

Инсулинокоматозная терапия: ушедший в прошлое неэффективный метод лечения психических расстройств или жертва предвзятого отношения?

А.Б. Шмуклер

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрен исторический аспект применения инсулинокоматозной терапии, подробно освещена дискуссия об эффективности и безопасности данного вида лечения, приведены аргументы его сторонников и противников. Специальное внимание уделено методологии выполненных в предшествующие годы исследований, проведен ее критический анализ. Представлены данные о применении инсулинокоматозной терапии и ее модификации (форсированной инсулинокоматозной терапии) в нашей стране. Рассмотрены нейробиологические механизмы антипсихотического действия инсулиновых шоков, в том числе механизмы их влияния на нейромедиаторную систему. В заключение сделан вывод о необходимости доказательных исследований, на основе которых можно будет прийти к аргументированному выводу об эффективности и безопасности данного вида лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, лечение психических расстройств, инсулинокоматозная терапия, нейромедиаторы, оксидантный стресс, доказательная медицина

КОНТАКТЫ: Шмуклер Александр Борисович, shmukler.a@serbsky.ru, ORCID: 0000-0002-7187-9361

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Шмуклер А.Б. Инсулинокоматозная терапия: ушедший в прошлое неэффективный метод лечения психических расстройств или жертва предвзятого отношения? // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 4. — С. 48–53. — DOI: 10.48612/psyph/mfvt-tbtt-bdb4

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Insulin Coma Therapy: A Bygone Ineffective Method of Treating Mental Disorders or a Victim of Prejudice?

A.B. Shmukler

V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

This article considers the historical background of insulin coma therapy, highlights in detail the discussion regarding the effectiveness and safety of this treatment method, as well as presenting arguments from both supporters and opponents of the approach. Special attention is given to the methodology of previous research on the topic, as well as a critical analysis of that research. Data on the use of insulin coma therapy and its modifications (accelerated insulin coma therapy) in our country are presented, along with an exploration of the neurobiological mechanisms behind the antipsychotic effects of insulin shock treatments, including their impact on the neurotransmitter system. In conclusion, the article emphasizes the need for further evidence-based research to draw a reasoned conclusion about the efficacy and safety of insulin coma therapy.

KEYWORDS: schizophrenia, treatment of mental disorders, insulin coma therapy, neurotransmitters, oxidative stress, evidence-based medicine

CONTACTS: Shmukler Alexander Borisovich, shmukler.a@serbsky.ru, ORCID: 0000-0002-7187-9361

CITATION: Shmukler A.B. Insulin coma therapy: a bygone ineffective method of treating mental disorders or a victim of prejudice? // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current therapy of Mental disorders]. — 2025. — No. 4. — Pp. 48–53. — DOI: 10.48612/psyph/mfvt-tbtt-bdb4 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: author declares no conflict of interest.

Появление во второй половине XX века лекарственных препаратов для лечения психических расстройств привело к революционным изменениям в психиатрии, позволив выпустить из психиатрических больниц большое количество считавшихся неизлечимыми пациентов. Блестящие поисковые работы французского хирурга, патофизиолога и фармаколога Н.М. Laborit, пытавшегося найти препарат с транквилизирующими свойствами для осуществления предоперационной премедикации, и дальнейшие фармакологические исследования Р. Charpentier [1] привели к созданию первого производного феноти-

азина — прометазина (пипольфена), а затем хлорпромазина, у которого было обнаружено психотропное действие, в дальнейшем подробно описанное J. Delay и Р. Deniker в больнице св. Анны в Париже [2]. Отметим, что психофармакотерапия сначала встретила сопротивление в среде психиатров, особенно со стороны сторонников «шоковых» методов лечения, с одной стороны, и поклонников психоанализа — с другой. Однако успехи лекарственной терапии фактически вытеснили все другие подходы в психиатрии, по крайней мере в отношении тяжелых психических расстройств и расстройств психотического спектра

(из «шоковых» методов сохранилась лишь электросудорожная терапия (ЭСТ)).

В настоящее время, спустя почти 3/4 века после появления хлорпромазина, в арсенале врачей-психиатров имеются десятки антипсихотиков, антидепрессантов, транквизаторов и стабилизаторов настроения, которые позволяют пациентам успешно функционировать в социальной среде вне стен психиатрических институтов. Однако значительная часть (примерно 1/3) пациентов, наблюдающихся в психиатрической службе как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, обнаруживают признаки интолерантности и резистентности к проводимой психофармакотерапии. Значительное число побочных эффектов и осложнений лекарственного лечения психических расстройств, в том числе потенциально опасных для жизни пациентов (метаболический синдром, диабет второго типа, токсическое действие на печень, гиперпролактинемия, удлинение интервала QT, снижение порога судорожной готовности, экстрапирамидная симптоматика, злокачественный нейролептический синдром и др.), а также приближение к «потолку» эффективности, когда новые лекарственные средства не обеспечивают качественно более высоких результатов купирования симптоматики, обуславливают необходимость поиска других подходов к лечению. В этой связи представляется целесообразным пересмотреть оценку методов терапии, применяемых ранее и имеющих перспективы использования на современном этапе, ввиду появившихся в настоящее время технологий, которые обеспечивают их безопасность. К таким методам можно отнести инсулинокоматозную терапию (ИКТ). Публикации на эту тему в последние годы стали появляться в англоязычной печати, причем оценка эффективности ИКТ иногда носит полярный характер [3, 4].

Инсулинокоматозная терапия была одним из первых методов лечения психических расстройств. В 1933 г. австрийский психиатр Manfred Sakel доложил на заседании Медицинского общества в Вене о результатах успешного лечения инсулином пациентов с шизофренией, начатого несколькими годами ранее [5], после чего ИКТ стали с успехом применять во многих странах Европы и Северной Америки.

Эффективность ИКТ подтверждалась рядом клинических наблюдений, размер выборки в которых достигал 100 и более случаев. В статье М. Sakel [5], обобщившей результаты лечения пациентов с недавно начавшейся шизофренией, сообщалось о 88%-ной эффективности ИКТ, причем 70 % случаев рассценивалось как полное выздоровление. В канадском исследовании 1938 г. отмечалась 65%-ная эффективность ИКТ по сравнению с 40%-ной эффективностью стандартного для того времени лечения [6]. Еще одно канадское исследование продемонстрировало эффект у 82 % пациентов, получавших ИКТ, по сравнению с 47 % пациентов, лечившихся в больнице до внедрения данного метода [7].

Однако подобные успехи регистрировались далеко не всеми авторами. В ряде работ не было выявлено различий в эффективности при применении ИКТ

и стандартной терапии [8, 9]. Подводя итог 10-летнему применению ИКТ, R.K. Freudenberg [10] отмечал трудности в оценке эффективности данного метода, включая проблемы выбора адекватного контроля и группы сравнения, различия в качестве и длительности улучшения и факт, что показанием для применения метода являются случаи более благоприятного течения болезни с возможностью улучшения и без лечения. Существенным аргументом против ИКТ был риск развития осложнений вплоть до летальных исходов, которые достигали, по данным некоторых авторов, 1 % [11]. Тем не менее, несмотря на замечание W. Mayer-Gross [12] о том, что применение ИКТ «все еще нуждается в обосновании», данный метод был широко распространен в западных странах в начале 1950-х годов.

В 1953 г. в престижном медицинском журнале *Lancet* вышла статья Н. Bourne с говорящим названием «Миф об инсулине» [13], которая положила начало атаки на ИКТ. Автор, «младший медицинский сотрудник» одной из больниц в Лондоне, поставил под сомнение распространенное на тот момент мнение, что ИКТ оказывает обрывающее действие на шизофренический процесс и превосходит эффект ЭСТ (для аргументации автор использовал статьи, вышедшие до начала психофармакологической эры). Учитывая, что в дальнейшем произошел отказ от ИКТ как метода лечения шизофрении, целесообразно обсудить аргументацию автора более детально.

В статье [13] проанализированы научные публикации, в которых рассмотрена эффективность ИКТ и которые автор подразделил на три категории: начальные этапы шизофрении, хронические состояния и отдельные случаи. Рассматривая первые эпизоды шизофрении, Н. Bourne, основываясь на эпидемиологических данных, предполагает, что, возможно, часть успешных результатов при применении ИКТ является не следствием лечения, а достигается благодаря спонтанной ремиссии у пациентов с шизофренией или связана с ее ошибочной диагностикой и выздоровлением при других психических заболеваниях. Кроме того, автор [13] высказывает мнение, что сравнение с результатами лечения, осуществляемого в «доинсулиновую эру», или с пациентами, получающими ЭСТ, а также остающимися без лечения, не является корректным, в том числе вследствие пристального внимания медицинского персонала, обусловленного особенностью проведения процедур ИКТ и, кроме того, отбором пациентов для данного вида лечения.

Еще одним аспектом, обсуждаемым в статье [13], является сравнение ИКТ с ЭСТ и другими шоковыми методами. Автор ссылается на одну из канадских работ, в которой было показано, что шоковые методы оказывают действие в большей степени в случае аффективных психозов, чем шизофрении, при которой эффект был связан скорее с применением «судорожной терапии», чем ИКТ.

Анализируя другие работы, в которых на большом клиническом материале ИКТ обнаруживает преимущества по сравнению с другими шоковыми методами и отсутствием лечения, автор [13] указывает на

несопоставимость выборок и другие недостатки, не позволяющие, с его точки зрения, сделать выводы в пользу ИКТ.

Н. Bourne обнаружил лишь небольшое число публикаций, в которых изучалось применение ИКТ у пациентов с «хронической шизофренией». После изучения данных работ автор [13] делает вывод об отсутствии эффекта ИКТ, в то время как применение ЭСТ позволяет «специфическим образом противостоять болезненному процессу». Более того, высказывается надежда на проведение дальнейших исследований, которые покажут, что пациенты с шизофренией могут получать лечение ЭСТ, как диабетик терапию инсулином.

В целом после знакомства с работой Н. Bourne складывается впечатление, что ИКТ может быть эффективной в отношении пациентов с рекуррентным течением психоза, в структуре которого существенное место занимают аффективные нарушения, хотя сам автор такого вывода не делает. Наоборот, подчеркивается отсутствие оснований считать ИКТ эффективным методом лечения (по крайней мере, не превосходящим ЭСТ), хотя система доказательств, которые приводит автор [13], достаточно тенденциозна, страдает умозрительными построениями и выборочностью аргументации с преобладанием критики методологии тех публикаций, в которых ИКТ показывает хорошие результаты, и отсутствием критического анализа недостатков исследований, в которых ИКТ не достигает успеха. Кроме того, работа опирается на англоязычную научную литературу при отсутствии значимых публикаций на немецком и французском языках.

Хотя дискуссия об эффективности ИКТ проводилась и до выхода статьи Н. Bourne, публикация в престижном медицинском журнале малоизвестного молодого специалиста стимулировала активное обсуждение данной проблемы. Из 14 ответов на статью Н. Bourne в девяти содержались возражения против его аргументов. Среди них был, например, такой крупный британский психиатр, как William Sargant [14], который обратил внимание на игнорирование Н. Bourne публикаций, в которых предоставлялись данные о сильных сторонах ИКТ. При этом он подчеркивал, что ИКТ не является универсальным средством терапии пациентов с шизофренией, однако, безусловно, эффективна при ряде состояний на начальных этапах болезненного процесса.

Против резких суждений, представленных в статье Н. Bourne, выступил крупнейший немецкий психиатр, видный представитель Гейдельбергской школы психиатрии, а дальнейшем один основоположников британской психиатрии Wilhelm Mayer-Gross. Он признал, что ИКТ дает повод для критики, однако отметил, что большинство клиницистов не считают возможным отказаться от данного метода, а некоторые даже вновь стали его приверженцами, поскольку он позволяет сократить продолжительность приступа и облегчить его проявления [15].

Сторонники мнения Н. Bourne описывали ИКТ как длительный и опасный метод лечения при его недостаточной эффективности. Остроту дискуссии подчеркивает тот факт, в некоторых больницах Британии

даже произошел раскол в профессиональном сообществе, когда одни специалисты публично отмежевались от мнения других.

Вторым этапом атаки на ИКТ стала статья Asken W. и соавт. [16], в которой обобщались результаты двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования эффективности ИКТ. Учитывая важность полученных результатов, следует подробно остановиться на его протоколе. В исследование вошли пациенты в возрасте 18–40 лет без анамнеза психотических расстройств, которые дебютировали не ранее чем за 1 год до обследования. Диагноз шизофрении выставляли два специалиста, которые не участвовали в предшествующем лечении пациентов в больнице и должны были прийти к общему выводу о его однозначности и требуемой длительности симптоматики (сомнительные случаи были исключены из рассмотрения). Выделяли параноидную, гебефреническую, кататоническую и шизоаффективную шизофрению. С учетом указанных строгих критериев отбора только около 50 % обследованных пациентов были включены в исследование.

После осуществления диагностики и отбора пациентов их рандомизировали либо в группу получающих ИКТ, либо в контрольную группу принимающих «снотворный агент» (с целью имитировать потерю сознания вследствие действия инсулина). Пациенты были распределены в основную и контрольную группы следующим образом, различающимся для пациентов с параноидной и гебефренической шизофренией, с одной стороны, и шизоаффективным психозом и кататонической шизофренией — с другой. Первого пациента с параноидной или гебефренической шизофренией распределяли в основную или контрольную группу путем подбрасывания монетки. Далее ему подбирали пару (пациента с одним из двух диагнозов и соответствующим полом). Дальнейший процесс происходил аналогичным образом: нечетных пациентов распределяли случайным образом, далее им подбирали пару. Пациенты с шизоаффективным психозом или кататонией первоначально получали курс ЭСТ. При отсутствии эффекта осуществлялся процесс рандомизации, аналогичный описанному выше.

Пациенты основной группы получали внутримышечные инъекции инсулина и принимали per os плацебо-микстуру, по вкусу и цвету не отличающуюся от раствора с действующим веществом. Пациенты контрольной группы получали инъекции плацебо (стерильная вода) и микстуру с барбитуратами. После завершения лечебных процедур каждого пациента обследовал врач, который не являлся лечащим и не был посвящен в то, какое лечение получал данный конкретный пациент. Через 6 месяцев, 1 год и далее ежегодно пациентов обследовали повторно те же специалисты, которые проводили первичное обследование. По трехбалльной системе оценивали наличие признаков болезни (выздоровление, «резидуальный дефект», больничное проживание) и социальное функционирование (независимый образ жизни, социальная зависимость, больничное пребывание). Под выздоровлением понимали полное отсутствие психических расстройств. «Резидуальный дефект»

определяли как отсутствие психотической симптоматики при сохранении уплощенного аффекта, снижения побуждений к деятельности и плохой концентрации. Функционирование пациента оценивали как независимый образ жизни в случаях, когда пациент работал, зарабатывая себе на жизнь и обеспечивал свои бытовые потребности. Под социально зависимым статусом понимали необходимость помощи родственников или социальных учреждений в уходе за собой и ведении домашнего хозяйства.

Представленные авторами [16] данные отражают результаты лечения 25 пар пациентов (13 пар мужчин и 12 пар женщин) в полугодовом катамнезе, из которых у 18 пар была диагностирована параноидная шизофрения, у 6 пар — гебефреническая шизофрения и у одной — шизоаффективный психоз. Из 11 пар группы шизоаффективного психоза все обнаруживали депрессивную симптоматику с персекуторным бредом и бредом воздействия нелепого содержания, характерные для шизофрении нарушения мышления. Однако только одна пара была включена в анализ, поскольку часть пациентов выздоровела после проведения ЭСТ, часть отказалась от продолжения лечения и была выписана, а часть не была стандартизована по полу и, таким образом, была исключена из анализа. Подводя итог, авторы [16] указывают на различия в эффективности лечения основной и контрольной групп в 6-месячном катамнезе. Отмечая небольшой размер выборки как ограничение исследования, они, однако, считают, что это компенсируется тщательным отбором и рандомизацией групп.

Отметим, что проведенное Askner B. и соавт. [16] рандомизированное исследование является серьезным шагом вперед на пути к медицине, основанной на доказательствах, но с точки зрения современных подходов к уровню доказательности не позволяет подтвердить выводы, которые делают авторы.

Опубликованное годом ранее рандомизированное исследование R.H. Boardman и соавт. [17], в котором сравнивали лечение ИКТ и недавно появившимся хлорпромазином, продемонстрировало некоторое преимущество последнего. Несмотря на то что выявленное преимущество не достигало статистической значимости, авторы рекомендовали использование хлорпромазина как терапии первого выбора, предложив применять ИКТ в случаях его неэффективности. Такая рекомендация объяснялась большей опасностью ИКТ, неприятными ощущениями для пациента и значительной нагрузкой на персонал.

За указанными публикациями последовала оживленная дискуссия, фактически разделившая психиатров на два лагеря: сторонников ИКТ и сторонников терапии нейролептиками. Подчеркивалось, что нейролептики более удобны в применении, не требуют создания специальных инсулиновых палат, в которых персонал должен наблюдать за состоянием пациентов, и не создают непосредственную угрозу жизни из-за нахождения пациента в состоянии комы. Требования, предъявляемые к ИКТ как к лечению, обрывающему течение шизофренического процесса, безусловно, были завышены по сравнению с другими видами терапии (в том

числе психофармакотерапией), для которых при регистрации в регуляторных органах достаточно продемонстрировать купирование или уменьшение выраженности психопатологической симптоматики по сравнению с плацебо. Инсулинокоматозную терапию сравнивали с активным лечением, демонстрируя, как минимум, не меньший эффект даже без учета «целевой» группы пациентов (недавно дебютировавший психоз шизоаффективной структуры), для которой собственно и была показана ИКТ, но количество пролеченных пациентов не давало возможность делать обоснованные выводы об эффективности ИКТ. Однако триумфальное шествие психофармакотерапии, которая также не являлась «специфичным лечением», но оказалась проще в использовании и менее опасной в плане непосредственной угрозы жизни в момент применения, остановило практическое использование ИКТ, не доказав и не опровергнув ее преимущества [3, 18]. Значительный вклад в прекращение использования ИКТ внесли заявления о ее негуманности, иногда доходившие до сравнения с психирургией. В результате ИКТ не применяется в зарубежной психиатрии в течение нескольких десятилетий.

В нашей стране ИКТ начали применять еще в 1930-х годах [19], она активно применялась в последующем [20–22], получив дополнительный импульс развития в 1980-е годы [23], однако в течение последних лет практически не используется, за исключением отдельных психиатрических клиник [24]. Отметим, что более 40 лет назад был разработан метод форсированной инсулинокоматозной терапии (ФИКТ), который повысил эффективность и безопасность ИКТ, значительно сократив время ее проведения [23, 25–27]. Авторы указывали, что данный метод обладает глобальным воздействием на патологический процесс, позволяющим достигать более глубокие и стойкие ремиссии, в том числе в случаях, когда лечение антипсихотиками оказывается недостаточно эффективным. Сокращение времени терапии в этих случаях достигалось за счет уменьшения срока определения минимальной коматозной дозы благодаря внутривенному капельному введению инсулина. Метод использовали как в изолированном варианте, так и в комбинации с психофармакотерапией [28], причем в последнем случае было продемонстрировано достижение эффекта у пациентов с параноидной шизофренией, в том числе в случаях с резистентностью к проводимому лекарственному лечению [29].

Кроме клинического улучшения показано, что при ФИКТ у пациентов с шизофренией (особенно в случаях с приступообразно-прогредиентным течением и аффективно-бредовой структурой приступов) происходит улучшение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты [30]. Имеются данные, что после проведения ФИКТ восстанавливается общая гемолитическая активность системы комплимента, нарушенного у пациентов с шизофренией [31].

Клиническая практика указывает на тесную связь инсулинозависимых метаболических нарушений и шизофрении [32, 33]. Имеются данные о влиянии

инсулина на нейромедиаторную (глутаматергическую, дофаминергическую, серотонинергическую, ГАМК-ергическую) активность центральной нервной системы, играющую ключевую роль в патогенезе многих психических заболеваний [34]. Наиболее убедительные результаты касаются связи инсулинорезистентности с NMDA и дофаминовой дисрегуляцией. При этом, если последнюю более полувека рассматривают в качестве ведущего механизма развития шизофрении [35, 36], то в последние годы накапливается все больше доказательств роли нарушений функционирования глутаматной системы (в том числе связанных с аутоиммунными механизмами) в развитии расстройств психотического спектра и аффективных расстройств [37–42]. Авторы метаанализа [34] выдвигают гипотезу о возможных различиях при проведении терапии пациентов (особенно терапевтически наивных с впервые возникшими психотическими состояниями), имеющих инсулинорезистентность и без таковой. В целом, однако, несмотря на результаты современных исследований, нейробиологические механизмы дей-

ствия ИКТ остаются не вполне понятными и требуют дальнейшего изучения.

В заключение отметим, что, к сожалению, психофармакотерапия, несмотря на ее неоценимый вклад в лечение психических расстройств, не стала той панацеей, на которую рассчитывали на заре ее становления. Требуется развивать инновационные подходы, а в части случаев, возможно, обратить новый взгляд на уже известные терапевтические стратегии, придав им импульс развития с учетом современных медицинских технологий. К таким лечебным методам, безусловно, относится ИКТ, эмпирическая эффективность которой подтверждена многочисленными клиническими наблюдениями, а исследования, претендующие на роль доказательных, не позволяют принять утверждения в обратном. Таким образом, на повестке дня стоит вопрос о проведении клинических исследований ИКТ, основанных на современных принципах доказательной медицины, которые могли бы поставить точку в дискуссии о ее безопасности и эффективности при лечении пациентов с психическими расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Seeman M.V. History of the dopamine hypothesis of antipsychotic action // *World J Psychiatry*. – 2021. – Vol. 11 (7). – Pp. 355–364. – <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i7.355>
- Delay J., Deniker P., Harl J.M. [Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (RP4560)] // *Ann Med Psychol (Paris)*. – 1952. – Vol. 110. – Pp. 112–117.
- Doroshov D.B. Performing a cure for schizophrenia: insulin coma therapy on the wards // *J History of Medicine*. – 2007. – Vol. 62. – Pp. 213–243. – <https://doi.org/10.1093/jhmas/jnl044>
- Freudenthal R. Moncrieff J. "A Landmark in psychiatric progress"? The role of evidence in the rise and fall of insulin coma therapy // *History of Psychiatry*. – 2022. – Vol. 33 (1). – Pp. 65–78. – <https://doi.org/10.1177/0957154X211062538>.
- Sakel M. The origin and nature of the hypoglycemic therapy of the psychoses // *Bulletin of the New York Academy of Medicine*. – 1937. – Vol. 13 (3). – Pp. 97–109.
- Easton N.L. The insulin shock treatment of schizophrenia // *Can Med Ass J*. – 1938. – Vol. 39 (3). – Pp. 229–236.
- Johnson E. Insulin shock treatment in schizophrenia // *Can Med Ass J*. – 1939. – Vol. 41 (1). – Pp. 64–66.
- Libertson W. A critical analysis of insulin therapy at Rochester State // *Hospital. Psychiatric Quarterly*. – 1941. – Vol. 15 (4). – Pp. 635–647.
- Teitelbaum H.A. The treatment of psychiatric disorders due to combat by means of a group therapy program and insulin in sub-shock doses // *Journal of Nervous and Mental Disease*. – 1946. – Vol. 104. – Pp. 123–143. – <https://doi.org/10.1097/00005053-194608000-00001>
- Freudenberg R.K. Ten years' experience of insulin therapy in schizophrenia // *Journal of Mental Science*. – 1947. – Vol. 93 (390). – Pp. 9–30.
- Henderson D., Gillespie R. A Text-book of Psychiatry. – 7th eds. – London: Oxford University Press, 1950.
- Mayer-Gross W. Insulin coma therapy of schizophrenia; some critical remarks on Dr Sakel's report // *Journal of Mental Science*. – 1951. – Vol. 97 (406). – Pp. 132–135.
- Bourne H. The insulin myth // *Lancet*. – 1953. – Vol. 265 (6798). – Pp. 964–968.
- Sargant W. The insulin myth [Letter] // *Lancet*. – 1953. – Vol. 265 (6798). – P. 1151.
- Mayer-Gross W. Letter in response to Bourne // *Lancet*. – 1953. – Vol. 265 (6798). – P. 1153.
- Ackner B., Harris A., Oldham A.J. Insulin treatment of schizophrenia; a controlled study // *Lancet*. – 1957. – Vol. 272 (6969). – Pp. 607–611.
- Boardman R.H., Lomas J. Markowe. Insulin and chlorpromazine in schizophrenia; a comparative study in previously untreated cases // *Lancet*. – 1956. – Vol. 271 (6941). – Pp. 487–491.
- Grammer J.I. Insulin coma therapy for schizophrenia // *J Royal Soc Med*. – 2000. – Vol. 93. – Pp. 332–333.
- Кронфельд А.С., Серейский М.Я. Общие итоги результатов лечения инсулином // *Труды института им. П.Б. Ганнушкина*. – Вып. 2: Инсулинотерапия шизофрении. – М., 1938. – С. 121–154.
- Seeman M.V. History of the dopamine hypothesis of antipsychotic action // *World J Psychiatry*. – 2021. – Vol. 11 (7). – Pp. 355–364. – <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i7.355>
- Delay J., Deniker P., Harl J.M. [Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (RP4560)] // *Ann Med Psychol (Paris)*. – 1952. – Vol. 110. – Pp. 112–117.
- Doroshov D.B. Performing a cure for schizophrenia: insulin coma therapy on the wards // *J History of Medicine*. – 2007. – Vol. 62. – Pp. 213–243. – <https://doi.org/10.1093/jhmas/jnl044>
- Freudenthal R. Moncrieff J. "A Landmark in psychiatric progress"? The role of evidence in the rise and fall of insulin coma therapy // *History of Psychiatry*. – 2022. – Vol. 33 (1). – Pp. 65–78. – <https://doi.org/10.1177/0957154X211062538>.
- Sakel M. The origin and nature of the hypoglycemic therapy of the psychoses // *Bulletin of the New York Academy of Medicine*. – 1937. – Vol. 13 (3). – Pp. 97–109.
- Easton N.L. The insulin shock treatment of schizophrenia // *Can Med Ass J*. – 1938. – Vol. 39 (3). – Pp. 229–236.
- Johnson E. Insulin shock treatment in schizophrenia // *Can Med Ass J*. – 1939. – Vol. 41 (1). – Pp. 64–66.
- Libertson W. A critical analysis of insulin therapy at Rochester State // *Hospital. Psychiatric Quarterly*. – 1941. – Vol. 15 (4). – Pp. 635–647.
- Teitelbaum H.A. The treatment of psychiatric disorders due to combat by means of a group therapy program and insulin in sub-shock doses // *Journal of Nervous and Mental Disease*. – 1946. – Vol. 104. – Pp. 123–143. – <https://doi.org/10.1097/00005053-194608000-00001>
- Freudenberg R.K. Ten years' experience of insulin therapy in schizophrenia // *Journal of Mental Science*. – 1947. – Vol. 93 (390). – Pp. 9–30.
- Henderson D., Gillespie R. A Text-book of Psychiatry. – 7th eds. – London: Oxford University Press, 1950.
- Mayer-Gross W. Insulin coma therapy of schizophrenia; some critical remarks on Dr Sakel's report // *Journal of Mental Science*. – 1951. – Vol. 97 (406). – Pp. 132–135.
- Bourne H. The insulin myth // *Lancet*. – 1953. – Vol. 265 (6798). – Pp. 964–968.
- Sargant W. The insulin myth [Letter] // *Lancet*. – 1953. – Vol. 265 (6798). – P. 1151.
- Mayer-Gross W. Letter in response to Bourne // *Lancet*. – 1953. – Vol. 265 (6798). – P. 1153.
- Ackner B., Harris A., Oldham A.J. Insulin treatment of schizophrenia; a controlled study // *Lancet*. – 1957. – Vol. 272 (6969). – Pp. 607–611.
- Boardman R.H., Lomas J. Markowe. Insulin and chlorpromazine in schizophrenia; a comparative study in previously untreated cases // *Lancet*. – 1956. – Vol. 271 (6941). – Pp. 487–491.
- Grammer J.I. Insulin coma therapy for schizophrenia // *J Royal Soc Med*. – 2000. – Vol. 93. – Pp. 332–333.
- Kronfel'd A.S., Serejskij M.Ja. Obshhie itogi rezul'tatov lechenija insulinom // *Trudy instituta im. P.B. Gannushkina*. – Vyp. 2: Insulinoterapija shizofrenii. – M., 1938. – S. 121–154.

20. Курапова Г.М., Лечение инсулином в сочетании с удлинением сна больных, страдающих шизофренией с затяжным течением. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1960. – 18 с.
21. Личко А.Е. Инсулиновые комы. Клиника, механизмы развития. Инсулиношокое лечение психозов. – М.; Л., 1962. – 260 с.
22. Личко А.Е. Новое в инсулиношочковом лечении психозов. – Л., 1970. – 118 с.
23. Авруцкий Г.Я., Недува А.А., Хритинин Д.Ф. Форсированный способ инсулинокоматозной терапии (методика, особенности действия) // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 1984. – Т. 84 [9]. – С. 1386–1389.
24. Былева Е.А., Солдаткин В.А. Пришла ли пора признать инсулиношочковую терапию шизофрении анахронизмом и полностью от нее отказаться? // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 1. – С. 43–52. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.78.21.005>
25. Авруцкий Г.Я., Недува А.А., Рудик В.А., Никифоров И.А. Форсированный метод инсулинокоматозной терапии психически больных: Метод. рекомендации. – М., 1986. – 14 с.
26. Рудик В.А. Метод форсированной инсулинокоматозной терапии больных шизофренией. Автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М., 1986. – 17 с.
27. Недува А.А. А.А. Дорохов В.В., Сулухия С.В. Форсированная инсулинокоматозная терапия и ее эффективность // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1991. – Т. 91 [11]. – С. 75–77.
28. Скатын А.Л. Комплексная форсированная инсулинокоматозная и психофармакотерапия больных параноидной шизофренией. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1989. – 21 с.
29. Ступина О.П. Применение форсированной инсулинокоматозной терапии у больных параноидной шизофренией: клинико-динамические и реабилитационные аспекты. Дис. ... канд. мед. наук. – Чита, 2005. – 174 с.
30. Злова Т.И. Прогностическая роль нарушений перекисного окисления липидов у больных параноидной шизофренией при инсулинокоматозной терапии. Дис. ... канд. мед. наук. – Чита, 1999. – 150 с.
31. Дубинин О.П. Состояние систем гомеостаза и комплемента у больных параноидной шизофренией при инсулинокоматозной терапии. Дис. ... канд. мед. наук. – Чита, 2003. – 140 с.
32. Kohen D. Diabetes mellitus and schizophrenia: historical perspective // Br J Psychiatry. – 2004. – Vol. 47 (Suppl.). – Pp. S64–S66.
33. Yang W., Zheng L., Zheng B., Zeng S., Li J., Liang B. et al. A meta-analysis of abnormal glucose metabolism in first-episode drug-naïve schizophrenia // Psychiatr Danubina. – 2020. – Vol. 32. – Pp. 46–54.
34. Bartolomeis de A., De Simone G., Beguinot F., Billeci M., Fornaro M. Insulin effects on core neurotransmitter pathways involved in schizophrenia neurobiology: a meta-analysis of preclinical studies. Implications for the treatment // Molecular Psychiatry. – 2023. – Vol. 28. – Pp. 2811–2825. – <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02065-4>
35. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении: руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон: Francis & Taylor, 2004. – 168 с.
36. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110 [6]. – С. 4–11.
37. Aruna K., Pal S., Khanna A., Bhattacharyya S. Postsynaptic density proteins and their role in the trafficking of group I metabotropic glutamate receptors // J Membr Biol. – 2024. – Vol. 257 [5–6]. – Pp. 257–268. – <https://doi.org/10.1007/s00232-024-00326-z>
38. Dalmau J., Tuzun E., Wu H., Masjuan J. et al. Paraneoplastic antiN-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma // Ann Neurol. – 2007. – No. 1. – Pp. 25–36.
39. Dalmau J., Armangue T., Planaguma J., Radosevic M. et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models // Lancet Neurol. – 2019. – No. 11. – Pp. 1045–1057.
40. Малин Д.И., Павлов К.А., Павлова О.В., Окишева А.И., Гурина О.И., Шмуклер А.Б. Динамика клинико-лабораторных показателей при проведении плазмафереза у больной шизофренией, осложненной анти-NMDA-рецепторным энцефалитом, протекавшим с синдромом фебрильной кататонии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2024. – Т. 24 [1]. – С. 68–77.
41. Сальникова Л.И., Кирьянова Е.М. Клиническая значимость аутоантител к NMDAR в сыворотке по сравнению с ликвором // Социальная и клиническая психиатрия. – 2023. – Т. 23 [2]. – С. 91–99.
42. Спектор В.А. Роль антител к NMDA-рецепторам в развитии аффективных расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. – 2023. – Т. 23 [2]. – С. 82–90.
20. Kurapova G.M., Lechenie insulinom v sochetanii s udlinennym snom bol'nyh, stradajushhih shizofreniej s zatjazhnyim techeniem. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – M., 1960. – 18 s.
21. Lichko A.E. Insulinovye komy. Klinika, mehanizmy razvitiya. Insulinoshokovoe lechenie psihozov. – M.; L., 1962. – 260 s.
22. Lichko A.E. Novoe v insulinoshokovom lechenii psihozov. – L., 1970. – 118 s.
23. Avruckij G.Ja., Neduva A.A., Hritinin D.F. Forsirovannyj sposob insulinokomatoznoj terapii (metodika, osobennosti dejstvija) // Zhurnal nevropatologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 1984. – T. 84 [9]. – S. 1386–1389.
24. Byleva E.A., Soldatkin V.A. Prishla li pora priznat' insulinoshokovuju terapiju shizofrenii anahronizmom i polnost'ju ot nee otkazat'sja? // Sovremennaa Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv. – 2023. – № 1. – S. 43–52. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.78.21.005>
25. Avruckij G.Ja., Neduva A.A., Rudik V.A., Nikiforov I.A. Forsirovannyj metod insulinokomatoznoj terapii psihicheski bol'nyh: Metod. rekomendacii. – M., 1986. – 14 s.
26. Rudik V.A. Metod forsirovannoj insulinokomatoznoj terapii bol'nyh shizofreniej. Avtoref. ... dis. kand. med. nauk. – M., 1986. – 17 s.
27. Neduva A.A. A.A. Dorohov V.V., Suluhija S.V. Forsirovannaja insulinokomatoznaja terapija i ee jeffektivnost' // Zhurnal nevropatologii i psihiatrii. – 1991. – T. 91 [11]. – S. 75–77.
28. Skatin A.L. Kompleksnaja forsirovannaja insulinokomatoznaja i psihofarmkoterapija bol'nyh paranojdnoj shizofreniej. Avtoreferat dis. ... kand. med. nauk. – L., 1989. – 21 s.
29. Stupina O.P. Primenenie forsirovannoj insulinokomatoznoj terapii u bol'nyh paranojdnoj shizofreniej: kliniko-dinamicheskie i reabilitacionnye aspekty. Dis. ... kand. med. nauk. – Chita, 2005. – 174 s.
30. Zlova T.I. Prognosticheskaja rol' narushenij perekisnogo oksigenija lipidov u bol'nyh paranojdnoj shizofreniej pri insulinokomatoznoj terapii. Dis. ... kand. med. nauk. – Chita, 1999. – 150 s.
31. Dubinin O.P. Sostojanie sistem gomeostaza i komplementa u bol'nyh paranojdnoj shizofreniej pri insulinokomatoznoj terapii. Dis. ... kand. med. nauk. – Chita, 2003. – 140 s.
32. Kohen D. Diabetes mellitus and schizophrenia: historical perspective // Br J Psychiatry. – 2004. – Vol. 47 (Suppl.). – Pp. S64–S66.
33. Yang W., Zheng L., Zheng B., Zeng S., Li J., Liang B. et al. A meta-analysis of abnormal glucose metabolism in first-episode drug-naïve schizophrenia // Psychiatr Danubina. – 2020. – Vol. 32. – Pp. 46–54.
34. Bartolomeis de A., De Simone G., Beguinot F., Billeci M., Fornaro M. Insulin effects on core neurotransmitter pathways involved in schizophrenia neurobiology: a meta-analysis of preclinical studies. Implications for the treatment // Molecular Psychiatry. – 2023. – Vol. 28. – Pp. 2811–2825. – <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02065-4>
35. Karlson A., Lekrub'e I. Dofaminovaja teorija patogeneza shizofrenii: rukovodstvo dlja vrachej / pod red. S.N. Mosolova. – London: Francis & Taylor, 2004. – 168 s.
36. Mosolov S.N. Nekotorye aktual'nye teoreticheskie problemy diagnostiki, klassifikacii, nejrobiologii i terapii shizofrenii: sravnenie zarubezhnogo i otechestvennogo podhoda // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2010. – T. 110 [6]. – S. 4–11.
37. Aruna K., Pal S., Khanna A., Bhattacharyya S. Postsynaptic density proteins and their role in the trafficking of group I metabotropic glutamate receptors // J Membr Biol. – 2024. – Vol. 257 [5–6]. – Pp. 257–268. – <https://doi.org/10.1007/s00232-024-00326-z>
38. Dalmau J., Tuzun E., Wu H., Masjuan J. et al. Paraneoplastic antiN-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma // Ann Neurol. – 2007. – No. 1. – Pp. 25–36.
39. Dalmau J., Armangue T., Planaguma J., Radosevic M. et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models // Lancet Neurol. – 2019. – No. 11. – Pp. 1045–1057.
40. Malin D.I., Pavlov K.A., Pavlova O.V., Okisheva A.I., Gurina O.I., Shmukler A.B. Dinamika kliniko-laboratornyh pokazatelej pri provedenii plazmaferesa u bol'noj shizofreniej, oslozhennoj anti-NMDA-receptornym jencefalitom, protekavshim s sindromom febril'noj katatonii // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2024. – T. 24 [1]. – S. 68–77.
41. Sal'nikova L.I., Kir'janova E.M. Klinicheskaja znachimost' autoantitel k NMDAR v syvorotke po sravneniju s likvorom // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2023. – T. 23 [2]. – S. 91–99.
42. Spektor V.A. Rol' antitel k NMDA-receptoram v razvitii affektivnyh rasstrojstv // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2023. – T. 23 [2]. – S. 82–90.