



Ефективність аналогів регуляторних пептидів у лікуванні розладу адаптації

Вербенко Г.¹, Вербенко В.¹

¹ДУ "Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України"

Анотація

Актуальність. Адаптаційні розлади є одними з найбільш поширених психічних розладів у сучасному суспільстві. Враховуючи соціально-економічну ситуацію в Україні в даний час, майже у 50% населення є симптоми не психотичних розладів нервової системи і це число має тенденцію до збільшення. Індивідуальні фактори ризику особливо важливі для розвитку розладу адаптації. Це досвід значного стресу в дитинстві, проблеми психічного здоров'я в анамнезі, череда складних життєвих обставин та інше. Патогенетичні підходи до терапії даних розладів не є повністю вирішеними. Комплексна нейрометаболічна, анксиолітична, психостимулююча дія синтетичного аналога регулюючого пептиду тафцину дозволяє застосовувати його при терапії психогенних адаптаційних розладів.

Методи. Вивчено клінічні прояви адаптаційних розладів в різних вікових групах - 21-34 років (153 людини), 35-50 років (257 осіб), 51-65 років (167 осіб), за допомогою використання опитувальника стану здоров'я та анкети стійкості до стресу.

Результати. Продемонстровано поширеність зниження стресової стійкості та суб'єктивне погіршення здоров'я у всіх вікових групах зі збільшенням до 50,9% у віковій групі 51-65 років. Вивчено ефективність та особливості анксиолітичного, стрес-захисного ефекту синтезованого аналога ендогенного пептиду тафцину (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) - в лікуванні 30 хворих на розлад адаптації.

Висновки. Застосування регулюючого пептиду має коригувальний вплив на соматичні та психічні симптоми розладу адаптації.

Ключові слова: адаптаційний розлад, діагностика, терапія, регуляторні пептиди

1 Актуальність

Розлади адаптації є одними з найпоширеніших психічних порушень. Вважається, що в Україні в даний час практично більш ніж у 50% населення спостерігаються

симптоми розладів нервової системи і не психотичних порушень, і ця кількість має тенденцію до зростання. Значущі для особистості стресові життєві події, навіть короточасні, впливають як на психічне, так і на фізичне здоров'я людини. Величезне значення мають інди-

відуальні фактори ризику розвитку розладів адаптації - досвід перенесеного значного стресу в дитинстві, проблеми з психічним здоров'ям в анамнезі, виникнення декількох важких життєвих обставин в один час.

Найбільш значущим є поєднання чинників, таких як наявність провокуючих агентів (особисто значущі види стресових життєвих подій), стрес-уразливість людини; постійні особистісні труднощі вкупі з «негативними» соціальними і психосоціальними факторами уразливості (низька самооцінка, самозвинувачення, песимізм) [2]. Слід відмітити, що важким для діагностики є нечіткий розподіл між різними проявами розладів адаптації і нормальними адаптивними реакціями [3]. В зв'язку з цим якісні діагностика і лікування розладів адаптації є надзвичайно актуальними.

Класифікація МКХ-10 вказує на те, що схильність або індивідуальна вразливість особистості грають велику роль на початку саме клінічних проявів розладів адаптації, більш ніж при інших захворюваннях одного і того ж кластеру (невротичні синдроми, депресивні реакції та інше). Це є свого роду «синдромом стресової уразливості», який перешкоджає соціальному або професійному функціонуванню.

У діагностичній і статистичній класифікації Американської психіатричної асоціації (DSM-5) [5] в розділі «Порушення, пов'язані з травмою і стресовим розладом» такого роду симптоми об'єднані з тривожними розладами, яким передують травматична подія, також чітко виділено критерії травматичної події. Особлива увага приділяється сексуальному насильству. Розлади адаптації визначено як масив синдромів стресової відповіді, які виникають у зв'язку з тривожною подією.

Діагностичні критерії DSM-5: Емоційні або поведінкові симптоми розвиваються у відповідь на ідентифікований стрес, або протягом 3 місяців після початку стресу (-ів). Симптоми клінічно значимі, про що свідчить одне або обидва з наступного: (1) виражений розлад, якій не відповідає тяжкості або інтенсивності стресора, навіть при зовнішньому контексті і культуральних факторах, які можуть впливати на серйозність симптомів та подання; і (2) значне погіршення в соціальних, професійних або інших областях функціонування. Порушення, пов'язане зі стресом, не відповідає критеріям іншого психічного розладу і не є просто загостренням раніше існуючого психічного розладу. Симптоми не уявля-

ють собою нормальну втрату. Після припинення стресора (або його наслідків) симптоми зберігаються не більше ніж на 6 місяців [5], [6]. Симптоми можуть включати: почуття смутку, безнадійності або відсутність насолоди речами, які раніше приносили задоволення; частий плач; почуття занепокоєння, нервозності, стресу; проблеми зі сном; відсутність апетиту, концентрації уваги; почуття перевантаженості; труднощі в повсякденній діяльності; відчуття відсутності соціальної підтримки; уникнення важливих речей (таких як робота або оплата рахунків); суїцидальні думки або поведінка. Постійні або хронічні розлади адаптації можуть тривати більше 6 місяців, особливо якщо стресор триває, наприклад, безробіття. У багатьох публікаціях зазначається, що розлади адаптації найбільш часто (до 37%) спостерігаються в установах первинної медико-санітарної допомоги [8] і в 5-21% в амбулаторній психіатричній практиці. Висока коморбідність даних розладів з депресією, тривогою, змішаними тривожно-депресивними станами, порушеннями поведінки, зловживанням психоактивними речовинами. Патологічними механізмами розладів адаптації є порушення активності моноамінових нейротрансмітерів, гормонів та інших нейромодуляторів, що впливають на кілька областей мозку і на різні органи системи [16]. Надмірно високі або низькі рівні "гормонів стресу" глюкокортикоїдів призводять до атрофії нейронів, особливо в гіпокампі, мигдалині і префронтальній корі, «негативно» впливаючи на обсяг мозку в різні вікові періоди (Lupien et al., 2009). Порушення активації префронтальної кори викликають дефіцит префронтальної кортикальної функції і аномалії обміну мезокортикального дофаміну, що призводить до патологічної активації мигдалин, гіпокампу, аномальної активації локус сегулеус, що призводить до збільшення виділення норадреналіну, вдруге впливаючому на вироблення глюкокортикоїдів, що приводить до подальшого пошкодження нейронів гіпокампу, порушень обміну серотоніну, енкефалінів, глутамату і ін. і сприяє розвитку психічних і поведінкових розладів [17]. В той же час, зниження впливу префронтальної кори на підкіркові реакції потенціює розвиток нових реакцій стресу, впливає на специфіку поведінки особистості, включаючи сон, імпульсивність або ізоляцію, вегетативні автономні реакції, рух, чутливість до болю, інші соматичні симптоми. Будь-який з цих симптомів може бути обумовлений неконтрольованими або надмірними реакціями на стрес. Наприклад, втрата кон-

тролю над суїцидальними думками може бути пов'язана зі зменшенням доступності серотоніну і підвищенням активності рецепторів серотоніну-2A [18]. Вивчено сироваткові рівні біологічних маркерів окисного стресу [19]. Виявлено біомаркери, які передбачають пряму роль окислювального стресу в порушеннях регуляції. У той же час до кінця не вивченими залишаються патогенетичні підходи до терапії розладів адаптації [16], [20]. Вивчено призначення антидепресантів при терапії розладів адаптації [16], [20], виявлено надмірне використання різних класів антидепресантів, в тому числі трициклічних антидепресантів, без урахування концепції обмежень за часом перебігу розладів адаптації. Ретроспективний аналіз, спрямований на оцінку ефективності антидепресантів у пацієнтів з розладами адаптації, не продемонстрував жодної різниці в клінічній відповіді на будь-який конкретний антидепресант. Основна статистична різниця полягала в частоті відповідей, коли пацієнти з діагнозом розладів адаптації в два рази частіше реагували на стандартне лікування антидепресантами (приблизно в 70% випадків), ніж пацієнти з діагнозом депресії. Було виявлено, що кожен антидепресант більш ефективний, ніж інший агент при лікуванні розладів адаптації, в той же час комбінації препаратів збільшували ризик можливих побічних явищ [21]. Наявність суїцидального ризику у пацієнтів з діагнозом розладів адаптації вимагає вибору найбільш безпечного лікування. Сучасна, патогенетична терапія розладів адаптації повинна бути заснована на нейромедіаторних чинниках і урахуванням, перш за все, безпеки лікарських засобів. У цьому аспекті, на наш погляд, перспективним є використання нових видів біологічної терапії, наприклад, аналогів регуляторних препаратів. Регуляторні пептиди мають широку біологічну активність, що має величезне значення в координації функцій організму, завдяки нейроендокринним, імунологічним, клітинним і молекулярним взаємодіям [23]. Регуляторні пептиди є спорідненими організму ендогенними сполуками, що зв'язують основні біохімічні системи організму і опосередковують реактивність організму щодо різних зовнішніх факторів. Ефективність і значимість регуляторних пептидів зростає при впливі негативних чинників навколишнього середовища [24]. Перевагою пептидних препаратів є низька ймовірність токсичності при введенні навіть у великих дозах, тому що продуктами їх метаболізму є природні амінокислоти, що виконують гомеостатичні функції. Це істотно зни-

жує ймовірність розвитку побічних ефектів. Найбільш перспективним у терапії розладів адаптації є гептапептид, що має анксиолітичну і стабілізуючу активність - синтезований аналог ендогенного регулятора імунітету тафтцину - селанк (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro -Gly-Pro). Він має оригінальний механізм нейроспецифічної дії на центральну нервову систему, впливає на обмін моноамінів в емоціогенних структурах мозку (гіпоталамус, дієнцефалон, кора півкуль головного мозку), активність мозкових ферментів, таких як тірозін- і тріптофангідроксилаза [25]. Анксиолітична і антидепресивна дія селанку пов'язана з регулюванням на рівні геному синтезу і метаболізму норадреналіну, серотоніну і енкефалінів. Це стабілізує процеси збудження і гальмування в головному мозку і підвищує стійкість нейронів кори головного мозку до функціональних навантажень високої інтенсивності [26]. Таким чином, загальний вплив регуляторного пептиду демонструє нейрометаболічну, анксиолітичну, психостимулюючу, протиастенічну дію і нормалізує показники психічної активності [27], що дозволяє його застосовувати в терапії психогенних розладів адаптації.

2 Матеріали і методи дослідження

Вивчено поширеність розладів адаптації серед осіб у віці від 21 до 65 років, оглянутих при проходженні профілактичних оглядів. Опитування проводилося з використанням Опитувальника стану здоров'я (PHQ) [28], [29] і Експрес-діагностики стану стресу (ДСС) (К. Шрайнер, 1993). Учасники опитування були розділені на вікові категорії 21-34 років (153 особи), 35-50 років (257 осіб), 51-65 років (167 осіб). Проведено дослідження ефективності регуляторного пептидного препарату у 15 пацієнтів - основна група (ОГ), які пред'являли скарги на відчуття неспокою, або стресу, пов'язаного з роботою або сімейними проблемами; проблеми зі сном; почуття перевантаженості; труднощі в повсякденній діяльності. Кожен пацієнт був поінформований про мету і завдання дослідження, особливості прийому препарату, можливі побічні ефекти терапії і підписав інформовану згоду. Групу контролю (ГК) склали 15 учасників, які були включені в період спостереження - 28 днів і не отримували жодної медикаментозної терапії. Групи були порівнянні по всіх досліджуваних параметрах. Психотерапія, інші медикаментозні і не медикаментозні методи тера-

пії не використовувалися. Клінічне обстеження включало дослідження об'єктивного соматичного та психічного стану, фізіологічні показники. Для уточнення характеру і вираженості порушень психоемоційного статусу використовувався опитувальник за станом здоров'я PHQ [29]. Експрес-діагностика стану стресу проводилася за опитувальником ДСС (К. Шрайнер, 1993) Параметри ефективності оцінювалися на проміжному і заключному візиті в порівнянні з початковим станом. Оцінка безпеки терапії проводилася на підставі реєстрації небажаних явищ, аналізу скарг і суб'єктивних симптомів, ступеню їх вираженості. Статистична обробка результатів проводилася з застосуванням пакетів прикладних програм MS Excel, Statistica 6.

3 Результати дослідження

Результати загального обстеження виявили наступні особливості в різних вікових групах. Так, порушення регуляції в стресових ситуаціях були виявлені у 31,4% учасників групи 21-34 роки, 44,0% учасників віком 35-50 років і у 50,9% у віковій групі 51-65 років, що демонструє порушення стресостійкості пов'язані з віком (Табл.1.).

Як представлено в таблиці 1, високий рівень регуляції в стресових ситуаціях мав тенденцію до зниження в старшій віковій групі.

Аналіз даних клінічного обстеження, психоемоційного стану та результатів опитувальника за станом здоров'я PHQ дозволив провести оцінку наявності соматичних симптомів, особливостей харчування, ставлення до вживання алкоголю в досліджуваних вікових групах. Результати скринінгу за даними опитувальника стану здоров'я PHQ представлені в таблиці 2.

Не дивлячись на відсутність скарг на момент опитування, згідно з отриманими даними - протягом останніх трьох тижнів у 31,4% учасників (вікова група 21-34 роки), у 23,3% учасників віком 35-50 років і у 50,9% (вікова група 51-65 років), відзначено наявність соматичних (переважно больових) симптомів з частотою, що відповідає високій вираженості. Вживали алкоголь більше двох разів на тиждень з метою зняття напруги, заспокоєння, і з інших причин за останні три тижні - 34,6% учасників у віковій групі 21-34 роки, 43,6% учасників віком 35-50 років і 50,9% у віковій групі 51-65 років. Порушень харчування не спостерігалось лише у 34,6% учасників (вікова

група 21-34 роки), у 22,2% учасників віком 35-50 років і у 27,5% (вікова група 51-65 років). Решта відзначали, що мають порушення прийому їжі (переїдання та інше).

Результати даного дослідження продемонстрували поширеність зниження стресостійкості і суб'єктивне погіршення стану здоров'я у всіх вікових групах зі збільшенням до 50,9% у віковій групі 51-65 років. Отримані дані можна порівняти з міжнародними дослідженнями [3], [7]-8, 22, 30. Ці дослідження підкреслюють важливість оцінки стану пацієнтів з симптомами розладів адаптації та вибір найбільш безпечної терапії.

Проведено вивчення ефективності дії синтезованого аналога ендогенного пептиду тафтцину (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) при терапії симптомів розладів адаптації. Результати дослідження представлені в таблиці 3.

Як представлено в таблиці 3, групи були порівнянні з початковим станом. У процесі терапії аналогом ендогенного пептиду тафтцину статистично значущими (при $p < 0,05$) виявилися зміни симптомів в основній групі як в порівнянні з вхідним станом, так і в порівнянні з групою контролю. У групі контролю в свою чергу, в процесі спостереження відзначалося не тільки збереження вхідної симптоматики, але і відзначена тенденція до збільшення переїдання і набору маси тіла (Табл. 3). Середній бал вживання алкоголю в групі контролю склав $1,3 \pm 0,4$. Через 4 тижні спостереження, кількість осіб, що вживали алкоголь, не змінилася, але збільшилася частота вживання алкоголю і середній бал до $1,5 \pm 0,4$ (Табл. 3). Через 2 тижні після припинення терапії регуляторним пептидом (аналог ендогенного пептиду тафтцину), зберігалися позитивні ефекти щодо корекції симптомів розладу адаптації в основній групі (Табл. 3). Згідно з отриманими даними, синтезований аналог ендогенного пептиду тафтцину, продемонстрував позитивну активність в регуляції емоційно залежних станів, в тому числі, корекцію симптомів розладів адаптації та виражений посттерапевтичний ефект. Дослідження підтвердило існуючі показання для даного регуляторного пептиду, які включають профілактику ускладнень і відновлення після психоемоційного стресу, профілактику і реабілітацію хронічної втоми, поліпшення загальної працездатності, адаптацію організму до впливу високих інформаційних і екстремальних навантажень, невропатичний больовий синдром.

4 Висновки

1. Наявність у синтезованого аналога ендogenousного пептиду тафтцину нормалізуючого впливу на актив-

Табл. 1: Показники регуляції в стресових ситуаціях в різних вікових групах.

Параметри / групи	21-34 років, N=153	35-50 років, N=257	51-65 років, N=167
Порушення регуляції в стресових ситуаціях	48 (31,4%)	113 (44,0%)	85 (50,9%)
Середній рівень регуляції в стресових ситуаціях	53 (34,6%)	85 (33,1%)	46 (27,5%)
Високий рівень регуляції в стресових ситуаціях	52 (34,0%)	59 (22,9%)	36 (21,6%)

Табл. 2: Показники стану здоров'я в різних вікових групах.

Параметри / групи	21-34 років, N=153	35-50 років, N=257	51-65 років, N=167
Слабка вираженість соматичних симптомів	52 (34,0%)	89 (34,6%)	36 (21,6%)
Середня вираженість соматичних симптомів	53 (34,6%)	108 (42,1%)	46 (27,5%)
Висока вираженість соматичних симптомів	48 (31,4%)	60 (23,3%)	85 (50,9%)
Відсутність вживання алкоголю	52 (34,0%)	57 (22,2%)	36 (21,6%)
Вживання алкоголю	48 (31,4%)	88 (34,2%)	46 (27,5%)
Зловживання алкоголю	53 (34,6%)	112 (43,6%)	85 (50,9%)
Відсутність порушень харчування	53 (34,6%)	57 (22,2%)	46 (27,5%)
Переїдання	52 (34,0%)	112 (43,6%)	85 (50,9%)
Висока вираженість порушень харчування	48 (31,4%)	88 (34,2%)	36 (21,6%)

Табл. 3: Ефективність терапії синтезованим аналогом ендogenousного пептиду в досліджуваних групах.

Симптоми	Рівень оцінки	Початковий стан		14 днів		28 днів	
		ОГ	ГК	ОГ	ГК	ОГ	ГК
Соматичні симптоми (больові)	Групова оцінка (середній бал)	5,1±1,0	3,6±0,8	1,9±0,6*	-	1,2±0,5*/**	3,6±0,8
	Поширеність симптому в групі	100%	100%	80%	-	73%	100%
Порушення харчування	Групова оцінка (середній бал)	2,3±0,8	2,7±0,7	0,1±0,1	-	0,1±0,1*/**	3,4±0,6*
	Поширеність симптому в групі	73%	93%	13%	-	13%	100%
Вживання алкоголю	Групова оцінка (середній бал)	1,3±0,4	1,3±0,4	0,3±0,1	-	0,3±0,1*/**	1,5±0,4
	Поширеність симптому в групі	80%	73%	13%	-	13%	80%

*Примітки: *) достовірні зрушення при $p < 0,05$ у порівнянні з початковим станом; **) достовірні зрушення при $p < 0,05$ у порівнянні з ГК.

ність основних нейромедіаторних систем головного мозку відзначає пластичність його фармакологічних і терапевтичних ефектів.

2. Виявлено коригуючу дію на соматичні і психічні симптоми розладу адаптації даного аналогу регуляторних пептидів.
3. Терапевтична мета застосування синтезованого аналогу регуляторного пептиду тафтцину пов'язана зі збереженням психоемоційного здоров'я людини, що зумовлює його роль не тільки в якості терапевтичного, а й профілактичного засобу.

Література

- [1] Paykel E. S. Scaling Of Life Events / E. S. Paykel, B. A. Perusoff, E. H. Uhlenhuth // Archives Of General Psychiatry. - 1971. - V. 25, I. 4. - P. 340-347.
- [2] Brain metabolic changes associated with predisposition to onset of major depressive disorder and adjustment disorder in cancer patients – A preliminary PET study / H. Kumano, I. Ida, A. Oshima [et al.] // J Psychiatr Res. - 2007. - V. 41, I. 7. - P. 591-599.
- [3] Frank J. Adjustment Disorders / J. Frank, D. Bienenfeld // Medscape. - 2016. - V. 11. - 2192631.
- [4] Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. / American Psychiatric Association. - Washington: American Psychiatric Publishing, 2013.
- [5] Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. / American Psychiatric Association. - Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
- [6] Klassifikatsiya psikhicheskikh i povedencheskikh rasstroystv (МКБ-10): Klinicheskiye opisaniya i ukazaniya po diagnostike / World Health Organization. - Kiyev: Fakt, 1999.
- [7] Despland J. N. Clinical relevance of adjustment disorder in DSM-III-4 and DSM-IV / J. N. Despland, L. Monod, F. Ferrero // Compr Psychiatry. - 1995. - V. 36, I. 6. - P. 454-460.
- [8] Casey P. Adjustment disorder: epidemiology, diagnosis and treatment / P. Casey // CNS Drugs. - 2009. - V. 23, I. 11. - P. 927-938.
- [9] Mindfulness group therapy in primary care patients with depression, anxiety and stress and adjustment disorders: randomised controlled trial / J. Sundquist, Å. Lilja, K. Palmér [et al.] // Br J Psychiatry. - 2015. - V. 206, I. 2. - P. 128-135.
- [10] Attachment insecurity and psychological resources associated with adjustment disorders / A. M. Ponizovsky, K. Levov, Y. Schultz [et al.] // Am J Orthopsychiatry. - 2011. - V. 81, I. 2. - P. 265-276.
- [11] Casey P. Adjustment disorders: the state of the art / P. Casey, S. Bailey // World Psychiatry. - 2011. - V. 10, I. 2. - P. 11-18.
- [12] Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies / A. J. Mitchell, M. Chan, H. Bhatti [et al.] // Lancet Oncol. - 2011. - V. 12, I. 2. - P. 160-174.
- [13] The association between adjustment disorder diagnosed at psychiatric treatment facilities and completed suicide / J. L. Gradus, P. Qin, A. K. Lincoln [et al.] // Clin Epidemiol. - 2010. - V. 9, I. 8. - P. 23-28.
- [14] Greenberg W. M. Adjustment disorder as an admission diagnosis / W. M. Greenberg, D. N. Rosenfeld, E. A. Ortega // Am J Psychiatry. - 1995. - V. 152, I. 3. - P. 459-461.
- [15] Al-Turkait F. A. Post-traumatic stress disorder among wives of Kuwaiti veterans of the first Gulf War / F. A. Al-Turkait, J. U. Ohaeri // J Anxiety Disord. - 2008. - V. 22, I. 1. - P. 18-31.
- [16] Pharmacological interventions for adjustment disorders in adults / P. Casey, D. Pillay, L. Wilson [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. - 2013. - I. 6. - CD010530.
- [17] Verbenko V. A. Printsipy formirovaniya neyrokognitivnykh narusheniy pri rasstroystvakh affektivnogo spektra / V. A. Verbenko, G. N. Verbenko // Arkhiv psikhiatrii. - 2013. - V. 19, I. 1. - P. 65-72.

- [18] Upregulation of the platelet Serotonin2A receptor and low blood serotonin in suicidal psychiatric patients / M. L. Rao, B. Hawellek, A. Papassotiropoulos [et al.] // *Neuropsychobiology*. - 1998. - V. 38, I. 2. - P. 84-89.
- [19] Serum levels of carbonylated and nitrosylated proteins in mobbing victims with workplace adjustment disorders / R. o. s. a. . A. E. Di, S. Gangemi, M. Cristani [et al.] // *Biol Psychol*. - 2009. - V. 82, I. 3. - P. 308-311.
- [20] Stahl S. M. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications* / S. M. Stahl. - Cambridge; New York: Cambridge University Press, 2008.
- [21] Comparative study of the efficacy and safety of trazodone versus clorazepate in the treatment of adjustment disorders in cancer patients: a pilot study / D. Razavi, N. Kormoss, A. Collard [et al.] // *J Int Med Res*. - 1999. - V. 27, I. 6. - P. 264-272.
- [22] Adjustment Disorder: epidemiology, diagnosis and treatment / M. G. Carta, M. Balestrieri, A. Murru [et al.] // *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. - 2009. - V. 5. - P. 15.
- [23] Ingibiruyushchiy effekt selanka na aktivnost enkefalinogradiruyushchikh fermentov kak odin iz vozmozhnykh mekhanizmov ego anksioliticheskogo deystviya / A. A. Zozulya, N. V. Kost, O. Y. Sokolov [et al.] // *Byul Eksp Biol Med*. - 2001. - V. 131, I. 4. - P. 376-378.
- [24] Ashmarin I. P. *Biokhimiya mozga* / I. P. Ashmarin, P. V. Stukalov, N. D. Eshchenko. - Sankt-Peterburg: Izd-vo S-Peterburgskogo universiteta, 1999.
- [25] Zozulya A. A. Effektivnost i vozmozhnyye mekhanizmy deystviya novogo peptidnogo anksiolitika Selanka pri terapii generalizovannogo trevozhnogo rasstroystva i nevrastenii / A. A. Zozulya, G. G. Neznamov, T. S. Syunyakov // *Zhurn nevrologii i psikiatrii im SS Korsakova*. - 2008. - V. 108, I. 4. - P. 38-49.
- [26] Rezultaty kliniko-farmakologicheskogo issledovaniya peptidnogo preparata Selank v kachestve anksioliticheskogo sredstva / M. M. Kozlovskaya, G. G. Neznamov, E. S. Teleshova [et al.] // *Sotsialnaya i klinicheskaya psikiatriya*. - 2003. - V. 4. - P. 28-36.
- [27] Lalayan T. Selank v lechenii bolevogo sindroma v poyasnichno-kresttsovom otdele pozvonochnika / T. Lalayan, N. Korzhavina // *Farmakologiya*. - 2014. - V. 9. - P. 31.
- [28] Spitzer R. L. Validation and utility of a self-report version of PRIMEMD - The PHQ primary care study / R. L. Spitzer, K. Kroenke, J. B. W. Williams // *JAMA*. - 1999. - V. 282. - P. 1737-1744.
- [29] Validity and utility of the PRIMEMD Patient Health Questionnaire in assessment of 3000 obstetric-gynecologic patients: The PRIME-MD Patient Health Questionnaire Obstetrics Gynecology Study / R. L. Spitzer, J. B. W. Williams, K. Kroenke [et al.] // *Amer J Obstet Gynecol*. - 2000. - V. 183. - P. 759-769.
- [30] Adjustment disorders, posttraumatic stress disorder, and depressive disorders in old age: findings from a community survey / A. Maercker, S. Forstmeier, A. Enzler [et al.] // *Compr Psychiatry*. - 2008. - V. 49, I. 2. - P. 113-120.