

В. Г. Объедков

КРИТЕРИИ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ИСХОДОМ ШИЗОФРЕНИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Лечение пациентов с шизофренией осуществляется лекарственными средствами из группы антипсихотиков в соответствии с канонами клинической психофармакологии. Часть пациентов не реагирует на стандартизированную терапию, непрерывно поступает для стационарного лечения, утрачивает социальные и профессиональные навыки и становится инвалидами. У таких пациентов обнаруживается целый ряд биологических осо-

бенностей, проявляемых на разных уровнях и обнаруживаемых методами, не входящими в перечень стандартизированных при рутинном клиническом осмотре. К ним относятся клинические особенности данной группы, полиморфные локусы ряда генетических факторов, структурная организация головного мозга, метаболические особенности. В статье обсуждается вопрос адекватности оценки таких особенностей в качестве критериев для назначения альтернативных методов терапии пациентов с тяжелым исходом шизофрении. Для этого применяется метод мета регрессионного анализа результатов шести собственных исследований.

Ключевые слова: шизофрения, исход шизофрении, мета регрессионный анализ, полиморфный локус, биологические особенности.

V. G. Objedkov

CRITERIA OF ALTERNATIVE INTERVENTIONS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH THE HEAVY OUTCOME OF SCHIZOPHRENIA AS A RESULT OF THE GENERALIZED ASSESSMENT OF RESULTS OF OWN RESEARCHES

Treatment of patients with schizophrenia performed antipsychotic drugs of the group in accordance with the canons of Clinical Psychopharmacology. Some patients do not respond to standardized treatment, is continuously fed to in-patient treatment, loses the social and professional skills and become disabled. In these patients, we found a number of biological features, manifested at different levels and methods of detectable non-standardized checklist for routine clinical examination. These include the clinical features of this group, a number of polymorphic loci of genetic factors, the structural organization of the brain, metabolic features. The article discusses the assessment of the adequacy of such features as the criteria for the appointment of alternative methods of treatment outcome in patients with severe schizophrenia. To this end, the method of meta-regression analysis of the results of six studies of their own.

Keywords: schizophrenia, schizophrenia outcome, meta regression analysis, a polymorphic locus, biological features.

Тематика биологических детерминант качества исходов при шизофрении не случайно совпадает по времени с завершением активного внедрения нового поколения антипсихотических средств в клиническую практику. Достижения психофармакологии двух последних десятилетий не изменили финал болезни части пациентов с полной потерей социального статуса и потребностью ухода за ними. Попытки решить все сложные вопросы терапии шизофрении в рамках клинической фармакологии в реальности приводят к полипрагмазии, систематическому превышению доз лекарственных средств и возникновению у пациентов клинических феноменов фармакогенной природы.

Целью настоящего исследования явилось обоснование модели причинности тяжелого исхода шизофрении для альтернативных антипсихотической терапии методов медицинского вмешательства в состояние пациентов на основе интеграция результатов шести собственных исследований.

Основная группа состояли из пациентов с шизофренией, удовлетворяющих критериям тяжелого исхода болезни. Контрольная группа состояла из пациентов с удовлетворительным исходом. Группирующая переменная для разделения исходов шизофрении на тяжелый и удовлетворительный состояла из критериев тяжести исходов R. Keefe [1, 2]. Группа сравнения состояла из психически здоровых лиц. Пациенты были исследованы в рамках шести научно-исследовательских работ (таблица 1).

Мета-регрессионный анализ полученных в шести исследованиях результатов провели в соответствии с инструктивными указаниями [3, 4]. Сопоставимость сравниваемых групп по социо-демографическим признакам осуществляли последовательным взвешиванием доли каждого из признаков методом Мантеля-Хензеля. Исследовательские группы были сопоставимы по полу (χ^2 Мантеля-Хензеля 0,038, $p = 0,846$), возрасту начала болезни (ранее – до 20 лет и более позднее начало – после 20 лет (χ^2 Мантеля-Хензеля 0,059, $p = 0,809$)). Критерии включения пациентов в исследование: информированное согласие на участие в исследовании, установленный диагноз шизофрении (в соответствии с диагностическими критериями МКБ – 10); возраст не менее 18 и не более 55 лет, длительность заболевания (с момента первичной манифестации психотических симптомов) >10 лет, отсутствием у больных коморбидной шизофрении патологии. Критерии исключения пациентов из исследования: отказ от участия в исследовании; тяжелая сопутствующая соматическая и/или неврологическая патология, препятствующая выполнению нейрокогнитивных тестов.

Использовали калькулятор для эпидемиологических исследований WINPEPI program (Abramson 2004, 2011) – Windows Programs for EPIdemiologists), компьютерная программа для расчета необходимого объема выборки G* Power 3.1, SPSS 20, для реализации мета-регрессионного анализа программа MetaAnalyst.

Новые технологии

Таблица 1. Название проектов, количество исследованных лиц и историй болезни

№	Название	Основная группа	Контрольная группа	Группа сравнения
1	НИР «Морфометрические особенности головного мозга при шизофрении с разными исходами/результатами терапии»	25	55	80
2	НИР «Детерминация результативности терапии шизофрении акушерско-гинекологическими факторами»	19	40	35
3	НИР: «Поиск молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к тяжелым исходным состояниям при шизофрении (анализ белорусской популяции)»	50	51	50
4	ОНТП «Разработать и усовершенствовать формы и методы медицинской реабилитации и медико-социальной экспертизы больных и инвалидов, профессиональной реабилитации больных и профилактики инвалидности («Медицинская реабилитация и экспертиза»)»	58	46	46
5	НИР «Изучить индивидуальный профиль функциональной асимметрии пациентов с шизофренией»	58	122	90
6	НИР: «Обоснование фармакоэкономических мероприятий при оказании медицинской помощи лицам с психическими расстройствами»	127	132	133
			10 351 историй болезни	
	Всего	337	446	434

В исследовании № 1, нами было показано, что при магнитно-резонансной томографии головного мозга признаками тяжелого исхода шизофрении явились расширенный желудочко-мозговой индекс левый ЖМИЛ и признаки воспаления костей лицевого черепа (ВКЛЧ). В исследовании №2 выяснили статистическую связь между затянувшимся 2 периодом родов у первородящих и тяжелым исходом болезни. В третьем исследовании выявили взаимосвязь тяжелого исхода с рядом полиморфных локусов генов (RHCE генотипом матери и RHD генотипом ребенка, GSTM1+/ GSTM1+ в диадах мать/ребенок, генотипами CYP2D6 (rs 3892097), MTHFR (rs 1801133) и MDR1(rs1045642)). В исследовании №4 выяснилась связь между тяжелым исходом болезни и ошибками случайной сортировки карточек без правил в Висконсинском тесте сортировки карточек и эффектом интерференции в тесте Струпа. В пятом исследовании выявили обусловленность тяжелого исхода шизофрении симметричным и инвертированными типами индивидуального профиля функциональной асимметрии головного мозга (ИПФА). И в исследовании №6 была показана связь тяжелого исхода болезни с фармакокинетическим параметром AUC амитриптилина [5, 6].

Мета-регрессионный анализ показал статистически значимую отрицательную линейную связь между факторами: увеличенный ЖМИЛ, МРТ – признаки воспаления костей лицевого черепа, симметричный и инвертированные типы ИПФА, 2 период родов, RHCE генотип матери и RHD генотип ребенка, SANS алогия и SANS апатия >4 баллов, GSTM1+/ GSTM1+ в диадах мать/ребенок, генотипами CYP2D6 (rs 3892097), MTHFR (rs 1801133) и MDR1(rs1045642), ошибками случайной сортировки карточек без правил и эффектом интерференции в тесте Струпа и AUC амитриптилина (рисунок). Отрицательный характер этой связи означает, что прогностическая мощность перечисленных факторов находится в обратной зависимости от степени прогнозируемого относительного риска тяжелого исхода.

Из рисунка и таблицы 1 видно, что все факторы обеспечивают большой размер эффекта (нормированный R² для каждого фактора значительно превышает критический уровень 0,26), то есть каждый из них в отдельности характеризуется значительной предсказательной

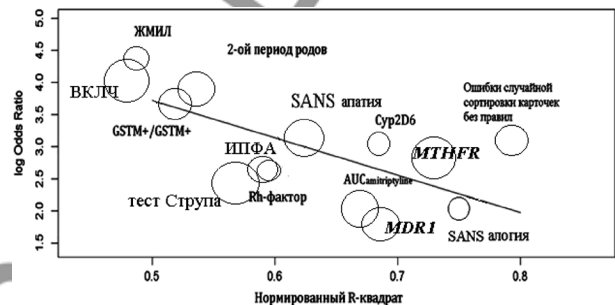


Рисунок. Графический результат регрессионного мета-анализа результатов исследований биологических особенностей пациентов с шизофренией с тяжелым исходом болезни

тяжелый исход мощностью. Ввиду фактического отсутствия выбросов ни один из факторов не был дискриминирован. Между тем, графически видно, что критерии, располагаясь на разном расстоянии от регрессионной прямой, и в принципиальном плане представляя взаимозависимый и взаимно обуславливающий континуум критериев имеют все же разную степень связи друг с другом и с результирующей переменной (таблица 2).

Анализ рисунка, проводимый в соответствии с инструкцией визуальной оценки мета регрессии [3, 4], требует внимания на местах перекреста доверительных интервалов как косвенного доказательства сопряженности механизмов происхождения критериев. Таких перекрестов четыре: эффект интерференции в тесте Струпа, типы ИПФА и Rh фактор; AUC амитриптилина и MDR1(rs1045642); генотип GSTM1+/ GSTM1+ в диадах и продолжительность второго периода родов, увеличенный ЖМИЛ и МРТ- признаки воспаления костей лицевого черепа.

Обнаруженная общность результатов теста Струпа и оценок ИПФА пациентов с шизофренией объяснима: в обоих тестах измеряется характер межполушарной асимметрии. Симметричный паттерн и инверсия ИПФА с одной стороны и значения интерференции теста Струпа объясняют нарушение межполушарного взаимодействия в процессе обработки информации. Связь результатов этих тестов с RHCE генотипом матери и RHD генотипом ребенка менее очевидна и свидетельствует о том, что резус- конфликт в диадах мать ребенок в пе-

Таблица 2. Цифровой результат регрессионного мета анализа разнообразия результатов исследований биологических особенностей пациентов с шизофренией с тяжелым исходом болезни

	Критерии исхода шизофрении	Размер эффекта, нормированный R ²	Ln OШ	95 % ДИ
1	ЖМИЛ	0,41	4,4	4,2–4,7
2	типы ИПФА	0,58	2,6	2,3–2,8
3	2 период родов	0,58	3,8	3,8–4,3
	Rh конфликт в диадах	0,59	2,7	2,3–2,8
4	SANS алогия	0,76	1,9	1,75–2,5
5	SANS апатия	0,62	3,2	2,7–3,5
	GSTM1+/ GSTM1+ в диадах	0,53	3,7	3,4–5,9
6	CYP2D6 (rs 3892097)	0,68	2,9	2,8–3,3
7	MTHFR (rs 1801133)	0,73	2,8	2,5–3,1
8	MDR1(rs1045642)	0,68	1,8	1,5–2,1
9	Дистрактивные ошибки в ВТСК	0,79	3,2	2,6–3,4
10	MPT лицевого черепа	0,57	2,4	2,0–2,8

Таблица 3. Цифровой результат оценки гетерогенности результатов исследований биологических особенностей пациентов с шизофренией с тяжелым исходом болезни

	Кoeffициенты гетерогенности	p
tau ²	0,284	
Q(df = 11)	18,452	0,021
I ²	58 %	
Ln OШ	3,0 95 % ДИ 2,5–3,5	0,001

риод беременности имеет прямое отношение к изменению индивидуального профиля функциональной активности мозга пациентов в невыгодном для перспективы исхода еще не развившейся шизофрении ключе. С опорой на собственные данные и приводимую литературу считаем, что RHCE генотип матери и RHD генотип ребенка является дополнительным к шизофрении фактором, патопластически предопределяющим тяжелый исход болезни [7–9]. Поэтому при отсутствии результатов стандартизированного лечения целесообразно ретроспективно оценить генотипы матери и пациента с шизофренией по резус фактору и при RHCE генотипе матери и RHD генотипе пациента назначить терапию органического психосиндрома.

Низкие результаты когнитивных тестов на функциональную асимметрию головного мозга (ФАГМ) в качестве критериев тяжелого исхода болезни означают, что тяжесть исхода шизофрении с большой вероятностью обусловлена симметричным и инвертированными профилями ИПФА. В последнее время все чаще стали появляться свидетельства динамического характера ИПФА человека в норме и патологии и методах прицельной нейрореабилитации, направленных на гормонализацию межполушарных отношений [10–12]. Поэтому при отсутствии результатов стандартизированного лечения целесообразно оценить тип ИПФА и при симметричном и инвертированных типах ИПФА проводить таким пациентам нейрореабилитацию.

Графический перекрест доверительных интервалов интегративного фармакокинетического показателя AUC

метаболизма амитриптилина, являющегося тест-субстратом большинства антипсихотиков, и полиморфного локуса *MDR1(rs1045642)*, указывающий на их общность, логично объясняется функциональным предназначением гена *MDR1*. С опорой на технологию мета регрессионного анализа (геометрический перекрест кругов, обозначающих AUC метаболизма амитриптилина и ген *MDR1*), можно с большой вероятностью допустить, что тяжелый исход шизофрении обусловлен носительством полиморфного локуса *rs1045642*, из за чего пациенты, в большинстве оказываясь нестандартными метаболитарами лекарств, оказываются недоступными для саногенного действия ЛС, эффект которых проявляется исключительно в нежелательных лекарственных реакциях.

В ситуации тяжелого исхода шизофрении и отсутствия результатов стандартизированной терапии считаем целесообразным проводить генотипирование гена *MDR1*. При полиморфизме *rs1045642* гена *MDR1* имеются основания для экспериментальной оценки режима дозирования АП по плазменным концентрациям амитриптилина, которые, по нами полученным данным, в полной мере соответствуют результатам терапии шизофрении АП. Уровень метаболизма амитриптилина вариабелен, однако имеется четкая зависимость его уровня от генотипов системы цитохрома P–450 [13–15]. Наилучшие результаты терапии пациентов с шизофренией АП соответствуют диапазону значений AUC амитриптилина, примененного в дозе 50 мг в качестве тест-субстрата, от 360 до 868 нг/мл*час. Удовлетворительный исход/результат лечения пациентов с шизофренией соответствует плазменным концентрациям амитриптилина (тест-субстрата антипсихотиков) в среднем диапазоне $M \pm 2\sigma$ ($AUC \leq 860$ нг/мл*час и $AUC \geq 360$ нг/мл*час), соответствующим нормальному типу метаболизма АП. Тяжелые исходы соответствуют предельным значениям плазменной концентрации тест субстрата \geq и $< M \pm 2\sigma$ ($AUC \geq 860$ нг/мл*час и $AUC \leq 360$ нг/мл*час), соответствующим медленному и быстрому типу метаболизма АП (χ^2 9,81, $p \leq 0,05$, OШ 4,16, 95 % ДИ 2,2–6,4). То есть качество исходов находится в прямой зависимости от типа метаболизма АП и является худшим у атипичных метаболитаров.

При тяжелом исходе шизофрении тип метаболизма пациента должен быть протестирован значениями плазменной концентрации амитриптилина, что позволит выбрать адекватную ему направленность режима дозирования АП по разработанному нами методу.

Графический перекрест доверительных интервалов длительности 2 периода родов и носительства гаплотипов GSTM1+/GSTT1+ в диадах мать-плод так же предполагает общие механизмы возникновения. Затяжной второй период родов является частой причиной серьезной родовой травмы [16]. Поэтому с большой вероятностью с опорой на статистику результатов следует утверждать, что тяжесть исходов шизофрении у лиц с затянувшимся вторым периодом родов связана с родовой травмой.

Данные о затянувшемся периоде изгнания родов свидетельствуют об отягощении шизофрении последствиями родовой травмы и патопластическом влиянии этих событий на общий исход болезни в результате органического заболевания головного мозга.

Результаты исследований позволяют обосновать значение генов системы глутатион–S–трансфераз GSTM1 в диадах мать–плод в качестве значимых диагностиче-

ских маркеров тяжелых исходов шизофрении. Теоретически это связано с феноменом сочетания гормональной регуляции и метаболизма эстрогенов с носительством функциональных аллелей генов системы глутатион-S-трансфераз GSTM1. Установлено, что носительство гаплотипов GSTM1+/GSTT1+ в диадах мать – плод наиболее характерно для женщин с высоким осложненным беременностью [17, 18]. При хронической фетоплацентарной недостаточности установлена преимущественно положительная средняя или сильная корреляционная связь между клинико-морфологическими показателями состояния фетоплацентарного комплекса (параметры кардиотокографии, оценка новорожденного по шкале Алгар, масса плаценты), а при презклампсии – между показателями периферической крови и системы гемостаза (уровень белка в плазме крови, количество тромбоцитов, гематокрит, гемоглобин, фибриноген) и компонентами системы плацентарного глутатиона [19–22].

Поэтому есть основания считать, что данные о гаплотипе GSTM1+/GSTT1+ в диадах мать–плод свидетельствует об отягощении шизофрении последствиями поражения плода в связи с хронической фетоплацентарной недостаточностью и патопластическом влиянии на общий исход болезни в результате осложнений беременности.

Геометрический перекрест кругов на рисунке 10.1, означающих затяжной период родов и распределение гаплотипов GSTM1+/GSTT1+ в диадах мать–плод на практике означает, что генотип GSTM1+/GSTT1+ в диадах мать–плод опосредовано сопряжен с риском родовой травмы, что причинно утяжеляет исход шизофрении дополнительным патопластическим влиянием последней на течение психической болезни.

Для пациентов с шизофренией с тяжелыми исходными состояниями при шизофрении характерно увеличение размеров желудочковой системы головного мозга (ЖМИ > 0,05 в ед. мм² экранного изображения) (d Коэна 0,4, p = 0,01, 1-β мощность полученных результатов 0,8). Между размерами желудочковой системы головного мозга и клиническими признаками тяжелых исходов шизофрении (апатией-абулией и алогией) имеет место очевидная связь (F Фишера = 3,2; p < 0,05).

Обсужданно считаем, что увеличение ЖМИ > 0,05 в ед. мм² экранного изображения является отражением ликвородинамических нарушений, которые патопластически отягощают исход шизофрении. Основанием для такого заключения являются данные о изменениях мозга при увеличении желудочковой системы: повреждении эндотелия сосудов, нарушении гематоэнцефалического барьера, повреждении аксонов вплоть до их дегенерации и исчезновения, демиелинизации [23, 24]. Хотя вентрикуломегалия прямо говорит о ликвородинамических нарушениях, косвенно с высокой вероятностью следует подозревать атрофию ткани мозга [25, 26].

Так как расширение желудочковой системы головного мозга говорит о ликвородинамических нарушениях и вероятной атрофии ткани головного мозга пациентов с шизофренией с тяжелым исходом болезни, в качестве патогенетически значимого мероприятия следует обозначить назначение пациентам с шизофренией комплекса лекарственных средств, направленных на коррекцию ликвородинамических отношений и атрофических процессов ткани мозга.

Для пациентов с шизофренией с тяжелыми исходными состояниями при шизофрении характерны воспали-

тельные изменения костей лицевого черепа ($\chi^2 = 6,5$, p = 0,01). В таких обстоятельствах полагаем вполне уместным и адекватным состоянию пациентов назначения консультации ЛОР – врача с перспективой противовоспалительной терапии.

Рассмотрим роль в тяжелом исходе шизофрении аллеля CYP2D6*4. Частота мутации CYP2D6*4 (rs 3892097) в нашем исследовании критически выше в группе пациентов с тяжелым исходом. Таким образом, решение вопроса более результативного лечения для носителей полиморфного локуса CYP2D6*4 должно происходить изменением режима дозирования ЛС [27, 28].

Полученные нами данные с опорой на литературные источники позволяют утверждать, что одним из критериев тяжелого исхода шизофрении является полиморфный локус CYP2D6*4, альтернативным способом коррекции и лечения является коррекция дозы ЛС и направленный выбор АП в пользу тех лекарственных средств, чей метаболизм на уровне оксигеназ реализуется не через ферменты семейства CYP2D6.

Показано, что в условиях повышенного содержания гомоцистеина, что закономерно имеет место у носителей аллеля T rs1801133, антипсихотики индуцируют дисметаболический синдром, одним из проявлений которого становится развивающаяся резистентность к дофамин-блокирующему эффекту АП [27–29]. Ранее нами была обнаружена статистическая связь симптомов дезорганизации мышления с носительством аллеля rs1801133, а так же вклад аллеля T rs1801133 в формирование более тяжелых исходных состояний при шизофрении. Эксперты в области фармакогенетики шизофрении считают, что эффективное решение вопроса лекарственной терапии может быть найдено для таких пациентов до добавлением к лечению фолиевой кислоты [32].

Таким образом, с опорой на полученные результаты распределения полиморфных локусов среди пациентов с разным исходом и данные литературы считаем полиморфный локус rs1801133 гена MTHFR критерием тяжелого исхода шизофрении, а в качестве альтернативного вмешательства при таком генотипе полагаем консультацию эндокринолога с обсуждением перспективы назначения фолиевой кислоты.

Клиническими предикторами тяжелого исхода явились алогия и апатия. Алогия включает в себя прерывание непрерывного потока речи, т. н. блокировку и задержку ответов. Негативные расстройства речи клинически идентичны речевой акинезии у пациентов с ограниченным поражением поясной извилины [33, 34]. Алогия возникает в результате поражения дорсолатеральной префронтальной ассоциативной коры и диффузной атрофии новой коры, изменения латерализации функции полушарий, проявляемой в утрате полушарной специализации и ухудшения кооперации между полушариями. Тренировка структуры и активности речи является одним из приоритетных направлений современной нейрореабилитации шизофрении, которое представляет собой широкое поле деятельности для психологов в клинике психических и поведенческих расстройств. Принимая во внимание эти достаточно новые данные, о природе алогии при шизофрении и собственные данные, считаем алогию критерием тяжелого исхода шизофрении, а в качестве альтернативного вмешательства при алогии лечение органического психосиндрома и нейрореабилитацию.

Апатия так же оказалась валидным признаком тяжелого исхода шизофрении. Апатия с недавних пор является мишенью активных нейрореабилитационных интервенций, основанных на идее активации пациентов с помощью танцев, фитнеса и йоги. Дистрактивные ошибки при выполнении Висконсинского теста сортировки карточек явились отчетливым свидетельством тяжелого исхода шизофрении. При этом целесообразна нейрореабилитация с выполнением упражнений по сортировке предметов [35–37].

Выводы

1. Пациенты с шизофренией с тяжелым исходом имеют целый ряд биологических особенностей. К ним относятся увеличенный ЖМИЛ (желудочно-мозговой индекс левый), симметричный и инвертированные типы ИПФА, 2 период родов, RHCE генотип матери и RHD генотип ребенка, SANS алогия и SANS апатия >4 баллов, GSTM1+/GSTM1+ в диадах мать/ребенок, генотипами CYP2D6 (rs 3892097), MTHFR (rs 1801133) и MDR1(rs1045642), ошибками случайной сортировки карточек без правил и эффектом интерференции в тесте Струпа и АУС амитриптилина.

2. Биологические особенности шизофрении с тяжелым исходом позволяют обосновать альтернативные виды медицинских мероприятий в отношении данной группы: нейрореабилитацию, лечение органического психосиндрома, направленное назначение антипсихотиков с учетом генетического полиморфизма системы цитохрома P 450, изменения режима дозирования антипсихотиков в зависимости от типа метаболизма, противовоспалительную терапию.

Литература

1. Keefe R. S. E., Lobel D. S., Mohs R. C., Silverman J. M., Harvey P. D., Davidson M. et al. Diagnostic issues in chronic schizophrenia: Kraepelinian schizophrenia, undifferentiated schizophrenia, and state-independent negative symptoms. *Schizophrenia Research* 1991;4:71–79.
2. Keefe R. S. E., Frescka E., Apter S. H., Davidson M., Macaluso J. M., Hirschowitz J. et al. Clinical characteristics of Kraepelinian schizophrenia: Replication and extension of previous findings. *American Journal of Psychiatry* 1996;153:806–811.
3. Higgins, J. P. T., Thompson S. G. Controlling the risk of spurious findings from meta-regression. *Statistics in Medicine*, 2004, 23, 1663–1682.
4. Nixon, R., Bansback, N., Brennan, A. Using mixed treatment comparisons and metaregression to perform indirect comparisons to estimate the efficacy of biologic treatments in rheumatoid arthritis. *Statistics In Medicine* 2007; 26(6):1237-1254.
5. Обьедков, В. Г. Факторы, влияющие на исходы (результативность терапии) шизофрении. Клинико-биологическое исследование / В. Г. Обьедков. – Минск: БНИИТ, 2015. – 320 с.
6. Обьедков, В. Г. Обоснование патогенетически значимых мероприятий, направленных на снижение частоты госпитализаций пациентов с шизофренией (итоги собственных исследований) // Материалы конференции, посвященной 90-летию кафедры психиатрии и медицинской психологии белорусского государственного медицинского университета. – Минск; Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2015. – С. 79–85.
7. Nicolas, V. Rh-RhAG/ankyrin-R, a new interaction site between the membrane bilayer and the red cell skeleton, is impaired by Rh(null)-associated mutation / V. Nicolas, C. Le Van Kim, P. Gane [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2003. – Vol. 278. – P. 25526–25533.

8. Poole, J. RhD variant caused by an in-frame triplet duplication in the RHD gene / J. Poole, T. Chabert, M. L. Ribeiro // *Transfusion*. – 2011. – № 51. – P. 570–573.
9. Race, R. R. The Rh genotype and Fisher's theory // *Blood*. – 1948. – № 3(suppl 2). – P. 27–42.
10. Фокин, В. Ф. Динамическая функциональная асимметрия как отражение функциональных состояний // *Асимметрия*. – 2007. – Т. 1, № 1. – С. 4–9.
11. Никонов, Ю. В. О моделировании многослойных нейронных и когнитивных сетей головного мозга в контексте межполушарной асимметрии // *Асимметрия*. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 30–38.
12. Cicurel, R., Nicoletti M. The Relativistic Brain: How it works and why it cannot be simulated by a Turing machine. – Kios Press. Natal. Montreux. Durham. São Paulo. – 2015. – P. 106.
13. Correlation of inter-individual variations of amitriptyline metabolism examined in hairs with CYP2C19 and CYP2D6 polymorphisms / D. Thieme [et al.] // *Intern. J. of Legal Medicine*. – 2008. – Vol. 122, iss. 2. – P. 149–155.
14. Amitriptyline pharmacokinetics and clinical response: II. Metabolic polymorphism assessed by hydroxylation of debrisoquine and mephenytoin / P. Baumann [et al.] // *Intern. Clinical Psychopharmacology*. – 1986. – Vol. 1, iss. 2. – P. 102–112.
15. CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and amitriptyline metabolite ratios in a series of medicolegal autopsies / A. Koski [et al.] // *Forensic Science Intern.* – 2006. – Vol. 158, iss. 2/3. – P. 177–183.
16. Allele-specific change of concentration and functional gene dose for the prediction of steady-state serum concentrations of amitriptyline and nortriptyline in CYP2C19 and CYP2D6 extensive and intermediate metabolizers / W. Steimer [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2004. – Vol. 50, iss. 9. – P. 1623–1633.
17. Amitriptyline metabolism: association with debrisoquin hydroxylation in nonsmokers / B. Mellstrom [et al.] // *Clinical Pharmacology. Therapeutics*. – 1986. – Vol. 39, iss. 4. – P. 369–371.
18. Власюк, В. В. Родовая травма и перинатальные нарушения мозгового кровообращения. – СПб.: «Нестор-История», 2009. – 252 с.
19. Особенности обмена глутатиона и ферментов его метаболизма при хронической фетоплацентарной недостаточности / А. Ф. Куперт [и др.] // *Актуальные вопросы службы планирования семьи, акушерства и гинекологии: сб. науч.-практ. тр. / Чит. гос. мед. акад.* – Чита, 2000. – Вып. 4. – С. 112–119.
20. Куперт, А. Ф. Роль нарушений антиоксидантной активности плаценты в патогенезе плацентарной недостаточности при экстрагенитальной патологии / А. Ф. Куперт, Л. С. Колесниченко, Т. Н. Ульфан // *Актуальные вопросы современной клинической медицины в условиях ОМС : сб. ст. науч.-практ. конф.* – Иркутск, 2000. – С. 220–222.
21. Система глутатиона в плаценте женщин при нормальной и осложненной беременности / Л. С. Колесниченко [и др.] // *Актуальные вопросы современной клинической медицины : тез. докл. науч.-практ. конф. / Рос. акад. мед. наук [и др.] ; отв. ред.: Е. Г. Григорьев, Ю. Л. Птиченко; редкол.: А. Г. Сякерский [и др.]*. – Иркутск, 1997. – С. 128–129.
22. Da Silva, M. C. Pathophysiology of hydrocephalus. in Cinally G., «Pediatric Hydrocephalus» edited by W. J. Maixner, C. Sainte-Rose // Springer-Verlag Italia. – Milano, 2004. – P. 65–77.
23. Castejon, O. J. Transmission electron microscope study of human hydrocephalic cerebral cortex // *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.* 1994 Jan;26(1):29–39.
24. Система глутатиона в плаценте при фетоплацентарной недостаточности и гестозах / Л. С. Колесниченко [и др.] // *Паллиатив. медицина и реабилитация*. – 2000. – № 1/2. – С. 19–20.
25. Jones, H. C., Bucknall R. M., Harris N. G. The cerebral cortex in congenital hydrocephalus in the H-Tx rat: a quantitative light microscopy study. *Acta Neuropathol.* 1991;82(3):217–24.

□ Новые технологии

26. Nakada, J., Oka N., Nagahori T., Endo S., Takaku A. Changes in the cerebral vascular bed in experimental hydrocephalus: an angio-architectural and histological study. *Acta Neurochir (Wien)*. 1992;114(1–2):43–50.

27. *Pharmacogenetics: from bench to byte— an update of guidelines* / J. J. Swen [et al.] // *Clin. Pharmacology a. Therapeutics*. – 2011. – Vol. 89, iss. 5. – P. 662–73.

28. Kuzman, M. R. Association of the MTHFR gene with antipsychotic-induced metabolic abnormalities in patients with schizophrenia / M. R. Kuzman, D. J. Muller // *Pharmacogenomics*. – 2012. – Vol. 13, iss. 8. – P. 843–846.

29. *Metabolic syndrome and insulin resistance in schizophrenia patients receiving antipsychotics genotyped for the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C/T and 1298A/C variants* / V. L. Ellingrod [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 2008. – Vol. 98, iss. 1/3. – P. 47–54.

30. *MTHFR genotype and differential evolution of metabolic parameters after initiation of a second generation antipsychotic: an observational study* / R. van Winkel [et al.] // *Intern. Clinical Psychopharmacology*. – 2010. – Vol. 25, iss. 5. – P. 270–276.

31. *MTHFR and risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia* / R. van Winkel [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 2010. – Vol. 121, iss. 1/3. – P. 193–198.

32. *Zanger, U. M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry* / U. M. Zanger, S. Raimundo, M. Eichelbaum // *Naunin–Schmiedeberg’s Arch. of Pharmacology*. – 2004. – Vol. 369, iss. 1. – P. 23–37.

33. *Crow, T. J. Is schizophrenia the prize that Homo sapiens pays for language?* // *Schizophrenia research*. – 1997. – № 28. – P. 127–141.

34. *Can schizophrenia be localized in the brain?* / N. C. Andreasen. – Washington: Amer.psychiatr.press, Inc., 1986. – 87 p.

35. *Goldberg, T. E., Weinberger D. R., Berman K. F., Pliskin N. H., Podd M. H. Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test.* *Archives of General Psychiatry*, 1987,44:1008–1014.

36. *Green, M. F., Ganzell S., Sat, P., Vaclav, J. F. Teaching the Wisconsin Card Sort to schizophrenic patients.* *Archives of General Psychiatry*, 1990,47:91–92.

37. *Kern, R. S., Wallace C. J., Hellman S. G., Womack L. M., Green M. F. A training procedure for remediating WCST deficits in chronic psychotic patients: An adaptation of errorless learning principles.* *Journal of Psychiatric Research*, 1996,30:283–294.

Поступила 5.01.2017 г.