

42. Soontrapornchai P. Comparison of open and laparoscopic secure placement of peritoneal dialysis catheters / Soontrapornchai P., Simapatanapong T. // Surg. Endosc. Jan.-2005.-Vol.19.-N21.-P.137-139.
43. Zucker K. A., Flowers J. L., Bailey R. W. et al. Laparoscopic management of acute cholecystitis // American Journal of Surgery. - 1993. Vol. 165. P. 508-514.

УДК 616.37-002-036.12:616.89-008.19]-08-05

© Г.Р. Зарипова, Ю.А. Гарипова, Ф.А. Зарудий, В.Л. Юлдашев, 2010

Г.Р. Зарипова, Ю.А. Гарипова, Ф.А. Зарудий, В.Л. Юлдашев
**СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ
 КОРРЕКЦИИ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ**

ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа

Обзор посвящен проблеме пограничных психосоматических расстройств у пациентов общего соматического профиля, вопросам патогенеза и частоты встречаемости психосоматозов в общей медицинской сети. В обзоре также обсуждаются возможности фармакологической коррекции психосоматических нарушений с помощью различных групп психотропных препаратов и проблема комплаенса в терапии психосоматических расстройств.

Ключевые слова: психосоматические расстройства, депрессия, антидепрессанты.

G.R. Zaripova, J.A. Garipova, F.S. Zarudij, V.L. Yuldashev
**CONTEMPORARY STATE OF PROBLEM OF PHARMACEUTICAL CORRECTION
 IN PSYCHOSOMATIC DISORDERS**

The review is devoted to the problem of frontier psychosomatal disorders in somatic patients, pathogenesis and frequency of their occurrence in the internal medicine. The ways of pharmacological correction of psychosomatal disorders and the problem of compliance are also discussed in these review.

Key words: psychosomatal disorders, depression, antidepressants.

Современное состояние проблемы фармакотерапевтической коррекции психосоматических расстройств. К одной из наиболее стремительно развивающихся областей клинической и социальной медицины относится пограничная психиатрия. Об этом свидетельствует и тот факт, что увеличение числа лиц с невротическими и психосоматическими нарушениями наблюдается прежде всего в развитых странах [1]. Тревожно - депрессивные расстройства – часто встречающаяся пограничная психоневрологическая патология. Согласно данным современной статистики, патологическая тревога выявляется в 20-25% случаев, а среди пациентов, обращающихся к неврологам и терапевтам в поликлинике – в 30-40% . [16,29]. В подавляющем большинстве случаев характерна коморбидность тревоги и депрессии. С другой стороны у 75% пациентов с тревожными расстройствами, особенно у лиц пожилого возраста, выявляются признаки сопутствующей депрессии [28]. Коморбидность тревоги и депрессии находит свое клиническое проявление в общих соматовегетативных признаках, таких как нарушение сна, изменение аппетита, неспецифические жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта,

трудности концентрации внимания, раздражительность, повышенная истощаемость, усталость [23,33].

Наличие различных научно - теоретических подходов к классификации психосоматических расстройств значительно затрудняет их диагностику в общетерапевтической практике. Так некоторые исследователи слишком широко раздвигают рамки «психосоматических расстройств», включая в это понятие все психические реакции, так или иначе связанные с соматическим страданием [2,13,20,21,24,44].

Понятие «психосоматические расстройства» в обобщенном виде представляет собой группу болезненных состояний, возникающих при взаимодействии соматических и психических патогенных факторов [9,6,18]. Наиболее четкая классификация психосоматических расстройств разработана Смулевичем А.Б., который выделяет понятие «психосоматические заболевания», т.е. нозологии, соматические проявления которых, такие, как манифестация заболевания или его обострение психогенно провоцируется, либо их течение усугубляется под воздействием психотравмирующих ситуаций [19]. На сегодняшний день в литературных источниках рассматриваются,

так называемые, «классические психосоматические заболевания», такие как эссенциальная гипертония, тиреотоксикоз, ревматоидный артрит, нейродерматит, бронхиальная астма, неспецифический язвенный колит, язвенная болезнь, сахарном диабете и хроническом панкреатит [18,13,26]. В рамках психосоматических расстройств заслуживает внимания термин «соматизированные» или «соматоформные» расстройства, приобретающий все большее значение в современных социальных условиях [4,35,43,7]. Широкое распространение среди отечественных авторов получила концепция «соматизированной депрессии», основанная на утверждении о том, что психосоматические расстройства есть разновидность маскированной депрессии [22]. Согласно точке зрения Анохина П.К., психосоматическое расстройство представляет собой не что иное, как результат трансформации тревоги и депрессии в вегетативно - соматические нарушения [3].

По вопросам патогенеза пограничных психических расстройств, сопряженных с соматической патологией в современной литературе рассматривается несколько вариантов развития событий. Согласно некоторым данным, ключевая роль в этом принадлежит ГАМК - эргической системе. Именно нарушения ГАМК - зависимых процессов в ЦНС опосредуют дисфункцию серотонин-, катехоламин-, и пептидэргических систем, предопределяя тем самым развитие нарушений адаптации, вызванных тревожным расстройством [23, 33].

Исследования нейробиологического субстрата пограничных психосоматических расстройств преимущественно направлены на изучение норадренергической, ГАМК-эргической и серотонинэргической нейротрансмиттерных систем. Роль главных модуляторов функционального состояния ЦНС отводится 5-НТ нейронам в ядрах шва среднего мозга, которые оказывают влияние на широкий спектр функций ЦНС, включая аффективное состояние, тревогу, импульсивность, агрессивность [1].

Доминирующая на сегодняшний день серотонинэргическая теория депрессии играет по мнению Т. В. Завалиной не последнюю роль и в активности противоболевых систем мозга, так как именно этот медиатор потенцирует ноциальный эффект брадикинина. Для понимания механизмов психосоматических расстройств это имеет важное значение, так как хронический болевой синдром согласно клиническим наблюдениям значительно спо-

собствует возникновению или усилению уже имеющихся эмоционально-личностных нарушений [12]. Эти данные согласуются с моноаминовой теорией депрессии, согласно которой, формирование депрессии происходит в условиях дефицита норадреналина и серотонина [11]. По версии же Ф.Б. Березина первичным в цепочке «соматика – депрессия» все же являются депрессивные расстройства. В качестве нейрофизиологического субстрата психофизиологического регулирования интегративных церебральных систем выступают структуры лимбико-гипоталаморетикулярного комплекса в тесном взаимодействии с фронтальной корой [5].

В терапии пограничных психосоматических расстройств применяются препараты практически всех классов психотропных средств, в основном транквилизаторы и все чаще в последнее время антидепрессанты. Применение транквилизаторов, по мнению некоторых авторов, позволяет добиться быстрого, но непродолжительного анксиолитического эффекта, однако сопряжено с угрозой развития зависимости и неблагоприятных побочных эффектов, связанных с сопутствующей соматической патологией. Более того, эпизодический прием транквилизаторов не дает ожидаемого эффекта и формирует убеждение в неизлечимости заболевания. Назначение антидепрессантов обеспечивает достижение стойкого положительного результата, как правило, без возникновения привыкания, выраженных побочных реакций, в связи с чем, представляется большинству авторов более перспективными. [1, 8]. В число препаратов первого ряда А.Б.Смулевичем определены антидепрессанты последних поколений (в свете теории патогенеза депрессий, постулирующей дисбаланс серотонин – и норадренергических систем мозга). К ним относятся такие группы препаратов, как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), обратимые ингибиторы моноаминооксидазы типа А (ОИМАО-А), селективные блокаторы обратного захвата норадреналина (СБОЗН), препараты двойного действия (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина - СИОЗСиН, норадренергические и специфические серотонинэргические антидепрессанты – НССА), селективные стимуляторы обратного захвата серотонина – ССОЗС. Вышеперечисленные группы препаратов, по мнению автора, в наибольшей степени соответствуют требованиям общемедицинской сети. В качестве препаратов второго ряда рассматриваются традици-

онные тимоаналептики – ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) и трициклические антидепрессанты (ТЦА). Представители данной группы препаратов (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин) у пациентов с выраженной соматической патологией должна применяться с большой осторожностью, особенно у лиц пожилого возраста ввиду высокой вероятности развития таких неблагоприятных последствий как делириозные состояния, расстройства внимания и памяти, иллюзорно - галлюцинаторными феноменами. При этом, необходимо помнить о том, что нейрoхимические мишени воздействия антидепрессантов обладают определенной инертностью, в связи с чем тимоаналептический эффект их развивается постепенно. Данное обстоятельство нельзя упускать из поля зрения и не прерывать терапию при отсутствии быстрого эффекта, а при его достижении постепенно снижать дозу препарата [19,17]. Выбор психотропных препаратов в клинике невротических расстройств, в том числе в общесоматической медицине, должен, по мнению ряда авторов, проводиться прежде всего на основе характера ведущего синдрома и этапа невротического состояния. Михайлов Б.В. полагает, что при остро возникающих состояниях, эмоционально насыщенных и мало связанных с личностью больного можно достичь гораздо больших терапевтических результатов, чем при вялотекущих, менее «аффективно заряженных» невротических расстройствах, при которых, по мнению автора, происходит так называемый «сплав» невротического с личностью больного [15]. При этом необходимо учитывать то обстоятельство, что вегетативно - гуморальное регулирование тревоги происходит независимо от первоначальной симпатико-адреналовой или вагоинсулярной направленности [5].

Так, М.Ю. Дробижев, в своем обзоре указывает на неоднозначность в аспекте клинического исследования использования СИОЗС, так как все эти препараты значительно отличаются по профилю побочных эффектов. Более того, особым интересом в последнее время стали пользоваться так называемые антидепрессанты двойного действия – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин, венлафаксин, милнаципран). Большинство зарубежных исследований посвящено сравнительной эффективности данных препаратов с представителями ТЦА. Так, исследования, проведенные *in vivo* и *in vitro* на мозге крыс, доказывают равноэффективное повышение

концентрации моноаминов в мозге при использовании кломипрамина (представителя ТЦА) и дулоксетина. В то время как милнаципран и венлафаксин даже при использовании в высоких дозах обеспечивают лишь очень умеренный прирост концентрации серотонина и норадреналина. При этом важно отметить, что у пожилых лиц при повторных депрессиях эффективность милнаципрана значительно снижается, более того, препарат более эффективен при легких формах депрессивных расстройств, в то время как антидепрессивная эффективность дулоксетина распространяется и на тяжелые формы депрессии. Что же касается профиля безопасности представителей СИОЗС, нам представляется наиболее актуальной проблема воздействия препаратов на сердечно - сосудистую систему, которой посвящен один из разделов публикации, так как именно пациенты кардиологического профиля составляют наиболее многочисленную группу пациентов большинства соматических стационаров. Так, дозозависимый эффект венлафаксина нередко сопровождается повышением АД, в то время как в исследованиях с милнаципраном в стандартных терапевтических дозах не было зафиксировано значительных гемодинамических эффектов. Минимальные же норадренергические свойства на периферическом уровне в пределах наиболее широкого диапазона терапевтических доз проявляет дулоксетин. Таким образом, представленные автором данные позволяют заключить, что все СИОЗС существенно отличаются по эффективности и переносимости, что непременно должно учитываться при их назначении в общетерапевтической практике [11, 15].

Одним из общих свойств, объединяющих антидепрессанты, является риск развития так называемого синдрома отмены после длительной терапии. Проявления данного синдрома описаны в литературе как дезориентация в пространстве и времени, головокружение, тошнота, учащение сердцебиения, парестезии, потливость, тремор, раздражительность, головная боль. Рядом исследователей был проведен сравнительный анализ частоты развития данного синдрома при приеме основных препаратов данного класса (флувоксамин, сертралин, пароксетин), в результате которого наибольшая вероятность развития данного симптомокомплекса была диагностирована для пароксетина [41, 40, 34]. Для профилактики синдрома отмены авторы рекомендуют в конце лечения постепенно уменьшать дозу препарата [38]. Характерным по-

бочным эффектом группы СИОЗС является развитие так называемого «серотонинового синдрома», связанного с лечением высокими дозами препаратов и проявляющегося раздражительностью, судорожными подергиваниями мышц, гиперрефлексией, профузным потоотделением, поносом, нарушением координации движений, лихорадкой [30].

Результаты обширных исследований, проведенных на животных, опубликованные зарубежными авторами, позволили предположить, что у антидепрессантов есть также и другие точки приложения помимо модификации моноаминергической трансмиссии, в частности влияние на нейрокининовые рецепторы субстанции P, рецепторы ГАМК и глутаматные рецепторы [36]. Так существуют данные, что при длительном введении блокаторов NK1- рецепторов происходит десенситизация пресинаптических 5 – HT 1a- ауторецепторов в дорзальном ядре шва, что вызывает выраженное повышение выделения серотонина в переднем мозге крыс [31]. Ряд зарубежных исследователей терапевтический эффект антидепрессантов у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами связывают также с усилением дофаминовой трансмиссии. Накопленный в зарубежной литературе объем данных по данной «дофаминовой» теории позволяет предположить, что общим свойством всех групп антидепрессантов является стимуляция DA – трансмиссии путем увеличения экспрессии D2- рецепторов и выделения дофамина в кортико- лимбических областях мозга [25, 32, 39, 45].

В последние годы в литературе стало появляться все больше данных о взаимосвязи нарушений циркадного ритма соматических пациентов с диагностируемыми у них тревожно - депрессивными расстройствами, что не могло не отразиться на подходах к их фармакокоррекции. В качестве основного нейробиологического субстрата десинхронизации циркадных ритмов некоторые авторы рассматривают мелатонин. В этой связи одним особую популярность в последнее время приобретают препараты, имитирующие эффекты мелатонина и обладающие антидепрессивными свойствами, такие как агомелатин. В исследованиях показано, что мелитор (агомела-

тин) способен избирательно увеличивать секрецию дофамина и норадреналина во фронтальной коре головного мозга крыс [42].

Практика фармакотерапии пограничных психосоматических расстройств в общесоматической сети на сегодняшний день далека от научно обоснованных рекомендаций [37]. Так, например, пациент может просто не осознавать, что он болен депрессией или страдает тревожно – фобическим расстройством. При этом он склонен рассматривать жалобы, свойственные ППР, в качестве проявлений какого-либо редкого и трудно диагностируемого заболевания [10]. По мнению Дэвида Фиша, именно соматические пациенты составляют группу наиболее трудно поддающихся лечению больных. Именно они, как правило, «с недоверием относятся к диагнозу, плохо поддаются на уговоры принимать лекарства, а согласившись, обнаруживают повышенную чувствительность к побочным эффектам». Метаанализ данных, проведенный Anderson I.M. , показал, что 30% пациентов прекратили прием ТЦА, тогда как СИОЗС принимают 27%. При этом количество отказов от препаратов только из-за побочных эффектов составило 20% для ТЦА и 15% для СИОЗС [27]. Соответственно, нельзя не отметить, что при таком подходе к терапии депрессий и тревожно-фобических расстройств, у пациента гораздо больше шансов получить отрицательный опыт от проводимой фармакотерапии. Таким образом, хорошая информированность врачей – интернистов о наиболее безопасных для применения у соматических пациентов психотропных препаратах, их нежелательных реакциях и способах дозирования имеет немаловажное значение в повышении комплайенса у пациентов психосоматического профиля. Тревножно - депрессивные расстройства с полным основанием могут рассматриваться как общемедицинская, а отнюдь не только психиатрическая проблема. Поэтому, безусловно оправданным представляется участие различных специалистов в диагностике, терапии пограничных психических расстройств и предупреждение их тяжелых, хронических, инвалидизирующих форм, с применением психотропной фармакотерапии [14].

Сведения об авторах статьи:

Зарипова Гузель Радмиловна - аспирант кафедры фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии.
e-mail: vgr1983@mail.ru

Гарипова Юлия Альбертовна - аспирант кафедры фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии.
Тел. 8(346)2730184, e-mail: juladoctor@mail.ru

Зарудий Феликс Срульевич - профессор, д.м.н, зав. курсом клинической фармакологии кафедры фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии. Тел. 8(347)2504845.

Юлдашев Владимир Лабирович - профессор, д.м.н., зав.кафедрой психиатрии и наркологии БГМУ, проректор БГМУ по воспитательной работе. e-mail: maric_100@rambler.ru. Тел. раб. 83472280234, 83472727004.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акжигитов Р.Г. Пограничные психические расстройства.// Медицинская газета.- 2001. - №37.- с.27-30
2. Александровский Ю.А. // Психические расстройства в общей медицинской практике и их лечение. М.:ГЭОТАР-МЕД, 2004. -240 С.
3. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы.- М, 1980.- 197 с.
4. Березанцев А.Ю. Теоретические и практические аспекты соматоформных расстройств и психосоматики (сообщение 1) // Российский психиатрический журнал. - 2001. - № 5. - С. 4–10
5. Березин Ф.Б., Безносюк Е.В., Соколова Е.Д. Психологические механизмы психосоматических заболеваний.// Российский медицинский журнал.- 1998.- №2. —с.14-16
6. Бройтигам В., Кристиан П., фон Рад М. Психосоматическая медицина.- М.: Гэотар Медицина, 1999. – 376 С.
7. Вейн А.М. Вегетативные расстройства.- М.: МИА, 1998.- 749 с.
8. Виничук С.М., Крылова Ю.В. Тревожные расстройства с нарушением адаптации и методы их терапии. // Международный неврологический журнал.- 2008.- 2 (18).- с.12-15
9. Гиндикин В.Я. Соматогенные и соматоформные психические расстройства: справочник.- К, 1997. -104 с.
10. Дробижев М.Ю. Низкая приверженность лечению антидепрессантами вне специализированной психиатрической сети (причины формирования и способы преодоления) // Психиатрия и психофармакотерапия.- 2006.- №5.-с. 9-10
11. Дробижев М.Ю. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Больше различий, чем сходства. // Психиатрия и психофармакотерапия. — М.: Media Medic, 2005. — Т. 7. — № 4.- с. 3-7
12. Завалина Т.В., Ю.В. Каракулова, А.А. Шутов. Концентрация серотонина в сыворотке крови при хронических болевых синдромах. // Здоровоохранение Башкортостана: научно-практический журнал. - 2004. - N 5. - С. 47-49
13. Коркина М.В., Лакосина Н.Д., Личко А.Е. Психиатрия: Учебник.- М.: Медицина, 1995.- С. 501-512
14. Краснов В.Н. Психиатрические расстройства в общей медицинской практике. // Русский медицинский журнал.- 2001.- т.9.- №25.- с. 1187
15. Михайлов Б.В., Сердюк А.И., Федосеев В.А. Психотерапия в общесоматической медицине: Клиническое руководство /Под ред. Б.В. Михайлова.- Харьков: Прапор, 2002.- 128 С.
16. Нэмэт А., Агостон Г. Эффективность пароксетина в терапии пациентов с тревожными расстройствами // Украинский медицинский часопис.- 2005.- №6.- с.30-34
17. Палий И.Г., Резниченко И.Г., Севак Н.М. Психосоматические расстройства в гастроэнтерологической практике: особенности клинического течения и медикаментозной терапии. // Медицина сегодня – 2007.- 6 (210).- с.5-7
18. Петрюк П.Т., Якущенко И.А., Психосоматические расстройства: вопросы дефиниции и классификации, Вестник Ассоциации психиатров Украины.- 2003.- №3-4.- с. 133-140.
19. Пограничная психическая патология в общей медицинской практике/ под ред. А.Б. Смулевича.- М.: Русский врач, 2000.- с. 78-105
20. Смирнов В.К. Пограничные состояния и малая психиатрия. Актуальность понятий. Материалы конференции. – 1988.- с. 5-6
21. Табачников С.И., Титиевский С.В. Психосоматические расстройства и постчернобыльский синдром //Doctor.- 2002.- №6.- с.14-16.
22. Тополянский В.Д., Струковская М.В. Психосоматические расстройства.- М.:Медицина, 1986.- 384 с.
23. Хитров Н.К., Салтыков А.Б. Болезни цивилизации и нозологический принцип медицины с позиции общей патологии. // Клиническая Медицина.- 2003.- №1.- с.5-11
24. Холмогорова А.Б., Гаранян Н.Г., Довженко Т.В. Концепция соматизации. История и современное состояние // Социальная и клиническая психиатрия.- 2000.- Т.10, №4.- с. 81-97.
25. Ainsworth K., Smith S.E., Zetterstrom T.S.C., Pei Q. Effect of antidepressant drugs on dopamine D1 and D2 receptor expression and dopamine release in the nucleus accumbens of the rat.// Psychopharmacology.- 1998.- vol.140.- p.470-477.
26. Alexander F. Psychosomatische Medizin.- Berlin – New York: De Gruyter, 1950. – 2 Aufl.
27. Anderson I.M., Tomenson B.M. Treatment discontinuation with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors compared with tricyclic antidepressant: a meta-analysis // BMJ 1995; 310: 1433-1438.

-
28. Eaton W.W., Dryman A. Panic and Phobia: Psychiatric Disorders in America. - New York: The Free Press, 1991. - p. 180-203.
 29. Fejeregylhazi L. Szorongó és panikbetegke kezelése, gondoza az általános orvosi gyakorlatban // Psychiat. Hung. - №10. - P.602.
 30. Gillman P.K., Hodgens S. Serotonin syndrome following SSRI mono-therapy.// Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. – 1998.- Vol.13.- p. 525-526.
 31. Guiard B.P. , Froger N., Hamon M., Gardier A.M. , Lanfumey L. Sustained pharmacological blockade of NK 1 substance P receptors causes functional desensitization of dorsal raphe 5-HT1A autoreceptors in mice.// J.Neurochem. – 2005.- vol.95.- p. 1713-1723
 32. Hauser R.A., Zesiewicz T.A. Sertraline –induced exacerbation of tics in Tourette’s syndrome.// Mov. Disord.- 1995.- vol.10.- P. 682-684
 33. James C. Частота ремиссий при терапии пароксетином у пациентов с тревожными расстройствами // Международный неврологический журнал.- 2006.- №6.- с.71-77.
 34. Judge R., Perry M.G., Quail D., Jacobson J. G., Discontinuation symptoms: Comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment.// Int. Clin. Psychopharmacol.- 2002.- vol. 17.- p. 217- 225
 35. Keller R. Somatization. Theories and Research // J.Nerv.Ment.Dis.- 1990.- vol.3.-P.150-178.
 36. Krystal J.H., Sanacora G., Blumberg H., Anand A., Charney D., Marek G., Epperson C.N., Goddard A., Mason G.F. Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatment.// Mol. Psychiatry.- 2002.- vol.7.- s.71-80.
 37. Kupfer D.J. , Frank E., Perel J.M., Cornes C., Mallinger A.G. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. Arch Gen Psychiatry.- 1992.- 49(10): 769 -73.
 38. Lane R.M., Withdrawal symptoms after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs).// J.Serotonin Res.- 1996.- vol.3.- P.75-83
 39. Nakayama K. Effect of paroxetine on serotonin and dopamine levels in the prefrontal cortex. // Naunyn – Schmiedeberg’s Arch. Pharmacol. – 2002.- vol. 365.- P. 102-105
 40. Olver J.S. , Burrows G.D., Norman T.R. Discontinuation syndromes with selective serotonin reuptake inhibitors. Are there clinically relevant differences ? // CNS Drugs.- 1999.- vol. 12.- P. 171-177.
 41. Price J.S., Waller P.C., Wood S.M., Mackey A.V. A comparison of the post-marketing safety of four selective serotonin re-uptake inhibitors including the investigation of symptoms occurring on withdrawal.// Br. J. Clin. Pharmacol. – 1996.- vol.42.- P. 757- 763.
 42. Richelson E.The clinical relevance of antidepressant interaction with neurotransmitter transporters and receptors.// Psychopharmacol. Bull. – 2002.- Vol.36.- P.133-150
 43. Rief W., Hiller W. Somatisierungstörung und Hypochondrie.- Goettingen- Bern-Toronto – Seattle: Hogrefe, Verlag für Psychologie, 1990.
 44. Selye H. The stress of life.- New York: McCraw – Hill Book Co., 1956.-P.123
 45. Takamori K., Yoshida S., Okiyama S. Repeated treatment with imipramine, fluvoxamine and tranylcypromine decreases the number of escape failures by activating dopaminergic systems in a rat learned helplessness test.// LifeSci.- 2001.- vol.69.- P.1919-1926.
-