

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

УДК 616.89-008.1:615.214:616-036.8:615:065:615.034

Для цитирования: Шушпанова Т.В., Куприянова И.Е., Мандель А.И., Казенных Т.В., Новожеева Т.П., Счастный Е.Д., Перчаткина О.Э., Кисель Н.И., Украинцев И.И., Смирнова И.Н., Зайцев А.А., Селиванов Г.Ю., Васильева О.А. Влияние фармакотерапии на фармакокинетические параметры модельного субстрата антипирина – тест-свидетеля процессов элиминации ксенобиотиков в слюне у пациентов с психическими расстройствами. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 4 (125). С. 66-81. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4\(125\)-66-81](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-66-81)

Влияние фармакотерапии на фармакокинетические параметры модельного субстрата антипирина – тест-свидетеля процессов элиминации ксенобиотиков в слюне у пациентов с психическими расстройствами

Шушпанова Т.В.^{1,2}, Куприянова И.Е.¹, Мандель А.И.¹, Казенных Т.В.^{1,3}, Новожеева Т.П.¹, Счастный Е.Д.¹, Перчаткина О.Э.¹, Кисель Н.И.¹, Украинцев И.И.³, Смирнова И.Н.², Зайцев А.А.², Селиванов Г.Ю.⁴, Васильева О.А.³

¹ НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

² Томский НИИ курортологии и физиотерапии филиал «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства»
Россия, 634009, Томск, ул. Розы Люксембург, 1

³ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский университет ГПС МЧС России»
Россия, 196105, Санкт-Петербург, Московский проспект, 149

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Лекарственные средства (ЛС), включая психотропные препараты, могут изменять активность микросомальных ферментов цитохром Р450-зависимой системы микросомального окисления (МОС) ксенобиотиков у пациента и приводить к изменению уровня ЛС за счет лекарственной интерференции, связанной с индукцией ключевых ферментов МОС, и к снижению эффективности терапии. Действие психотропных средств может в значительной степени зависеть от скорости их выведения из организма. **Цель:** оценить влияние психофармакотерапии традиционно используемых психотропных препаратов и оригинального антиконвульсанта галодида (мета-хлорбензгидрилмочевины) на скорость метаболизма модельного субстрата антипирина (АП) в слюне у пациентов с психическими расстройствами. **Материалы и методы.** Исследование проведено в отделениях пограничных и аддиктивных состояний НИИ психического здоровья Томского НИИЦ РАН. В выборку исследования включены пациенты мужского пола с непсихотическими психическими расстройствами (n=34) и алкогольной зависимостью (n=36), средний возраст составил 42,73±4,39 года. В соответствии с диагнозом по МКБ-10 пациенты с непсихотическими психическими расстройствами были распределены по 3 группам: 1-я группа – расстройство адаптации с преобладанием других эмоций (F43.23) и расстройством адаптации со смешанным нарушением эмоций и поведения (F43.25), 2-я группа – органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство в связи с сосудистым заболеванием головного мозга (F06.61), 3-я группа – смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2). У пациентов с алкогольной зависимостью выставлены диагнозы: синдром зависимости от алкоголя, в настоящее время воздержание на фоне лечения (F10.232) и синдром отмены алкоголя, неосложненный (F10.302). Пациентам с непсихотическими психическими расстройствами назначали ЛС анксиолитического и нормотического действия: 1-я груп-

па – алпрозолам, 2-я группа – бромазепам, 3-я группа – лития карбонат; курс терапии составил 21 день. В группу сравнения включено 20 здоровых добровольцев. Оценку влияния фермент-индуцирующего действия антиконвульсанта галодифа на ФК параметры АП проводили в слюне у здоровых добровольцев и у пациентов с алкогольной зависимостью. Определение ФК параметров АП в качестве тест-свидетеля процессов элиминации из организма пациентов и добровольцев проводили до назначения препаратов и по окончании терапии в дозе 10 мг/кг однократно натощак. Образцы слюны собирали через 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 6,0; 12,0; 24,0 часа после приема антипирина. Концентрацию антипирина определяли спектрофотометрически. Параметры фармакокинетики: период полувыведения ($T_{1/2}$, ч), общий клиренс (CLt, мл/мин), площадь под фармакокинетической кривой («концентрация-время») (AUC, мкг·мин/мл) оценивали по методу Пиотровского (1986). Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета Statistika 12,0 для Windows, непараметрического λ -критерия согласия Колмогорова-Смирнова. **Результаты.** Приём алпрозолама пациентами 1-й группы в дозе 0,5-1,5 мг/сут в течение 21 дня не оказывал значительного влияния на ФК параметры АП: $T_{1/2}$, CLt, AUC, характеризующих функциональное состояние окислительного метаболизма в организме пациентов. Сравнение ФК параметров антипирина при приеме бромазепама в суточных дозах 6-12 мг с фоновыми показателями у пациентов 2-й группы статистически значимых различий не выявило, что свидетельствует об ускоренной элиминации антипирина в связи с проведением сопутствующей терапии. Обнаружено фоновое сокращение $T_{1/2}$, увеличение CLt, снижение кривой «концентрация-время», обусловленное проводимой сосудистой, ноотропной и витаминотерапией. У пациентов 3-й группы терапия литием карбонатом в дозе 500-1000 мг не изменяла ФК параметры элиминации антипирина. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об отсутствии у исследуемых психотропных ЛС в указанных дозировках влияния на активность МОС печени у пациентов всех 3 групп. В то время как назначение галодифа вызывало индукцию МОС и изменяло ФК параметры антипирина: у здоровых добровольцев – уменьшение $T_{1/2}$ в 2 раза, у пациентов с алкогольной зависимостью – значительное снижение $T_{1/2}$ в 5 раз, увеличение CLt, сокращение AUC, что свидетельствует об ускоренной элиминации антипирина из слюны обследуемых лиц. **Заключение.** Психофармакотерапия при назначении алпрозолама, бромазепама, лития карбоната в указанных терапевтических дозах не вызывала значимого влияния на ФК антипирина – тест-свидетеля процессов элиминации ксенобиотиков у пациентов с психическими расстройствами, что подтверждает отсутствие лекарственной фармакокинетической интерференции. Галодиф оказывал стимулирующее влияние на индукцию МОС печени у пациентов и добровольцев, значимо изменяя ФК параметры элиминации антипирина.

Ключевые слова: психические расстройства, алкоголь, алпрозолам, бромазепам, лития карбонат, галодиф, биотрансформация, фармакокинетика, антипирин, печень, ксенобиотик, цитохром P450, микросомальная система.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы анализ фармакокинетических параметров (ФК) окислительного метаболизма ЛС приобретает всё большее значение при создании, исследовании и разработке оптимальных режимов фармакотерапии лекарственными препаратами с учетом взаимосвязи фармакокинетики и фармакодинамики в развитии фармакологических эффектов ЛС [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Целью фармакокинетических исследований ЛС является: анализ скорости и интенсивности процессов биотрансформации, путей и скорости элиминации из организма для повышения эффективности терапии. Действие психотропных средств в значительной степени может зависеть от скорости их выведения из организма.

Механизмы лекарственных взаимодействий психотропных средств связаны с процессами биотрансформации препаратов ферментами микросомального окисления (МОС) цитохромов P450 в печени. Ксенобиотики и многие психотропные препараты подвергаются метаболизму в результате МОС, связываясь с цитохромами P450 – первичным звеном в окислительной ферментной системе. Различные ЛС могут повышать или снижать активность микросомальных ферментов моноокси-

дазной цитохром P450-зависимой системы [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Изменчивость цитохрома P450 (CYP) играет ведущую роль в метаболизме психотропных средств и подвержен изменению активности [11, 12, 13, 14]. Известно 18 семейств CYP450, из них в метаболизме ЛС наиболее активно участвуют CYP1, CYP2, CYP3, в том числе 43 подсемейства, включая CYP1A2, CYP3A4 и CYP2D6 [15].

Доля цитохрома 2D6 составляет всего 2% от всех ферментов CYP450, экспрессируемых в печени, однако он участвует в метаболизме примерно 20-25% ЛС и большинства психотропных препаратов [16]. Данный ген имеет более 100 различных аллельных вариантов [17]. Эффективный уровень ЛС в организме больного может быть изменен за счет ингибирования или стимулирования индукции ключевых печеночных ферментов [14]. Эффективность психофармакотерапии может снижаться при совместном назначении психотропных средств – индукторов микросомальных ферментов (барбитураты, рифампицин, изо니아зид, карбамазепин, фенитоин) в связи с усилением метаболизма препаратов [1, 12, 18, 19]. Использование психотропных препаратов, метаболизируемых CYP2D6, может потребовать корректировки дозы назначаемого препарата [20].

Фармакотерапия непсихотических психических расстройств включает различные психотропные ЛС: транквилизаторы, антидепрессанты, препараты лития [21, 22]. В целях воздействия на комплекс симптомов и быстрого достижения терапевтического эффекта используется полифармация. Однако при назначении разных препаратов могут иметь место лекарственные взаимодействия – фармакокинетическая интерференция, которая часто опосредуется микросомальной монооксигеназной ферментной системой печени, если какой-либо из препаратов, назначаемых совместно, воздействует на этот полиферментный комплекс. Для исключения подобных нежелательных взаимодействий следует учитывать влияние назначаемых психотропных ЛС на цитохром P450-зависимый окислительный метаболизм ксенобиотиков в печени [5, 7, 9, 10, 14, 18, 23, 24, 25].

Изофермент CYP 2D6 участвует в метаболизме ЛС, экспрессируется в печени, тканях головного мозга, легких, сердце. Высокая межиндивидуальная вариабельность CYP 2D6 обусловлена генетическим полиморфизмом; описано более 100 аллелей, оказывающих различное влияние на активность данного изофермента [1]. Фермент также метаболизирует несколько эндогенных веществ, таких как гидрокситриптамины, нейростероиды, тирамин и п-тирамин, которые CYP2D6 метаболизирует в дофамин в мозге и печени. В гладком эндоплазматическом ретикуломе астроцитов и нейронов локализованы тканеспецифичные цитохромы P450 [25], определяющие метаболизм лекарственных субстратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер. Терапевтический эффект таких препаратов и величина клиренса (скорости выведения препарата) зависят от активности, в том числе МОС мозга. Тканеспецифичные цитохромы могут изменить метаболизм ЛС, что приводит к образованию токсичных или терапевтически неактивных метаболитов. Метаболизм разных психотропных ЛС в печени человека катализируют клинически важные цитохромы CYP2D6 и CYP3A4 [11]. Показано, что цитохром CYP2D6 экспрессируется в коре головного мозга человека, в черной субстанции (*Substantia nigra* – группа нейронов в среднем мозге, богатых темным пигментом нейромеланином), влияя на синтез дофамина [25, 27, 28]. Выяснение роли отдельных клинически важных цитохромов P450 мозга или общего пула цитохромов в метаболизме каждого ЛС, выявление активности и регуляции активности МОС под воздействием ингибиторов и индукторов цитохромов P450, определение скорости образования субстрат-ферментного комплекса, скорости элиминации ЛС – всё это является главным для предсказания механизма действия ЛС в организме пациента [18, 25].

Современные исследования отражают противоречивые данные воздействия различных бензодиазепинов на активность МОС печени. Выявлено воздействие хлорзепада, диазепамы, клоназепамы и флунизепамы на активность изофермента цитохрома P450 2D6. На ферментиндуцирующую активность данных препаратов указывает снижение их концентрации в крови при длительном применении [19, 28, 29].

В последние годы активно изучается протективная роль микроэлементов, в частности лития, с профилактической и лечебной целью [30]. Литий обладает широким спектром биологической активности, не имеющим аналогов. Карбонат лития является «золотым стандартом» лечения аффективных расстройств. Современные исследования подтверждают нейропротекторный и нейро-регенеративный эффекты лития [31, 32, 33, 34, 35]. Литий ослабляет активность сигнальных каскадов, активируемых посредством NMDA-рецепторов [36, 37], блокирует апоптоз, защищая нейроны от глутаматной эксайтотоксичности [38]. Лития карбонат является препаратом выбора в терапии аффективных расстройств [39, 40, 41, 42]. В литературе недостаточно сведений относительно влияния соли лития на активность МОС печени. Несмотря на все положительные эффекты, препараты лития достаточно ограниченно применяются в клинической практике из-за сложностей в подборе терапевтической дозы и необходимости мониторинга его концентрации.

Использование психотропных препаратов, метаболизируемых CYP2D6, в современной клинической практике требует проведения исследований возможной фармакокинетической интерференции совместно назначаемых препаратов. Изучение динамики фармакокинетических параметров инновационного антиконвульсанта галодифа и уровень цитохром P450-зависимой МОС печени крыс линии Вистар в дозе 100 мг/кг массы тела при различных сроках длительности введения обнаружило фермент-индуцирующие действие галодифа на МОС [9, 10].

В связи с вышеизложенным следует отметить, что важной задачей для проведения рациональной фармакотерапии при совместном назначении нескольких препаратов является определение влияния этих препаратов на функцию биотрансформации ксенобиотиков печени у пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние психофармакотерапии традиционно используемых психотропных препаратов и оригинального антиконвульсанта галодифа (мета-хлорбензгидрилмочевини) на скорость метаболизма модельного субстрата антипирина в слюне у пациентов с психическими расстройствами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе отделений пограничных и аддиктивных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН. В исследование было включено 34 пациента с непсихотическими психическими расстройствами. Клиническую верификацию проводили согласно критериям МКБ-10. В соответствии с диагнозом по МКБ-10 пациенты с непсихотическими психическими расстройствами были распределены по 3 группам: 1-я группа (n=12) – расстройство адаптации с преобладанием других эмоций (F43.23) и расстройство адаптации со смешанным нарушением эмоций и поведения (F43.25), 2-я группа (n=12) – органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство в связи с сосудистым заболеванием головного мозга (F06.61), 3-я группа (n=10) – смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2). У пациентов с алкогольной зависимостью (n=36) выставлены диагнозы: синдром зависимости от алкоголя, в настоящее время воздержание на фоне лечения (F10.232) и синдром отмены алкоголя, неосложненный (F10.302). Все пациенты клинической выборки были мужского пола, проживали в Томске, их средний возраст составил 42,73±4,39 года. В основной группе исследования проводили оценку фермент-индуцирующего действия оригинального антиконвульсанта галодифа на ФК параметры модельного субстрата АП.

Группу сравнения составили 20 здоровых добровольцев, стандартизированных по полу и возрасту с пациентами основной группы, которым назначали разовую дозу АП для определения фармакокинетических параметров препарата в качестве тест-свидетеля процессов элиминации.

Из исследования исключались пациенты с сопутствующими психическими расстройствами психотического регистра: шизофрения (F20), биполярное аффективное расстройство (F31), психические и поведенческие расстройства (F00-F99, F10-F19), с заболеваниями нервной системы: эпилептические и пароксизмальные расстройства, включающие эпилепсию (G40), болезни нервной системы (G00-G99), с болезнями системы кровообращения (I00-I99), с болезнями мочеполовой системы (N00-N99) и болезнями печени (K70-K77), в состоянии острого течения или обострения хронических соматических заболеваний, а также в случае отказа от участия (отсутствие информированного согласия).

С целью дифференциальной диагностики при поступлении в клинику пациентам проводили УЗИ сердца и ЭКГ. У больных не обнаружены признаки органического поражения сердечно-сосудистой системы. Наблюдалась умеренная синусовая тахикардия – увеличение частоты сердечных сокраще-

ний (90-100 в мин), повышение интервала PQ (увеличение времени проведения импульса до 0,4-0,6 с), что является характерным признаком, связанным с проявлением вегетативной реакции. По результатам ЭЭГ, у обследуемых больных не было данных, подтверждающих эпилептичность, и не регистрировались очаги патологической активности. Наблюдалась умеренная общезлобная измененная с усилением восходящего активирующего влияния срединно-стволовых структур на кору головного мозга, гиперреактивность на внешние сенсорные стимулы, косвенные признаки вегетативной лабильности.

У пациентов 1-й группы с расстройством адаптации наблюдались эмоциональные и поведенческие нарушения, тенденция к фиксации на стрессовой ситуации с драматизацией, переживанием неспособности с ней справиться, принять или приспособиться к ней. Психический статус характеризовался пониженным настроением, тревогой и беспокойством в обыденных ситуациях, психовегетативными нарушениями в виде повышения АД, учащения пульса, головными болями, нарушениями сна. У пациентов 2-й группы органические психические расстройства сопровождались эмоциональной нестабильностью, утомляемостью с указанием на слабость, вялость или разнообразными неприятными физическими ощущениями (головокружение, тяжесть в голове), болями, связанными с метеозависимым компонентом, высоким уровнем внутреннего напряжения, конфликтностью, снижением когнитивного функционирования. Пациенты 3-й группы со смешанным тревожным и депрессивным расстройством характеризовались быстрой утомляемостью, чрезмерной слабостью, сниженным настроением и/или резкой сменой настроения, рассеянностью, неспособностью сосредоточиться, агрессивностью, раздражительностью. Пациенты с алкогольной зависимостью в абстинентном и постабстинентном состоянии характеризовались упадком сил, снижением физической и психической активности, эмоциональной нестабильностью, нарушением концентрации внимания, забывчивостью, невнимательностью, склонностью к деструктивному поведению.

Основу фармакотерапии невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств, протекающих с аффективными проявлениями, составляли анксиолитики, антидепрессанты, нормотимические и вегетостабилизирующие средства (алпрозолам, бромазепам, лития карбонат). Согласно поставленным диагнозам, пациентам 1-й группы в качестве средства основной терапии назначали алпрозолам 0,5-1,5 мг/сут, 2-й группы – бромазепам 6-12 мг/сут, 3-й группы – лития карбонат 500-1000 мг/сут.

Продолжительность терапии во всех группах пациентов составила 21 день. Пациентам 2-й группы дополнительно назначали при инфузионном введении сосудистую терапию (винпоцетин), ноотропный препарат (пирацетам), а также витаминотерапию на протяжении всего курса лечения.

Оценку фермент-индуцирующего действия инновационного антиконвульсанта галодифа на параметры фармакокинетики АП проводили в слюне у добровольцев с назначением препарата в дозе 200 мг/сут, курсом 21 день, у пациентов с алкогольной зависимостью в дозе 300 мг/сут, курсом 21 день.

Процессы окислительной биотрансформации в печени исследуемых лиц оценивали по оценке уровня тест-свидетеля АП в слюне. Скорость метаболического клиренса АП не связана строго с количеством цитохрома P450 в микросомах печени, однако в значительной степени связана с активностью печеночных ферментов, метаболизирующих лекарства. Проба с АП проводилась для определения фармакокинетических параметров препарата в качестве тест-свидетеля процессов элиминации из организма пациентов и добровольцев перед назначением исследуемых препаратов и после окончания курса терапии.

АП добровольцам и пациентам в дозе 10 мг/кг назначали однократно натощак. Пробы слюны собирали через 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 6,0; 12,0; 24,0 ч после приема тест-лекарства. Полученные образцы слюны хранили при температуре -20°C . Концентрацию АП оценивали по методике антипиринового теста (Горштейн Э.С., Семенюк А.В., 1988) спектрофотометрически [43]. Содержание АП рассчитывали по графику, построенному по растворам АП возрастающей концентрации (0,5–100 мкг/мл). Расчёт модельно-независимых параметров фармакокинетики: период полувыведения ($T_{1/2}$, ч), общий клиренс (CLt, мл/мин), площадь под фармакокинетической кривой (AUC, мкг·мин/мл) осуществляли по методу статистических моментов и интегральных модельно-независимых параметров ФК (Пиотровский В.К., 1986) [44], что позволяло получить характеристику фармакокинетических процессов без применения структурных моделей путём оценки общих параметров, относящихся к организму в целом и не зависящих от типа и структуры модели (системных параметров).

Все обследуемые были информированы о цели проводимых исследований и дали информированное согласие. Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного программного обеспечения Statistika 12 для Windows на основе непараметрического критерия λ Колмогорова-Смирнова. Выборки на нормальность распределения проверяли по тесту Шапиро–Вилкоксона.

Полученные данные представлены в виде $M \pm SD$. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование влияния фармакотерапии психотропными препаратами бензодиазепинового ряда (алпразолам и бромазепам) у пациентов с расстройством адаптации и солей лития (лития карбонат) у пациентов со смешанным тревожно-депрессивным расстройством в качестве основных лечебных средств на фармакокинетические параметры элиминации тест-свидетеля препарата антипирина представило следующие результаты.

Приём алпразолама в качестве основной терапии пациентами 1-й группы в дозе 0,5–1,5 мг/сут, курсом 21 день статистически значимо не влиял на ФК параметры АП: период полувыведения АП ($T_{1/2}$), общий клиренс (CLt), площадь под фармакокинетической кривой (AUC). Алпразолам не изменял элиминацию АП из слюны пациентов как показатель состояния окислительного метаболизма ксенобиотиков в печени у пациентов 1-й группы. Полученные данные достаточно иллюстративны: параметры фармакокинетики антипирина при их оценке до проведения курса терапии с использованием алпразолама и после её завершения практически не различаются (табл. 1, рис. 1-3). Статистически значимых различий фармакокинетических параметров АП при проведении курсовой терапии с применением алпразолама у пациентов не выявлено. Таким образом, в данной дозировке у исследуемых пациентов алпразолам не изменял фармакокинетику АП, что свидетельствует об отсутствии влияния на активность микросомальной монооксигеназной системы печени.

В литературе практически отсутствуют данные о влиянии алпразолама на окислительный метаболизм ксенобиотиков в печени. Показано, что алпразолам может вызывать умеренную гепатомегалию, однако эта способность у препарата выражена слабо [28]. В эксперименте авторами не обнаружено значимых различий по общему количеству микросомального белка, общему содержанию микросомального цитохрома P450 между группами животных, получавших алпразолам, и контролем. Таким образом, наши данные согласуются с литературными о безопасности применения алпразолама в терапевтически используемых дозах в связи с отсутствием индукции/ингибирования МОС печени у пациентов при проведении курса терапии.

У пациентов 2-й группы, получавших сосудистую и витаминотерапию по медицинским показаниям, до начала проведения исследования и назначения бромазепама наблюдалась ускоренная элиминация АП в сравнении с показателями в группе добровольцев, что связано с проведением

ем данной терапии, ускоряющей метаболизм ксенобиотиков. Некоторые витамины способны индуцировать цитохром P450, а также использование сосудистой и витаминотерапии способно изменить кинетику АП, по-видимому, за счёт увеличения диуреза, повышения объема циркулирующей крови или вследствие изменения жидкостных объемов в организме. АП равномерно распределяется во всём объеме внеклеточной жидкости, и изменение этого объема может повлечь за собой соответствующее изменение фармакокинетики препарата.

При проведении курса терапии пациентам 2-й группы, получавших в качестве основной терапии бромазепама, отмечено изменение значений ФК параметров: увеличение параметра Clt (общий клиренс) АП и сокращение T1/2 (время полувыведения), а также некоторое уменьшение параметра AUC (площадь под фармакокинетической кривой, концентрация – время) (табл. 1, рис. 1-3). Статистически значимых различий исследуемых фармакокинетических параметров T1/2, AUC антипирина на фоне терапии пациентов с применением бромазепама не выявлено, однако отмечено более значимое увеличение параметра Clt. Таким образом, применение бромазепама в используемой нами терапевтической дозировке не оказывало значимого влияния на активность микросомальной монооксигеназной системы печени у исследуемых пациентов.

Согласно данным Н. Fukazawa et al. (1975) [45] относительно влияния бромазепама на активность цитохром P450-зависимых монооксигеназ печени крыс при длительном введении препарата (14-28 дней) зарегистрированы ускорение собственной элиминации препарата, гепатомегалия и возрастание активности микросомальных монооксигеназ печени. Авторы считают, что бромазепама можно считать умеренной силы индуктором фенобарбиталового типа. Однако следует отметить, что индукция ферментов не наблюдалась в дозах ниже

5 мг/кг массы тела у экспериментальных крыс. Клинических исследований элиминации бромазепама авторами не проводилось. В нашем исследовании дозы, назначаемые пациентам в пересчёте на кг массы тела, были ниже минимальных индуцирующих доз, используемых в эксперименте у крыс по Н. Fukazawa et al. (1975), длительность назначения препарата была сопоставима.

Таким образом, согласно полученным нами в ходе исследования данным и сведениям, имеющимся в современной литературе, можно сделать вывод об отсутствии у бензодиазепиновых транквилизаторов алпразолама и бромазепама в используемых дозах у данного контингента больных значимого влияния на окислительный метаболизм ксенобиотиков в печени.

Внемодельные ФК параметры АП до и после курсовой терапии с применением лития карбоната у пациентов 3-й группы существенно не изменялись. Рхзница по периоду полувыведения практически отсутствует (T1/2), незначительно увеличивается общий клиренс (Cl_{tot}) АП после проведения терапии, уменьшаются среднее время элиминации и площадь под фармакокинетической кривой (AUC) (табл. 1, рис. 1-3). Таким образом, нами установлено, что терапия с применением лития карбоната в дозе 500-1000 мг у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством статистически значимо не влияла на ФК параметры элиминации АП.

Фармакокинетические параметры антипирина на момент поступления пациентов на стационарное лечение и после курсового назначения алпразолама, бромазепама и лития карбоната приведены в таблице 1.

Полученные нами данные при обследовании пациентов с непсихотическими психическими расстройствами свидетельствуют об отсутствии у изучаемых психотропных препаратов в указанных дозировках влияния на активность микросомальной монооксигеназной системы печени.

Т а б л и ц а 1. Влияние фармакотерапии психотропными препаратами на параметры фармакокинетики тест-свидетеля антипирина в слюне пациентов с непсихотическими психическими расстройствами

Группа пациентов	T1/2, ч	Cl _{tot} , мл/мин	AUC, мкг·мин/мл
Пациенты с расстройством адаптации (n=12) до проведения терапии алпразоламом	9,20±2,81	50,4±4,68	10,94±5,49
Пациенты на фоне терапии алпразоламом	10,30±4,77	57,60±10,07	9,91±3,83
Пациенты с органическими психическими расстройствами (n=12) до проведения терапии бромазепамом	4,46±1,25	109,60±40,80	12,08±6,27
Пациенты на фоне терапии бромазепамом	3,27±1,74	282,21±85,96*	10,0±4,01
Пациенты со смешанным тревожным и депрессивным расстройством (n=12) до проведения терапии лития карбонатом	11,31±0,85	107,43±44,50	10,94±5,49
Пациенты на фоне терапии лития карбонатом	11,26±3,82	129,24±48,32	9,91±3,83

Примечание. Статистически значимые различия с показателями до лечения по λ-критерию Колмогорова-Смирнова: * – p<0,05.

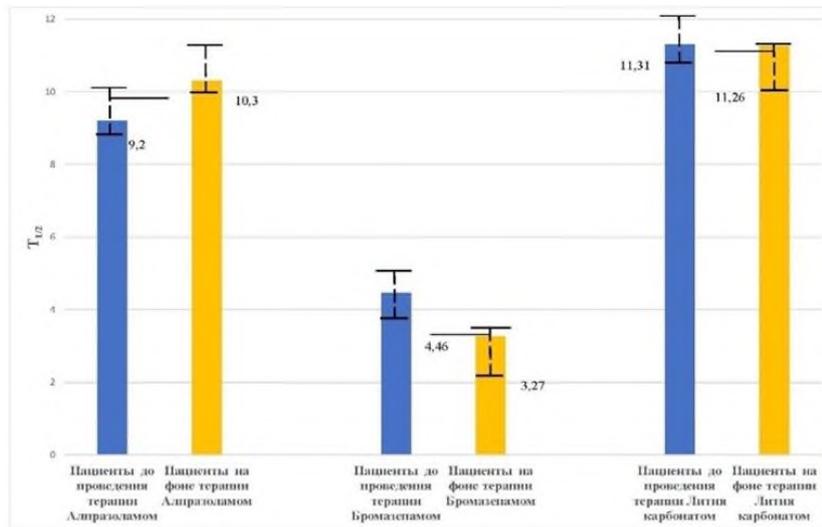


Рисунок 1. Влияние фармакотерапии психотропными препаратами на период полувыведения (T_{1/2}) тест-свидетеля антипирина в слюне пациентов с непсихотическими психическими расстройствами

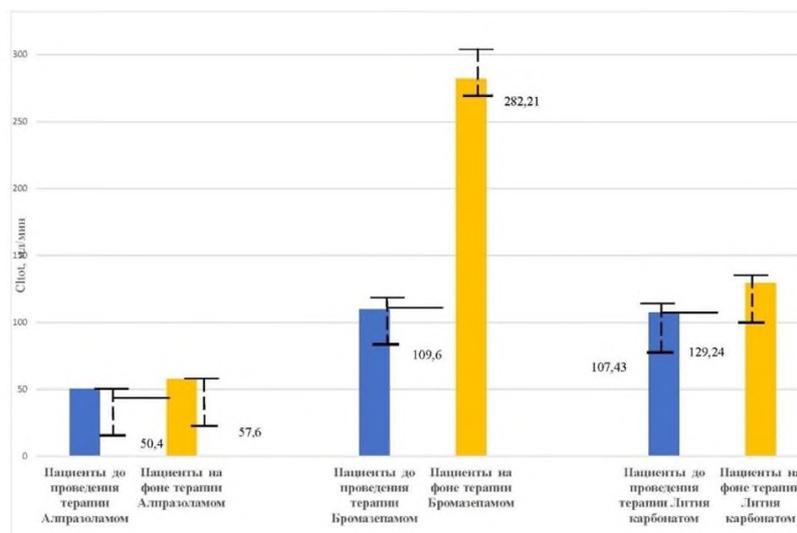


Рисунок 2. Влияние фармакотерапии психотропными препаратами на общий клиренс (CL_t) тест-свидетеля антипирина в слюне пациентов с непсихотическими психическими расстройствами

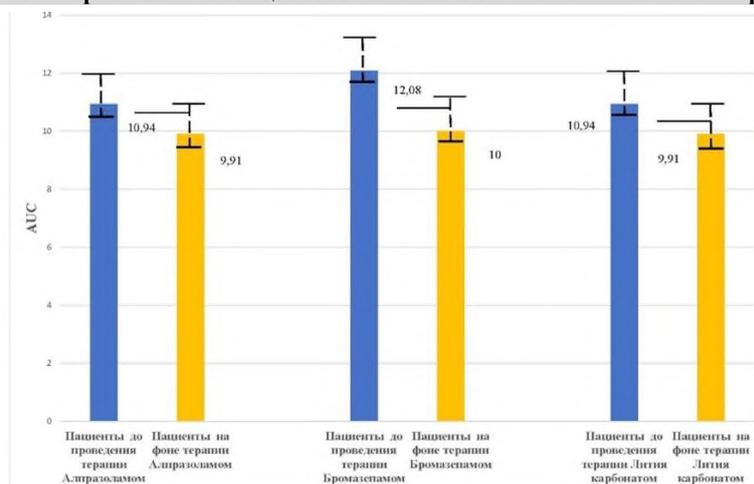


Рисунок 3. Влияние фармакотерапии психотропными препаратами на площадь под фармакокинетической кривой – «концентрация-время» (AUC) тест-свидетеля антипирина в слюне пациентов с непсихотическими психическими расстройствами

Механизмы взаимодействия данных ЛС с другими препаратами не связаны с индукцией или ингибированием печеночных ферментов. Следовательно, у этих препаратов имеются достаточно большие возможности варьирования дозировок в пределах терапевтического диапазона без риска вызвать аутоиндукцию метаболизма и снижение терапевтического действия. Полученные нами данные подтверждают отсутствие влияния алпрозолама, бромазепама и лития карбоната на активность микросомальной монооксигеназной системы печени у пациентов с непсихотическими психическими расстройствами в исследуемых группах. Это позволяет более гибко подходить к проведению психофармакотерапии и повысить её эффективность.

Исследование ФК параметров АП в слюне здоровых добровольцев после приема инновационного антиконвульсанта галодифа в дозе 200 мг/сут и у пациентов с алкогольной зависимостью

в дозе 300 мг/сут в течение 21-дневной курсовой терапии обнаружило статистически значимое снижение периода полувыведения антипирина $T_{1/2}$ более чем в 2 раза из организма добровольцев, у пациентов с алкогольной зависимостью почти в 5 раз, значимое увеличение общего клиренса антипирина Cl_t , сокращение площади под фармакокинетической кривой AUC (табл. 2, рис. 4-6). Следует отметить, что у пациентов значительно повышен показатель клиренс антипирина (Cl_t) и снижен показатель «концентрация-время» (AUC), поскольку система МОС под влиянием алкоголя активируется и стимулирует детоксикационную функцию в организме.

Полученные результаты свидетельствуют об ускорении элиминации АП как у исследуемых добровольцев, так у и пациентов с алкогольной зависимостью вследствие активации микросомальной цитохром-Р450 оксидазной системы печени.

Т а б л и ц а 2. Влияние фармакотерапии галодифом на параметры фармакокинетики тест-свидетеля антипирина в слюне здоровых добровольцев и пациентов с алкогольной зависимостью

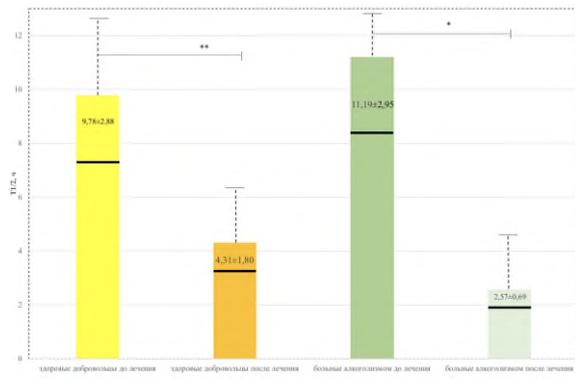
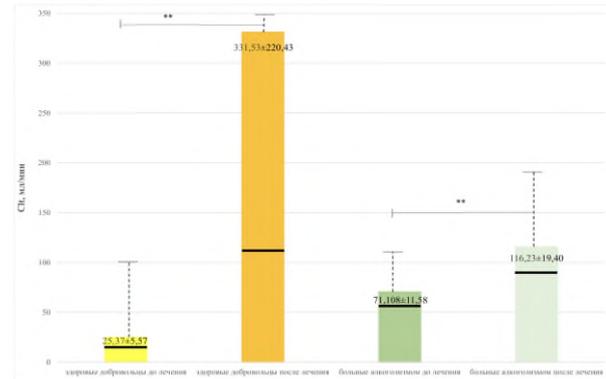
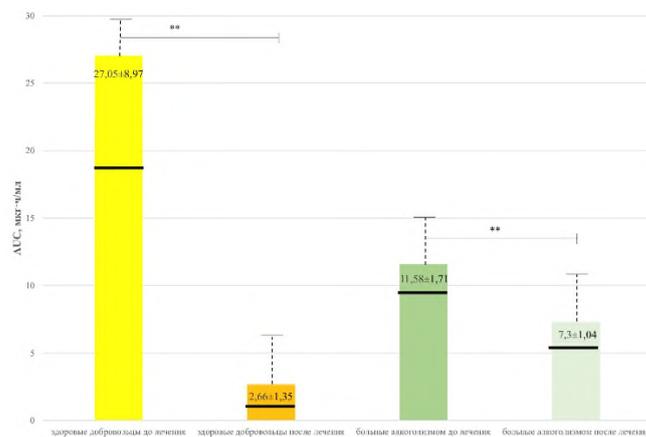
Исследуемый параметр	Здоровые добровольцы (n=20)	Пациенты с алкогольной зависимостью (n=36)
$T_{1/2}$, ч до лечения	9,78±2,88	11,19±2,95
$T_{1/2}$, ч после лечения	4,31±1,80**	2,57±0,69*
Cl_t , мл/мин до лечения	25,37±5,57	71,108±11,58
Cl_t , мл/мин после лечения	116,23±19,40**	331,53±220,43**
AUC , мкг·ч/мл до лечения	27,05±8,97	11,58±1,71
AUC , мкг·ч/мл после лечения	2,66±1,35**	7,30±1,04**

Примечание. Статистически значимые различия: * – с показателями до лечения по λ -критерию Колмогорова-Смирнова ($p < 0,01$), ** – с показателями до лечения по λ -критерию Колмогорова-Смирнова ($p < 0,05$).

Таким образом, у галодифа выявлено фермент-индуцирующее действие на систему МОС печени человека, он является индуктором МОС. Длительное применение галодифа может сопровождаться изменением фармакокинетики не только самого препарата, но и назначаемых совместно с ним ЛС в комплексной терапии, метаболизируемых цитохромом CYP2D6, что может привести к фармакокинетической лекарственной интерференции и потребовать корректировки используемой дозы препарата [24, 46]. В связи с этим при проведении психофармакотерапии и назначении галодифа пациентам необходима оценка активностей цитохромов Р450, отвечающих за биотрансформацию соответствующих препаратов в целях предупреждения взаимодействия последних на уровне системы микросомального окисления печени. Полученные нами результаты могут использоваться для оптимизации дозирования при терапии галодифом, обеспечивая терапевтический эффект при отсутствии или при минимальной выраженности побочного действия. Скорость метаболического клиренса АП не связана строго с количеством цитохрома Р450 в микросомах печени,

однако он в значительной степени ассоциирован с активностью печеночных ферментов, метаболизирующих лекарства [23].

Изучение влияния индукции/ингибирования ферментов CYP450 необходимо учитывать в комплексной терапии в клинической практике в связи с переменной активностью этих ферментов и тесным взаимодействием с метаболизмом ЛС. Важной задачей при назначении ЛС является исследование фармакокинетических и фармакодинамических свойств препаратов и их взаимодействия для проведения эффективной терапии пациентам. У человека только одна изоформа CYP2D6 экспрессируется в различных тканях: печени, почках, плаценте, мозге, молочных железах, легких и тонком кишечнике. Генетический полиморфизм семейства CYP2D определяет вариации функциональной активности в метаболизме ЛС у человека, известно более 70 форм CYP2D6. Всего лишь 4% CYP2D6 от общего количества CYP экспрессируется в печени человека, вместе с тем этот фермент участвует в биотрансформации 30% ЛС в целом и в большей части психотропных препаратов [23, 47, 48, 49, 50, 51, 52].

Р и с у н о к 4. Период полувыведения антипирина, T_{1/2}Р и с у н о к 5. Общий клиренс антипирина, Cl_T

Р и с у н о к 6. Площадь под фармакокинетической кривой антипирина в координатах «концентрация – время», AUC

П р и м е ч а н и е. На рисунках 4, 5, 6 приведены фармакокинетические параметры на фоне терапии галодифом в слюне в исследуемых группах здоровых добровольцев и пациентов с алкогольной зависимостью.

Статистически значимые различия с показателями до лечения по λ -критерию Колмогорова-Смирнова: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,05$.

Изоферменты микросомального окисления печени метаболизируют различные ЛС и многие ксенобиотики. В связи с этим свойством при одновременном назначении препаратов, обладающих индукцией МОС, возможно их лекарственное взаимодействие на уровне фармакокинетической интерференции с потенциальными нежелательными последствиями. Активность метаболизма каждого из препаратов в этом случае снижается в связи с конкурентным ингибированием микросомальных ферментов печени, что может приводить к повышению концентрации ЛС в крови пациентов, влиять на клиническую эффективность терапии, частоту и выраженность развития нежелательных эффектов. Детоксицирующая функция печени осуществляется при нормальном функционировании цитохром Р450-зависимой МОС гепатоцитов, метаболизирующей эндогенные токсины и ксенобиотики (в том числе и ЛС) и являющейся одним из ключевых механизмов детоксикации организма. Это является важным в связи с тем, что пациенты с непсихотическими психическими и аддиктивными расстройствами принимают психотропные пре-

параты либо в течение продолжительного времени, либо пожизненно, что может приводить к развитию лекарственного поражения печени и развитию печеночной недостаточности. В отличие от лекарственных препаратов, являющихся средствами активации МОС (фенобарбитал, пентобарбитал, бензонал и др.) и используемых в клинической практике, разрабатываемый нами препарат галодиф воздействует на МОС печени, вызывая индукцию цитохрома Р450 [53], приводя к активации детоксицирующей функции печени при токсическом повреждении, обеспечивая защитные реакции гепатоцитов на окислительный стресс. Исследованные нами препараты алпрозолам, бромазепам, лития карбонат не являются индукторами МОС, поэтому назначение данных препаратов не будет вызывать фармакокинетическую интерференцию ЛС и является безопасным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии у психотропных ЛС алпрозолама, бромазепама, лития карбоната влияния на ФК параметры элиминации тест-свидетеля модельного субстрата

АП и, следовательно, на активность ферментов МОС печени у исследуемых пациентов. Механизмы взаимодействия данных психотропных ЛС у пациентов исследуемых групп не связаны с индукцией или ингибированием ферментов МОС, что свидетельствует об отсутствии лекарственной фармакокинетической интерференции. Результаты собственных исследований позволяют сделать вывод о том, что можно не опасаться непредсказуемых фармакокинетических взаимодействий при совместном назначении изученных препаратов с другими психотропными ЛС.

Сравнительное изучение влияния инновационного антиконвульсанта галодифа на ФК параметры АП у здоровых добровольцев и пациентов с алкогольной зависимостью обнаружило значимое влияние на ФК параметры элиминации АП и, следовательно, на активность ферментов МОС печени в отличие от исследуемых нами психотропных препаратов у пациентов с непсихотическими психическими расстройствами. Данная особенность галодифа стимулирует ускоренное выведение ксенобиотиков и продуктов их метаболизма из организма человека, что имеет особое значение при алкогольной интоксикации. Галодиф не имеет существенного ограничения в сфере использования, поскольку не вызывает нежелательные побочные эффекты. Галодиф воздействует на МОС печени, вызывая индукцию цитохромов P450, и обладает комплексным действием, связанным с противосудорожной и детоксикационной активностью, а также рекомендован при проведении длительной терапии в качестве средства, обладающего антипароксизмальной, нормотимической и антиалкогольной активностью.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет бюджетного финансирования по основному плану НИР на 2022-2026 гг. в рамках темы «Мультидисциплинарное исследование клинической гетерогенности и патобиологических механизмов прогрессирующего развития аддиктивных расстройств с разработкой инновационных программ терапии и дифференцированной профилактики», государственный регистрационный номер 122020200053-1.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской Декларации ВМА, «Правилам клинической практики в РФ», утвержденным Приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003 г., и одобрена Локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 147 от 22.11.2021 г.).

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают свою признательность ООО «Наука Техника Медицина» и лично директору Владимиру Николаевичу Худолею за поддержку и возможность проведения исследования. Галодиф (таблетки 100 мг) для проведения данного исследования был предоставлен отечественным производителем лекарственных средств ООО «Наука Техника Медицина» (Томск).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кукес В.Г., Иванец Н.Н., Сычев Д.А., Псарева Н.А. Фармакогенетика системы цитохрома P450 и безопасность терапии антидепрессантами. Биомедицина. 2014. № 1. С. 57-80. Kukes VG, Ivanets NN, Sychev DA, Psareva NA. Pharmacogenetics of the cytochrome P450 system and safety of antidepressant therapy. Biomedicine. 2014;1:57-80 (in Russian).
2. Фаттахова А.Н. Методы молекулярной фармакологии. Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2002. С. 21-22. Fattakhova AN. Methods of molecular pharmacology. Kazan: Publishing House of Kazan University, 2002:21-22 (in Russian).
3. Хоронько В.В., Макляков Ю.С., Сергеева С.А., Сафроненко А.В. Особенности фармакокинетики распределения актопротекторов бромантана и хлодантана у крыс. Биомедицина. 2005. № 1. С. 76-80. Khoron'ko VV, Maklyakov YuS, Sergeeva SA, Safronenko AV. Features of the pharmacokinetics of distribution of actoprotectors bromantan and chlodantan in rats. Biomedicine. 2005;1:76-80 (in Russian).
4. Coleman M.D. Human drug metabolism. Third Edition. New York: John Wiley & Sons, 2020:688.
5. Li Y, Meng Q, Yang M, Liu D, Hou X, Tang L, Wang X, Lyu Y, Chen X, Liu K, Yu AM, Zuo Z, Bi H. Current trends in drug metabolism and pharmacokinetics. Acta Pharm Sin B. 2019 Nov;9(6):1113-1144. doi: 10.1016/j.apsb.2019.10.001. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31867160; PMCID: PMC6900561.
6. Manikandan P, Nagini S. Cytochrome P450 Structure, function and clinical significance: a review. Curr Drug Targets. 2018;19(1):38-54. doi: 10.2174/1389450118666170125144557. PMID: 28124606.
7. Новожеева Т.П., Смагина М.И., Черевко Н.А., Фатеева С.Н. Бензобарбитал и фторбензобарбитал – индукторы фенобарбиталового типа монооксигеназной системы печени. Бюллетень сибирской медицины. 2011. № 5. С. 78-81. Novozheeva TP, Smagina MI, Cherevko NA, Fateeva SN. Benzobarbital and fluorobenzobarbital – inducers of the phenobarbital type of monoxygenase system of the liver. Bulletin of Siberian Medicine. 2011;5:78-81 (in Russian).
8. Садырханова У.Ж., Байжанова К.Т., Садырханова Г.Ж., Несмеянова Е.П. Активность монооксигеназной и нитрергической систем в микросомах печени при действии на организм индукторов и ингибиторов лекарственного метаболизма. Вестник КазНМУ. 2016. № 1. С. 74-77. Sadyrkhanova UZh, Baizhanova KT, Sadyrkhanova GZh, Nesmeyanova EP. Activity of monoxygenase and nitreergic systems in liver microsomes under the influence of inductors and inhibitors of drug metabolism on the body. Bulletin of KazNMU. 2016;1:74-77 (in Russian).

9. Shushpanova TV, Bokhan NA, Stankevich KS, Novozheeva T P, Mandel AI, Schastnyi ED, Kisel NI, Shushpanova OV, Udut VV, Safronov SM, Boev RS, Knyazeva EM. An innovatory GABA receptor modulator and liver oxidase system microsomal cytochrome P450 activator in patients with alcoholism. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;54(11):1093-1100. <https://doi.org/10.1007/s11094-021-02327-x>
10. Shushpanova TV, Bokhan N A, Kuksenok V Yu, Shtrykova VV, Shushpanova OV, Udut VV. A novel urea derivative anticonvulsant: in vivo biological evaluation, radioreceptor analysis of GABA_A receptors and molecular docking studies of enantiomers. *Mendelev Communications*. 2023; 33(4):546-549. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2023.06.034>
11. Грибакина О.Г., Кольванов Г.Б., Литвин А.А., Виглинская А.О., Жердев В.П. Фармакокинетические взаимодействия лекарственных веществ, метаболизируемых изоферментом цитохрома P450 CYP2C9. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016. № 1. С. 21-32. Gribakina OG, Kolyvanov GB, Litvin AA, Vighinskaya AO, Zherdev VP. Pharmacokinetic interactions of drugs metabolized by the cytochrome P450 CYP2C9 isoenzyme. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2016;1:21-32 (in Russian).
12. Смирнов В.В., Абдрашитов Р.Х., Егоренков Е.А., Гильдеева Г.Н., Раменская Г.В., Пермьяков Р.А. Влияние изофермента CYP2D6 на метаболизм лекарственных препаратов и методы определения его активности. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2015. № 3. С. 32-35. Smirnov VV, Abdrashitov RKh, Egorenkov EA, Gildeeva GN, Ramenskaya GV, Permyakov RA. Influence of the CYP2D6 isoenzyme on the metabolism of drugs and methods for determining its activity. *Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medical Products*. 2015;3:32-35 (in Russian).
13. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem*. 2008 Nov;392(6):1093-108. doi: 10.1007/s00216-008-2291-6. Epub 2008 Aug 10. PMID: 18695978.
14. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013 Apr;138(1):103-41. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23333322.
15. Thümmler S, Dor E, David R, Leali G, Battista M, David A, Askenazy F, Verstuyft C. Pharmacoresistant severe mental health disorders in children and adolescents: Functional abnormalities of cytochrome P450 2D6. *Front Psychiatry*. 2018 Jan 24;9:2. doi: 10.3389/fpsy.2018.00002. PMID: 29472872; PMCID: PMC5810290.
16. Kapur BM, Lala PK, Shaw JL. Pharmacogenetics of chronic pain management. *Clin Biochem*. 2014 Sep;47(13-14):1169-87. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.05.065. Epub 2014 Jun 7. PMID: 24912048.
17. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, Ellingrod VL, Skaar TC, Müller DJ, Gaedigk A, Stingl JC; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 May;93(5):402-8. doi: 10.1038/clpt.2013.2. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23486447; PMCID: PMC3689226.
18. Иващенко Д.В., Терещенко О.В., Темирбулатов И.И., Акмалова К.А., Гришина Е.А., Застрожин М.С., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Сычев Д.А. Фармакогенетика безопасности феназепама при синдроме отмены алкоголя: гаплотипический и комбинаторный анализ полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020. Т. 12, № 2. С. 7-22. Ivashchenko DV, Tereshchenko OV, Temirbulatov II, Akmalova KA, Grishina EA, Zastrozhin MS, Savchenko LM, Bryun EA, Sychev DA. Pharmacogenetics of phenazepam safety in alcohol withdrawal syndrome: haplotype and combinatorial analysis of polymorphic variants of pharmacokinetic factor genes. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):7-22. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-17-22 (in Russian).
19. Малин Д.И., Рывкин П.В. Клинически значимые лекарственные взаимодействия при лечении антипсихотиками второго поколения. Современная терапия психических расстройств. 2021. № 2. С. 36-45. Malin DI, Ryvkin PV. Clinically significant drug interactions in treatment with second-generation antipsychotics. *Modern Therapy of Mental Disorders*. 2021;2:36-45. doi: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.005 (in Russian).
20. Bogni A, Monshouwer M, Moscone A, Hidestrand M, Ingelman-Sundberg M, Hartung T, Coecke S. Substrate specific metabolism by polymorphic cytochrome P450 2D6 alleles. *Toxicol In Vitro*. 2005 Aug;19(5):621-9. doi: 10.1016/j.tiv.2005.04.001. PMID: 15893449.
21. Лебедев А.А., Лукашкова В.В., Пшеничная А.Г., Бычков Е.Р., Лебедев В.А., Русановский В.В., Шабанов П.Д. Эмоциогенные эффекты анторекса, нового антагониста OX1R, на проявления тревожности и компульсивности у крыс. *Обзоры клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2023. Т. 21, № 2. С. 151-158. Lebedev AA, Lukashkova VV, Pshenichnaya AG, Bychkov ER, Lebedev VA, Rusanovsky VV, Shabanov PD. Emotiogenic effects of antorex, a new OX1R antagonist, on manifestations of anxiety and compulsivity in rats. *Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(2):151-158. doi:10.17816/RCF.212 (in Russian).
22. Васильева С.Н., Симуткин Г.Г., Счастный Е.Д., Лебедева Е.В., Бохан Н.А. Аффективные расстройства при коморбидности с алкогольной зависимостью: клинико-динамические особенности, уровень социальной адаптации больных. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020. Т. 19, № 1. С. 29-35. Vasilieva SN, Simutkin GG, Schastnyy ED, Lebedeva EV, Bokhan NA. Affective disorders in comorbidity with alcohol dependence: clinical and dynamic features, level of social adaptation of patients. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(1):29-35. doi:10.20538/1682-0363-2020-1-29-35 (in Russian).

23. Мирошников М.В., Султанова К.Т., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Сравнительный обзор активности ферментов системы цитохрома P450 человека и лабораторных животных. Прогностическая ценность доклинических моделей *in vivo*. Трансляционная медицина. 2022. Т. 9, № 5. С. 44-77. Miroshnikov MV, Sultanova KT, Makarova MN, Makarov VG. Comparative review of the activity of cytochrome P450 enzymes in humans and laboratory animals. Prognostic value of preclinical models *in vivo*. *Translational Medicine*. 2022;9(5):44-77. doi: 10.18705/2311-4495-2022-9-5-44-77 (in Russian).
24. Сычѳв Д.А., Отделенов В.А., Денисенко Н.П., Смирнов В.В. Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии. Фармакогенетика и фармакогеномика. 2016. № 2. С. 4-11. Sychev DA, Otdelenov VA, Denisenko NP, Smirnov VV. Study of the activity of cytochrome P450 isoenzymes for predicting drug-drug interactions in the conditions of polypharmacy. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2016;2:4-11 (in Russian).
25. Фаттахова А.Н., Абдульянов А.В., Хакимова А.Ф., Мингалева Э.Р. Цитохром-зависимый метаболизм психотропных лекарственных субстратов в микросомах коры головного мозга человека. Ученые записки Казанского государственного университета 2005. Т. 147, кн. 3. С. 111-115. Fattakhova AN, Abdulyanov AV, Khakimova AF, Mingaleeva ER. Cytochrome-dependent metabolism of psychotropic medicinal substrates in microsomes of the human cerebral cortex. *Scientific Notes of Kazan State University* 2005;147(3):111-115 (in Russian).
26. Bertilsson L, Dahl ML, Dalén P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Feb;53(2):111-22. doi: 10.1046/j.0306-5251.2001.01548.x. PMID: 11851634; PMCID: PMC1874287.
27. Chinta SJ, Pai HV, Upadhy SC, Boyd MR, Ravindranath V. Constitutive expression and localization of the major drug metabolizing enzyme, cytochrome P4502D in human brain. *Brain Res Mol Brain Res*. 2002 Jun 30;103(1-2):49-61. doi: 10.1016/s0169-328x(02)00177-8. PMID: 12106691.
28. Pai HV, Upadhy SC, Chinta SJ, Hegde SN, Ravindranath V. Differential metabolism of alprazolam by liver and brain cytochrome (P4503A) to pharmacologically active metabolite. *Pharmacogenomics J*. 2002;2(4):243-58. doi: 10.1038/sj.tpj.6500115. PMID: 12196913.
29. Pachecka J, Wegielek J, Kobylińska K, Bicz W. Struktura benzodiazepin a ich działanie na mikrosomalne monooksygenazy wtroby szczurów w podwyższonej temperaturze otoczenia [Structure and effects of benzodiazepines on hepatic microsomal monooxygenases in rats exposed to environmental temperature]. *Folia Med Cracov*. 1990;31(3):217-24. Polish. PMID: 2097288.
30. Rybakowski JK, Suwalska A, Hajek T. Clinical Perspectives of Lithium's Neuroprotective Effect. *Pharmacopsychiatry*. 2018 Sep;51(5):194-199. doi: 10.1055/s-0043-124436. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29270949.
31. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В., Пронин А.В., Стельмашук Е.В., Исаев Н.К., Генрихс Е.Е., Демидов В.И., Волков А.Ю., Хаспеков Г.Л., Александрова О.П. Фармакокинетический и фармакодинамический синергизм между нейропептидами и литием в реализации нейротрофического и нейропротективного действия церебролизина. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 3. С. 65-72. Gromova OA, Torshin IYu, Gogoleva IV, Pronin AV, Stel'mashuk EV, Isaev NK, Genrikhs EE, Demidov VI, Volkov AYU, Khaspekov GL, Aleksandrova OP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic synergism between neuropeptides and lithium in the implementation of the neurotrophic and neuroprotective action of Cerebrolysin. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(3):65-72. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151153165-72> (in Russian).
32. Emamghoreishi M, Keshavarz M, Nekooeian AA. Acute and chronic effects of lithium on BDNF and GDNF mRNA and protein levels in rat primary neuronal, astroglial and neuroastroglia cultures. *Iran J Basic Med Sci*. 2015 Mar;18(3):240-6. PMID: 25945236; PMCID: PMC4414989.
33. Chuang DM, Priller J. Potential use of lithium in neurodegenerative disorders. *Lithium in Neuropsychiatry: The Comprehensive Guide / M Bauer, P Grof, B Muller-Oerlinghausen, ed. Abingdon, Oxon: Informa UK Ltd, 2006:381-398.*
34. Hillert MH, Imran I, Zimmermann M, Lau H, Weinfurter S, Klein J. Dynamics of hippocampal acetylcholine release during lithium-pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *J Neurochem*. 2014 Oct;131(1):42-52. doi: 10.1111/jnc.12787. PMID: 24909269.
35. van Enkhuizen J, Milienne-Petiot M, Geyer MA, Young JW. Modeling bipolar disorder in mice by increasing acetylcholine or dopamine: chronic lithium treats most, but not all features. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Sep;232(18):3455-67. doi: 10.1007/s00213-015-4000-4. Epub 2015 Jul 5. PMID: 26141192; PMCID: PMC4537820.
36. Basselin M, Chang L, Bell JM, Rapoport SI. Chronic lithium chloride administration attenuates brain NMDA receptor-initiated signaling via arachidonic acid in unanesthetized rats. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Aug;31(8):1659-74. doi: 10.1038/sj.npp.1300920. Epub 2005 Nov 9. PMID: 16292331.
37. Basselin M, Chang L, Seemann R, Bell JM, Rapoport SI. Chronic lithium administration to rats selectively modifies 5-HT_{2A/2C} receptor-mediated brain signaling via arachidonic acid. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Mar;30(3):461-72. doi: 10.1038/sj.npp.1300611. PMID: 15562295.
38. Ma JK, Barros E, Bock R, Christou P, Dale PJ, Dix PJ, Fischer R, Irwin J, Mahoney R, Pezzotti M, Schillberg S, Sparrow P, Stoger E, Twyman RM; European Union Framework 6 Pharma-Planta Consortium. Molecular farming for new drugs and vaccines. Current perspectives on the production of pharmaceuticals in transgenic plants. *EMBO Rep*. 2005 Jul;6(7):593-9. doi: 10.1038/sj.embor.7400470. PMID: 15995674; PMCID: PMC1369121.

39. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013 May 11;381(9878):1672-82. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60857-0. PMID: 23663953; PMCID: PMC3876031.
40. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jun 27;346:f3646. doi: 10.1136/bmj.f3646. PMID: 23814104.
41. Musetti L, Del Grande C, Marazziti D, Dell'Osso L. Treatment of bipolar depression. *CNS Spectr*. 2013 Aug;18(4):177-87. doi: 10.1017/S1092852912001009. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23391164.
42. Шушпанова Т.В., Новожеева Т.П., Мандель А.И., Князева Е.М. Молекулярные мишени действия инновационного антиконвульсанта галодиф в терапии алкогольной зависимости. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018. № 2 (99). С. 120-126. Shushpanova TV, Novozheeva TP, Mandel AI, Knyazeva EM. Molecular targets of action of innovative anticonvulsant galodif in therapy of alcohol dependence. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018;2(99):120-126. doi:10.26617/1810-3111-2018-2(99)-120-126 (in Russian).
43. Горштейн Э.С., Семенюк А.В., Майоре А.Я. Антипириновый тест и его использование в клинике. *Успехи гепатологии*. 1988. Вып. 14. С. 128-147. Gorstein ES, Semenyuk AV, Maiore AY. Antipyrine test and its use in clinic. *Advances in Hepatology*. 1988;14:128-147 (in Russian).
44. Пиотровский В.К. Метод статистических моментов и внемоделльные характеристики распределения и элиминации лекарственных средств. *Химико-фармацевтический журнал*. 1984. Т. 18, № 7. С. 845-849. Piotrovsky VK. Method of statistical moments and off-model characteristics of distribution and elimination of drugs. *Chemical-Pharmaceutical Journal*. 1984;18(7):845-849 (in Russian).
45. Fukazawa H, Iwase H, Ichishita H, Takizawa T, Shimizu H. Effects of chronic administration of bromazepam on its blood level profile and on the hepatic microsomal drug-metabolizing enzymes in the rat. *Drug Metab Dispos*. 1975 Jul-Aug;3(4):235-44. PMID: 240652.
46. Bahar MA, Nak E, Bos JHJ, Borgsteede SD, Wilffert B. The burden and management of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6)-mediated drug-drug interaction (DDI): co-medication of metoprolol and paroxetine or fluoxetine in the elderly. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Jul;26(7):752-765. doi: 10.1002/pds.4200. Epub 2017 Mar 26. PMID: 28345306.
47. Pelkonen O, Turpeinen M, Hakkola J, Honkakoski P, Hukkanen J, Raunio H. Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: current status. *Arch Toxicol*. 2008 Oct;82(10):667-715. doi: 10.1007/s00204-008-0332-8. Epub 2008 Jul 11. PMID: 18618097.
48. Danielson PB. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. *Curr Drug Metab*. 2002 Dec;3(6):561-97. doi: 10.2174/1389200023337054. PMID: 12369887.
49. Lewis DF. 57 varieties: the human cytochromes P450. *Pharmacogenomics*. 2004 Apr;5(3):305-18. doi: 10.1517/phgs.5.3.305.29827. PMID: 15102545.
50. Tompkins LM, Wallace AD. Mechanisms of cytochrome P450 induction. *J Biochem Mol Toxicol*. 2007;21(4):176-81. doi: 10.1002/jbt.20180. PMID: 17936931.
51. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord*. 2014 Dec;16(4):409-31. doi: 10.1684/epd.2014.0714. PMID: 25515681.
52. Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother*. 2010 Jan;10(1):119-40. doi: 10.1586/ern.09.136. PMID: 20021326.
53. Шушпанова Т.В., Новожеева Т.П., Васильева О.В., Удут В.В. Фермент-индуцирующее действие оригинального антиконвульсанта галодиф – модулирующий временной фактор, перспективы клинического применения при терапии пароксизмальных расстройств. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2023. № 4 (121). С. 61-69. Shushpanova TV, Novozheeva TP, Vasilieva OA, Udut VV. The enzyme-inducing effect of the original anticonvulsant Galodif is a modulating time factor, prospects for clinical use in the treatment of paroxysmal disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2023;4(121):61-69. doi:10.26617/1810-3111-2023-4(121)-61-69 (in Russian).

Поступила в редакцию 16.08.2024

Утверждена к печати 02.12.2024

Шушпанова Тамара Владимировна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, НИИ психического здоровья, ведущий научный сотрудник лаборатории планирования и разработок медицинских технологий, Томский НИИ курортологии и физиотерапии. ORCID iD 0000-0002-9455-0358. SPIN-код РИНЦ 9158-9235. Author ID Scopus 6506299310. ResearcherID J-2817-2017. Author ID РИНЦ 79964.

Куприянова Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела пограничных состояний НИИ психического здоровья. ResearcherID I-9441-2017. ORCID iD 0000-0003-2495-7811. Author ID Scopus 6603689461/57201322290/57201322289. Author ID РИНЦ 551544. SPIN-код РИНЦ 1617-6349. irinakupr@rambler.ru

Мандель Анна Исаевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения аддиктивных состояний, НИИ психического здоровья. ORCID iD 0000-0002-6020-6604. SPIN-код РИНЦ 7428-9823. Author ID Scopus 57197930313. ResearcherID J-1692-2017. Author ID РИНЦ 152393. anna-mandel@mail.ru

Казенных Татьяна Валентиновна, д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ психического здоровья, профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет». ResearcherID J-1673-2017. Author ID Scopus 57195285544. ORCID iD 0000-0002-6253-4644. tvk151@yandex.ru

Новожеева Татьяна Петровна, д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, НИИ психического здоровья. ORCID iD 0000-0003-4218-6723. Author ID Scopus 6603768624. ResearcherID J-2865-2017. Author ID РИНЦ 397290. ntp53@mail.ru

Счастный Евгений Дмитриевич, д.м.н., профессор, руководитель отделения аффективных состояний, НИИ психического здоровья. ORCID iD 0000-0003-2148-297X. Author ID Scopus 57207962881. SPIN-код РИНЦ 6482-2439. ResearcherID S-3674-2016. evgeny.schastnyy@gmail.com

Перчаткина Ольга Эрнстовна, к.м.н., заведующий отделом координации научных исследований НИИ психического здоровья. ResearcherID I-8664-2017. Author ID Scopus 57202383115. ORCID iD 0000-0001-5538-1304. Author ID РИНЦ 629511. SPIN-код РИНЦ 6299-0859. poa@antline.ru

Кисель Наталья Игоревна, к.м.н., психиатр, нарколог, заведующая четвертым клиническим психиатрическим отделением, НИИ психического здоровья. ResearcherID J-2817-2017. SPIN-код РИНЦ 2861-1544, Author ID РИНЦ 974543. tashakisa@yandex.ru

Украинцев Игорь Иванович, к.м.н., ассистент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет». SPIN-код РИНЦ 2500-7022. Author ID РИНЦ 457120. ORCID iD 0000-0001-5112-2188. garik58garik@yandex.ru

Смирнова Ирина Николаевна, д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории планирования и разработок медицинских технологий, Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии. ORCID iD 0000-0002-9010-2419. SPIN-код РИНЦ 1873-9302. Author ID РИНЦ 623803 ResearcherID A-9105-2014. irin-smirnova@yandex.ru

Зайцев Алексей Александрович, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории планирования и разработок медицинских технологий, Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии. ORCID iD 0000-0003-2601-1739. SPIN-код РИНЦ 6306-3645. Author ID РИНЦ 197950. alzay2010@yandex.ru

Селиванов Георгий Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры педагогики и психологии экстремальных ситуаций ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский университет ГПС МЧС России». ORCID iD 0000-0002-8555-3987. ResearcherID AAB-3859-2021. Author ID Scopus 57392711400. Author ID РИНЦ 1034590. SPIN-код РИНЦ 2758-2820. Google Scholar ID jV1zvE4AAAAJ. gergy89selivanov@gmail.com

Васильева Ольга Александровна, к.м.н., доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет». ORCID iD 0000-0002-2882-4533. ResearcherID G-8452-2014. Author ID Scopus 55960919500. SPIN-код РИНЦ 9665-5714 AuthorID РИНЦ 614528. vasiljeva-24@yandex.ru

✉ Шушпанова Тамара Владимировна, shush59@mail.ru

UDC 616.89-008.1:615.214:616-036.8:615:065:615.034

For citation: Shushpanova T.V., Kupriyanova I.E., Mandel A.I., Kazennykh T.V., Novozheeva T.P., Schastnyy E.D., Perchatkina O.E., Kisel N.I., Ukraintsev I.I., Smirnova I.N., Zaitsev A.A., Selivanov G.Yu., Vasilieva O.A. Effect of pharmacotherapy on the pharmacokinetic parameters of the model substrate antipyrine – a test evidence of the processes of xenobiotic elimination in saliva in patients with mental disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2024; 4 (125): 66-81. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4\(125\)-66-81](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-66-81)

Effect of pharmacotherapy on the pharmacokinetic parameters of the model substrate antipyrine – a test evidence of the processes of xenobiotic elimination in saliva in patients with mental disorders

**Shushpanova T.V.^{1,2}, Kupriyanova I.E.¹, Mandel A.I.¹,
Kazennykh T.V.^{1,3}, Novozheeva T.P.¹, Schastnyy E.D.¹,
Perchatkina O.E.¹, Kisel N.I.¹, Ukraintsev I.I.³, Smirnova I.N.²,
Zaitsev A.A.², Selivanov G.Yu.⁴, Vasilieva O.A.³**

¹ *Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation*

² *Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy – branch of “Federal Scientific and Clinical Center
of Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency”
Rosa Luxemburg Street 1, 634009, Tomsk, Russian Federation*

³ *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University”
Moskovsky Trakt 2, 634050, Tomsk, Russian Federation*

⁴ *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “St. Petersburg University
of the State Fire Service of the Ministry of Emergency Situations of Russia”
Moscow Avenue 149, 196105, Saint Petersburg, Russian Federation*

ABSTRACT

Introduction. Medicines (M), including psychotropic drugs, can change the activity of microsomal enzymes of the cytochrome P450-dependent microsomal oxidation system (MOS) of xenobiotics in a patient and lead to a change in the drug level due to drug interference associated with the induction of key MOS enzymes, and to a decrease in the effectiveness of the therapy. The action of psychotropic drugs can largely depend on the rate of their elimination from the body. **Objective:** to evaluate the effect of psychopharmacotherapy of conventionally used psychotropic drugs and the original anticonvulsant halodif (meta-chlorobenzhydryl urea) on the rate of metabolism of the model substrate antipyrine (AP) in saliva from patients with mental disorders. **Materials and Methods.** The study was conducted in the Borderline and Addictive States Departments of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. The study sample included male patients with nonpsychotic mental disorders (n=34) and alcohol dependence (n=36), mean age was 42.73±4.39 years. In accordance with the diagnosis according to ICD-10, patients with nonpsychotic mental disorders were divided into 3 groups: group 1 – adjustment disorder with predominant disturbance of other emotions (F43.23) and adjustment disorder with mixed disturbance of emotions and conduct (F43.25), group 2 – organic emotionally labile (asthenic) disorder due to cerebrovascular disease (F06.61), group 3 – mixed anxiety and depressive disorder (F41.2). Patients with alcohol dependence were diagnosed with alcohol dependence syndrome, currently abstinence during treatment (F10.232) and uncomplicated alcohol withdrawal syndrome (F10.302). The drugs with anxiolytic and normotonic action were administered to patients with nonpsychotic mental disorders: group 1 – alprazolam, group 2 – bromazepam, group 3 – lithium carbonate; the course of therapy was 21 days. The comparison group included 20 healthy volunteers. The influence of the enzyme-inducing action of the anticonvulsant halodif on the PK parameters of AP was assessed in saliva in healthy volunteers and in patients. Determination of the PK parameters of AP as test evidence of the processes of elimination from the body of patients and volunteers was carried out before the administration of the drugs and at the end of therapy at a dose of 10 mg / kg once on an empty stomach. Saliva samples were collected 0.5; 1.0; 2.0; 3.0; 6.0; 12.0; 24.0 hours after antipyrine administration. Antipyrine concentration was determined spectrophotometrically. Pharmacokinetic parameters: half-life (T_{1/2}, h), total clearance (CL_t, ml/min), area under the pharmacokinetic curve (“concentration-time”) (AUC, µg min/ml) were estimated using the Piotrowski method (1986). Statistical data processing was performed using the Statistika 12.0 software package for Windows, nonparametric Kolmogorov-Smirnov λ-goodness-of-fit test. **Results.** Administration of alprazolam to patients of the 1st group at a dose of 0.5-1.5 mg/day for 21 days did not have a significant effect on the PK parameters of AP: T_{1/2}, CL_t, AUC, characterizing the functional state of oxidative metabolism in the patients' bodies. Comparison of the PK parameters of antipyrine during administration of bromazepam at daily doses of 6-12 mg with background values in patients of the 2nd group did not reveal statistically significant differences, which indicated accelerated elimination of antipyrine due to the concomitant therapy. A background decrease in T_{1/2}, an increase in CL_t, a decrease in the concentration-time curve due to the vascular, nootropic and vitamin therapy were found. In patients of the 3rd group, lithium carbonate therapy at a dose of 500-1000 mg did not change the PK parameters of antipyrine elimination. The results of the study indicate that the studied psychotropic drugs in the specified doses have no effect on the activity of the liver MOS in patients of all 3 groups. While the administration of halodif caused the induction of MOS and changed the PK parameters of antipyrine: in healthy volunteers – a 2-fold decrease in T_{1/2}, in patients with alcohol dependence – a significant 5-fold decrease in T_{1/2}, an increase in CL_t, a decrease in AUC, which indicates accelerated elimination of antipyrine from the saliva of the subjects. **Conclusion.** Psychopharmacotherapy with the administration of alprazolam, bromazepam, lithium carbonate in the specified therapeutic doses did not cause a significant effect on the PK of antipyrine, a test evidence of xenobiotic elimination processes in patients with mental disorders, and indicates the absence of drug pharmacokinetic interference. Halodif had a stimulating effect on the induction of liver MOS in patients and volunteers, significantly changing the PK parameters of antipyrine elimination.

Keywords: mental disorders, alcohol, alprazolam, bromazepam, lithium carbonate, halodif, biotransformation, pharmacokinetics, antipyrine, liver, xenobiotic, cytochrome P450, microsomal system.

Received August 16, 2024

Accepted December 02, 2024

Shushpanova Tamara V., Cand. Sc. (Medicine), lead researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; lead researcher, Laboratory of Planning and Development of Medical Technologies, Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9455-0358. SPIN-code RSCI 9158-9235. Author ID Scopus 6506299310. ResearcherID J-2817-2017. Author ID RSCI 79964.

Kupriyanova Irina E., D. Sc. (Medicine), Professor, lead researcher of the Borderline States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ResearcherID I-9441-2017. ORCID iD 0000-0003-2495-7811. Author ID Scopus 6603689461/57201322290/57201322289. Author ID RSCI 551544. SPIN-code RSCI 1617-6349. irinakupr@rambler.ru

Mandel Anna I., D. Sc. (Medicine), Professor, lead researcher, Addictive States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID iD 0000-0002-6020-6604. SPIN-code RSCI 7428-9823. Author ID Scopus 57197930313. ResearcherID J-1692-2017. Author ID RSCI 152393. anna-mandel@mail.ru

Kazennykh Tatyana V., D. Sc. (Medicine), deputy director for Scientific and Medical Work, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University", Tomsk, Russian Federation. ResearcherID J-1673-2017. Author ID Scopus 57195285544. ORCID iD 0000-0002-6253-4644. tvk151@yandex.ru

Novozheeva Tatiana P., D. Sc. (Biology), lead researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-4218-6723. Author ID Scopus 6603768624. ResearcherID J-2865-2017. Author ID RSCI 397290. ntp53@mail.ru

Schastnyy Evgeniy D., D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Department of Affective States, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2148-297X. Author ID Scopus 57207962881. SPIN-code RSCI 6482-2439. ResearcherID S-3674-2016. evgeny.schastnyy@gmail.com

Perchatkina Olga E., Cand. Sc. (Medicine), head of the Research Coordination Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID I-8664-2017. Author ID Scopus 57202383115. ORCID iD 0000-0001-5538-1304. Author ID RSCI 629511. SPIN-code RSCI 6299-0859. poa@antline.ru

Kisel Natalia I., Cand. Sc. (Medicine), psychiatrist, addiction specialist, head of the fourth clinical psychiatric unit, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID J-2817-2017. SPIN-code RSCI 2861-1544. Author ID RSCI 974543. tashakisa@yandex.ru

Ukraitsev Igor I., Cand. Sc. (Medicine), assistant of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University", Tomsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 2500-7022. Author ID RSCI 457120. ORCID iD 0000-0001-5112-2188. garik58garik@yandex.ru

Smirnova Irina N., D. Sc. (Medicine), chief researcher, Laboratory of Planning and Development of Medical Technologies, Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy – branch "Federal Scientific and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency", Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9010-2419. SPIN-code RSCI 1873-9302. Author ID RSCI 623803 ResearcherID A-9105-2014. irin-smirnova@yandex.ru

Zaitsev Alexey A., Cand. Sc. (Medicine), lead researcher, Laboratory of Planning and Development of Medical Technologies, Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy – branch "Federal Scientific and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency". ORCID iD 0000-0003-2601-1739. SPIN-code RSCI 6306-3645. Author ID RSCI 197950. alzay2010@yandex.ru

Selivanov Georgy Yu., Cand. Sc. (Medicine), associate professor of the Department of Pedagogy and Psychology of Extreme Situations, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "St. Petersburg University of the State Fire Service of the Ministry of Emergency Situations of Russia", Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8555-3987. ResearcherID AAB-3859-2021. Author ID Scopus 57392711400. Author ID РИИЦ 1034590. SPIN-code RSCI 2758-2820. Google Scholar ID jV1zvE4AAAAJ. gergy89selivanov@gmail.com

Vasilieva Olga A., Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a course of clinical laboratory diagnostics, Associate Professor of the Department of Pathophysiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University", Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2882-4533. ResearcherID G-8452-2014. Author ID Scopus 55960919500. SPIN-code RSCI 9665-5714 AuthorID RSCI 614528. vasiljeva-24@yandex.ru

✉ Shushpanova Tamara V., shush59@mail.ru