нарушений когнитивных функций и участники с клинически значимыми нарушениями когнитивных функций согласно результатам МоСА.

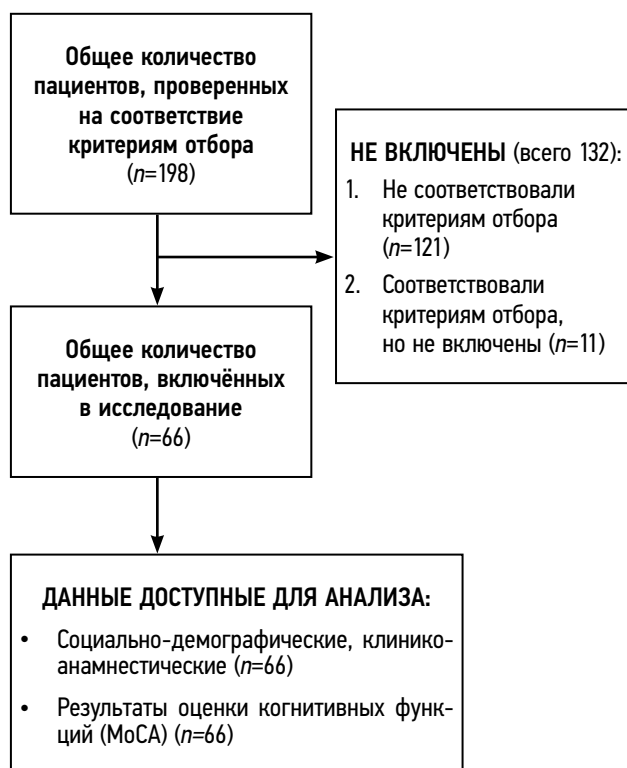


Рис. 1. Последовательность формирования исследовательской выборки: МоСА — Монреальская шкала оценки когнитивных функций. В исследование не включены 11 пациентов, которые одновременно соответствовали критериям отбора и критериям исключения (отказ от продолжения участия), либо критериям невключения по результатам скрининга.

Fig. 1. Sequence of research sample formation: MoCA — Montreal Cognitive Assessment

Таблица 1. Сравнение исследуемых групп пациентов по исходным характеристикам

Table 1. Comparison of the study groups by baseline characteristics

Показатель	Участники без клинически значимых нарушений когнитивных функций по МоСА, n=57	Участники с клинически значимыми нарушениями когнитивных функций по МоСА, n=9	Значение p
Пол	Женщины: 23 (34%) Мужчины: 34 (52%)	Женщины: 5 (8%) Мужчины: 4 (6%)	0,478
Возраст, лет	39 [35; 55]	61 [20; 70]	0,633
Уровень образования	Среднее: 15 (23%) Среднее-профессиональное: 17 (26%) Неоконченное высшее: 2 (3%) Высшее: 23 (34%)	Среднее: 7 (11%) Среднее-профессиональное: 0 Неоконченное высшее: 0 Высшее: 2 (3%)	0,028
Семейное положение	Официальный брак: 31 (47%) Сожительство: 5 (8%) Не замужем/не женат: 21 (32%)	Официальный брак: 3 (4%) Сожительство: 0 Не замужем/не женат: 6 (9%)	0,261
Трудовая занятость	В государственном учреждении: 25 (38%) В частном учреждении: 20 (30%) Свое предприятие: 1 (1%) Безработный: 11 (17%) В процессе получения образования: 0	В государственном учреждении: 1 (2%) В частном учреждении: 1 (2%) Свое предприятие: 0 Безработный: 6 (9%) В процессе получения образования: 1 (1%)	0,003
Есть сопутствующие заболевания	27 (91%)	6 (9%)	0,475
Частота дыхательных движений, в минуту	18 [17; 18]	16 [16; 22]	0,615
Частота дыхательных движений <23 в минуту	54 (82%)	9 (28%)	1,000

Примечание. МоСА — Монреальская шкала оценки когнитивных функций.

Основные результаты исследования

Итоговая регрессионная модель показала чувствительность 98,4%, специфичность 90% ($\chi^2=20,81$; $d(f)=8$, $p=0,008$; табл. 2). Согласно модели, отсутствие коморбидных нарушений эндокринной системы и нормальная ЧДД ассоциируются с более низким риском клинически значимого снижения когнитивных функций — в 6,757 и 12,048 раза соответственно. При этом значимость ЧДД как предиктора остаётся только на уровне тенденции. В то же время возраст и отсутствие высшего или неоконченного высшего образования увеличивают риск развития когнитивных нарушений в 1,053 и 14,454 раза соответственно.

Таким образом, по результатам регрессионного анализа вероятность развития когнитивных нарушений может быть описана как:

$$1/(1+e^{-(3,202+a+b+v+g)}) \tag{1}$$

где e — число Эйлера, a — коэффициент эндокринологической коморбидности (1,91 — при наличии сопутствующих заболеваний, 0 — при их отсутствии), b — коэффициент частоты дыхательных движений в минуту (2,488 — при ЧДД >23 в мин (одышка), 0 — при ЧДД ≤22 в мин), v — коэффициент образования (2,671 — при среднем или среднем профессиональном, 0 — при неоконченном высшем или высшем образовании), g — коэффициент возраста (возраст пациента в годах, умноженный на 0,051).

Дополнительные результаты исследования

Для повышения практической применимости полученного алгоритма расчёта риска было выполнено преобразование функции сигмоиды к линейной функции:

$$\text{Баллы риска} = (A+B+V+G+86)/238 \cdot 100 \tag{2}$$

где A — коэффициент эндокринологической коморбидности (0 — при наличии сопутствующих эндокринных заболеваний, −37 — при их отсутствии); B — коэффициент частоты дыхательных движений (0 — при ЧДД >23 в мин (одышка), −49 — при ЧДД ≤22 в мин); V — коэффициент образования (52 — при среднем или среднем

профессиональном, 0 — при неоконченном высшем или высшем образовании); G — коэффициент равный возрасту пациента в годах.

Ниже приведён алгоритм преобразования.

На первом этапе регрессионные коэффициенты стандартизировали к значению наименьшего по модулю, в результате чего преобразованные баллы риска для предикторов составили:

- $A = 0,051/0,051 = 1$ балл на каждый год возраста;
- $B = 2,671/0,051 = 52$ балла при наличии только среднего или среднего профессионального образования;
- $V = -2,488/0,051 = -49$ баллов при ЧДД ≤22 в минуту;
- $G = -1,910/0,051 = -37$ баллов при отсутствии коморбидных нарушений эндокринной системы;
- $D = -3,202/0,051 = -63$ балла, приходящиеся на значение константы.

Таким образом, в представлении зависимости в виде линейной функции риск развития когнитивных нарушений в исследуемой группе может быть описан как:

$$\begin{aligned} \text{Баллы риска} &= \\ &= ((A+B+V+G) - \min BCБ) / (\max BCБ - \min BCБ) \cdot 100 \end{aligned} \tag{3}$$

где $\min BCБ$ — минимальная возможная сумма баллов, равная −149; максимальная возможная сумма баллов ($\max BCБ$) / возраст = 89.

Итого:

$$\text{Баллы риска} = ((A+B+V+G) - 63 + 149) / (89 + 149) \cdot 100 \tag{4}$$

На втором этапе была предложена интерпретация шкалы на основе соотношения баллов, рассчитанных по формулам линейной шкалы, с полученными в регрессионной модели значениями вероятности риска когнитивных нарушений (табл. 3): результат менее 54 баллов соответствует низкому риску (менее 25%), от 54 до 63 баллов — умеренному риску (до 50%), от 64 до 71 балла — среднему риску (до 75%), более 71 балла — высокому риску (более 75%) развития когнитивных нарушений.

Таблица 2. Предикторы риска развития когнитивных нарушений у пациентов с COVID-19 согласно модели логистической регрессии
Table 2. Predictors of cognitive impairment risk in patients with COVID-19 according to the logistic regression model

Предиктор	Коэффициент	Уровень значимости p	Оценка
Возраст	0,051	0,026	1,053
Отсутствие сопутствующих заболеваний эндокринной системы	−1,910	0,046	0,148
Образование среднее или профессиональное	2,671	0,011	14,454
Частота дыхательных движений <23 в минуту	−2,488	0,070	0,083
Константа	−3,202	—	—

Таблица 3. Соответствие результатов логистической регрессионной модели и скоринговой шкалы риска развития когнитивных нарушений**Table 3.** Concordance between the logistic regression model and the scoring scale for assessing the risk of cognitive impairment

Балл по шкале риска (0–100)	Вероятность	Возраст (1 балл на 1 год)	Отсутствие высшего образования (52 балла при выполнении условия)	Отсутствие одышки — ЧДД ≤22 в мин (–49 баллов при выполнении условия)	Отсутствие сопутствующего эндокринологического заболевания (–37 баллов при выполнении условия)
0	0,001	0	0	–49	–37
26	0,012	25	0	–49	0
31	0,021	25	0	0	–37
32	0,025	25	52	–49	–37
46	0,127	25	0	0	0
68	0,678	25	52	0	0
36	0,041	50	0	–49	0
41	0,072	50	0	0	–37
43	0,085	50	52	–49	–37
57	0,343	50	0	0	0
79	0,883	50	52	0	0
48	0,134	75	0	–49	0
52	0,216	75	0	0	–37
53	0,249	75	52	–49	–37
68	0,651	75	0	0	0
89	0,964	75	52	0	0
58	0,357	100	0	–49	0
63	0,497	100	0	0	–37
78	0,870	100	0	0	0
100	0,990	100	52	0	0

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Полученные результаты позволили разработать предикторную модель для прогноза когнитивных нарушений у пациентов на фоне течения COVID-19, основанную на социально-демографических и клинических характеристиках. Наиболее значимым предиктором оказался уровень образования, за которым следовали возраст, наличие эндокринной коморбидности и частота дыхательных движений. Итоговая модель продемонстрировала высокие показатели чувствительности и специфичности. Дополнительно разработанная скоринговая шкала позволяет использовать результаты регрессионного анализа для оценки риска развития когнитивных нарушений без расчёта логит-функции, что существенно упрощает её применение в клинической практике при определении тактики назначения препаратов, в частности психофармакотерапии с высоким или низким потенциалом индуцировать вторичные когнитивные нарушения.

Ограничения исследования

Основные ограничения исследования связаны с его дизайном и характеристиками выборки. Одноцентровой характер, небольшой размер выборки ($n=66$), а также медианный возраст участников 39,5 лет могут ограничивать генерализуемость результатов на более широкие популяции, включая стационарных пациентов с более тяжёлым течением COVID-19 и пациентов старшего возраста. Несмотря на то что в исследование включены только пациенты без предшествующих когнитивных расстройств, его кросс-секционный дизайн не позволяет установить временные и причинно-следственные связи между перенесённой инфекцией COVID-19 и когнитивными нарушениями. Также в работе не проводили оценку отсроченных когнитивных нарушений в рамках постковидного синдрома, которые, по некоторым данным, могут быть даже более распространёнными. Оценка социо-демографических и анамнестических предикторов основывалась на сведениях, предоставленных пациентами, что не исключает

возможную неточность информации. Несмотря на статистическую значимость модели, ограниченное число пациентов определяет риски её переобученности, что требует валидации результатов на независимой и расширенной выборке.

Интерпретация результатов исследования

Результаты исследования согласуются с данными литературы. Так, роль уровня образования как детерминанты когнитивного функционирования ранее рассмотрена и описана исследователями в контексте эффекта «когнитивного резерва», который снижает вероятность возрастного нарушения когнитивных функций и развития деменции [2, 6]. Полученные результаты также согласуются с российскими эпидемиологическими данными, указывающими на связь риска развития когнитивных нарушений с более низким социально-экономическим статусом и уровнем образования [8]. Возрастной фактор в контексте COVID-19 также неоднократно рассматривался как маркер повышенной уязвимости центральной нервной системы, обусловленной сочетанием сосудистых, метаболических и воспалительных изменений [13, 16]. Наличие эндокринной патологии, в частности сахарного диабета, является известным независимым фактором риска когнитивного дефицита, связанного с хронической гипергликемией и сосудистыми изменениями [1].

Отдельного внимания заслуживает роль фармакотерапии как возможного модифицируемого фактора риска когнитивных нарушений. При необходимости назначения психофармакологических средств при остром течении COVID-19 у пациентов, которые согласно модели риска имеют высокую вероятность развития когнитивных нарушений, медикаментозную терапию можно оптимизировать путём ограничения использования галоперидола, флуфеназина и клозапина [12]. Аналогично, при выборе тактики тимоаналептической терапии, согласно литературным данным, оправдано ограниченное применение трициклических антидепрессантов и ингибиторов моноаминоксидазы, а также предпочтение препаратов селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) перед препаратами группы СИОЗС [22, 23]. Современные данные подтверждают, что антипсихотические и другие психотропные препараты могут влиять на когнитивные функции, особенно на фоне коморбидной соматической патологии [9, 12, 14]. Таким образом, стратификация риска когнитивных нарушений у таких пациентов имеет практическое значение для предупреждения ятрогенных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование позволило выявить социально-демографические и клинические ассоциации факторов риска с развитием когнитивных нарушений у пациентов с COVID-19. Наиболее значимыми из этих

факторов оказались низкий уровень образования и пожилой возраст, а наличие эндокринной коморбидности и повышенная частота дыхательных движений дополнительно увеличивают вероятность когнитивных нарушений. Разработанная прогностическая модель и соответствующая ей скоринговая шкала могут быть использованы в амбулаторной практике для ранней стратификации риска и персонализации медицинской помощи, однако необходима их предварительная клиническая валидация. Полученные результаты вносят вклад в понимание механизмов когнитивной дисфункции при COVID-19, а также и в формирование основы для разработки практических рекомендаций по терапии и профилактике когнитивных нарушений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. М.Ю. Сорокин — определение концепции, руководство исследованием, работа с данными и анализ, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; Е.С. Герасимчук — анализ данных, визуализация, написание черновика рукописи; Н.Б. Лутова — администрирование исследования, валидация, пересмотр и редактирование рукописи; Е.Ю. Зубова — определение концепции, администрирование исследования, 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. Протоколы исследования одобрены Независимым этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России от 2020 г. ЭК-И-132-20 с доп. от 2023 г. ЭК-И-44/23.

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. Все данные, полученные в настоящем исследовании представлены в статье и/или приложениях к ней.

Генеративный искусственный интеллект. При написании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

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: M.Yu. Sorokin: conceptualization, supervision, data curation, formal analysis, writing—original draft, writing—review & editing; E.S. Gerasimchuk: formal analysis, visualization, writing—original draft; N.B. Lutova: project administration, validation, writing—review & editing; E.Yu. Zubova: conceptualization, project administration, 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 protocols were approved by the Independent Ethics Committee of the V. M. Bekhterev National Medical Research Center

for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of the Russian Federation: EC-I-132-20 (2020) with an amendment EC-I-44/23 (2023).

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 and/or its supplementary material.

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

- Sebastian MJ, Khan SK, Pappachan JM, Jeeyavudeen MS. Diabetes and cognitive function: An evidence-based current perspective. *World J Diabetes*. 2023;14(2):92–109. doi: 10.4239/wjd.v14.i2.92 EDN: JLZXMT
- Chang Wong E, Chang Chui H. Vascular cognitive impairment and dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2022;28(3):750–780. doi: 10.1212/CON.0000000000001124 EDN: QRODAY
- McCutcheon RA, Keefe RSE, McGuire PK. Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. *Mol Psychiatry*. 2023;28(5):1902–1918. doi: 10.1038/s41380-023-01949-9 EDN: OEMBOR
- Liu G, Zhang X, Huo X, Li W. Prevalence, influencing factors, and clinical characteristics of cognitive impairment in elderly patients with schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2022;13:910814. doi: 10.3389/fpsy.2022.910814 EDN: CZBERZ
- Razumnikova OM, Prokhorova LV. The correlation between quality of life and cognitive functions of persons older. *Health. Medical Ecology. Science*. 2014;(2(56)):11–13. EDN: SIELCB
- Komleva YuK, Salmina AB, Kolotyeva NA, et al. Social frailty and cognitive impairment in elderly people. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(1):85–93. doi: 10.14412/2074-2711-2025-1-85-93 EDN: ZFYHBU
- Mudrazija S, Aranda MP, Gaskin DJ, et al. Economic burden of Alzheimer disease and related dementias by race and ethnicity, 2020 to 2060. *JAMA Netw Open*. 2025;8(6):e2513931. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.13931
- Mkhitaryan EA, Vorobieva NM, Tkacheva ON, et al. The prevalence of cognitive impairment and their association with socioeconomic, demographic and anthropometric factors and geriatric syndromes in people over 65 years of age: data from the Russian epidemiological study EVKALIPT. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):44–53. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-44-53 EDN: KDZBVG
- Correll CU, Solmi M, Cortese S, et al. The future of psychopharmacology: a critical appraisal of ongoing phase 2/3 trials and current trends aiming to de-risk trial programmes of novel agents. *World Psychiatry*. 2023;22(1):48–74. doi: 10.1002/wps.21056 EDN: UMKKWC
- Sampogna G, Di Vincenzo M, Giuliani L, et al. A systematic review on the effectiveness of antipsychotic drugs on the quality of life of patients with schizophrenia. *Brain Sci*. 2023;13(11):1577. doi: 10.3390/brainsci13111577 EDN: NFUTDG
- Starzer M, Hansen HG, Hjorthøj C, et al. 20-year trajectories of positive and negative symptoms after the first psychotic episode in patients with schizophrenia spectrum disorder: results from the OPUS study. *World Psychiatry*. 2023;22(3):424–432. doi: 10.1002/wps.21121 EDN: CNRRAM
- Feber L, Peter NL, Chiocchia V, et al. Antipsychotic drugs and cognitive function: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2025;82(1):47–56. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2024.2890 EDN: ZABAKS
- Thakur KT, Miller EH, Glendinning MD, et al. COVID-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital. *Brain*. 2021;144(9):2696–2708. doi: 10.1093/brain/awab148 EDN: NOYEUL
- Neznanov NG, Llmankin OV, Shabelnik AV, et al. Factor of psychopharmacotherapy in in the course of COVID-19 in psychiatric inpatients. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2024;58(2):79–88. doi: 10.31363/2313-7053-2024-856 EDN: PUULGW
- Campbell NL, Unverzagt F, LaMantia MA, et al. Risk factors for the progression of mild cognitive impairment to dementia. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(4):873–893. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.009 EDN: RKUCOV
- Liu Y, Zang B, Shao J, et al. Predictor of cognitive impairment: metabolic syndrome or circadian syndrome. *BMC Geriatr*. 2023;23(1):408. doi: 10.1186/s12877-023-03996-x EDN: QPKTRO
- Liu H, Zhang X, Liu H, Chong ST. Using machine learning to predict cognitive impairment among middle-aged and older Chinese: a longitudinal study. *Int J Public Health*. 2023;68:1605322. doi: 10.3389/ijph.2023.1605322 EDN: NZEOHO
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Posolina OV, Smirnova AYU, translators. *Monreal'skaya shkala otsenki kognitivnykh funktsiy* www.mocatest.org [Internet]. Available at: <https://newpsyhelp.ru/wp-content/uploads/2018/08/MoCA.pdf> Accessed: November 25, 2025 (In Russ.)
- Freud T, Vostrikov A, Dwolatzky T, et al. Validation of the Russian version of the MoCA test as a cognitive screening instrument in cognitively asymptomatic older individuals and those with mild cognitive impairment. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:447. doi: 10.3389/fmed.2020.00447 EDN: QBTEMO
- Peduzzi P, Concato J, Kemper E, et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(12):1373–1379. doi: 10.1016/s0895-4356(96)00236-3
- Baune BT, Brignone M, Larsen KG. A network meta-analysis comparing effects of various antidepressant classes on the Digit Symbol Substitution Test (DSST) as a measure of cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018;21(2):97–107. doi: 10.1093/ijnp/pyx070
- Lam RW, Kennedy SH, McIntyre RS, Khullar A. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment. *Can J Psychiatry*. 2014;59(12):649–654. doi: 10.1177/070674371405901206

ОБ АВТОРАХ

***Герасимчук Екатерина Сергеевна;**

адрес: Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3;

ORCID: 0000-0002-6317-5778;

eLibrary SPIN: 2881-6690;

e-mail: katherine.gerasimchuk@mail.ru

Сорокин Михаил Юрьевич, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0003-2502-6365;

eLibrary SPIN: 7807-4497;

e-mail: m.sorokin@list.ru

Лутова Наталия Борисовна, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0002-9481-7411;

eLibrary SPIN: 1890-9182;

e-mail: lutova@mail.ru

Зубова Елена Юрьевна, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0002-8941-2460;

eLibrary SPIN: 2158-1620;

e-mail: nitella7@mail.ru

AUTHORS INFO

***Ekaterina S. Gerasimchuk;**

address: 3 Bekhtereva st, Saint Petersburg, Russia, 192019;

ORCID: 0000-0002-6317-5778;

eLibrary SPIN: 2881-6690;

e-mail: katherine.gerasimchuk@mail.ru

Mikhail Yu. Sorokin, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0003-2502-6365;

eLibrary SPIN: 7807-4497;

e-mail: m.sorokin@list.ru

Natalia B. Lutova, MD, Dr. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-9481-7411;

eLibrary SPIN: 1890-9182;

e-mail: lutova@mail.ru

Elena Yu. Zubova, MD, Dr. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-8941-2460;

eLibrary SPIN: 2158-1620;

e-mail: nitella7@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author